

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Neurodegenerativní onemocnění se zaměřením na Parkinsonovu chorobu  
Bakalářská práce

2020

Petra Dostálová

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

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Petra Dostálová**  
Osobní číslo: **C17151**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Neurodegenerativní onemocnění se zaměřením na Parkinsonovu chorobu**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Zásady pro vypracování

1. Seznamte se s literárními údaji o neurodegenerativních onemocnění u člověka. Zaměřte se na patofyziologii a klasifikaci.
2. Prostudujte literární údaje o Parkinsonově chorobě – vznik onemocnění, průběh onemocnění, léčbu. Jaké jsou aktuální výzkumy v této problematice?
3. Informace přehledně zpracujte, použijte obrázky, schémata a grafy a ze získaných literárních údajů vyvoďte závěry o využití současného výzkumu v praxi.

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

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Martina Špryncová**  
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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 4. 6. 2020

.....

Petra Dostálová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Martině Špryncové za odborné vedení, trpělivost a za cenné a užitečné rady při tvorbě této práce.

## **ANOTACE**

Tématem bakalářské práce jsou neurodegenerativní onemocnění se zaměřením na Parkinsonovu chorobu. V první části je popsána patofyziologie neurodegenerativních onemocnění, jejich klasifikace a následný stručný popis vybraných nemocí. Ve druhé části je představena Parkinsonova choroba, u které je objasněn její vznik a hlavní příznaky. Dále jsou zde uvedeny různé možnosti léčby jak chirurgické, tak i farmakologické a nefarmakologické.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Parkinsonova choroba, L-DOPA, hluboká stimulace mozku, neurodegenerativní onemocnění

## **TITLE**

Neurodegenerative diseases with a focus on Parkinson's disease

## **ANNOTATION**

The topic of the bachelor thesis are neurodegenerative diseases with a focus on Parkinson's disease. The first part describes the pathophysiology of neurodegenerative diseases, their classification and subsequent brief description of selected diseases. The second part represents Parkinson's disease, where are origin and main symptoms clarified. Furthermore there are described various treatment options, both surgical, pharmacological and non-pharmacological.

## **KEYWORDS**

Parkinson's disease, L-DOPA, deep brain stimulation, neurodegenerative diseases

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>10</b>
<b>1. NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ</b> .....	<b>11</b>
1.1. Neuron .....	11
1.2. Patofyziologie.....	12
1.3. Klasifikace neurodegenerativních onemocnění.....	12
1.3.1. Alzheimerova choroba .....	14
1.3.2. Frontotemporální lobární degenerace .....	15
1.3.3. Synukleinopatie.....	17
1.3.4. Onemocnění s opakováním tripletů .....	18
1.3.5. Prionová onemocnění.....	20
1.3.6. Onemocnění motorického neuronu .....	22
1.3.7. Ostatní neurodegenerativní onemocnění.....	24
<b>2. PARKINSONOVA CHOROBA</b> .....	<b>27</b>
2.1. Vznik onemocnění.....	27
2.2. Průběh onemocnění .....	30
2.2.1. Časné stádium .....	30
2.2.2. Stádium rozvinuté nemoci.....	31
2.2.3. Pozdní stádium .....	31
2.3. Příznaky .....	31
2.3.1. Tremor.....	31
2.3.2. Rigidita.....	33
2.3.3. Bradykineze, akineze a hypokineze .....	33
2.3.4. Jiné příznaky .....	34
2.4. Diagnostika.....	35
2.5. Léčba .....	37
2.5.1. Chirurgická léčba .....	37
2.5.2. Farmakologická léčba .....	39
2.5.3. Nefarmakologická léčba.....	40
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>42</b>
<b>POUŽITÁ LITERATURA</b> .....	<b>43</b>

## **SEZNAM ILUSTRACÍ**

Obrázek 1 – Popis neuronu .....	11
Obrázek 2 – Rodokmen s autozomálně dominantně děděným znakem .....	19
Obrázek 3 – Schematické znázornění vývoje příznaků motorických neuronů u pacientů s klasickým typem ALS .....	23
Obrázek 4 – Syntéza a degradace dopaminu .....	27
Obrázek 5 – Časový vývoj poklesu tvorby dopaminu a jeho vztah k projevům nemoci .....	29
Obrázek 6 – Třes u Parkinsonovy nemoci .....	32
Obrázek 7 – Hluboká stimulace mozku .....	38

## **SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1 – Klasifikace NDO a vybrané nemoci .....	13
--	----



## SEZNAM ZKRATEK

AAV	Adeno-asociovaný virus
ACh	Alzheimerova choroba
ALS	Amyotrofická laterální skleróza
BSE	Bovinní spongiformní encefalopatie
BvFTD	Behaviorální varianta frontotemporální demence
CAG	Trinukleotid cytosin-adenin-guanin
CJD	Creutzfeldtova-Jakobova choroba
DLB	Demence s Lewyho tělísky
FDA	Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv)
FTD	Frontotemporální demence
FTLD	Frontotemporální lobární degenerace
GAA	Trinukleotid guanin-adenin-adenin
HCh	Huntingtonova choroba
L-DOPA	Levodopa
LPA	Logopenická varianta PPA
LRRK2	Leucine-rich repeat kinase 2
MCI	Mírné kognitivní poškození
NDO	Neurodegenerativní onemocnění
PCh	Parkinsonova choroba
PChD	Parkinsonova choroba s demencí
PNFA	Nefluentní/agramatická varianta PPA
PPA	Primární progresivní afázie
PRNP	Gen prionového proteinu
PrP <sup>C</sup>	Prionový protein
PrP <sup>Sc</sup>	Neobvyklá forma prionového proteinu
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
ROS	Volné kyslíkové radikály
SD	Sémantická varianta PPA
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Sjednocená stupnice hodnocení Parkinsonovy choroby)

## ÚVOD

Neurodegenerativní onemocnění jsou stavy, při kterých dochází k postupným ztrátám specifických skupin neuronů. Podstatou je ukládání specifického proteinu, který je typický pro dané onemocnění, do mozkové tkáně v kombinaci s obecnými mechanismy apoptózy. Uplatňují se čtyři hlavní patogenetické mechanismy: apoptóza, produkce volných kyslíkových radikálů, genetické pozadí a abnormální patologické proteinové agregáty. [1]

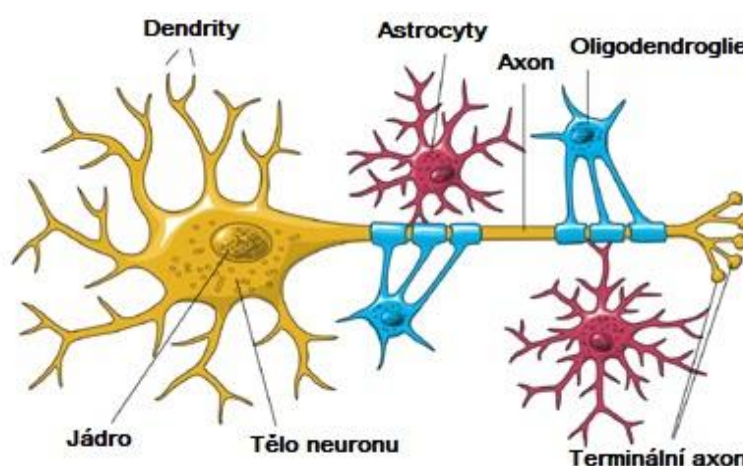
Neurodegenerativní onemocnění lze podle patofyziologického podkladu rozdělit do 7 skupin. V názvech jednotlivých skupin chorob se uplatňují nejvýznamnější patofyziologické děje, nebo změněný klíčový protein. Neurodegenerace se tedy dělí na Alzheimerovu chorobu, frontotemporální lobární degenerace, synukleinopatie, onemocnění s opakováním tripletů, prionová onemocnění, onemocnění motorického neuronu a na ostatní neurodegenerativní onemocnění. Mezi nejvýznamnějšího zástupce synukleinopatií patří Parkinsonova choroba, na kterou je zaměřena tato práce.

Parkinsonovu chorobu poprvé popsal lékař James Parkinson (1755 – 1824) v roce 1817. Typické příznaky jako je třes, svalová ztuhlost, zpomalenost chůze a poruchy stoje se začínají nejčastěji objevovat mezi 50. a 60. rokem. Někdy se ale můžeme setkat i s onemocněním okolo 40. roku života. Tato nemoc postihuje více než 1 % osob starších 60 let. U diagnózy často dochází k omylům hlavně v počáteční fázi onemocnění, kdy ještě nejsou viditelné výrazné příznaky. Také se můžeme setkat s falešnou diagnózou, kdy dochází k záměně s jinou nemocí. Rozdíl ve výskytu nemoci mezi pohlavím je nepatrný. [2] Parkinsonovu chorobu se zatím nepodařilo vyléčit. V současné době lze pouze utlumit symptomy, které mají negativní dopad jak na nemocného, tak na jeho okolí.

# 1. NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ

## 1.1. Neuron

Neuron je základní funkční a anatomickou jednotkou nervové soustavy včetně mozku, míchy, periferních sensorických systémů a enterického nervového systému. Neurony obecně charakterizuje tělo (soma) centrální buňky, které je ohraničené plazmatickou membránou, axon a dendrity, viz obrázek 1. V somatu se nachází neuroplazma, jádro a jadérko. Neuroplazma obsahuje mnoho mitochondrií, ribosomů a silně vyvinuté hladké a granulární endoplazmatické retikulum. Cytoplazma bohatá na ribosomy svědčí o mohutném metabolismu neuronů, který je nutný pro funkci a výživu dlouhých výběžků. [3]



Obrázek 1 - Popis neuronu [5]

Výběžky, které přijímají vstupní informace, se nazývají dendrity. Výběžek vedoucí vzruch směrem od těla neuronu se nazývá axon. Ten provádí šíření elektrochemických signálů označovaných jako akční potenciál. Jejich elektrofyziologické vlastnosti jsou stejně bohaté jako jejich morfologie. Mají obrovské množství elektrických vlastností a funkčních stylů. Neurony se vyznačují čtyřmi hlavními funkčními vlastnostmi: elektrickou excitabilitou, sekrecí, molekulární syntézou a růstem. [4]

V okolí neuronů se nacházejí buňky, které kromě podpůrné funkce zajišťují výživu nervových buněk, chrání je a fagocytují poškozené neurony. Tyto buňky se označují jako neuroglie. V centrální nervové soustavě je rozlišujeme na ependymové buňky, astrocyty, oligodendroglie a mikroglie. V periferní nervové soustavě to jsou Schwannovy buňky a satelitní buňky. [3]

Přestože jsou neurony nejdéle žijící buňky v těle, velké množství z nich zemře během migrace a diferenciací. Některé neurony zanikají vlivem nemoci, jako je právě Parkinsonova, Alzheimerova nebo Huntingtonova choroba. Jiné zanikají vlivem poškození mozku způsobeného například mrtvicí. Poranění míchy může narušit komunikaci mezi mozkem a svaly, když neurony ztratí spojení s axony umístěnými pod místem poranění. Tyto neurony mohou žít, ale ztrácejí schopnost komunikace. [5]

## **1.2. Patofyziologie**

Neurodegenerace jsou stavy, při kterých dochází k postupnému zániku specifických skupin neuronů. Na patofyziologii neurodegenerativních onemocnění (NDO) se podílejí 4 hlavní mechanismy: apoptóza, produkce volných radikálů, abnormální patologické proteinové agregáty specifické pro jednotlivá onemocnění a genetické pozadí. Dochází ke kombinaci agregace určitého proteinu s obecným sledem dějů, který je společný pro celou skupinu NDO.

Nejdůležitější ze všech je apoptóza. Souhrou vnějších a vnitřních spouštěcích mechanismů dochází k interakci pro- a anti-apoptických faktorů, které spouštějí nezadržitelnou kaskádovitou reakci s výsledným zánikem postižené buňky. Spojitost mezi apoptózou a buněčným energetickým metabolismem lze nalézt v mitochondriích, které jsou největším producentem volných kyslíkových radikálů (ROS). [1]

Mitochondriální porucha je hlavním rizikovým faktorem v růstu a progresi neurodegenerativních onemocnění. Protože neurony potřebují energii a mají omezenou regenerační kapacitu, mitochondriální dysfunkce může mít škodlivé účinky na vývoj neuronů. Má za následek vyčerpání ATP, zastavení aktivity enzymů v elektronovém transportním řetězci, tvorbu ROS, snížení uvolňování mitochondriální DNA a kaspázy 3.

Zvýšené hladiny ROS inicializují kaskádu vedoucí k neapoptické smrti buněk. ROS produkované v buňkách fungují jako signální molekuly. Pokud jsou ROS produkovány v nadbytku, mají za následek poškození kyseliny deoxyribonukleové, proteinů a lipidů. Dále snižují účinnost buněčných mechanismů, způsobují nahromadění proteinů a apoptózu. [6]

## **1.3. Klasifikace neurodegenerativních onemocnění**

Existuje více dělení NDO. Například P. Kaňovský [7] je dělí ve svém článku do 4 skupin podle charakteru neuronálních inkluzí. Jako první představuje tauopatie, které jsou charakterizované přítomností patologických tau-proteinů, dále alfa-synukleinopatie,

charakterizované přítomností patologického alfa-synukleinu. Jako další uvádí polyglutaminové nemoci, kde jsou inkluze složeny z polyglutaminu a v poslední řadě ubiquitinopatie, kdy jsou inkluze složeny převážně z ubiquitinu.

J. Hardy a K. Gwinn-Hardy [8] tvrdí, že většina autozomálně dominantních NDO se dá rozdělit do dvou kategorií, ve kterých existují patogenní vztahy mezi různými nemocemi. Tyto dvě kategorie jsou polyglutaminové choroby a tauopatie se synukleinopatiemi.

V této práci je uplatněno dělení dle R. Rusiny a R. Matěje [1], kteří rozdělili tyto nemoci do 7 skupin podle patofyziologie, viz tabulka 1.

**Tabulka 1** – Klasifikace NDO a vybrané nemoci [1]

Skupina onemocnění	Příklady zástupců skupiny
Alzheimerova nemoc	
Frontotemporální lobární degenerace	Behaviorální varianta frontotemporální demence Primární progresivní afázie
Synukleinopatie	Parkinsonova nemoc Parkinsonova nemoc s demencí Demence s Lewyho tělísky Multisystémová atrofie
Onemocnění s opakováním tripletů	Huntingtonova nemoc Friedreichova ataxie Autozomálně dominantní spinocerebellární ataxie Bulbospinální muskulární atrofie Dentato-rubro-pallido-luysiánská atrofie
Prionová onemocnění	Creutzfeldtova-Jakobova nemoc Fatální familiární insomnie Kuru Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom

Skupina onemocnění	Příklady zástupců skupiny
Onemocnění motorického neuronu	Amyotrofická laterální skleróza Progresivní laterální skleróza Progresivní bulbární paralýza Progresivní muskulární atrofie
Ostatní neurodegenerativní onemocnění	Familiární encefalopatie s neuroserpinovými tělísky Nemoc s intranukleárními neuronálními inkluzemi Familiární britská demence

### 1.3.1. Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba (ACh) je pojmenována po německém doktorovi Aloisovi Alzheimerovi, který tuto nemoc objevil v roce 1906. Jedná se o nejčastější degenerativní onemocnění mozku, které vede ke stavu zvanému demence. Demence je termín používaný k popisu ztráty paměti, která je natolik závažná, že ovlivňuje každodenní život. ACh je nejčastějším typem demence, zahrnuje 60 – 80 % všech demencí. [9]

V mozkové tkáni nemocných dochází v prostorách mimo nervové buňky k ukládání chorobně vzniklé bílkoviny, která se nazývá beta-amyloid. Tato bílkovina tvoří krystalky, kolem nichž dochází k řadě neurodegenerativních dějů. Následně vznikají útvary, které se nazývají neuritické plaky. Čím více je plaků v určité oblasti mozkové kůry, tím více je funkčně poškozena. Beta-amyloid vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu. Za patologických podmínek je štěpen enzymy beta- a gama-sekretázami, které vytvářejí fragmenty, jež jsou delší než za normálních okolností a neplní své fyziologické úkoly.

Druhá základní neuropatologická změna se odehrává přímo v neuronech. Dochází v nich k degeneraci bílkoviny tau-proteinu. Změněný tau-protein tvoří vlákna, která jsou podkladem útvarů, jež se nazývají neurofibrilární klubka. Neurony, které je obsahují, neplní svou funkci a zanikají. Kromě tvorby patologických bílkovin dochází k dalším degenerativním změnám, jako je například změna funkce neurotransmiterů. [10]

ACh lze rozdělit do tří fází: mírné, střední a závažné. V mírném stádiu se nemoc projevuje ztrátou paměti. Dochází k postižení neuronů v oblasti tvorby paměti. Pacienti mohou zapomenout různá slova, jména a mohou se ztratit na známých místech. Ve středně pokročilém stádiu jsou postiženy kortikální oblasti mozku odpovědné za uvažování a pacienti mohou začít ztrácet své logické myšlení. Dochází k pocitu zmatenosti, k potížím

při rozpoznávání rodinných příslušníků a také ke změnám osobnosti. Další stádium má za následek ztrátu kontroly nad mnoha normálními fyziologickými funkcemi. Pacienti se nejsou schopni postarat o svůj každodenní život. [11]

U několika procent pacientů s ACh se choroba vyskytuje familiárně. Bylo nalezeno několik genových mutací na chromozomech 21, 14 a 1, což vede ke tvorbě a ukládání bílkoviny beta-amyloidu. Dále se uplatňuje tzv. genetický polymorfismus – geneticky zakódovaná bílkovina se může vyskytovat v několika formách. U ACh je to například apolipoprotein E. [10]

ACh je prozatím nevyléčitelná, ale existují látky, které její průběh dokážou zpomalit. V současné době jsou inhibitory acetylcholinesterázy první skupinou léků schválených FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) pro léčbu mírné, až středně těžké Alzheimerovy choroby. Velké využití mají přírodní látky. Bylo prokázáno, že *Ginkgo biloba* snižuje ztrátu paměti, zvyšuje mozkovou aktivitu a zpomaluje degenerativní účinky. Huperzin A (z čínské byliny *Huperziaserrata*) inhibuje acetylcholinesterázu a zlepšuje paměť a duševní funkci u pacientů s ACh a jinými závažnými stavy. Dále se využívají léky jako je selegilin, vitamín E a estrogen. [12]

Po stanovení diagnózy je střední doba přežití 4 až 6 let, i když někteří jednotlivci mohou žít až 20 let. Příčinou smrti je zhoršení kontroly mozku nad životně důležitými funkcemi, které mají za následek smrtící komplikace. [11]

### **1.3.2. Frontotemporální lobární degenerace**

Frontotemporální lobární degenerace (FTLD) představuje skupinu klinicky, neuropatologicky a geneticky heterogenních poruch s velkým množstvím překrytí mezi neurodegenerativním mechanismem a klinickým fenotypem. Tato skupina onemocnění je patologicky charakterizována atrofií frontálních a temporálních laloků. Frontotemporální demence (FTD) klinicky vykazuje abnormality chování a varianty poruch osobnosti a jazyka. Epidemiologické studie naznačují, že FTD je druhou nejčastější příčinou demence po ACh u jedinců mladších 65 let. U pacientů nad 65 let je incidence onemocnění na čtvrtém místě. [13]

FTLD je klinicky rozdělena na behaviorální variantu frontotemporální demence (bvFTD) a jazykovou variantu primární progresivní afázie (PPA), která zase zahrnuje tři varianty. [14]

BvFTD představuje přibližně 70 % všech případů. Počátek je obvykle před 65. rokem, s průměrným počátkem ve věku 58 let. Pacienti s touto klinickou variantou vykazují výrazné změny v osobnosti a v chování. Mezi běžné behaviorální deficity patří apatie, disinhibice,

přírůstek na váze, euforie, atd. Dále může docházet ke špatnému rozhodování a obtížnému organizování pracovních úkolů.

PPA je porucha jazyka, která zahrnuje změny ve schopnosti mluvit, číst, psát a porozumět tomu, co říkají ostatní. V roce 2011 byla přijata kritéria pro klasifikaci primární progresivní afázie do tří klinických podtypů: nefluentní / agramatická varianta PPA (PNFA), sémantická varianta (SD) a logopenická varianta (LPA). PNFA představuje 25 % případů frontotemporální lobární degenerace. Zahrnuje gramatické chyby, ale relativně zachovaná porozumění jazyka. SD se vyskytuje u 20 – 25 % pacientů. Představuje významně sníženou schopnost pojmenovávání a porozumění slovům. LPA se vyznačuje narušeným vyhledáváním slov a sníženou schopností opakovat věty nebo fráze a spontánní řeč. Narozdíl od jiných FTD subtypů, LPA obecně nezpůsobuje změny v chování nebo osobnosti. Většina lidí s progresivní afázií si zachovává schopnost pečovat o sebe a udržuje si své zájmy. Klinické rozlišení PPA je často komplikované, protože v pokročilých stádiích onemocnění může docházet k překrývání klinických syndromů mezi nimi. [13]

Mezi nejčastější genetické změny vedoucí k FTLD patří mutace v genu pro tau, v genu pro progranulinu a opakovaná expanze v C9orf72. Hlavním patologickým podtypem, představujícím přibližně 50 % populace FTLD, je FTLD-TDP (demence s inkluzemi proteinu TDP-43). Za fyziologických podmínek je TDP-43 převážně jaderný protein, který reguluje transkripce a sestřih. Je redistribuován do cytoplazmy, kde tvoří intraneuronální inkluze. To vede ke zjevné ztrátě jaderné funkce proteinu. Další neurodegenerativní poruchy se mohou také projevit s patologií TDP-43 jako sekundárním rysem, což je případ 20 – 50 % pacientů s ACh. [14]

K dnešnímu dni neexistuje žádná léčba speciálně pro FTD. Terapie je zaměřena na léčbu symptomů, nikoliv na léčbu nebo dokonce zpomalení progresu nemoci. Léky mohou být použity ke zlepšení chování, kognitivních funkcí a motorických příznaků. Mezi často používané třídy léčiv patří antagonisté receptorů N-methyl-D-asparagové kyseliny, inhibitory acetylcholinesterázy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, antidepresiva a stimulanty centrálního nervového systému.

Pokud je podezření na FTD, musí být nejprve vyloučeny jiné zdravotní a psychiatrické stavy. Možné lékařské diagnózy zahrnují: delirium, infekce, hypotyreóza, nedostatek vitamínu B12 a kyseliny listové, trauma hlavy nebo nádor mozku. Musí být také vyloučeny psychiatrické stavy, jako je bipolární porucha, deprese, porucha osobnosti a schizofrenie. Dále se musí vyloučit jiné typy demencí.



Po důkladné anamnéze a fyzikálním vyšetření se provádí základní laboratorní testy, které by měly zahrnovat: hormon stimulující štítnou žlázu a volný tyroxin, který vyloučí hypotyreózu; kompletní krevní obraz s vitamínem B12 a kyselinou listovou, aby se vyloučila anémie a nedostatky vitamínů a kompletní metabolický panel, který vyloučí nerovnováhu elektrolytů a ověří funkci ledvin a jater. Pro posouzení kognitivních a funkčních schopností by mělo být provedeno neuropsychologické testování. Další testování může zahrnovat zobrazování mozku pomocí magnetické rezonance. [15]

### 1.3.3. Synukleinopatie

Rodina synukleinů se skládá ze tří členů:  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ -synukleinu. Vzhledem k jejich zapojení do lidských chorob byly během posledních 30 let důkladně zkoumány. Jsou to malé přirozeně se rozvíjející proteiny náchylné k agregaci, lehce mění svou konformaci a vážou se na membrány.  $\alpha$ -synuklein se podílí na modulaci synaptické aktivity prostřednictvím modulace uvolňování vezikul.  $\beta$ -synuklein je méně náchylný k tvorbě nerozpustných agregátů a pravděpodobně hraje ochrannou roli proti  $\alpha$ -synukleinopatiím.  $\gamma$ -synuklein se podílí na regulaci monoaminové homeostázy a přeskupení struktury cytoskeletu. Kromě toho může mít podobné funkce jako  $\alpha$ -synuklein v procesu přeměny synaptických vezikul, uvolňování neurotransmiterů a v regulaci signálních drah. [16]

Do skupiny synukleinopatií patří Parkinsonova nemoc, která bude popsána v druhé části práce. Dále tato skupina zahrnuje Parkinsonovu chorobu s demencí (PChD), demenci s Lewyho tělísky (DLB) a multisystémovou atrofii. Nemoci jsou charakterizované akumulací agregovaného  $\alpha$ -synukleinu do Lewyho těl a Lewyho neuritů v neuronech. [17]

DLB a PChD sdílejí podobné klinické a neuropatologické rysy, liší se však v době nástupu demence a parkinsonismu. Termín DLB se používá, pokud se demence vyskytuje před nebo současně s parkinsonismem, nebo do 1 roku od nástupu motorických příznaků. PChD se vyznačuje demencí, která začíná po 1 roce od diagnózy Parkinsonovy choroby. Průměrná doba do nástupu demence od diagnózy PCh je přibližně 10 let, ale může být až 20 let. [18]

Jak již z názvu nemoci vyplývá, hlavním rysem DLB je přítomnost demence. V raných stádiích nemusí dojít k výraznému poškození paměti, ale mohou být výrazné deficity pozornosti a výkonné funkce. Mezi základní klinické příznaky dále patří opakující se vizuální halucinace, které se vyskytují u 60 – 80 % případů, poruchy spánku s rychlým pohybem očí a parkinsonismus. [17]

PChD je častou a pozdní komplikací PCh. Rizikovými faktory u tohoto onemocnění jsou vyšší věk, mírná kognitivní porucha a závažnější parkinsonismus. Dalšími souvisejícími

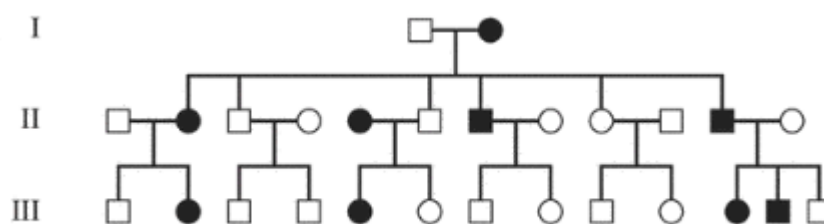
rysy s rozvojem PChD jsou abnormality v barevném vidění, vyšší krevní tlak, potíže s chůzí a „mrznutí“. U PChD jsou časté i neuropsychiatrické příznaky jako je deprese, apatie, úzkost a halucinace, které mají podobný charakter jako u DLB. Halucinace obvykle nejsou děsivé, ale mohou být znepokojivější u pacientů se závažnou demencí nebo u těch, kteří trpí bludy. Drobné halucinace se mohou objevit jako časný non-motorické příznaky, které mohou předcházet nástupu parkinsonismu. [18]

Pro multisystémovou atrofii je charakteristická akumulace  $\alpha$ -synukleinu uvnitř oligodendroglíí. Tyto inkluze se mohou nazývat Pappovy-Lantosovy těla nebo gliové cytoplazmatické inkluze. Multisystémová atrofie je relativně vzácná ve srovnání s PCh a DLB. V časných stádiích je zaměňována s PCh. Obvykle má ale agresivnější průběh, což se projevuje výraznými autonomními příznaky a často špatnou odpovědí na dopaminergní medikace.

Současné diagnózy synukleinopatií jsou založeny na rozpoznání klinických rysů, často spojených se zobrazovacími technikami struktury a funkčnosti mozku. Tyto metody však nejsou dostatečně citlivé k identifikaci těchto poruch. Proto dochází k velkému rozvoji biomarkerů, které mohou umožnit rychlou a včasnou diferenciální diagnostiku. Mezi biochemickými biomarkery byl  $\alpha$ -synukleín rozsáhle studován jako hlavní biomarker pro PCh v biologických tekutinách, zejména v séru, plazmě a mozkomíšním moku. Samotné měření hladin celkového  $\alpha$ -synukleinu však nerozlišuje pacienty s PCh od ostatních synukleinopatií. U PCh a DLB jsou v mozgovém homogenátu zvýšeny rozpustné oligomery  $\alpha$ -synukleinu, a proto byla jako potenciální biomarker navržena detekce těchto oligomerů v mozkomíšním moku a/nebo v krvi. Nedávno se vyvinuly konformační specifické monoklonální protilátky, které specificky rozpoznávají oligomery  $\alpha$ -synukleinu, protofibrily nebo fibrily s vysokou afinitou, aniž by zkříženě reagovaly s monomery. Schopnost těchto protilátek specificky rozpoznávat agregáty  $\alpha$ -synukleinu, a nikoli monomerů nebo fibril vytvořených z jiných amyloidogenních proteinů, je činí jedinečnými. [19]

#### **1.3.4. Onemocnění s opakováním tripletů**

Huntingtonova choroba (HCh) je vzácná, autozomálně dominantní neurodegenerativní porucha s průměrným věkem počátku okolo 30 let. Dědičnost jasně popisuje obrázek 2. Průměrná prevalence HCh ve světě je 5,5 případů na 100 000 osob. Klinicky je charakterizována kombinací nevyhnutelně postupujících motorických, kognitivních a psychických příznaků v důsledku atrofie bazálních ganglií a mozkové kůry. Dosud neexistuje lék na HCh. Smrt obvykle přichází po 5 – 20 letech od objevení prvních klinických příznaků. [20]



**Obrázek 2** – Rodokmen s autozomálně dominantně děděným znakem [21]

Gen Huntingtonovy choroby je lokalizován na krátkém raménku 4. chromozomu a kóduje protein zvaný huntingtin. 5' konec genu obsahuje patologický zvýšený počet opakování trinukleotidu CAG (cytosin-adenin-guanin), což vede k produkci abnormální, chybně složené mutantní formy huntingtinového proteinu. Toxické účinky mutantní formy vedou k degeneraci neuronů. Zdravé osoby mají počet opakování CAG 9 až 35. Alely s více než 36 opakováními způsobují Huntingtonovu chorobu (nejvyšší uvedená opakovaná délka je 250). Alely s více než 60 opakováními CAG mají za následek těžkou formu Huntingtonovy choroby, která je známá jako juvenilní HCh. Děti, které trpí tímto onemocněním, se mohou pohybovat ve věku od 2 do 20 let. Počet opakování trinukleotidu proto velmi ovlivňuje věk nástupu nemoci.

Funkce huntingtinu není zcela známa. V neuronech zprostředkovává signalizaci, buněčný transport, tvorbu proteinových komplexů a ochranu před programovanou buněčnou smrtí (apoptózou). Dále je vyžadován pro normální vývoj před narozením. Je exprimován v mnoha tkáních v těle s nejvyššími hladinami exprese pozorovanými v neuronech a varlatech. [21]

Celoživotní prevalence psychických poruch u pacientů s HCh se odhaduje na 33 % až 76 % a mezi nejčastější příznaky patří psychóza, nestabilita nálady, depresivní nálada, mánie, úzkost, apatie a různé posedlosti. Úzkost, zhoršující se deprese, podrážděnost a agrese byly spojeny s vysokou mírou sebevražedného chování u pacientů s HCh. Abnormalita v metabolismu tryptofanu vede ke snížení hladiny kyseliny 5-hydroxyindolové v mozkomíšním moku, což by mohlo vést k vysoké míře sebevražednosti. Kognitivní a behaviorální změny mohou předcházet motorickým příznakům až o 15 let a nejčastěji se vyskytují jako porucha výkonné funkce, podrážděnost, apatie a deprese. [20]

Terapie kmenovými buňkami má potenciál významně ovlivnit léčbu HCh. Využívány jsou mezenchymální kmenové buňky získané z kostní dřeně nebo z pupečnickové krve. Fetální

kmenové buňky byly transplantovány do sedmi symptomatických pacientů pomocí bilaterálních intrakraniálních injekcí. Po transplantaci byli pacienti hodnoceni pomocí Unified Huntington's Disease Rating Scale (Sjednocená stupnice hodnocení Huntingtonovy choroby) a analýzy chování v průběhu 12 měsíců. Studie zjistila, že nedochází ke zhoršení příznaků, a dokonce došlo ke zlepšení motorických funkcí pacientů po transplantaci. Pacienti s HCh mají snížení striatální metabolické glukózy a dopaminové vazebné účinnosti. Tato studie ukazuje, že nedošlo k žádnému snížení metabolismu glukózy nebo účinnosti vazby dopaminu u pacientů po léčbě, což demonstruje potenciální léčebný účinek transplantace fetálních kmenových buněk. [22]

Friedreichova ataxie je autozomálně recesivní porucha. Obvykle je diagnostikována v dětství nebo v rané dospělosti. Nemoc je způsobena opakovanou expanzí trinukleotidu GAA (guanin-adenin-adenin) v prvním intronu genu frataxinu, který kóduje esenciální mitochondriální protein. Tato opakovaná expanze narušuje transkripci genu a vede ke sníženým hladinám frataxinových proteinů, které způsobují mitochondriální dysfunkci a poškozují nervový systém, srdce, kostru a slinivku břišní. Mezi klinické příznaky patří ataxie, kardiomyopatie, diabetes mellitus, ztráta sluchu, skolióza a ztráta zraku. [23]

X-vázaná bulbospinální svalová atrofie, známá také jako Kennedyho nemoc, je neurodegenerativní onemocnění charakterizované svalovou slabostí, svalovou atrofií, poruchou polykání, generalizovanými fascikulacemi, chvěním rukou a gynekomastií. Expanze trinukleotidu CAG v prvním exonu genu pro androgenní receptor způsobuje selektivní degeneraci spinálních a bulbárních motorických neuronů, zatímco horní motorický neuron není ovlivněn. Laboratorní studie mohou odhalit mírné zvýšení kreatinfosfokinázy. Dochází ke snížení rychlosti vedení motorických a svalových nervů a ke snížení akčních potenciálů. Zlatým standardem pro diagnostiku je genetické potvrzení opakování CAG. [24]

### **1.3.5. Prionová onemocnění**

Prionová onemocnění postihují jak lidi, tak i zvířata. Mezi choroby ovlivňující zvířata patří například bovinní spongiformní encefalopatie (BSE nebo „nemoc šílených krav“), scrapie a klusavka pozorovaná u ovcí. [25] Mezi příklady lidských prionových chorob patří Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD), fatální familiární nespavost, Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkeroва choroba, kuru a variabilní proteázově senzitivní prionopatie. Nemoci prionů mohou mít tři různé etiologie. U lidí se přibližně 85 % případů vyskytuje sporadicky, dále jsou choroby dědičné anebo získané. [26] V poslední době vzrostl zájem o prionová onemocnění v důsledku vzniku nové formy CJD, známé jako varianta Creutzfeldt-Jakobovy choroby (varianta CJD).

Sjednocujícími rysy prionových chorob jsou neuropatologické změny jako ztráta neuronů, glióza a spongiformní změny. Tyto změny jsou způsobeny abnormální formou buněčného prionového proteinu (PrP<sup>C</sup>), který se nachází na povrchu mnoha buněk a zejména na neuronech. Tato neobvyklá forma je označena jako PrP<sup>Sc</sup> („sc“ pro scrapie). Normální prionový protein má převážně alfa-helikální strukturu, zatímco abnormální forma má zvýšený počet beta-listů. Tato konformační změna ho činí rezistentní vůči proteolytickému trávení a uděluje mu rezistenci vzhledem ke konvenčním metodám dekontaminace. PrP<sup>C</sup> je kódován jediným genem, který se nachází na 20. chromozomu a je známý jako PRNP. Gen je polymorfní a kóduje methionin nebo valin. [25]

Homozygosity methioninu u PRNP kodonu 129 je považována za nejcitlivější genotyp pro vývoj CJD. U těchto jedinců se vyskytují nejčastěji sporadická CJD a varianta CJD. U sporadické CJD s homozygositou methioninu i valinu v kodonu 129 jsou osoby vystaveny zvýšenému riziku onemocnění. V severní Evropě představuje homozygotní genotyp methioninu 38 % běžné populace, zatímco 11 % nese genotyp homozygosity valinu a 51 % je heterozygotní pro methionin a valin. [27]

Jedinou konečnou metodou pro diagnostiku prionových onemocnění je biopsie a vyšetření postižené tkáně s následným typizováním PrP<sup>Sc</sup> pomocí techniky western blot. Podezření na onemocnění může být podpořeno změnami v magnetické rezonanci, elektroencefalografickými rysy a měřením určitých markerů v mozkomíšním moku (včetně proteinu 14-3-3).

Sporadická CJD je nejčastější formou s ročním výskytem jednoho případu na milion obyvatel. Obvykle postihuje lidi v pozdním středním věku s typickým nástupem ve věku 65 let. Spouštěč sporadické CJD není znám. Nemoc je charakterizována rychlou progresivní demencí, často doprovázenou poruchami chování a zraku, ataxií a extrapyramidovými rysy. Často dochází ke smrti do jednoho roku. Definitivní diagnóza vyžaduje mozkovou biopsii. Genetická analýza genu PRNP ukazuje, že 70 % potvrzených případů je homozygotních pro methionin na kodonu 129. [25]

Genetické formy jsou spojeny s patogenními mutacemi genu PRNP a zahrnují familiární CJD, fatální familiární nespavost a Gerstmann-Schäussler-Scheinker syndrom. Genetické formy dohromady představují 10 – 15 % prionových chorob. [27]

Mezi získané choroby patří kuru, varianta CJD a iatrogenní CJD. Kuru je choroba pozorovaná výhradně v kmenech Fore v Papui-Nové Guineji. Vzniká z požití infikované mozkové tkáně během kanibalistických rituálů. Ženy byly historicky nakaženy více než muži, pravděpodobně proto, že byly primárními účastníky obřadů v márnici. Iatrogenní CJD vzniká

z přenosu tkáně infikované PrP<sup>Sc</sup> na zdravé jedince. Dříve tento přenos nastával při implantaci *dura mater* nebo rohovkových štěpů pocházejících z mrtvol, při podávání růstového hormonu a gonadotropinu nebo z infikovaných chirurgických nástrojů. [25] Inkubační doby iatrogenní CJD u lidí se pohybují od 1 do 42 let. Nejkratší doba trvání se objevila u chirurgicky přenosných CJD a nejdelší se vyskytovala u kuru nebo iatrogenní CJD.

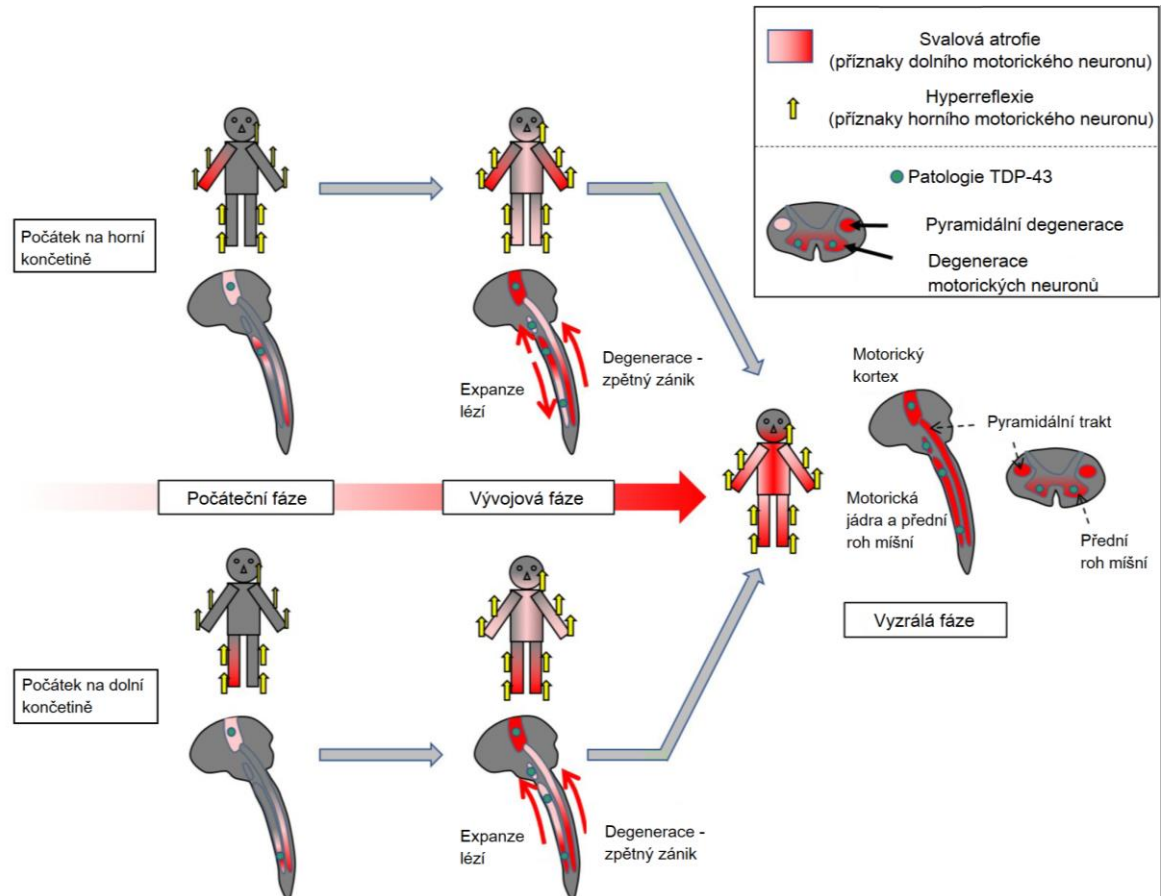
Variety CJD byly pozorovány u populace Spojeného království po jejím vystavení bovinní spongiformní encefalopatii na konci 80. a na počátku 90. let. Onemocnění bylo pravděpodobně přenášeno konzumací hovězího masa infikovaného BSE. Varianta CJD byla poprvé hlášena v roce 1996. Epidemie dosáhla vrcholu v roce 2000 s 28 úmrtími ve Spojeném království a od té doby úmrtnost poklesla. [27] Biochemické, neuropatologické a transmisní studie přesvědčivě ukazují, že původce onemocnění u krav (BSE) je stejný jako u varianty CJD. Varianta CJD se liší od sporadické formy několika způsoby. Ovlivňuje hlavně mladé lidi, u kterých dochází ke smrti kolem 23. roku života. Na rozdíl od sporadické formy není PrP<sup>Sc</sup> přítomen pouze v tkáni centrální nervové soustavy, ale také v mandlích nebo lymfatických žlázách, ve slepém střevě a v jiné střevní tkáni. Diagnóza je podpořena nálezy na magnetické rezonanci o charakteristické abnormalitě pozorované v zadní thalamické oblasti, tzv. „pulvinar sing“. Diagnóza je potvrzena tonzilární biopsií. Test 14-3-3 není tak citlivý na variantu CJD jako na sporadickou formu, a proto se běžně nepoužívá v klinické diagnostice. [25]

### **1.3.6. Onemocnění motorického neuronu**

Amyotrofická laterální skleróza (ALS), nejčastější a závažné onemocnění motorických neuronů, je charakterizováno progresivní smrtí horních a dolních motorických neuronů. Pokud degenerace převládá v dolním motorickém neuronovém systému, bude klinický fenotyp sestávat z progresivní svalové atrofie. Naopak, pokud převládá v horním motorickém neuronovém systému, bude fenotyp sestávat z primární laterální sklerózy. Fenotypová variabilita je charakterizována atypickými motorickými projevy a dalšími non-motorickými symptomy. [28] Incidence ALS je asi 2 – 5 případů na 100 000 jedinců. Prevalence je však nízká, protože střední doba přežití pacientů je 3 roky po nástupu onemocnění. Příčina ALS není známa, s výjimkou familiárních případů. [29]

Hlavní typ ALS (obrázek 3) má páteřní počátek a je známý jako Charcotův typ. Tento typ začíná asymetrickou slabostí v končetině kolem věku 60 let. Většina pacientů vykazuje postupné zhoršení slabosti v průběhu jednoho roku, ta dále postupuje do kontralaterální končetiny, nebo do jiných páteřních a/nebo bulbárních oblastí. Při neurologickém vyšetření je detekována svalová atrofie s fascikulací a hyperreflexií končetin. Ta je obvykle patrnější

u dolních končetin než u horních končetin. Běžnými patologickými znaky u pacientů s ALS je ztráta horních a dolních motorických neuronů a přítomnost dvou cytoplazmatických motorických neurálních inkluzí, tzv. „Bunina bodies“ a transkripční odezva DNA-vázacího proteinu TDP-43. Histopatologické pozorování těchto inkluzních tělísek je zásadní pro diagnózu ALS. [28]



**Obrázek 3** – Schematické znázornění vývoje příznaků motorických neuronů u pacientů s klasickým typem ALS [28]

Se zvýšeným rizikem ALS je spojeno několik faktorů životního stylu, včetně fyzické aktivity (namáhavá práce, určité profesionální sporty: fotbal, maraton, běh na lyžích) a kouření. Biologické faktory, jako je nedostatek vitamínu D, nízká hladina kreatininu v krvi, vysoká hladina feritinu v krvi, hyperlipidémie a úbytek hmotnosti, jsou spojeny s horší prognózou ALS. Tyto rizikové faktory zdůrazňují důležitost metabolismu při vzniku i progresi onemocnění. Pacienti vykazují hypermetabolismus, který zvyšuje riziko ztráty hmotnosti. Změny metabolismu mohou být spojeny s mitochondriálními změnami nebo s dysregulací odpovědi na hypoxii. [29] V posledních deseti letech byl vytvořen jediný lék schválený FDA pro ALS, riluzol. [30]

Někteří pacienti se projevují jednostranným postižením horních motorických neuronů. Tato varianta je známá jako hemiplegická forma ALS nebo Millův syndrom. Zapojení horního motorického neuronového systému často vykazuje charakteristickou asymetrii, která začíná na levé straně a může se rozšířit i na pravou stranu. Hemiplegická varianta je považována za konečnou formu asymetrického zapojení systému horních motorických neuronů bez účasti dolních motorických neuronů. U některých pacientů se může rozvinout frontotemporální degenerace. Tato varianta je docela vzácná a představuje přibližně 1 % všech pacientů s ALS. Odhadovaná doba přežití je variabilní, ale obvykle je delší než 10 let.

Progresivní bulbární paralýza je charakterizována nástupem dysartrie nebo dysfagie s atrofií bulbárních svalů. Tento typ představuje 20 % pacientů s ALS. S rostoucím věkem se zvyšuje četnost tohoto onemocnění. Bulbární typ, se střední dobou přežití 2 roky, má horší prognózu ve srovnání s klasickým typem ALS. To proto, že u pacientů je vyšší pravděpodobnost vzniku aspirační pneumonie a podvýživy v důsledku dysfagie.

Primární laterální skleróza představuje přibližně 1 – 5 % všech případů ALS. Průměrná doba přežití je uváděna přibližně na 8 let. Vzhledem k vzácnosti onemocnění nebyla dosud provedena adekvátní klinická a srovnatelná patologická vyšetření. Většina klinických příznaků se ale podobá těm u ALS. Nemoc se u mnoha pacientů vyvine do 4 let od nástupu příznaků motorických neuronů a některým se projeví frontotemporální demence. [28]

Spinální svalová atrofie je dědičné autozomální onemocnění, které klinicky představuje široké spektrum nástupu a závažnosti spojené se selektivní ztrátou motorických neuronů v míše. V současné době neexistuje účinná léčba. Klinicky existují čtyři odlišné formy. Typ I je hlavní genetickou příčinou dětské úmrtnosti a je nejzávažnější a nejčastější formou s incidencí 1 na 6 000 dětí. Obvykle je atrofie diagnostikována během prvních šesti měsíců života a má špatnou prognózu, běžně spojenou s respiračním selháním a smrtí během dvou let. Kojenci mají proximální slabost, slabý svalový tonus a nejsou schopni například zvednout hlavu. Typ II je méně závažný než typ I s pozdějším nástupem a delší délkou života. U typu III a IV je přítomna pomalá, mírná svalová slabost a pacienti vykazují normální délku života. Vzhledem k závažnosti atrofie typu I a jeho prezentaci u malých kojenců je klíčovým onemocněním, na které je zaměřený vývoj terapie kmenovými buňkami. [30]

### **1.3.7. Ostatní neurodegenerativní onemocnění**

Mezi ostatní NDO, které nejsou přímo zařazené do předchozích 6 skupin, patří familiární encefalopatie s neuroserpinovými tělísky, nemoc s intranukleárními neuronálními



inkluzemi, nemoc s inkluzemi z neuronálních intermediálních filament nebo familiární britská demence.

Familiární encefalopatie s neuroserpinovými tělísky je autozomálně dominantní onemocnění. Klíčovým patologickým nálezem je přítomnost neuronálních inkluzních těl distribuovaných v šedé hmotě mozkové kůry a v určitých subkortikálních jádrech. Tyto inkluze se liší od všech dříve popsaných a jsou označeny jako Collinsova těla. Mají překvapivě jednoduché složení; jejich převládající složkou je neuroserpin (inhibitor serinové proteázy). Autozomálně dominantní dědičnost silně naznačuje, že je nemoc způsobena mutacemi v genu neuroserpinu, což vede k intracelulární akumulaci mutantního proteinu. [31]

Neuronální intranukleární inkluzní choroba, známá také jako neuronální intranukleární hyalinní inkluzní choroba nebo intranukleární inkluzní tělesná nemoc, je neurodegenerativní onemocnění, které je charakterizováno eosinofilními hyalinními intranukleárními inkluzemi v centrálním, periferním a autonomním nervovém systému buňky, a také ve viscerálních orgánových buňkách včetně kardiomyocytů, buněk kosterního svalstva, hepatocytů, renálních tubulů, nadledvin a adipocytů. Mezi klinické projevy patří: cerebelární ataxie, demence, svalová slabost, smyslové poruchy, dysfunkce močového měchýře, synkopa, křeče a neuropatie. Existuje široká oblast distribuce v centrálním nervovém systému, kde byly nalezeny intranukleární inkluze, např. ve frontálním laloku, temporálním laloku, hippocampu, mozečku atd. V periferním nervovém systému byly pozorovány například v sympatických gangliích nebo Schwannových buňkách. V juvenilní formě se intranukleární inkluze obecně vyskytují v neuronech. Naopak v dospělé formě se častěji nachází v gliových buňkách. Jedním z charakteristických rysů nemoci je přítomnost hyperintenzivního signálu v kortikomedulárním uzlu získaného pomocí metody DWI (diffusion-weighted-imaging).

Téměř dvě třetiny případů jsou dětské nebo juvenilní formy. Věk nástupu se pohybuje od 51 do 76 let (průměr ve sporadických případech 63 let). V rodinných případech je nástup mezi 16 a 68 rokem s průměrným věkem 39 let. Běžná doba trvání onemocnění je 5 let ve sporadických případech a 15 let ve familiárních případech. U tohoto onemocnění převažuje výskyt u žen. Poměr mužů k ženám je 1:2. [32]

Nemoc s inkluzemi z neuronálních intermediálních filament je vzácná forma frontotemporální lobární degenerace. Je charakterizována časným nástupem a variabilním fenotypem, který zahrnuje frontotemporální demenci, pyramidové a extrapyramidové příznaky. Neuropatologicky dochází k degeneraci mozkové kůry a mozkového kmene s neuronální ztrátou ve frontální, parietální a temporální kůře. Abnormální agregáty proteinů neuronového intermediárního vlákna ve formě neuronálních cytoplazmatických inkluzí jsou

považovány za patologický „podpis“ nemoci. Kromě toho jsou v postižených oblastech pozorovány abnormálně zvětšené neurony a reaktivní glióza. [33]

Familiální britská demence je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované progresivní kognitivní poruchou, spastickou tetraplegií a cerebelární ataxií. Nemoc je spojena s bodovou mutací ve stop kodonu genu *BRI2*, což způsobuje prodloužení proteinu *BRI2* o 11 aminokyselin. [34]

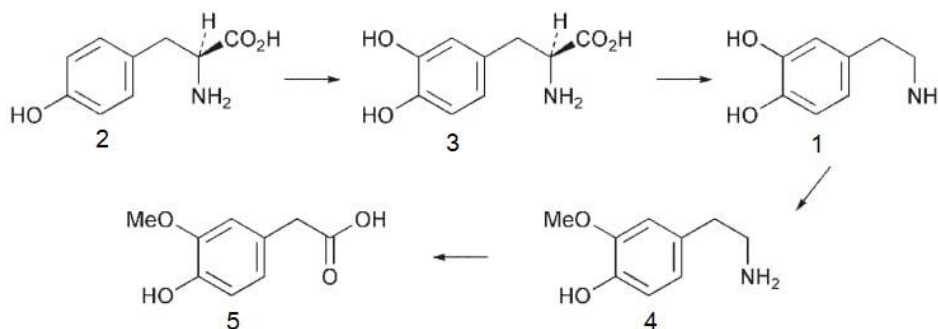
## 2. PARKINSONOVA CHOROBA

PCh je nejčastější neurodegenerativní poruchou pohybu. Je to chronické a neúnavně progresivní onemocnění, které se v Evropě v populaci vyskytuje mezi 84 až 187 postiženými na 100 000 obyvatel. Postihuje více než 1 % populace ve věku nad 60 let. Riziko výskytu nemoci u potomků osoby, která onemocněla touto chorobou ve věku nad 50 let, není vyšší než 2 %. Nemoc s počátkem v mladém věku vykazuje vyšší míru dědičnosti. [2] V České republice existují tři specializovaná pracoviště: v Praze, Brně a Olomouci. 11. dubna si tuto chorobu připomínáme Světovým dnem Parkinsonovy choroby.

### 2.1. Vznik onemocnění

Neuropatologické znaky u PCh jsou výrazná ztráta dopaminergních neuronů v *substantia nigra pars compacta*, promítající se do *caudate/putamen* (souhrnně nazývané jako *striatum*) a tvorba proteinových inkluzí, jež se nazývají Lewyho těla a Lewyho neurity. Tyto agregáty se skládají hlavně z  $\alpha$ -synukleinového proteinu. [35]

Dopamin je hlavním neurotransmiterem v mozku. Je prekurzorem noradrenalinu a adrenalinu. Nedostatek dopaminu je spojen s Parkinsonovou chorobou, zatímco hyperaktivní dopaminergní systémy jsou spojeny se schizofrenií a dalšími duševními chorobami. Dopamin (1) je tvořen z L-tyrosinu (2). Hydroxylací vzniká L-dihydroxyfenylalanin (3) (L-DOPA) a následnou dekarboxylací dopamin, který je metabolizován na homovanilovou kyselinu (5) prostřednictvím katechol-*O*-methyltransferázy (4) a monoaminoxidázy B, viz obrázek 4. [36]



**Obrázek 4** – Syntéza a degradace dopaminu [36]

Způsob, jakým dopaminergní neurony umírají, je hlavní záhadou v oblasti výzkumu PCh. V neurodegenerativních prostředích neurony umírají různými způsoby, které se

vyznačují morfologickými rysy: apoptózy (známé jako buněčná smrt typu 1), autofagie (buněčná smrt typu 2) a nekrózy (buněčná smrt typu 3) nebo nekroptózy.

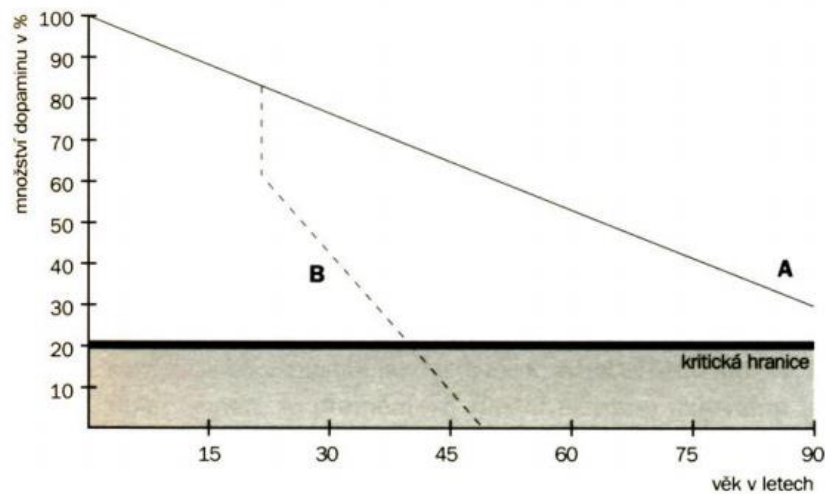
Apoptóza je evolučně konzervovaný buněčno-sebevražedný mechanismus, který je nezbytný pro základní biologické procesy, jako je normální vývoj, eliminace maligních novotvarů a vytvoření nervových obvodů. Morfologické znaky apoptózy zahrnují jadernou a cytoplazmatickou kondenzaci, internukleozomální štěpení DNA a zabalení umírající buňky do apoptotických těl, které jsou pohlceny fagocyty, což zabraňuje uvolňování intracelulárních složek. Kaskáda patogenní apoptózy může být indukována mitochondriálním poškozením, které zahrnuje proteiny rodiny B buněk lymfomu 2, apoptický proteázový aktivační faktor 1, kaspázy cysteinových proteáz (označované jako vnitřní cesta). Dále zahrnuje agonistické ligandy receptorů smrti, jako je tumor nekrotizující faktor  $\alpha$ , Fas ligand a TRAIL, které podporují aktivaci kaspázy-8 v buňce (vnější cesta).

Autofagie je evolučně konzervovaný mechanismus hromadné degradace buněčných složek, včetně proteinů a organel, a slouží jako mechanismus přežití buněk během deprivace živin. Společné upstream signály někdy vedou ke kombinované autofagii a apoptóze na úrovni jednotlivých buněk. Za určitých okolností autofagie umožňuje buňkám přizpůsobit se stresu, například zabránit apoptotické buněčné smrti, a škodlivý  $\alpha$ -synuklein může být degradován autofagickou cestou. Naproti tomu masivní autofagie indukuje alternativní cestu buněčné smrti, která se nazývá autofagická smrt buněk. Ta se vyznačuje přítomností autofagických vakuol (autofagosomů).

Vyčerpání energie je silným spouštěčem nekrózy. Morfologicky je nekróza charakterizována rozsáhlou vakuolizací cytoplazmy, mitochondriálním otokem, dilatací endoplazmatického retikula a nukleární membrány, kondenzací chromatinu a prasknutím plazmatické membrány. Nekrotické buňky jsou lyzovány. V důsledku toho se buněčný obsah uvolňuje do extracelulárního prostoru, což může vyvolat poškození sousedních buněk a zánětlivé reakce. Nekróza byla tradičně považována pouze za náhodnou, nekontrolovanou formu buněčné smrti, která se vyskytuje pouze v patologických stavech. Shromážděné důkazy však odhalily další cestu – programovanou nekrózu nazvanou nekroptóza. Je známo, že nekroptóza je vyvolána ligací receptorů smrti s tumor nekrotizujícím faktorem  $\alpha$ , Fas ligandem a TRAIEm, stejnými ligandy, které aktivují apoptózu. [35]

Aby došlo k projevu nemoci, musí být minimálně 50 % buněk *substantia nigra* zničeno a dopamin musí ve *striatu* poklesnout minimálně o 70 – 80 % z původního množství. Člověk se sníženou tvorbou dopaminu, která ještě nedosáhla míry uvedené pro projevy

choroby, netrpí příznaky nemoci. V budoucnu je však ohrožen, protože je reálné, že ztráta bude pokračovat až do kritické hranice (obrázek 5). [2]



**Obrázek 5** – Časový vývoj poklesu tvorby dopaminu a jeho vztah k projevům nemoci [2]

A – změny způsobené normálním stárnutím

B – neznámý podnět způsobující urychlený zánik buněk tvořících dopamin

Ačkoli je většina případů nemoci sporadické formy, specifické genetické defekty ve vzácných rodinných případech poskytly jedinečné poznatky o patogenitě PCh. Vytvořením zvířecích a buněčných modelů lze nahlédnout do molekulárních mechanismů této poruchy. Genetické modely byly důležité k pochopení patogeneze řady neurodegenerativních poruch. Tyto modely byly informativní pro modelování různých stádií odpovídající nemoci, dále sloužily k nahlédnutí do projevů onemocnění v časném až pozdním stádiu, a také sloužily jako platformy pro testování nových terapeutik.

Mezi autozomálně dominantní geny způsobující PCh patří  $\alpha$ -synuklein a LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2). Mezi autozomálně recesivní geny patří Parkin, DJ-1, PTEN (Phosphatase and tensin homolog) a PINK1 (PTEN-induced kinase 1). Jiné mutace v genech jsou také příčinné pro PCh a Parkinsonské syndromy. Mezi ty patří například glukocerebrosidáza a gen ATP13A2.

Mutace v LRRK2 jsou nejčastější genetickou příčinou autozomálně dominantního typu PCh. Zdá se také, že hraje významnou roli i ve sporadických případech, protože mutace v LRRK2 představují až 4 % sporadických případů.

Třibodové mutace v  $\alpha$ -synukleinu (A53T, A30P a E46K) způsobují familiární PCh. Jednoduchá duplikace nebo triplikace  $\alpha$ -synukleinu sama o sobě postačuje k vyvolání choroby, což naznačuje, že úroveň exprese  $\alpha$ -synukleinu je kritickým determinantem progresu

PCh. Jednotlivci s vysokou hladinou  $\alpha$ -synukleinu mají větší riziko rozvoje PCh než jedinci s nižší hladinou.

$\alpha$ -synukleín existuje v celé řadě struktur vyššího řádu včetně oligomerů, protofibril, fibril a vláken, kde protofibrily a fibrily se zdají být nejtoxičtějšími formami. Stabilizace těchto struktur může být ústřední pro patogenezi PCh. Závažnost onemocnění a náchylnost k tvorbě struktur vyššího řádu koreluje se zkrácením  $\alpha$ -synukleinu na toxičtější formy.

Mutace v parkinu byly poprvé identifikovány jako genetická příčina autozomálně recesivního juvenilního parkinsonismu. Představuje 50 % familiárních případů a nejméně 20 % sporadických u mladých lidí. Mutace v PINK1, druhá nejčastější autozomálně recesivní mutace po parkinu, přispívá k téměř 1 – 7 % časného nástupu PCh. Mutace v DJ-1 jsou vzácnou příčinou PCh. PINK1 je mitochondriální kináza, ve které mutace narušují její kinázovou aktivitu. Parkin je inaktivován genetickými mutacemi, oxidem dusnatým, ROS nebo dopaminem. To vede buď k hromadění dosud neidentifikovaného patogenního substrátu, nebo zhoršuje signalizaci závislou na ubikvitinu, která v konečném důsledku vede k mitochondriální dysfunkci a neurodegeneraci. Mutace v DJ-1 vedou ke ztrátě jeho chaperonové aktivity, stejně jako ke snížení peroxidázové aktivity, což nakonec také vede k mitochondriální dysfunkci a neurodegeneraci. [37]

## **2.2. Průběh onemocnění**

Průběh nemoci se může u jednotlivých pacientů značně lišit. Dochází k odlišnostem jak v rychlosti rozvoje nemoci, tak ve věku začátku onemocnění, v reakci na léčbu anebo ve vyjádření příznaků. [2]

### **2.2.1. Časné stádium**

Nemoc se obvykle rozvíjí pomalu od počátečních necharakteristických symptomů. [2] Pacienti vykazují nejen motorické příznaky, ale také nemotorické příznaky s variabilním stupněm. Mnoho nemotorických příznaků je obecně spojeno s nedopaminergními neurodegeneracemi včetně serotonergních, noradrenergických a cholinergních neuronů, což má za následek poruchy spánku, deprese, apatie, úzkost, močové problémy, zácpu, halucinace a kognitivní dysfunkci. Některé nemotorické příznaky, jako je autonomní dysfunkce, porucha chování při REM spánku a deprese, mohou pomoci lékařům diagnostikovat PCh v prodromálním nebo časném stádiu poruchy. [38] Mohou se také projevit některé typičtější projevy jako je například snížení hlasitosti a melodičnosti řeči, snížená mimika obličeje, zmenšení písma anebo náznak sehnutého držení trupu. Až po nějakém čase, který se pohybuje

v rozmezí měsíců až roků, se objevují příznaky typické pro PCh, často zpočátku pouze na jedné končetině nebo na jedné polovině těla. V tomto období obvykle již dochází k diagnostikování nemoci. Příznaky se následně během dalších měsíců až let objeví i na druhostranných končetinách. Dále v tomto období bývá doporučeno nasazení prvních léků. [2]

### **2.2.2. Stádium rozvinuté nemoci**

S postupným rozvojem nemoci bývá většinou nutné navyšovat dávky léků, aby se udržel jejich dobrý účinek. Po různě dlouhé době (v průměru 5 – 8 let) se odpověď na léčbu mění a objevují se tzv. pozdní komplikace, mezi které patří například výpadky hybnosti a mimovolní pohyby. Na těchto komplikacích se spolupodílí léčba, hlavním faktorem je ale postup základního chorobného procesu. [2]

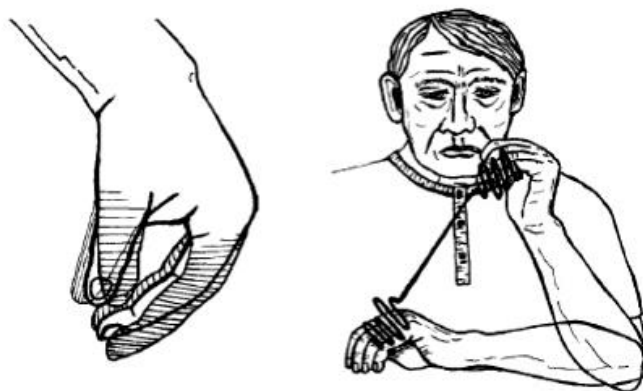
### **2.2.3. Pozdní stádium**

Odhaduje se, že PCh v pozdním stadiu tvoří asi 15 – 20 % populace nemocných. Očekává se, že se prevalence zvýší v důsledku zvýšené délky života a lepší zdravotní péče. V tomto stádiu jsou výrazné jak motorické, tak nemotorické příznaky a pacienti se stávají stále více závislími na pomoci druhých v jejich každodenním životě. [39] Ke zhoršení základních příznaků a k rozvoji jiných projevů nemoci dochází s individuálně velmi rozdílnou rychlostí. Obraz onemocnění stále značně modifikuje léčba. K rozvoji nejtěžších projevů, jež se obtížně ovlivňují léčbou, nedochází u všech pacientů. Mezi ně patří například zhoršení stability stoje a poruchy chůze, které mohou vést k pádům a mohou tak ohrozit pacienta i na životě. Vývoj pohybových, vegetativních a případně i psychických pozdních komplikací může v nejtěžších případech výrazně omezovat funkční soběstačnost nemocného. [2]

## **2.3. Příznaky**

### **2.3.1. Tremor**

Tremor neboli třes je charakterizován nedobrovolnými, rytmickými a sinusovými střídavými pohyby jedné nebo více částí těla. Pohyb nemusí nutně zahrnovat končetinu. Třes může ovlivnit téměř jakoukoli část těla včetně hlavy, brady a měkkého patra. [40] Obvykle začíná na prstech horní končetiny, a to výrazněji buď vpravo, nebo vlevo. Třes, který je symetrický na obou končetinách od počátku nemoci, bývá méně charakteristický. Pohyb třesoucích se prstů (obrázek 6) bývá někdy přirovnáván k pohybům při počítání peněz. Postupem času se třes šíří i na stejnostrannou dolní končetinu a poté přechází na druhou stranu těla. [2]



**Obrázek 6** – Třes u Parkinsonovy nemoci [2]

Tremor se vyznačuje zvláštními profily amplitudy a frekvence. Tyto profily poskytují užitečné klinické informace pro diagnostiku a monitorování třesů. Například amplituda přímo souvisí se závažností třesu a je pozitivně korelována se skórem klinického hodnocení. Složky frekvence se používají k vyhodnocení citlivosti na léky, ke zkoumání účinků hluboké mozkové stimulace na vlastnosti třesu a ke klasifikaci nemoci jako je PCh, esenciální třes a fyziologický třes. Protože je tremor jedním z hlavních rysů PCh, je důležité zkoumat amplitudové a frekvenční profily třesu u pacientů. [41]

PCh a esenciální třes jsou dvě běžné neurologické poruchy, které jsou charakterizovány třesem. Typický třes PCh se vyskytuje v klidu, tj. v části těla, která není dobrovolně aktivována a je zcela podepřena proti gravitaci. Frekvence klidového třesu je relativně nízká, obvykle v šířce pásma mezi 4 a 6 Hz. [40] Objevuje se především v situacích, kdy se postižený nehýbe a ruce mu spočívají nečinně na podložce či je má svěšené podle těla. Jakmile pacient začne rukama aktivně pohybovat, například při oblékání, třes se obvykle zmírní. [2] Klasický parkinsonský klidový třes obvykle kolísá v čase a může být vyvolán stresovými situacemi. Raethjen a kol. [42] prokázali, že stresové situace vedly ke zvýšeným amplitudám třesu u parkinsonského zbytkového třesu a ke zvýšení skóre UPDRS (Sjednocená stupnice hodnocení Parkinsonovy choroby). [41]

Mnoho pacientů má také akční třes, který je vyvolán dobrovolnou kontrakcí svalu a zahrnuje posturální, izometrický a kinetický třes. Akční třes u PCh (obvykle rychlejší než klidový třes) může mít různý původ, jako je zvýšený fyziologický třes, dystonický, ortostatický nebo esenciální třes. [40]

PCh a esenciální třes představuje až 90 % populace postižené třesem. Avšak i mezi těmito dvěma nejčastějšími příčinami existuje vysoká míra chybné diagnózy. Přibližně 25 % pacientů s PCh je diagnostikováno jako případy s esenciálním třesem. K rozlišení mezi nimi



se využívá kinetické měření signálů zrychlení kmitání nebo elektromagnetických signálů, které je snadno dostupné. [43]

### **2.3.2. Rigidita**

Rigidita neboli svalová ztuhlost je jednou z klinických charakteristik PCh a dobře reaguje na dopaminergní léčbu, čímž tvoří nedílnou součást klinické diagnostiky a terapeutického hodnocení. Ztuhlost je definována jako zvýšená odolnost vůči pasivnímu pohybu končetiny a je pocíťována jako stálý odpor přetrvávající v celém rozsahu pasivního pohybu. Parkinsonova rigidita způsobuje odolnost typu „lead-pipe“, což je jedinečná charakteristika, která odlišuje zvýšený svalový tonus v rigiditě od tonu spojeného se spasticitou a od jiných forem abnormálního svalového tonusu. [44] I tento příznak začíná většinou nesymetricky. V časných fázích nemoci bývá rigidita příčinou bolesti či nepříjemného prožitku zvýšeného napětí v ramenech nebo v zádech. Ztuhlost obvykle vede k šetření příslušné svalové skupiny a přetížení jiných svalů. [2]

Parkinsonova rigidita má dva základní prvky: hypertonii, což je zvýšená odolnost kloubu vůči pasivnímu pohybu a rovnoměrnost odporu, při kterém mechanický odpor zůstává relativně konstantní v celém rozsahu pohybu kloubu. Pasivní pohyb v tomto kontextu označuje nepřítomnost dobrovolné aktivace svalů při externě vyvolaném pohybu kloubů. [44]

V současné době neexistuje standardizovaná objektivní metoda měření rigidity. Tuhost je hodnocena vyškoleným lékařem, který pasivně posouvá končetinu do flexe a extenze a subjektivně hodnotí odpor pocíťovaný během tohoto manévru. Rigidita se hodnotí podle stupnice hodnocení, jako je UPDRS, která ji klasifikuje ztuhlostí kloubů od nuly do čtyř. Číslo čtyři je nejvyšší stupeň tuhosti s velmi omezeným rozsahem pohybu. [45]

### **2.3.3. Bradykineze, akineze a hypokineze**

V klinické praxi se často používá termín bradykineze zaměnitelně s pojmy akineze a hypokineze. Nicméně bradykineze doslova popisuje pomalost pohybů, přesněji pomalost zahájení dobrovolného pohybu s postupným snižováním rychlosti a amplitudou opakující se akce. Akineze znamená absenci nebo chudobu očekávaného spontánního dobrovolného pohybu včetně pomalé reakční doby a hypokineze odkazuje na pohyby s malou amplitudou. [46] Celá spontánnost pohybů je zpomalená a nevýrazná. Vše je patrné i na chudé mimice obličeje, tiché a monotónní řeči, zmenšování písma apod. [2]

Všechny tři příznaky spolu úzce souvisí, ale nemusí nutně souviset s jednotlivými pacienty. Každá složka motorické abnormality má pravděpodobně jiný základní

mechanismus. U PCh se zlepšuje jak bradykineze, tak hypokineze s terapií levodopou, zatímco reakční doba je považována za související s nedopaminergním deficitem. [46]

I bradykineze se hodnotí pomocí UPDRS, která se zabývá bradykinezí horních končetin pomocí opakujících se pohybů prstů a rukou. U každé položky se posuzuje postupné snižování rychlosti, amplitudy a rytmu a následně se hodnotí pomocí pětibodové stupnice. [47] Opakované klepání prstem se také běžně používá k posouzení bradykineze. [46]

#### **2.3.4. Jiné příznaky**

Mezi další příznaky patří poruchy stoje a chůze. Charakteristické je především sehnuté držení trupu, šíje a pokrčení končetin. U pacientů v pokročilém stádiu je typická chůze o drobných krůčcích s pomalými otočkami, kdy může docházet k poruše rovnováhy a následným pádům. [2]

Během PCh se objevují různé nemotorické symptomy, které se mohou projevit ještě před motorickými symptomy. Mezi takové příznaky patří nespavost, deprese, úzkost a kognitivní poškození včetně demence. Mírné kognitivní poškození (MCI) se vyskytuje na začátku PCh a ovlivňuje různé kognitivní domény. Až 80 % lidí s PCh progreduje z MCI na demenci po 15 – 20 letech. Dalším převládajícím nemotorickým projevem je deprese. Hlášená prevalence deprese se pohybuje od 40 % do 90 %. Na patofyziologii deprese se podílejí hlavně neurotransmitery serotonin a dopamin. [48]

Gastrointestinální poruchy jsou u pacientů s PCh běžné a zahrnují snížené vyprazdňování žaludku, malnutrici a dysfagii. Gastroparéza byla hlášena u 70 – 100 % pacientů. Zácpa je dalším často uváděným nemotorickým příznakem. Postižení zácpou se pohybuje mezi 25 % a 90 % v závislosti na kritériích použitých pro definování zácpy. Je pozoruhodné, že u pacientů s PCh se často vyskytuje zácpa mnoho let před vznikem motorických příznaků, a proto byla navržena jako prodromální biomarker choroby. [49]

Poruchy spánku a bdělosti zahrnují široké spektrum symptomů včetně nespavosti, narušené architektury spánku a fragmentace spánku, poruchy spánkového chování, syndrom neklidných nohou a periodické pohyby končetin, živé snění, halucinace, nadměrná denní spavost a záchvaty spánku. Polysomnografie je zlatým standardem při objektivním hodnocení spánku. [50]

Poruchy spánku se v poslední době ukázaly jako nejcitlivější a specifický prodromální marker pro budoucí vývoj PCh. Až 90 % pacientů s poruchou spánku se vyvíjí buď v PCh nebo jinou formu synukleinopatií během 6 – 15 let.

Mezi další nemotorické příznaky, které jsou často spojovány s PCh, patří čichové poruchy, u nichž se odhaduje, že postihují až 70 % pacientů a deficity autonomního systému,

kteře byly hlášeny až u 84 % pacientů. Ty zahrnují symptomy jako je ortostatická hypotenze, hubnutí, změněné vnímání bolesti a močové a sexuální dysfunkce.

Výkonná dysfunkce byla také dobře charakterizována u pacientů s PCh a může snadno ovlivnit aktivity každodenního života jako vstávání, oblékání a vaření. Výkonná funkce zahrnuje všechny mentální procesy potřebné pro cílené chování včetně plánování, rozhodování a provádění efektivního výkonu. [49]

## 2.4. Diagnostika

Základním kritériem diagnózy parkinsonismus je definováno jako bradykineze v kombinaci s klidovým třesem nebo rigiditou. [51]

Nová diagnostická kritéria definují podpůrná kritéria, kritéria absolutního vyloučení a zpochybňující znaky, tzv. „red flags“. Diagnóza klinicky prokázané PCh vyžaduje alespoň dvě podpůrná kritéria, absenci kritérií absolutního vyloučení a žádné „red flags“. Mezi podpůrná kritéria patří jak motorické, tak nemotorické aspekty nemoci, konkrétně účinek dopaminergní terapie, přítomnost dyskineze vyvolané levodopou, asymetrický klidový třes a pozitivní testy na srdeční sympatickou denervaci nebo ztrátu čichu. Absolutními vylučovacími kritérii jsou například cerebelární abnormality, frontotemporální kognitivní změny, pomalá progresse, použití anti-dopaminergní terapie a absence odpovědi na levodopu. Mezi „red flags“ patří časná porucha chůze, absence progresse, časná bulbární dysfunkce, opakující se pády v důsledku snížené rovnováhy nebo absence jakéhokoli z běžných nemotorických rysů pozorovaných u PCh, jako je dysfunkce spánku, autonomní dysfunkce nebo hyposmie. Nová diagnostická kritéria s největší pravděpodobností zlepšují diagnostickou přesnost k dosažení lepší shody mezi klinickou diagnózou a neuropatologicky potvrzeným onemocněním. [52]

Diferenciální diagnostika PCh zahrnuje zohlednění individuální anamnézy pacienta, průběh, a také závažnost motorických a nemotorických příznaků. V této fázi se předpokládá, že neuronální dysfunkce nebo dokonce smrt zahrnuje přibližně 70 % nigrostriatálních dopamin-syntetizujících neuronů. Často probíhají vyšetření, která se snaží diagnostikovat pacienty dříve, například parenchymální sonografie, konkrétní dotazníky a další více či méně nespecifické instrumentální nástroje pro vyšetřování jedinců s určitým vědomím PCh a geneticky určeným rizikovým faktorem.

V současné době není k dispozici spolehlivý screeningový biomarker pro PCh. Diagnóza se obvykle provádí po klinickém vyšetření pacienta specialistou na poruchy pohybu.

Diferenciální diagnostika je nezbytná. Zahrnuje vyloučení chronické nebo akutní intoxikace mědí nebo jinými těžkými kovy, historii používání léků vyvolávajících parkinsonismus (jako je kyselina valproová), Wilsonovu chorobu, revmatoidní poruchy a dysfunkci štítné žlázy. V této fázi je také důležité prověřit abnormality celkového zdraví jako je dysfunkce jater nebo ledvin. [53]

Hyposmie se vyskytuje u nemoci dříve než motorické příznaky, lze ji považovat za premotorický symptom, a proto se může ukázat jako jeden z nejcitlivějších rysů včasné diagnózy PCh. Studie ukazují, že u mnoha pacientů se hyposmie vyvíjí více než 5 let před nástupem poruchy pohybu. [54] Již na přelomu 80. a 90. let několik skupin získalo přesvědčivé údaje o čichové poruše u pacientů s PCh pomocí testu identifikace vůně. Pomocí tohoto testu Doty a kol. [55] uvedli, že schopnost identifikovat pachy byla snížena u 90 % studovaných pacientů. V další studii [54] byly použity „čichací tyčinky“ a zjistilo se, že zápachové látky, jako jsou jablko, terpentýn, lékořice, anýz a skořice, byly zvláště obtížně identifikovatelné, zatímco pomeranč a česnek byly poměrně správně identifikovány.

Přestože je PCh klinická diagnóza, zobrazování může pomoci diferenciální diagnostice. Zobrazování magnetickou rezonancí není užitečné pro diagnostiku PCh. Její užitečnost spočívá ve vyloučení ischemických, zánětlivých, infekčních a neoplastických příčin nebo jiných forem parkinsonismu. [51]

Zobrazovací biomarkery jsou nezbytně nutné ke zlepšení přesnosti klinické diagnózy a hodnocení časného onemocnění *in vivo*. Nejúčinnější zobrazovací markery se zaměřily na patologii znaků v dopaminergním systému *substantia nigra*. Pozitronová emisní tomografie a fotonová emisní počítačová tomografie jsou v motorické fázi velmi účinné. Je však žádoucí diagnostikovat nemoc v raných stádiích, nejlépe před degenerací dopaminergních neuronů v *substantia nigra*. V této souvislosti bylo zjištěno, že strukturální magnetická rezonance, stejně jako pokročilé techniky magnetické rezonance, umožnily identifikaci nepatrného neuronálního poškození u neurodegenerativních onemocnění. [56] Dopaminergní zobrazování je užitečné k odlišení PCh od stavů bez dopaminergní denervace jako je esenciální třes, ale ne od jiných degenerativních příčin parkinsonismu. [51]

Multimodální magnetická rezonance může poskytnout strukturální, funkční a metabolické informace o mozkových změnách. Stále však není známo, jak definovat platné markery, které diagnostikují nebo vyhodnocují onemocnění před poškozením dopaminergních

neuronů. Zatímco použití multimodální rezonance pro diagnostiku je primárně založeno na jemných strukturálních a funkčních abnormalitách mozku u pacientů, vědci vyvinuli a využívají pokročilé statistické modely a algoritmy strojového učení pro analýzu kvantitativních obrazových dat, aby vytvořili klasifikační výsledek pro diagnostiku PCh. [56]

## 2.5. Léčba

Vzhledem k neschopnosti nalézt účinné preventivní nebo léčebné terapie nejsou epidemiologické předpovědi pro celosvětový výskyt PCh optimistické. Například se předpokládá, že do roku 2040 budou neurodegenerativní choroby předcházet rakovině jako hlavní příčině úmrtí související s onemocněním. V souladu s tím je naléhavá potřeba identifikovat účinnou léčbu, která překoná snížení symptomů. Navzdory skutečnosti, že od objevení PCh uplynulo 200 let, byl pokrok v léčbě dosažen teprve až ve 20. století, zejména kvůli omezenému porozumění patofyziologii. [57] Doposud bylo provedeno mnoho studií o účincích různých faktorů na symptomy onemocnění, rychlost progresu a její léčbu. Zvířecí modely velmi pomáhají zkoumat patogenní mechanismy a navrhuji terapeutické strategie u lidských chorob. Na vyvolání PCh u laboratorních zvířat se používají sloučeniny jako je reserpin, metamfetamin, 6-hydroxydopamin, paraquat, rotenon a 3-nitrotyrosin. [58]

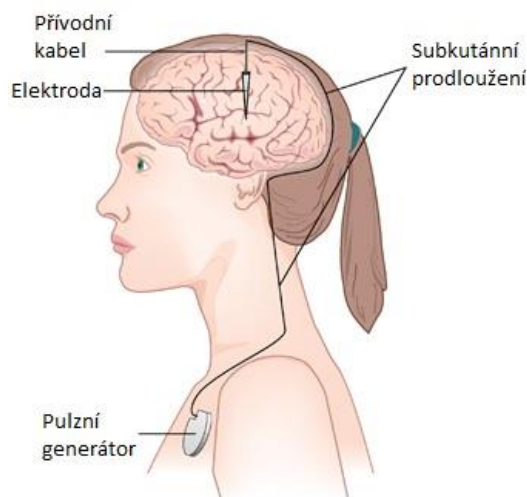
### 2.5.1. Chirurgická léčba

Před objevením levodopy (L-DOPA) byla chirurgická léčba alternativou k léčbě PCh. Studie provedené v posledních několika desetiletích vedly k velkému zlepšení chirurgických technik a chirurgie se opět zvažuje u lidí, u nichž již léková terapie nestačí.

Nejběžnější chirurgie lézí se nazývá palidotomie. Při tomto postupu chirurg selektivně ničí část mozku zvanou *globus pallidus*. Palidotomie může zlepšit příznaky třesu, rigidity a bradykineze. Některé studie také zjistily, že může zlepšit pohyb a rovnováhu a snížit množství L-DOPA. Další postup zvaný thalamotomie zahrnuje chirurgické zničení části thalamu. Tento přístup je užitečný především ke snížení třesu. Protože tyto postupy způsobují trvalé zničení malého množství mozkové tkáně, byly z velké části nahrazeny hlubokou mozkovou stimulací. Testuje se však nová metoda využívající zaměřený ultrazvuk z vnějšku hlavy, bez nutnosti chirurgického zákroku. [59]

Hluboká stimulace mozku (obrázek 7) byla schválena americkou FDA pro léčbu PCh v roce 2002. [60] Tato metoda dále slouží k léčbě dystonie, třesu a má nastupující roli v řadě dalších neurologických a neuropsychiatrických stavů. [61] Hluboká stimulace využívá elektrodu chirurgicky implantovanou do části mozku, obvykle do subthalamického jádra nebo

*globus pallidus*. Pulzní generátor, který je implantován do oblasti hrudníku pod klíční kostí, posílá jemně řízené elektrické signály do elektrody prostřednictvím drátu umístěného pod kůží. Generátor pulzů a elektrody bezbolestně stimulují mozek způsobem, který pomáhá blokovat signály, jenž způsobují mnoho motorických příznaků. [59]



**Obrázek 7** – Hluboká stimulace mozku [62]

Tradičně se operace provádí s pacientem, který je při vědomí, a to buď s nepřímým zaměřením (pro umístění elektrody jsou použity předdefinované souřadnice založené na stereotaktických anatomických atlasech) nebo s přímým zaměřením (anatomická struktura je vizualizována a předoperačně vybrána na základě zjištění magnetické rezonance). V poslední době se pozornost zaměřila na zlepšení bezpečnosti a dostupnosti hluboké stimulace mozku pro pacienty pomocí narkózy. [60]

Vylučovací kritéria pro hlubokou stimulaci jsou přítomnost demence, akutní psychózy a velké deprese. Celková denní dávka dopaminergních léčiv se po zákroku sníží asi o 60 % a dyskineze se sníží o 60 – 70 %. Úmrtnost na tuto metodu je méně než 0,5 %. Mezi významné nežádoucí účinky patří například intrakraniální krvácení. [63]

Existuje celá řada dalších chirurgických terapií v různých stádiích výzkumu včetně buněčných transplantátů. Ty jsou reexaminovány nejen embryonálními buňkami, ale také buňkami vytvořenými genetickým inženýrstvím včetně kmenových buněk. [64]

Genová terapie byla v klinických studiích prokázána jako relativně bezpečná a zaslouží si pokračující výzkum léčby PCh. V současné době se zkoumá několik léčebných přístupů včetně zlepšení syntézy dopaminu, podávání růstového faktoru pro potlačení neurodegenerace a neuromodulace prostřednictvím enzymatické exprese. Tato léčba má potenciál změnit standard PCh a učinit z ní méně vysilující onemocnění.

Jako vektory pro genovou terapii slouží adenovirus, adeno-asociovaný virus (AAV), lentivirus a herpesvirus. Každý z těchto virů má své výhody a nevýhody. Adenovirus a herpesvirus se nejčastěji používají pro onkologické aplikace. Lentivirus a AAV nejsou imunogenní a prokázaly dlouhodobou expresi, řádově několik let. Díky těmto vlastnostem jsou tyto vektory ideální pro ne-onkologické aplikace. Jak lentivirus, tak AAV byly použity při léčbě PCh. [65]

### 2.5.2. Farmakologická léčba

K farmakologické léčbě se používají látky působící na dopaminergní systém, cholinergní systém nebo látky působící na excitační aminokyseliny. Mezi látky, které působí na dopaminergní systém, patří prekursor dopaminu: L-DOPA, agonisté dopaminergních receptorů nebo inhibitory monoaminoxidázy B a inhibitory katechol-*O*-methyltransferázy. Mezi ty, které působí na cholinergní systém, patří například anticholinergika nebo inhibitory acetylcholinesterázy. [66]

První syntéza levodopy pochází z roku 1911, kdy polský biochemik Kazimierze Funk zaplatil identifikaci L-DOPA. Čistě levý enantiomer byl izolován poprvé z exotické rostliny fazole *Vicia faba* švýcarským biochemikem Marcusem Guggeneheimem, který jej popsal jako neaktivní sloučeninu navzdory násilnému zvracení, které zažil poté, co sám vyzkoušel perorální dávku 2,5 g.

Okno příležitosti otevřel Arvid Carlsson, průkopník farmakologie L-DOPA, který se snažil definovat monoaminergické systémy v mozku a jejich modulace s reserpinem a levodopou. V roce 1960, na Ciba Foundation Symposium o adrenergních mechanismech v Londýně, Carlsson zpochybnil všechny předsudky o patogenezi PCh a navrhl dopamin jako hlavní neurotransmiter zapojený do této poruchy. Po pozitivních výsledcích studií v roce 1970 schválila americká FDA levodopu jako léčbu pro PCh. [67] Ačkoli byly od té doby zavedeny další léky, levodopa zůstala nejúčinnější léčbou motorických symptomů. [64]

Působí jako agonista  $D_1$  a  $D_2$  receptorů s krátkým poločasem rozpadu (1 – 3 hodiny). [66] Způsobuje periferní dopaminergní vedlejší účinky jako nevolnost a hypotenzi, další účinky zahrnují ospalost, zmatenost, halucinace a poruchy kontroly impulsu. [51] Standardní preparáty obsahují L-DOPA spolu s inhibitory dekarboxylázy, které zlepšují její absorpci v tenkém střevě. Léčba se obvykle zahajuje dávkou 50 mg jednou denně s postupným zvyšováním na dávku 200 – 300 mg/den, ve dvou až třech dávkách. V pokročilých stádiích se podává i přes 1 600 mg, rozdělených do 5 až 10 dávek, v závislosti na kolísání stavu. [66]

S postupujícím onemocněním účinnost klesá a mohou se vyvinout oslabující vedlejší účinky. Nově vyvinuté způsoby dodání, jako je kontinuální infúze střevního gelu levodopa-

karbidopa, mají zlepšenou účinnost, avšak tato a další farmakologická činidla nezpomalují progresi onemocnění. [65]

Počátečními členy agonistů dopaminergních receptorů byly deriváty ergolinu. Ergolinová léčiva ale vyvolala obavy o srdeční a plicní bezpečnost a v současnosti jsou používanými činidly všechna ne-ergolinová léčiva jako například pramipexol, ropinirol, apomorfin nebo rotigotin. [63]

Apomorfin patří do třídy  $\beta$ -fenylethylaminů sdílejících strukturální podobnosti s neurotransmiterem dopaminem. R-forma je agonista dopaminu, zatímco S-forma může mít anti-dopaminergní aktivitu. Hydrofilní charakter apomorfinu umožňuje jeho solubilizaci, a proto je formulován jako vodný roztok. Navíc je snadno smíchán v tkáňových tekutinách a může být absorbován do systémového oběhu a následně procházet lipofilní hematoencefalickou bariérou.

U více než 50 % pacientů s PCh dochází k „fenoménu on-off“ s užíváním L-DOPA déle než pět let, což zaručuje použití agonistů dopaminu jako je apomorfin. [68] „On-off fenomén“ je stav, kdy u pacienta pozorujeme náhlé změny stavu z „on“ (dobrý stav hybnosti) do stavu „off“ (špatný stav hybnosti s třesem, rigiditou, akinezií, často doprovázený depresí), které nejsou závislé na době podání dávky L-DOPA, tzn. mohou se objevit několik hodin po dávce L-DOPA, nebo také na předpokládaném vrcholu dávky. Tyto přechody jsou náhlé a jen někdy předvídatelné. [69] Apomorfin, smíšený agonista dopaminu  $D_1$  a  $D_2$ , nachází své uplatnění především jako záchranný lék k léčbě „off“ období. Na rozdíl od perorální terapie L-DOPA se apomorfin podává subkutánně v oblasti břicha. Vyvarování se dyskinezi je hlavní výhodou léčby apomorfinem oproti terapii levodopou. Podávání apomorfinu má několik nevýhod jako je nevolnost a zvracení; proto je potřeba podávání antiemetik, která jsou často podávána společně (například domperidon). Apomorfin má i jiná užití. Jedním z předepsaných použití je jeho aplikace u mužské erektilní dysfunkce. [68]

Inhibice monoaminoxidázy B vede ke zvýšení koncentrace synaptického dopaminu a k symptomatice účinnosti. Selegilin prokázal svou účinnost jako doplněk k L-DOPA od 70. let. Safinamid je reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy B s antiglutaminergními vlastnostmi. Poskytuje zvýšenou kontrolu nad motorickými symptomy u pokročilých pacientů a zlepšuje kvalitu života. [63]

### **2.5.3. Nefarmakologická léčba**

Tendence užívat rostlinné drogy a obecně přírodní produkty na světě může být způsobena vedlejšími účinky chemických léků na jedné straně a znečištěním životního



prostředí na straně druhé. V důsledku rostoucí prevalence poruch nervového systému existuje rostoucí tendence k používání těchto rostlin a oživení tradiční medicíny. [58]

Zelený čaj se připravuje z listů rostliny *Camellia sinensis* a obsahuje fenolové sloučeniny, které jsou silnými antioxidačními a neuroprotektivními sloučeninami. Preklinické studie naznačují, že zelený čaj může zabránit PCh. Terapeutický mechanismus potenciálních ochranných účinků zeleného čaje u PCh však není jasný. Je možné, že fenolové sloučeniny zeleného čaje moduluji kritické neuroprotektivní signální dráhy v mozku. Na druhou stranu by mohl uplatňovat své účinky prostřednictvím kofeinem-indukované inaktivace receptoru adenosinu. [57]

Téměř před dvěma desetiletími klinická studie [70] zkoumající vztah mezi spotřebou kávy a rizikem rozvoje PCh zjistila, že příjem kávy koreloval s PCh v závislosti na dávce. Incidence PCh klesla u mužů, kteří pijí přibližně tři šálky kávy denně, na 1,9 případů z 10 000 testovaných mužů. U mužů, kteří nekonzumují žádnou kávu, byla incidence 10,4 případů z 10 000 zkoumaných osob. Autoři došli k závěru, že vyšší příjem kávy a kofeinu je spojen s výrazně nižším rizikem vzniku PCh. Četné studie od té doby potvrdily tato zjištění, avšak nedávná studie dospěla k závěru, že u pacientů spotřeba 200 mg kávy denně po dobu šesti měsíců nezlepšila motorické příznaky. [57]

Mezi další rostlinné látky, které jsou účinné na PCh, patří přírodní alkaloid berberin, barvivo kurkumin získávané především z rostliny *Curcuma longa*, kyselina karnosová nebo quercetin, který se nachází v mnoha druzích ovoce a zeleniny. Mezi léčivé rostliny patří například třezalka tečkovaná, *Ginkgo biloba*, gynostema pětিলistá nebo pivoňka keřovitá. [59]

Nedílnou součástí léčby parkinsoniků je fyzioterapie. Její doménou, která byla nejvíce studována, je cvičení. Zaměřuje se na zlepšení tělesného i kognitivního postižení. [71] Cvičení je vhodné opakovat pod vedením terapeuta, avšak nejdůležitější je trvalé pokračování. K fyzioterapii patří například i zvláštní protokoly pro rehabilitaci poruch chůze a nácvik řeči. Ergoterapie využívá speciálně adaptovaných technických pomůcek pro udržení funkční autonomie nemocného. [66] Rostoucí pozornost je věnována tanci jako zvláštní formě terapie oddělené od fyzioterapie. Tanec lze považovat za alternativu pravidelného cvičení nebo fyzické aktivity. Za zmínku stojí i T'ai chi, což není klasický tanec, ale velmi specifický druh cvičení, který obsahuje mnoho prvků rovnováhy. Nedávná studie o T'ai chi [72] prokázala pozitivní vliv na rovnováhu a délku kroku ve srovnání s jinými zásahy, jako je trénink rezistence nebo strečink. [71]

## ZÁVĚR

Cílem první části bakalářské práce bylo vytvořit přehled o neurodegenerativních onemocněních. Byly zde popsány různé nemoci ze skupin jako například amyotrofická laterální skleróza, Alzheimerova choroba, bovinní spongiformní encefalopatie, Creutzfeldtova-Jakobova choroba nebo Huntingtonova choroba. U většiny byla popsána patofyziologie nemoci, výskyt, hlavní příznaky a možnosti léčby.

V druhé části práce je podrobně popsána Parkinsonova choroba. Je to nemoc, která se vyskytuje v Evropě v populaci mezi 84 až 187 postiženými na 100 000 obyvatel. Mezi její hlavní rysy patří třes, rigidita, bradykineze, hypokineze a akineze. Průběh choroby je u každého pacienta individuální. Zvláště u mladších lidí nebývá snadné určit správnou diagnózu, jelikož jsou příznaky typické i pro jiná onemocnění. Parkinsonova nemoc byla zhruba 160 let neléčitelná a neovlivnitelná. V současné době je stále nevléčitelná, ale příznaky jsou zhruba 10 let velice dobře ovlivnitelné. Existuje mnoho způsobů jak zpomalit průběh a zajistit nemocným téměř plnohodnotný život. Mezi nejdůležitější léky patří levodopa a agonisté dopaminu. Velice přínosná je také rehabilitace.

Třes byl jedním ze dvou základních postřehů, které provedl James Parkinson, a který zůstal charakteristický pro tuto poruchu. Je neuvěřitelné, že o 200 let později nejsou dobře známy přesné mechanismy, které jsou základem chvění u této nemoci. Vylepšené funkční zobrazovací a fyziologické metody by nám měly pomoci lépe objasnit mechanismy třesu. [64]

Neurodegenerativní poruchy se vyvíjejí v průběhu času. To znamená, že existuje fáze nemoci, během níž byla zahájena neurodegenerace, ale nevyvinuly se úplné klinické projevy. Tyto rané fáze poskytují kritická okna příležitosti; neuroprotektivní terapie by mohla mít významný dopad na vývoj onemocnění a může dokonce zabránit výskytu klinické Parkinsonovy choroby, pokud bude aplikována včas. To vede k širokému úsilí definovat počáteční fáze nemoci. [64]

Zvyšující se znalosti genetických rizikových faktorů spolu s údaji o rizikových faktorech životního prostředí pravděpodobně v blízké budoucnosti zlepší pochopení příčiny onemocnění. [52]

## POUŽITÁ LITERATURA

- [1] RUSINA, R. a R. MATĚJ. *Neurodegenerativní onemocnění*. Praha: Mladá fronta, 2014, s. 19-26. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3300-8.
- [2] ROTH, J., M. SEKYROVÁ a E. RŮŽIČKA. *Parkinsonova nemoc*. 4., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Maxdorf, 2009, s. 15. Medica. ISBN 978-80-7345-178-3.
- [3] TROJAN, S. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003, s. 59-63. ISBN 80-247-0512-5.
- [4] LLINAS, R. Neuron. *Scholarpedia* [online]. 2008, roč. 3, č. 8, s. 1490 [cit. 2020-02-18]. DOI: 10.4249/scholarpedia.1490. ISSN 1941-6016. Dostupné z: <http://www.scholarpedia.org/article/Neuron>
- [5] National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Brain Basics: The Life and Death of a Neuron. In: *NINDS* [online]. Bethesda: National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2002 [cit. 2020-02-18]. Dostupné z: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Life-and-Death-Neuron>
- [6] WU, Y., M. CHEN a J. JIANG. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and drug targets via apoptotic signaling. *Mitochondrion* [online]. 2019, roč. 49, s. 35-45 [cit. 2020-02-22] DOI: 10.1016/j.mito.2019.07.003. ISSN 1567-7249. Dostupné z: [http://apps.webofknowledge.com/full\\_record.do?product=WOS&search\\_mode=GeneralSearch&qid=2&SID=D1ZWeUBHFoFnNPFDS3P&page=1&doc=1](http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&qid=2&SID=D1ZWeUBHFoFnNPFDS3P&page=1&doc=1)
- [7] KAŇOVSKÝ, P. Diferenciální diagnostika neurodegenerativních chorob doprovázených demencí. *Interní medicína pro praxi* [online]. Brno: Solen, 2003, roč. 5, č. 8, s. 5-12 [cit. 2020-02-22]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/int-200308-0013\\_Diferencialni\\_diagnostika\\_neurodegenerativnich\\_chorob\\_doprovazenych\\_demenci.php](https://www.solen.cz/artkey/int-200308-0013_Diferencialni_diagnostika_neurodegenerativnich_chorob_doprovazenych_demenci.php)
- [8] HARDY, J. a K. GWINN-HARDY. Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science* [online]. 1998, roč. 282, č. 5391, s. 1075-1079 [cit. 2020-02-22]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: databáze Web of Science
- [9] LU, L. C. a J. BLUDAU. *Alzheimer's disease*. Santa Barbara, Calif.: Greenwood, ©2011, s. 2. Biographies of disease. ISBN 978-0-313-38110-2.

- [10] JIRÁK, R., I. HOLMEROVÁ a C. BORZOVÁ. *Demence a jiné poruchy paměti: komunikace a každodenní péče*. Praha: Grada, 2009, s. 29-31. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-2454-6.
- [11] LAU, L. a M. A. BRODNEY. *Alzheimer's disease*. London: Springer, ©2008, s. 3. ISBN 978-3-540-74228-9.
- [12] JADHAV, R.P. a kol. A Review on Alzheimer's Disease (AD) and its Herbal Treatment of Alzheimer's Disease. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science* [online]. 2019 [cit. 2020-02-22]. ISSN 2231-5640. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/2322980335/50BC4D1C6B8749A5PQ/1?accountid=17239>
- [13] PAN, X. a X. CHEN. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Translational Neurodegeneration* [online]. 2013, roč. 2, č. 8 [cit. 2020-02-24]. DOI: <https://doi.org/10.1186/2047-9158-2-8>. Dostupné z: <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-9158-2-8>.
- [14] GOOSSENS, J., E. VANMECHELEN, J. Q. TROJANOWSKI a kol. TDP-43 as a possible biomarker for frontotemporal lobar degeneration: a systematic review of existing antibodies. *Acta Neuropathologica Communications* [online]. 2015, roč. 3, č. 15 [cit. 2020-02-24]. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0195-1>. ISSN 2051-5960. Dostupné z: <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-015-0195-1#citeas>
- [15] WILFONG, L., EDWARDS, N.E., YEHLE, K.S. a ROSS, K. Frontotemporal Dementia: Identification and Management. *The Journal for Nurse Practitioners* [online]. 2016, roč. 12, č. 4, s. 277-282 [cit. 2020-02-24]. ProQuest Central. ISSN 1555-4155. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2015.08.006>.
- [16] SURGUCHEV, A. A. a A. SURGUCHOV. Synucleins and Gene Expression: Ramblers in a Crowd or Cops Regulating Traffic? *FRONTIERS IN MOLECULAR NEUROSCIENCE* [online]. 2017, roč. 10, č. 224 [cit. 2020-02-26]. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00224>. ISSN 1662-5099. Dostupné z: databáze Web of Science
- [17] YAMADA, M., J. KOMATSU, K. NAKAMURA a kol. Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions. *JOURNAL OF MOVEMENT DISORDERS* [online]. 2019, roč. 13, č. 1, s. 1-10 [cit. 2020-02-26]. DOI: <https://doi.org/10.14802/jmd.19052>. Dostupné z: databáze Web of Science

- [18] HANSEN, D., H. LING, T. LASHLEY a kol. Review: Clinical, neuropathological and genetic features of Lewy body dementias. *NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY* [online]. 2019, roč. 45, č. 7, s. 635-654 [cit. 2020-02-26]. DOI: <https://doi.org/10.1111/nan.12554>. ISSN 0305-1846. Dostupné z: databáze Web of Science
- [19] VAIKATH, N. N., I. HMILA, V. GUPTA a kol. Antibodies against alpha-synuclein: tools and therapies. *Journal of Neurochemistry* [online]. 2019, roč. 150, č.5, s. 612-625 [cit. 2020-02-26]. DOI: 10.1111/jnc.14713. ISSN 0022-3042. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jnc.14713>
- [20] GREENBERG, M., PADDU, N., BHIVANDKAR, S. a AHMED, S. Treating Depression and Suicidality in Huntington's Disease. *Psychiatric Annals* [online]. 2020, roč. 50, č. 2, s. 85-88 [cit. 2020-03-01]. ProQuest Central. ISSN 0048-5713. DOI: <http://dx.doi.org/10.3928/00485713-20200107-01>.
- [21] GLICK, B. R., T. L. DELOVITCH a Ch. L. PATTEN. *Medical biotechnology*. Washington, DC: ASM Press, ©2014, s. 165-174. ISBN 978-1-55581-705-3.
- [22] SRINAGESHWAR, B., R. B. PETERSEN, G. L. DUNBAR a J. ROSSIGNOL. Prion-like mechanisms in neurodegenerative disease: Implications for Huntington's disease therapy. *STEM CELLS Translational Medicine* [online]. 2020 [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1002/sctm.19-0248. ISSN 2157-6564. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sctm.19-0248>
- [23] STEPANOVA, A. a J. MAGRANÉ. Mitochondrial dysfunction in neurons in Friedreich's ataxia. *Molecular and Cellular Neuroscience* [online]. 2020, roč. 102 [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1016/j.mcn.2019.103419. ISSN 1044-7431. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044743119301964>
- [24] PEDROSO, J. L., T. C. VALE a O. G. BARSOTTINI. Perioral and tongue fasciculations in Kennedy's disease. *Neurological Sciences* [online]. 2018, roč. 39, č. 4, s. 777-779 [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1007/s10072-017-3170-8. ISSN 1590-1874. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-017-3170-8>
- [25] LEEMANS, M. Prion diseases. *ANAESTHESIA AND INTENSIVE CARE MEDICINE*. 2020, roč. 21, č. 1, s. 56-59. ISSN 1472-0299.

- [26] KRANCE, S. H., R. LUKE, M. SHENOUDA a kol. Cellular models for discovering prion disease therapeutics: Progress and challenges. *Journal of Neurochemistry*. 2020. DOI: 10.1111/jnc.14956. ISSN 0022-3042.
- [27] UTTLEY, L., Ch. CARROLL, R. WONG a kol. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *The Lancet Infectious Diseases* [online]. 2020, roč. 20, č. 1, s. 2-10 [cit. 2020-03-04]. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2. ISSN 1473-3099. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309919306152>
- [28] TAKEDA, T., K. KITAGAWA a K. ARAI. Phenotypic variability and its pathological basis in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* [online]. 2020, roč. 40, č. 1, s. 40-56 [cit. 2020-03-06]. DOI: 10.1111/neup.12606. ISSN 0919-6544. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/neup.12606>
- [29] JUNTAS-MORALES, R., N. PAGEOT, A. BENDARRAZ a kol. High-dose pharmaceutical grade biotin (MD1003) in amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study. *EClinicalMedicine* [online]. 2020, roč. 19 [cit. 2020-03-04]. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.100254. ISSN 2589-5370. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537019302639>
- [30] LUNN, J. S., S. A. SAKOWSKI, T. FEDERICI a kol. Stem cell technology for the study and treatment of motor neuron diseases. *Regenerative Medicine* [online]. 2011, roč. 6, č. 2, s. 201-213 [cit. 2020-03-04]. DOI: 10.2217/rme.11.6. ISSN 1746-0751. Dostupné z: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/rme.11.6>
- [31] DAVIS, R. L., P. D. HOLOHAN, A. E. SHRIMPTON a kol. Familial Encephalopathy with Neuroserpin Inclusion Bodies. *The American Journal of Pathology* [online]. 1999, roč. 155, č. (6), s. 1901-1913 [cit. 2020-03-09]. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65510-1. ISSN 0002-9440. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010655101>
- [32] RAZA, H. K., S. SINGH, P. RAI a kol. Recent progress in neuronal intranuclear inclusion disease: a review of the literature. *Neurological Sciences* [online]. 2020 [cit. 2020-03-09]. DOI: 10.1007/s10072-019-04195-6. ISSN 1590-1874. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-019-04195-6>

- [33] ARMSTRONG, R. A., M. GEARING, E. H. BIGIO a kol. Spatial patterns of FUS-immunoreactive neuronal cytoplasmic inclusions (NCI) in neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID). *Journal of Neural Transmission* [online]. 2011, roč. 118, č. 11, s. 1651-1657 [cit. 2020-03-10]. DOI: 10.1007/s00702-011-0690-x. ISSN 0300-9564. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-011-0690-x>
- [34] CANTLON, A., C. S. FRIGERIO, D. B. FREIR a kol. The Familial British Dementia Mutation Promotes Formation of Neurotoxic Cystine Cross-linked Amyloid Bri (ABri) Oligomers. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 2015, roč. 290, č. 27 [cit. 2020-03-10]. DOI: 10.1074/jbc.M115.652263. ISSN 0021-9258. Dostupné z: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M115.652263>
- [35] YASUDA, T., Y. NAKATA a H. MOCHIZUKI. A-Synuclein and Neuronal Cell Death. *Molecular Neurobiology* [online]. 2013, roč. 47, č. 2, s. 466-483 [cit. 2020-03-17]. DOI: 10.1007/s12035-012-8327-0. ISSN 0893-7648. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-012-8327-0>
- [36] HANSON, J. R. *Chemistry and medicines: an introductory text*. Cambridge, UK: RSC Pub., ©2006. ISBN 978-0854046454.
- [37] DAWSON, T. M., H. S. KO a V. L. DAWSON. Genetic Animal Models of Parkinson's Disease. *Neuron* [online]. 2010, roč. 66, č. 5, s. 646-661 [cit. 2020-03-19]. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.04.034. ISSN 0896-6273. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627310003272>
- [38] KWON, K., S. PARK, M. LEE a kol. Dizziness in patients with early stages of Parkinson's disease: Prevalence, clinical characteristics and implications. *Geriatrics & Gerontology International* [online]. 2020 [cit. 2020-03-20]. DOI: 10.1111/ggi.13894. ISSN 1444-1586. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ggi.13894>
- [39] ROSQVIST, K., P. HAGELL, S. IWARSSON a kol. Satisfaction with Care in Late Stage Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease* [online]. 2019, roč. 2019, s. 1-10 [cit. 2020-03-20]. DOI: 10.1155/2019/2593547. ISSN 2090-8083. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/pd/2019/2593547/>

- [40] HELMICH, R. C., I. TONI, G. DEUSCHL a kol. The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [online]. 2013, roč. 13, č. 9 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.1007/s11910-013-0378-8. ISSN 1528-4042. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-013-0378-8>
- [41] LEE, H. J., W. W. LEE, S. K. KIM a kol. Tremor frequency characteristics in Parkinson's disease under resting-state and stress-state conditions. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. 2016, roč. 362, s. 272-277 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.1016/j.jns.2016.01.058. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X16300582>
- [42] RAETHJEN, J., K. AUSTERMANN, K. WITT a kol. Provocation of Parkinsonian tremor. *Movement Disorders* [online]. 2008, roč. 23, č. 7, s. 1019-1023 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.1002/mds.22014. ISSN 0885-3185. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.22014>
- [43] ZHANG, B., F. HUANG, J. LIU a kol. A Novel Posture for Better Differentiation Between Parkinson's Tremor and Essential Tremor. *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2018, roč. 12 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.3389/fnins.2018.00317. ISSN 1662-453X. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2018.00317/full>
- [44] XIA, R., D. POWELL, N. HANSON a kol. Differentiation between the contributions of shortening reaction and stretch-induced inhibition to rigidity in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research* [online]. 2011, roč. 209, č. 4, s. 609-618 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.1007/s00221-011-2594-2. ISSN 0014-4819. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00221-011-2594-2>
- [45] SEPEHRI, B., A. ESTEKI, E. EBRAHIMI-TAKAMJANI a kol. Quantification of Rigidity in Parkinson's Disease. *Annals of Biomedical Engineering* [online]. 2007, roč. 35, č. 12, s. 2196-2203 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.1007/s10439-007-9379-6. ISSN 0090-6964. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10439-007-9379-6>
- [46] LING, H., L. A. MASSEY, A. J. LEES a kol. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Brain* [online]. 2012, roč. 135, č. 4, s. 1141-1153 [cit. 2020-03-23]. DOI: 10.1093/brain/aws038. ISSN 1460-2156. Dostupné z: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/aws038>



- [47] BANK, P. J.M., J. MARINUS, J. H. DE GROOT a kol. Optical Hand Tracking: A Novel Technique for the Assessment of Bradykinesia in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice* [online]. 2017, roč. 4, č. 6, s. 875-883 [cit. 2020-03-23]. DOI: 10.1002/mdc3.12536. ISSN 2330-1619. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mdc3.12536>
- [48] D'SOUZA, T. a A. P. RAJKUMAR. Systematic review of genetic variants associated with cognitive impairment and depressive symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatrica* [online]. 2020, roč. 32, č. 1, s. 10-22 [cit. 2020-03-23]. DOI: 10.1017/neu.2019.28. ISSN 0924-2708. Dostupné z: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0924270819000280/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0924270819000280/type/journal_article)
- [49] CROWLEY, E.K., Y.M. NOLAN a A.M. SULLIVAN. Exercise as a therapeutic intervention for motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease: Evidence from rodent models. *Progress in Neurobiology* [online]. 2019, roč. 172, s. 2-22 [cit. 2020-03-23]. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2018.11.003. ISSN 0301-0082. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030100821830039X>
- [50] DULSKI, J., M. SCHINWELSKI a A. KONKEL. The impact of subthalamic deep brain stimulation on sleep and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* [online]. 2019, roč. 64, s. 138-144 [cit. 2020-03-23]. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.001. ISSN 1353-8020. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802019301956>
- [51] BALESTRINO, R. a A.H.V. SCHAPIRA. Parkinson disease. *European Journal of Neurology* [online]. 2019, roč. 27, č. 1, s. 27-42 [cit. 2020-03-24]. DOI: 10.1111/ene.14108. ISSN 1351-5101. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.14108>
- [52] TYSNES, O. a A. STORSTEIN. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* [online]. 2017, roč. 124, č. 8, s. 901-905 [cit. 2020-03-25]. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y. ISSN 0300-9564. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-017-1686-y>

- [53] MÜLLER, T., H. BAAS, J. KASSUBEK a kol. Laboratory assessments in the course of Parkinson's disease: a clinician's perspective. *Journal of Neural Transmission* [online]. 2016, roč. 123, č. 1, s. 65-71 [cit. 2020-03-24]. DOI: 10.1007/s00702-015-1481-6. ISSN 0300-9564. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-015-1481-6>
- [54] REICHMANN, H. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin* [online]. 2017, roč. 33, č. 5, s. 526-534 [cit. 2020-03-25]. DOI: 10.1007/s12264-017-0159-5. ISSN 1673-7067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12264-017-0159-5>
- [55] DOTY, R. L., D. A. DEEMS a S. STELLAR. Olfactory dysfunction in parkinsonism: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* [online]. 1988, roč. 38, č. 8, s. 1237-1237 [cit. 2020-03-25]. DOI: 10.1212/WNL.38.8.1237. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.38.8.1237>
- [56] XU, J. a M. ZHANG. Use of Magnetic Resonance Imaging and Artificial Intelligence in Studies of Diagnosis of Parkinson's Disease. *ACS Chemical Neuroscience* [online]. 2019, roč. 10, č. 6, s. 2658-2667 [cit. 2020-03-24]. DOI: 10.1021/acchemneuro.9b00207. ISSN 1948-7193. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.9b00207>
- [57] IARKOV, A., G. E. BARRETO, V. ECHEVERRIA a kol. Strategies for the Treatment of Parkinson's Disease: Beyond Dopamine. *Frontiers in Aging Neuroscience* [online]. 2020, roč. 12 [cit. 2020-03-26]. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00004. ISSN 1663-4365. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2020.00004/full>
- [58] RABIEI, Z., K. SOLATI a H. AMINI-KHOEI. Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: a review. *Pharmaceutical Biology* [online]. 2019, roč. 57, č. 1, s. 355-362 [cit. 2020-03-29]. DOI: 10.1080/13880209.2019.1618344. ISSN 1388-0209. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880209.2019.1618344>
- [59] Parkinson's Disease: Hope Through Research. In: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* [online]. Bethesda, 2014 [cit. 2020-04-02]. Dostupné z: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Parkinsons-Disease-Hope-Through-Research#Treatment>

- [60] CHEN, T., Z. MIRZADEH, M. LAMBERT a kol. Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson disease. *Journal of Neurosurgery* [online]. 2018, roč. 130, č. 1, s. 109-120 [cit. 2020-03-29]. DOI: 10.3171/2017.8.JNS17883. ISSN 0022-3085. Dostupné z: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/130/1/article-p109.xml>
- [61] LITTLE, S., A. POGOSYAN, S. NEAL a kol. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Annals of Neurology* [online]. 2013, roč. 74, č. 3, s. 449-457 [cit. 2020-03-29]. DOI: 10.1002/ana.23951. ISSN 0364-5134. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.23951>
- [62] ROSA, M. A a S. H. LISANBY. Somatic Treatments for Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology* [online]. 2012, roč. 37, č. 1, s. 102-116 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1038/npp.2011.225. ISSN 0893-133X. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/npp2011225>
- [63] RADHAKRISHNAN, D. a V. GOYAL. Parkinson's disease: A review. *Neurology India* [online]. 2018, roč. 66, č. 7 [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.4103/0028-3886.226451. ISSN 0028-3886. Dostupné z: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2018/66/7/26/226451>
- [64] OBESO, J.A., M. STAMELOU, C.G. GOETZ a kol. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement Disorders* [online]. 2017, roč. 32, č. 9, s. 1264-1310 [cit. 2020-03-29]. DOI: 10.1002/mds.27115. ISSN 0885-3185. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.27115>
- [65] HITTI, F. L., A. I. YANG a P. GONZALEZ-ALEGRE. Human gene therapy approaches for the treatment of Parkinson's disease: An overview of current and completed clinical trials. *Parkinsonism & Related Disorders* [online]. 2019, roč. 66, s. 16-24 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.07.018. ISSN 1353-8020. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802019303086>
- [66] REKTOR, I. Léčba Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*. 2009, roč. 10, č. 6. ISSN 1213-1814.
- [67] TAMBASCO, N., M. ROMOLI a P. CALABRESI. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Current Neuropharmacology* [online]. 2018, roč. 16, č. 8, s. 1239-1252 [cit. 2020-03-29]. DOI: 10.2174/1570159X15666170510143821. ISSN 1570159X. Dostupné z: <http://www.eurekaselect.com/152327/article>

- [68] BORKAR, N., H. MU a R. HOLM. Challenges and trends in apomorphine drug delivery systems for the treatment of Parkinson's disease. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2018, roč. 3, č. 6, s. 507-517 [cit. 2020-03-29]. DOI: 10.1016/j.ajps.2017.11.004. ISSN 1818-0876. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1818087617306189>
- [69] KAŇOVSKÝ, P. Léčba komplikované Parkinsonovy nemoci. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. Solen, 2004, roč. 18, č. 4, s. 215-217 [cit. 2020-04-17]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2004/04/07.pdf>
- [70] ROSS, G. W., R. D. ABBOTT, H. PETROVITCH a kol. Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease. *JAMA* [online]. 2000, roč. 283, č. 20 [cit. 2020-03-26]. DOI: 10.1001/jama.283.20.2674. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.283.20.2674>
- [71] BLOEM, B.R., N. M. DE VRIES a G. EBERSBACH. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* [online]. 2015, roč. 30, č. 11, s. 1504-1520 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1002/mds.26363. ISSN 0885-3185. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.26363>
- [72] LI, F., P. HARMER, K. FITZGERALD a kol. Tai Chi and Postural Stability in Patients with Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* [online]. 2012, roč. 366, č. 6, s. 511-519 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1056/NEJMoa1107911. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1107911>