

PARKINSONOVA NEMOC: DOPORUČENÉ POSTUPY DIAGNOSTIKY A LÉČBY

**Evžen Růžička et al.
I. ČASNÉ STADIUM**



**PARKINSONOVA NEMOC:
DOPORUČENÉ POSTUPY
DIAGNOSTIKY A LÉČBY**

**Evžen Růžička et al.
I. ČASNÉ STADIUM**



Vydáno ve spolupráci se společností



PARKINSONOVA NEMOC: DOPORUČENÉ POSTUPY DIAGNOSTIKY A LÉČBY

**Evžen Růžička et al.
I. ČASNÉ STADIUM**



Hlavní autor a pořadatel
prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
*Univerzita Karlova v Praze, I. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice,
Neurologická klinika*

PARKINSONOVA NEMOC: DOPORUČENÉ POSTUPY DIAGNOSTIKY A LÉČBY
Evžen Růžička et al.: I. Časné stadium
Ivan Rektor et al.: II. Pozdní stadium

První vydání

Vydalo nakladatelství Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5
ve spolupráci se společností GlaxoSmithKline
Sazba DTP Galén
Tisk Glos, Špidlenova 436, 513 01 Semily
Určeno odborné veřejnosti
G241075



Všechna práva vyhrazena. Tato publikace ani žádná její část nesmí být reprodukována, uchovávána v rešeršním systému nebo přenášena jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu nakladatelství.

Pořadatelé, autoři i nakladatel vynaložili značné úsilí, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí v době zpracování díla. Nakladatel za ně nenese odpovědnost a doporučuje řídit se údaji o doporučeném dávkování a kontraindikacích uvedených výrobcí v příbalovém letáku příslušného léčivého přípravku. Týká se to především přípravků vzácněji používaných nebo nově uváděných na trh.

V textu jsou používány ochranné obchodní známky léků a dalších výrobků. Absence symbolů ochranných známek (®, ™ ap.) neznamená, že se jedná o nechráněné názvy a značky.

Copyright © Galén, 2004

ISBN 80-7262-298-6

Autorský kolektiv

Hlavní autor a pořadatel

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Neurologická klinika,
Centrum extrapyramidových onemocnění

Autoři

MUDr. Martin Anders, Ph.D.
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Psychiatrická klinika

MUDr. Robert Jech, Ph.D.
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Neurologická klinika,
Centrum extrapyramidových onemocnění

doc. MUDr. Karel Kupka, CSc.
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Ústav nukleární medicíny

doc. MUDr. Jan Roth, CSc.
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Neurologická klinika,
Centrum extrapyramidových onemocnění

prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Neurologická klinika,
Centrum extrapyramidových onemocnění

MUDr. Tereza Uhrová

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Psychiatrická klinika

MUDr. Kateřina Zárubová

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Praha-Motol, Neurologická klinika

Obsah

1. Diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci

(Evžen Růžička, Jan Roth)

Diagnostický postup u Parkinsonovy nemoci	11
Klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci	12
Hlavní příznaky Parkinsonovy nemoci	12
Hypokineze	14
Třes	14
Rigidita	15
Posturální poruchy	15
Projevy zpochybňující a vylučující Parkinsonovu nemoc	15
Chyby a omyly v diagnostice Parkinsonovy nemoci	16
Příznaky jiného onemocnění jsou považovány za projev Parkinsonovy nemoci	16
Pacientovi s Parkinsonovou nemocí je přiřazena jiná, nesprávná diagnóza	17

2. Testování dopaminergní odpovědosti

(Evžen Růžička)

Anamnéza odpovědi na léčbu	20
Reakce na nasazení dopaminergní léčby	20
L-DOPA test u dosud neléčeného nemocného	21
L-DOPA test u pacienta s anamnesticky nejasnou reakcí na dopaminergní léčbu	23
Apomorfínový test	23
Chyby při ověřování dopaminergní odpovědosti	24

3. Vyšetření SPECT v diferenciální diagnostice Parkinsonovy nemoci

(Kateřina Zárubová, Evžen Růžička, Karel Kupka)

Klinická diagnóza a diferenciální diagnóza Parkinsonovy nemoci	25
---	----

Funkční zobrazení dopaminergního systému	26
Zobrazení presynaptické části dopaminergního systému	27
Klinické využití presynaptického dopaminergního	
SPECT	29
Zobrazení postsynaptické části dopaminergního systému	30
Význam funkčního zobrazení postsynaptické	
části dopaminergního systému	32
Závěry	32

4. Hodnocení tíže hybné poruchy u Parkinsonovy nemoci

(Robert Jech)

Škála Hoehnové a Yahra	35
Jednotná stupnice pro hodnocení Parkinsonovy nemoci	36
Subskóre I	37
Subskóre II	37
Subskóre III	38
Řeč	38
Mimika	38
Klidový třes	39
Akční nebo posturální třes rukou	39
Rigidita	40
Klapání prsty	40
Pohyby rukou	41
Rychlé alternující pohyby rukama	41
Pohyby nohou	41
Vstávání ze židle	42
Postoj	42
Chůze	42
Posturální stabilita	43
Bradykineze a hypokineze těla	43
Subskóre IV–VI	44

5. Zahájení léčby a použití agonistů dopaminu v časném stadiu Parkinsonovy nemoci

(Jan Roth, Evžen Růžička)

Obecné zásady	45
Faktory ovlivňující volbu terapie	45
Strategie nasazení léčby časného stadia	46
Kdy zahájit terapii?	46
Jaký preparát použít jako iniciační terapii?	47
Nemocný do 65-70 let věku, bez kognitivního deficitu,	
s příznaky pravděpodobné PN, s jasně vyjádřeným	
funkčním omezením	47

Nemocný starší 65–70 let a/nebo s kognitivním deficitem, s příznaky pravděpodobné PN, s jasně vyjádřeným funkčním omezením	48
--	----

Jak řešit situaci nedostatečné kompenzace léčbou či postupné zhoršení stavu?	48
Nemocný do cca 65–70 let věku, bez kognitivního deficitu	48
Nemocný starší 65–70 let a/nebo s kognitivním deficitem	49
Poznámky	49

6. Diagnostika a léčba deprese u Parkinsonovy nemoci

(Jan Roth, Martin Anders, Tereza Uhrová)

Obecný úvod	51
Deprese u Parkinsonovy nemoci	52
Předpokládaná etiopatogeneze	52
Výskyt deprese při Parkinsonově nemoci	52
Důsledky neléčené deprese při Parkinsonově nemoci	53
Problémy diagnostiky deprese při Parkinsonově nemoci	53
Strukturovaný rozhovor	53
Dotazníkové metody vhodné k detekci deprese	54
Klinické zvláštnosti deprese při Parkinsonově nemoci	54
Specifická léčba deprese při Parkinsonově nemoci	54
Vysazování medikace	55
Změna antidepressivní terapie při její neúčinnosti	56
Přídavná anxiolytická léčba	56
Hypnotika	57

Základní doporučená literatura	59
---	-----------

1. Diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci

Evžen Růžička, Jan Roth

Parkinsonova nemoc (PN) je jedním z častých onemocnění, se kterými se ve své praxi setkává většina neurologů. Navzdory častému výskytu a většinou typickému obrazu onemocnění se v diagnóze mnohdy chybuje a pacientům se pak nedostává adekvátní léčby, která by mohla podstatně zlepšit jejich stav. Na druhou stranu může chybná diagnóza vést ke zbytečné preskripci nákladných a nežádoucích účinky vyvolávajících léků.

V této kapitole se připomínají klinická diagnostická kritéria PN, jejichž osvojení je základním předpokladem správné diagnostiky PN v neurologické praxi. Navazující 2. kapitola přináší návod k testování dopaminergní odpovědi, jež slouží klinickému potvrzení diagnózy PN. Dále se v kapitole 3 uvádějí možnosti využití zobrazovací metody SPECT v diagnosticky nejasných či atypických případech.

Diagnostický postup u Parkinsonovy nemoci

Diagnóza PN je založena především na cílené anamnéze a klinickém neurologickém vyšetření. Diagnostický postup lze schematicky rozdělit do tří kroků (ve skutečnosti zpravidla prováděných zároveň):

1. V anamnéze a objektivním vyšetřením se zjišťuje přítomnost jednotlivých »kardinálních« motorických příznaků onemocnění, jež se skládají do obrazu parkinsonského syndromu (hypokineze,

rigidita, klidový třes, případně posturální poruchy). Nález jediného příznaku sice může značit časné stadium PN, ale teprve jsou-li přítomny alespoň dva příznaky, diagnóza je pravděpodobná.

2. Pátráme po známkách, jež by mohly zpochybnit diagnózu PN a svědčit pro jinou příčinu parkinsonského syndromu (PN je podkladem syndromu asi v 80 % případů, zbývajících 20 % je tvořeno vzácnějšími neurodegenerativními onemocněními a sekundárními parkinsonskými syndromy různého původu).
3. Ke klinickému potvrzení diagnózy PN přispívají některé typické rysy (asymetrie příznaků, přítomnost klidového třesu), charakteristický pomalu progresivní průběh onemocnění a zejména reakce na dopaminergní léčbu (viz kap. 2).

Klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci

Výše uvedený diagnostický postup je podstatou různých sestav klinických diagnostických kritérií PN. V praxi se osvědčil soubor kritérií používaných Britskou mozkovou bankou PN (tab. 1). Kritéria sice zvyšují diagnostickou přesnost, ale je nutno mít na mysli, že se vždy pracuje jen s určitou úrovní pravděpodobnosti. Mechanická aplikace diagnostických kritérií musí být doplněna klinickou zkušeností a citem lékaře. Hodně záleží na časovém faktoru. V časných fázích, když nejsou ještě plně vyvinuty charakteristické příznaky onemocnění, je větší nebezpečí diagnostické chyby. Klinická diagnóza PN by se proto měla považovat vždy za předběžnou, dokud nejsou příznaky vyjádřeny po tak dlouhou dobu, že by se již musely projevit případné rysy vedoucí k alternativní diagnóze (alespoň 2–3 roky). Definitivní potvrzení diagnózy může přinést jen histopatologické vyšetření.

Hlavní příznaky Parkinsonovy nemoci

Kardinální motorická trias hypokineze-třes-rigidita bývá u naprosté většiny nemocných vyjádřena od časného stadia onemocnění,

Tab. 1. Klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci podle UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes et al., 1992)

<p>Krok 1: Diagnóza parkinsonského syndromu</p> <ul style="list-style-type: none"> • bradykineze (zpomalení iniciace volního pohybu a postupné snižování rychlosti a amplitudy pohybu při repetitivních činnostech) • a nejméně jeden příznak z následujících: <ul style="list-style-type: none"> – svalová rigidita – klidový třes 4–6 Hz – posturální instabilita nezpůsobená primární dysfunkcí zrakovou, vestibulární, mozečkovou nebo proprioceptivní
<p>Krok 2: Zpochybňující a vylučující kritéria Parkinsonovy nemoci</p> <ul style="list-style-type: none"> • v anamnéze opakované iktu a stupňovitý vznik parkinsonských projevů • opakované úrazy hlavy • prodělaná encefalitida • okulogyrní krize • léčba neuroleptiky v době začátku obtíží • v rodině více než jeden další podobný případ • trvalá remise • výlučně jednostranné postižení po více než 3 letech trvání obtíží • supranukleární pohledová obrna • mozečkové příznaky • časné těžké vegetativní postižení • časná těžká demence s poruchami mnestickými, fatickými a praxickými • Babinskiho příznak • nádor mozku nebo komunikující hydrocefalus na CT mozku • chybně odpovědi na silné dávky L-DOPA (je-li vyloučena malabsorpce) • intoxikace metyl-fenyl-tetrahydropyridinem (MPTP)
<p>Krok 3: Podpůrná prospektivní pozitivní kritéria Parkinsonovy nemoci</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednostranný začátek • přítomnost klidového třesu • progresivní průběh • přetrvávající asymetrie s těžším postižením na straně začátku • výtečná odpověď na L-DOPA (70–100% zlepšení) • výrazná chorea po dávce L-DOPA • klinické trvání 10 let a více

ačkoli jednotlivé příznaky jsou zastoupeny v různém poměru. Posturální poruchy, jež se rovněž přiřazují k hlavním motorickým projevům PN, se objevují později v průběhu onemocnění.

Hypokineze

Hypokineze pacienta funkčně omezuje ze všech příznaků nejvýrazněji, působí obtíže při všech běžných denních činnostech. Základními rysy hypokineze jsou zmenšení rozsahu a amplitudy pohybů, jejich celková chudost, zpomalený průběh pohybů (**bradykineze**) a jejich ztížený start (**akineze**). Hypokinetické projevy na končetinách bývají alespoň zpočátku vyjádřeny jednostranně nebo asymetricky.

Zmenšení písma (mikrografie), změna výrazu obličeje (hypomimie, maskovitá tvář), snížený souhyb horní končetiny při chůzi či monotónní nemelodická řeč (aprozodie) mohou být počátečními hypokinetickými projevy PN. Výraznější hypofonie a hypokinetická dysartrie tvoří spolu s tachyfémií (zrychlením artikulace) a palilalií (nutkavým opakováním poslední slabiky nebo slova) poruchu řeči typickou pro pokročilá stadia PN. Za formu hypokineze nebo za samostatný příznak jsou pokládány náhlé zarázy v pohybech – akinetický »**freezing**«.

Třes

Typický parkinsonský třes je převážně **klidový** akrální tremor končetin o frekvenci 4–6 Hz, který ustupuje při volném pohybu postižené končetiny a mizí ve spánku. Třes se zvyrazňuje stresem, únavou, pohybem druhostranné končetiny (Fromentův manévr), třes ruky se zpravidla akcentuje ve stoji a při chůzi. Tento druh třesu je značně specifický pro PN, a pokud je přítomen, zvláště je-li asymetricky vyjádřen, je diagnóza PN velmi pravděpodobná. U pacientů s PN se kromě klidového třesu může objevit i posturální (statický) třes, zvláště při delším setrvání končetiny ve statické poloze, kdy může být považován za variantu klidového třesu. V průběhu onemocnění se charakter třesu může měnit, nikdy však nepostihuje hlavu (kromě třesu přeneseného z končetin) a hlasivky. Třes brady, rtů či jazyka se může vzácně objevit u pokročilých forem onemocnění. Celkově se příznak třesu vyskytuje u 80–90 % nemocných s PN. Existují tedy pacienti s PN, kteří nikdy netrpěli třesem.

Rigidita

Svalové bolesti a křeče působené rigiditou se mohou objevit již jako počáteční projevy PN. Rigidita se projevuje zvýšením klidového napětí a ztuhlostí svalů, které kladou odpor při aktivním i pasivním pohybu příslušného segmentu (tzv. fenomén olovené trubky). Hmatatelné zárazy v průběhu pasivního pohybu působené náskoky svalů, které opakovaně fixují tělesný segment, jsou známy jako fenomén ozubeného kola. Při sakadovaném vedení pasivního pohybu jsou hmatné zvýšené náskoky svalových šlach (elementární reflexy posturální). Rigidita se zvýrazňuje pohybem druhostranné končetiny (Fromentův manévr). Rigidita obvykle provází hypokinézu, ale oba příznaky se mohou objevovat i nezávisle.

Posturální poruchy

Flekční držení trupu a šouravá chůze drobnými kroky jsou nepatrné, takřka patognomické projevy PN. **Poruchy rovnováhy** ve stoji a **pulze** při chůzi, vedoucí až k pádům, významně omezují funkční schopnosti pacienta zvláště v pozdních stadiích PN. Akinetický **freezing** se projevuje náhlými pohybovými blokádami zejména při chůzi, zárazy v úzkých prostorech, např. ve dveřích, při změnách směru chůze, před cílem. Na startu chůze se objevuje »**hezitace**« (pacient podupává na místě, ale není schopen vykročit), v průběhu chůze pak může docházet k »**festinaci**« (zrychlování a zkracování kroků).

Projevy zpochybňující a vylučující Parkinsonovu nemoc

Existuje celá řada anamnestických prvků a klinických projevů, jež jsou považovány za neslučitelné s diagnózou PN a mohou nasvědčovat některým jiným možným příčinám sekundárního parkinsonského syndromu. Anamnestické údaje o prodělané encefalitidě, cévní mozkové příhodě, opakovaných traumatech, paretické jevy a pyramidová iritační znamení nebo nálezy zobrazovacích metod ukazující fokální mozkové léze, vnitřní hydrocefalus nebo atrofii mozkového kmene a mozečku jistě zpochybňují diagnózu PN, i když koincidence PN a jiného onemocnění není vyloučena. Rov-

něž platí, že diagnóza PN je vážně zpochybněna, když příznaky nereagují na dopaminergní stimulaci L-DOPA nebo agonisty dopaminu (viz dále v kap. 2). Údaj o léčbě neuroleptiky v době, kdy se objevily příznaky PN, znamená důvodné podezření na polékový parkinsonský syndrom, ale není vyloučeno ani to, že nasazení neuroleptik pouze urychlilo manifestaci PN. Některé další příznaky mohou podporovat diagnózu jiných neurodegenerativních onemocnění provázených parkinsonským syndromem (multisystémová atrofie, progresivní supranukleární obrna aj.): okohybná porucha, mozečkové příznaky, těžší vegetativní dysfunkce či demence časně v průběhu onemocnění nebo dysfonie, posturální instabilita a pády od začátku onemocnění.

Chyby a omyly v diagnostice Parkinsonovy nemoci

Diagnostické chyby lze obecně dělit do dvou kategorií: na případy, kde jsou projevy jiného onemocnění mylně považovány za příznaky PN, a na situace, kdy pacientovi, který skutečně trpí PN, je přiřazena jiná diagnóza.

Příznaky jiného onemocnění jsou považovány za projevy Parkinsonovy nemoci

Nejčastější chybou tohoto druhu je **pokládat každý třes za projev PN**. Pomineme-li fyziologický a akcentovaný fyziologický třes, nejčastější chorobnou příčinou třesu v populaci není PN, nýbrž **esenciální tremor**. Na rozdíl od PN jde o třes převážně staticko-kinetický (i když klidová složka může být přítomna), který je izolovaný – není doprovázen význačnější hypokinezi, rigiditou ani jinými příznaky PN. Kinetický třes však může, na rozdíl od klidového třesu při PN, rušit jemné činnosti rukou (např. psaní), pacient rozlévá polévku ze lžice ap. Často bývá přítomen i třes hlavy a hlasivek, jenž se u PN téměř nevyskytuje. Esenciální tremor je relativně benigní porucha, proto je nesprávná diagnóza PN pro pacienta zcela zbytečným traumatem. Případná neopodstatněná do-

paminerní léčba neovlivní třes, může však vyvolat nauzeu, kolísání krevního tlaku a další nežádoucí vedlejší účinky.

Při třesu, ale i jiných extrapyramidových příznacích u osoby mladší 45 let, je vždy nutno adekvátním vyšetřením vyloučit **Wilsonovu chorobu** (oční vyšetření, volná měď v séru, vylučování mědi v moči, případně vylučovací test a jaterní biopsie).

V některých případech je obtížné ubránit se chybné diagnóze PN u **sekundárních parkinsonských syndromů** a u jiných **neurodegenerativních onemocnění**. Obvykle rozhodne přítomnost přidatné symptomatiky a rozvoj onemocnění v čase. Pokud nemocní vykazují alespoň částečnou odpovídavost na dopaminerní léčbu, je ovšem možno tohoto léčebného efektu využít. Jinak je chybou paušální podávání antiparkinsonik, aniž by byl jejich efekt ověřen.

Projevy **deprese** mohou připomínat počáteční stadia PN s hypokinezií, hypomimií, hypofonií, atd. Účinek antidepressivní léčby povede ke správné diagnóze.

Pacientovi s Parkinsonovou nemocí je přiřazena jiná, nesprávná diagnóza

Diagnóza PN bývá obvykle dávana do souvislosti s pokročilým věkem. U mladého pacienta (asi 10 % případů PN začíná před 40. rokem věku) se na možnost PN nemyslí a mnohdy trvá řadu let, než se pacientovi dostane adekvátní diagnózy (a léčby).

V našich podmínkách je nejčastějším omylem chybná diagnóza **arteriosklerotického** či **vaskulárního parkinsonského syndromu**. U pacientů se mnohdy *a priori* předpokládá cévní etiologie obtíží, a to i v případech s průběhem a klinickým obrazem zcela typickým pro PN. Takto diagnostikovaní nemocní jsou kupodivu často léčeni L-DOPA, přestože by tato léčba u arteriosklerotického parkinsonského syndromu nemohla být účinná. Pacienti však zároveň zcela zbytečně dostávají vazoaktivní léčbu, dokonce často paradoxně cinnarizin, který může sám vyvolávat podobné obtíže. Vaskulogenní ischemické postižení bazálních ganglií je ve skutečnosti dosti vzácnou příčinou parkinsonského syndromu (i když ani pacient s PN není chráněn před vznikem drobných ischemických lakun patrných na CT obrazech, jež se stejně nacházejí i u zcela

asymptomatických starších jedinců). Zpravidla u vaskulárního parkinsonského syndromu dominuje porucha stoje a chůze («parkinsonismus dolní poloviny těla») a jsou přítomny další paretické a jiné projevy, takže odlišení od PN nebývá obtížné.

Mylné přiřazení diagnózy některého z onemocnění, jež bývají provázena parkinsonským syndromem, nebývá výjimkou zvláště tam, kde jsou příznaky PN vyjádřeny netypicky nebo není adekvátní odpověď na dopaminergní léčbu. Poměrně častou chybou je nesprávný závěr o neúčinnosti dopaminergní léčby v případech, kdy pacient léčbu pouze nesnáší pro její periferní vedlejší účinky (jimž lze při správném postupu zabránit), a nedosáhne se proto vůbec centrálně účinné dávky.

2. Testování dopaminergní odpovědivosti

Evžen Růžička

Podkladem Parkinsonovy nemoci (PN) je neurodegenerativní postižení dopaminergních neuronů v pars compacta substantiae nigrae, jež vede k deficitu dopaminu ve striatu. Jedná se tedy o postižení presynaptické části nigrostriatálního dopaminergního systému. Postsynaptická část systému, neurony striata opatřené dopaminovými receptory, je u PN intaktní. Odpovědivost receptorů ve striatu na dopaminergní stimulaci (L-DOPA nebo agonisty dopaminu) je tedy u PN na rozdíl od ostatních možných příčin parkinsonského syndromu zachována. Dopaminergní podnět stimuluje receptory a vyvolá motorickou odpověď, tj. ústup motorických příznaků (klidového třesu, rigidity, hypokineze), což je podstatou úspěšné symptomatické léčby. Pokud nemocný na dopaminergní stimulaci nereaguje, jedná se nejspíše o postižení jiného původu než PN. Všechny ostatní běžné příčiny parkinsonského syndromu totiž postihují postsynaptickou část nigrostriatálního systému, proto dopaminergní stimulace nemůže vést k žádoucímu motorickému účinku.

Odpovědivost na dopaminergní podnět je tedy klíčovým diagnostickým rysem PN. Jejím ověřením se podezření na PN mění v klinickou jistotu. Na dopaminergní odpovědivost můžeme usuzovat z anamnestických údajů, z reakce na nasazení dopaminergní medikace či ji ověřit jednorázovým diagnostickým testem.

Anamnéza odpovědi na léčbu

V anamnéze vždy zjišťujeme, zda byl již pacient léčen L-DOPA nebo agonisty dopaminu a jak na léčbu reagoval. Snažíme se zjistit, o jaký lék a jakou dávku se jednalo a jaké byly detaily reakce, ať už byla pozitivní, nebo negativní. Pokud byla reakce na léčbu příznivá, žádáme pacienta, aby odhadl míru zlepšení – od částečného přes výrazné zlepšení až po úplný ústup obtíží. Při nepříznivé anamnestické reakci na dopaminergní podnět se nespokojíme s konstatováním, že léčba byla neúčinná. Často se při detailnějším zjišťování ukáže, že efekt L-DOPA byl překryt výraznými nežádoucími vedlejšími účinky (nauzea, zvracení, závraťe ap.), takže byla léčba přerušena, aniž by bylo možno zjistit motorickou odpověď. Jindy byla léčba prohlášena za neúčinnou, aniž by se podávala dostatečná dávka léku po dostatečně dlouhou dobu.

Reakce na nasazení dopaminergní léčby

U pacienta s klinickou suspekci na PN, který ještě nebyl léčen L-DOPA či agonisty dopaminu, může reakce na nasazení léčby posloužit k ověření odpovědnosti. Nasazení musí být opatrné, dávky by se měly pomalu zvyšovat v závislosti na efektu od 25–50 mg L-DOPA postupně ve 3–4 denních dávkách. Je nutno volit preparát s vyšším obsahem inhibitoru dopa-dekarboxylázy (L-DOPA : karbidopa nebo benserazid – 4 : 1, tj. Isicom 100/25 mg, Nakom mitte 100/25 mg, Madopar 200/50 mg). Pokud přesto u některých zvláště citlivých nemocných dojde k projevům nežádoucích periferních účinků, které vedou ke špatné snášenlivosti L-DOPA (nauzea, vomitus, hypotenze), pomůže obvykle blokáda periferních dopaminových receptorů domperidonem (Motilium 3×1–2 tbl.). Plného léčebného účinku bývá dosaženo po několika týdnech, až se dosáhne optimálního dávkování. Pokud nedojde ke zlepšení hybnosti ani při obvykle dostatečné dávce L-DOPA (750–1000 mg denně) a jejím čtyřtýdenním podáváním, je důvod pochybovat o diagnóze PN.

Složitější situace může nastat u pacientů v počátečních stadiích PN léčených agonisty dopaminu v monoterapii, kde je nutno respektovat doporučený rozpis dávkování od nejnižší síly preparátu s pomalým zvyšováním dávek, případně s přidávkem domperidonu. Pokud přesto nežádoucí vedlejší projevy zabrání dosáhnout účinné dávky léčby, nezbyvá než provést akutní test či nasadit postupně L-DOPA, nebo v krajním případě použít vyšetřovací metody SPECT (viz kap. 3).

L-DOPA test u dosud neléčeného nemocného

Pacient by měl být poučen o možných přechodných nežádoucích vedlejších účincích dávky L-DOPA. Obvykle premedikujeme pacienta domperidonem (Motilium 3×2 tbl. po 48 h před testem, nebo alespoň 2 tbl. 1 hodinu před dávkou L-DOPA).

Domperidon (Motilium tbl. 10 mg) je derivát butyrofenonových neuroleptik užívaný jako prokinetikum trávicí trubice. Jeho antagonistický účinek na dopaminové receptory se projevuje na periférii (trávicí systém, event. kardiovaskulární systém), ale díky tomu, že nepřechází přes hematoencefalickou bariéru, domperidon nemá centrální neuroleptický efekt. Proto se domperidon může používat k prevenci a potlačení periferních vedlejších účinků dopaminergní léčby (nauzea, vomitus, hypotenze, tachykardie). Mimo to domperidon může zlepšovat evakuaci žaludku, a tím rovněž přispívat k úspěchu perorální léčby PN.

Test (tab. 2) se provádí nejlépe ráno nalačno nebo po jen malé dávce sacharidů (sušenka ap.), s vyloučením bílkovin (pozor na nápoje obsahující mléko, smetanu). Používáme dostatečně vysoké standardní dávky L-DOPA, zpravidla 200–250 mg s vyšším podílem dopa-dekarboxylázy (viz výše). Před podáním L-DOPA, pak po 30 minutách a dále každých 15–20 minut až do nástupu účinku opakovaně vyšetřujeme stav motoriky s použitím příslušné škály (obvykle UPDRS část III, případně časované testy motorické výkonnosti – viz kap. 4), nejlépe se zápisem do standardizovaného formuláře. Sledujeme latenci motorického zlepšení a jeho mohutnost ve srovnání s bazálním nálezem na začátku testu. Pokud je

motorické skóre zlepšeno o 25 % a více, bereme výsledek jako jednoznačně pozitivní. Méně výrazné zlepšení znamená parciální dopaminergní odpověď, která může odrážet částečně zachovanou funkci u parkinsonských syndromů jiného původu než PN (např. v počátečních stádiích multisystémové atrofie).

Tab. 2. Provedení L-DOPA testu

Čas	Postup	Účel
2 dny před testem	domperidon 60 mg denně (Motilium 3x2 tbl.)	blokáda periferních dopaminových receptorů – zábrana nežádoucím vedlejším účinkům
3 hodiny před testem	nejíst, nepít mléko, kakao ap., jen čaj, džus nebo vodu, nejlépe testovat ráno nalačno	optimální vstřebání léku
1 hodina před testem	domperidon 20 mg (Motilium 2 tbl.)	blokáda periferních dopaminových receptorů – zábrana nežádoucím vedlejším účinkům
těsně před dávkou L-DOPA	motorická škála UPDRS III	zhodnocení tíže příznaků před dávkou
podání L-DOPA	standardní dávka 200 nebo 250 mg L-DOPA, v kombinaci s inhibítorem dopa-dekarboxylázy 4 : 1 (Madopar, Isicom 100, Nakom mitte), dobře zapít, event. podat v disperzi ve vodě (Isicom)	dopaminergní podnět
30 minut po podání, event. opakovaně až do nástupu efektu nebo do 3 hodin od podání	motorická škála UPDRS III pozitivní efekt = pokles skóre nejméně o 25 %, event. rozvoj dyskinezií (u již dříve léčených pacientů)	hodnocení efektu

L-DOPA test u pacienta s anamnesticky nejasnou reakcí na dopaminergní léčbu

V klinické praxi je poměrně častá situace, kdy k vyšetření přichází pacient, který již delší dobu užívá dopaminergní medikaci, není však jasné, zda a jaký má léčba efekt. Test se provádí po vysazení veškeré dosavadní dopaminergní léčby – po dobu nutnou k tomu, aby se pacientův stav hybnosti zřetelně zhoršil. U pacienta trpícího PN zpravidla k tomu postačí standardní interval 12 hodin bez léků. V některých případech ovšem dochází k podstatnému zhoršení hybnosti dříve (již to je dosti silným důkazem zachované dopaminergní odpovědovosti), jindy naopak přetrvává relativně dobrý stav až několik (2–5) dnů po vysazení léků, což zřejmě odráží přetrvávající presynaptickou skladovací schopnost pro dopamin. Vlastní provedení testu se neliší od nativního testu s L-DOPA včetně premedikace domperidonem (viz tab. 2).

Pokud se vyšetření provádí s cílem upřesnit ráz pozdních komplikací PN (fluktuací hybnosti a polékových dyskinezí), je nutno opakovaným vyšetřováním po celou dobu účinku sledovat a zaznamenávat jak latenci hybného zlepšení, tak nástup dyskinezí a dalších projevů, jejich další vývoj a celkové trvání reakce na dávku léčby.

Apomorfinový test

Apomorfin je agonista dopaminu s přímým účinkem na receptory typu D1 a D2. Apomorfin se po subkutánním podání vyznačuje velice rychlým nástupem (5–10 minut), mohutností a krátkým trváním účinku (45–60 minut). Tyto vlastnosti jsou velmi výhodné pro testování dopaminergní odpovědovosti zvláště u těch nemocných, kde může být efekt L-DOPA zkreslen poruchami vstřebávání ze zažívacího traktu nebo kde je třeba detailně sledovat průběh účinku v čase a v závislosti na dávce. Efekt hodnotíme stejně, jak je popsáno výše u L-DOPA testu. Je nutno počítat s tím, že apomorfin působí velice výrazně na periferní dopaminové receptory,

což je podkladem jeho silného emetického efektu. Premedikace domperidonem zpravidla nežádoucím účinkům z větší části zabrání, přesto vždy pacienta upozorníme na možnost přechodné nevolnosti a poklesu krevního tlaku, které by však neměly trvat déle než 1 hodinu. Apomorfin podáváme v dávce 50 µg na kg váhy, tj. např. 3,5 mg u pacienta vážícího 70 kg, což představuje 0,35 ml 1% roztoku apomorfinu s.c. Pokud se účinek nedostaví, lze v půlhodinových intervalech podávat vyšší dávky. Apomorfin není tč. v ČR registrován a je dostupný jen v režimu individuálního dovozu, čímž je jeho diagnostické i léčebné využití značně ztíženo.

Chyby při ověřování dopaminergní odpovědi

Při jednorázovém L-DOPA testu může být hodnocení motorického efektu obtížné, dominuje-li nauzea a vomitus, jak se stává u citlivých jedinců a při **nedostatečné premedikaci**. Nejčastější příčinou falešně negativního výsledku testu je ale podání nestandardní **příliš nízké dávky** L-DOPA nebo **její požití po jídle** s náloží bílkovin.

Při zahájení léčby L-DOPA je dosti častou chybou nasazení v **příliš vysoké počáteční dávce** (např. 3×250 mg), která vyvolá nežádoucí vedlejší účinky a odradí pacienta od užívání léku, aniž by se mohl projevit pozitivní motorický efekt. Domnělá neúčinnost léčby může být způsobena **příliš nízkou dávkou**. O neúčinnosti je možno rozhodnout až tehdy, když se po jednom měsíci léčby L-DOPA v dávce alespoň 750–1000 mg denně nedostaví hybné zlepšení a po ukončení léčby se stav nezhorší.

3. Vyšetření SPECT v diferenciální diagnostice Parkinsonovy nemoci

Kateřina Zárubová, Evžen Růžička, Karel Kupka

Klinická diagnóza a diferenciální diagnóza Parkinsonovy nemoci

Diagnóza Parkinsonovy nemoci (PN) je založena na přítomnosti základních klinických příznaků, anamnéze pomalu progresivního rozvoje a odpovídavosti příznaků na dopaminergní léčbu. Přesnost diagnózy se zvyšuje s progresí a délkou trvání nemoci. V některých případech však může být diferenciální diagnostika PN obtížná a někdy i mylná. Důvodem může být atypický charakter onemocnění, nejednoznačná odpověď na dopaminergní medikaci nebo to, že na počátku nejsou vyjádřeny všechny symptomy nemoci.

PN se mnohdy zaměňuje s **esenciálním tremorem**, u něhož může být přítomna i klidová složka třesu, stejně jako izolovaný třes může být hlavním symptomem počátečního stadia tremor-dominantní formy PN. Správná diagnostika bývá obtížnější u starých pacientů s projevy komorbidit (kognitivní deficit, deprese, známky cerebrovaskulárního postižení).

Dalším problémem v diagnostice PN může být **nejasná odpověď na dopaminergní léčbu** (zlepšení motorických příznaků po dávce L-DOPA je základním diagnostickým kritériem, potvrzujícím inaktnost postsynaptických dopaminových receptorů ve striatu – viz kap. 2). U části nemocných může být odpověď nejasná nebo nezjistitelná z důvodů nesnášenlivosti a výrazných periferních vedlejších účinků i při adekvátním dávkování léků.

Funkční zobrazení dopaminergního systému

Morfologické zobrazovací metody, jako je CT nebo MRI, nemají pro klinickou diagnózu PN podstatnější význam kromě vyloučení sekundárních syndromů u onemocnění s charakteristickými strukturálními změnami mozku. Funkční metody zobrazení pre- i postsynaptického úseku dopaminergního systému pomocí jednofotonové emisní výpočetní tomografie (single photon emission computerised tomography – SPECT) nebo pozitronové emisní tomografie (PET), které již v minulosti prokázaly využití jako metody výzkumné, mají význam i ve výše uvedených diagnosticky nejasných případech.

V počátečním období výzkumu nigrostriatálního dopaminergního systému se uplatňovalo především zobrazení PET s levodopou značenou radioaktivním fluorem (^{18}F -DOPA PET). V posledním desetiletí zaznamenaly významný rozvoj techniky funkčního zobrazení pomocí SPECT s ligandy značenými radioaktivními nukleidy. S vývojem nových radiofarmak a s pokrokem technik registrace se natolik zvýšila kvalita zobrazení a rozlišovací schopnosti, že metoda SPECT je dnes pro klinickou praxi srovnatelná se zobrazením dopaminergního systému pomocí PET (jejíž vyšší rozlišovací schopnost a citlivost si stále udržuje význam pro výzkum). Jako klinická metoda má SPECT výhodu v tom, že je levnější a běžně dostupná.

V současné době je pro zobrazení SPECT pre- i postsynaptické části dopaminergního systému k dispozici několik radioligandů, ve většině případů značených radioaktivním jódem (tab. 3). V České republice je pro presynaptické zobrazení registrován FP-CIT (^{123}I -ioflupane, DaTSCAN®), analog kokainu, značený radioaktivním jódem. Pro postsynaptické zobrazení je dostupný IBZM (^{123}I -iodobenzamid), látka s vysokou afinitou a specifitou pro receptory D2.

Tab. 3. Radioligandy SPECT pro zobrazení dopaminergního systému

Presynaptické zobrazení (vazba na dopaminový transportér)	Postsynaptické zobrazení (vazba na dopaminový receptor D2)
FP-CIT (^{123}I -ioflupane, DaTSCAN)	IBZM (^{123}I -iodobenzamid)
β -CIT (DOPASCAN)	^{123}I -epidepride
^{123}I -IPT	^{123}I -IBF
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT	^{123}I -iodolisurid
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TECHNEPINE	

Zobrazení presynaptické části dopaminergního systému

Principem vyšetření SPECT presynaptické části dopaminergního systému je vazba ligandu na dopaminové transportéry. To jsou proteiny umístěné na membráně presynaptických zakončení nigrostriatálních neuronů, které aktivně zpětně resorbují dopamin ze synaptické štěrbin. S úbytkem neuronů je spojována i ztráta těchto transportérů. Hustota dopaminových transportérů je tedy ukazatelem funkčního stavu presynaptických neuronů. Vyšetření SPECT je založeno na tom, že po podání specifického ligandu dochází k jeho vazbě na dopaminové transportéry, a tím k akumulaci radiofarmaka v presynaptických zakončeních dopaminergních neuronů ve striatu.

Technika vyšetření. Před vyšetřením je nutné zablokovat akumulaci volného jódu ve štítné žláze podáním chloristanu draselného (Chlorigen – 1 tbl. večer, 1 tbl. ráno před vyšetřením). Vlastnímu vyšetření předchází nitrožilní aplikace dávky radiofarmaka. Přiměřená doba mezi aplikací a zahájením snímání gama-kamerou se liší podle použité látky. Jednotlivé ligandy mají různou kinetiku. Prodloužitelná nutná k optimálnímu zobrazení striata po podání ^{123}I -FP-CIT je 3–6 hodin, a je tedy možné celé vyšetření provést během jednoho dne.

Lékové interference. Z dosavadních zkušeností a provedených studií vyplývá, že před vyšetřením není nutné přerušovat případnou léčbu L-DOPA ani agonisty dopaminu. Vazbu radioligandu na DT však kompetitivní inhibicí narušují některé léky,

Tab. 4. Léky interferující s vazbou radioligandu na dopaminové transportéry

Psychostimulancia a anorektika	kokain a jeho deriváty amfetamin a jeho deriváty metylfenidát (Ritalin) mazindol (Degonan) phentermin (Adipex)
Anticholinergikum	benzotropin (Apo-Benzotropin)
Antidepresiva	bupropion (Welbutrin, Zyban) sertralín (Zoloft) doporučuje se též přerušit léčbu dalšími léky ze skupiny SSRI a tricyklických antidepresiv

kteří je nutné v dostatečném předstihu (odpovídajícím farmakokinetickým a farmakodynamickým vlastnostem látek) před vyšetřením vysadit (tab. 4).

Hodnocení nálezu. Obrazy jsou hodnoceny **kvalitativně – vizuálně**, podle tvaru a symetrie zobrazení aktivity radiofarmaka ve striatu (v putamen a v nucleus caudatus). Normální nález u zdravého jedince je charakterizován dvěma symetrickými rohlíčkovitými tvary stejné intenzity. Abnormální obrazy jsou buď asymetrické, nebo symetrické se sníženou akumulací radiofarmaka.

Druhou možností je hodnocení **semikvantitativní** – výpočtem poměru specifické striatální a nespecifické extrastriatální aktivity podle vzorce: míra striatální vazby = četnost impulsů (ROI specifická – ROI nespecifická)/četnost impulsů (ROI nespecifická), kde ROI specifická je oblast zájmu (region of interest) ve striatu nebo v jeho částech (nucleus caudatus, putamen – vlevo a vpravo), ROI nespecifická je referenční oblast okcipitální kůry.

Nálezy u Parkinsonovy nemoci. Z provedených studií vyplývá, že pacienti s PN mají většinou asymetrický nález alespoň v počátečních stádiích, kde jednostranné snížení striatální akumulace radiofarmaka odpovídá kontralaterální převaze příznaků. Putamen je postiženo více než nucleus caudatus, což je v souladu i s pitvěními nálezy u pacientů s PN. Ve většině případů bývá již patrné i druhostranné postižení, odpovídající dosud klinicky nepostižené straně těla. Tyto nálezy ukazují, že SPECT vyšetření presynaptického dopaminergního systému je senzitivní již v časných sta-

dílech PN. Pokles striatální aktivity koreluje s délkou trvání PN a s tíží motorického postižení.

Nález u ostatních parkinsonských syndromů:

- U polékového parkinsonského syndromu bývají nálezy normální.
- U vaskulárního parkinsonského syndromu bývají nálezy normální, avšak pokud ischemické infarkty postihují oblast bazálních ganglií nebo substantia nigra, mohou být patrné defekty v zobrazení striata. Správná interpretace výsledků je možná jen se znalostí klinického nálezu a strukturálního zobrazení.
- U onemocnění »Parkinson plus« – u multisystémové atrofie a u progresivní supranukleární paralýzy – se prokazuje presynaptické postižení dopaminergních neuronů, které je srovnatelné s nálezy u PN.
- U Alzheimerovy nemoci byly popsány normální nálezy presynaptického dopaminergního SPECT na rozdíl od demence s Lewyho tělísky, kde byla zjištěna snížená akumulace radiofarmaka v putamen i v nucleus caudatus.

Nález u esenciálního tremoru. Vyšetření SPECT u pacientů s esenciálním tremorem neprokazuje žádné ztráty dopaminergních presynaptických neuronů a neliší se od zdravých jedinců. Má význam při odlišení PN a esenciálního tremoru v atypických případech, kde nelze rozhodnout pouze na základě klinického nálezu.

Klinické využití presynaptického dopaminergního SPECT

Funkční zobrazení SPECT presynaptického nigrostriatálního dopaminergního systému je tedy možné využít v klinické praxi pro ověření diagnózy PN v nejasných případech několika typů:

- ve velmi časných stadiích onemocnění s neúplně nebo atypicky vyjádřenými příznaky;
- v časných stadiích onemocnění, k **ověření diagnózy** PN před plánovanou monoterapií agonisty dopaminu, u mladých pacientů, kde z obavy před indukci dyskinezí nechceme provádět test s L-DOPA;
- při nejasné nebo nezjistitelné odpovědi jinak typických příznaků na dopaminergní léčbu (např. při těžkých nežádoucích účincích levodopy);

- pro odlišení počínající tremor-dominantní formy PN a atypického esenciálního tremoru (při nejasné nebo nezjistitelné odpovědi na L-DOPA);
- pro odlišení PN a vaskulárního nebo polékového parkinsonského syndromu (při nejasné nebo nezjistitelné odpovědi na L-DOPA);
- pro odlišení PN a psychogenního parkinsonismu.

Zobrazení presynaptické části dopaminergního systému však nedokáže odlišit PN od onemocnění ze skupiny »Parkinson-plus« – multisystémové atrofie, progresivní supranukleární paralýzy aj.

Vyšetření je dále využitelné v diferenciální diagnostice nemoci s difúzními Lewyho tělisky a Alzheimerovy nemoci.

Zobrazení postsynaptické části dopaminergního systému

Principem této metody je zobrazení dopaminových receptorů typu D2, umístěných na membráně postsynaptických dopaminergních neuronů ve striatu, na něž se váže radioaktivní ligand s vysokou afinitou k těmto receptorům (viz tab. 3, u nás je dostupný ¹²³I-iodobenzamid, IBZM). U PN tyto receptory zůstávají nepoškozené. To je zásadní rozdíl oproti všem ostatním neurodegenerativním onemocněním a sekundárním parkinsonským syndromům, které jsou charakterizovány právě poškozením nebo bloádou těchto postsynaptických D2-receptorů a dopaminergní léčba je tudíž u nich neúčinná.

Technika vyšetření a hodnocení nálezů. Postup při vyšetření a hodnocení nálezů je obdobný jako při vyšetření presynaptického dopaminergního systému.

Lékové interference. Vazbu ligandu na receptory D2 může ovlivnit (kompeticí nebo jinými mechanismy) celá řada léků, které je nutné před vyšetřením vysadit. Jsou to všechny preparáty s afinitou k receptoru D2 (dopaminoví agonisté i antagonisté) (tab. 5).

Nálezy u Parkinsonovy nemoci. V časných stádiích PN (u neléčených pacientů) prokázaly studie SPECT zvýšení vazby striatálních D2-receptorů kontralaterálně k postižené straně těla. U pacientů v pokročilejších stádiích nemoci a/nebo léčených L-DOPA či agonisty dopaminu tato jednostranná převaha vazby na receptory chyběla. To souvisí s kompenzačními mechanismy dopaminergního

Tab. 5. Léky interferující s vazbou radioligandu na dopaminové receptory typu D2

Všechna klasická neuroleptika (antipsychotika 1. generace)	haloperidol, melperon (Buronil), chlorpromazin (Plegomazin), levopromazin (Tisercin), fluphenazin (Moditen), chlorprothixen (Minithixen), fluspirilen (Imap), též metoclopramid (Cerucal, Degan) aj.
Atypická neuroleptika (antipsychotika 2. generace)	sulpirid (Dogmatil), risperidon (Rispen, Risperdal), olanzapin (Zyprexa), quetiapin (Seroquel)
Kalciové blokátory , působící jako antagonisté dopaminových receptorů	cinnarizin (Cinarizin, Stugeron), flunarizin (Sibelium), verapamil (Verap, Isoptin, Lekoptin, Varapamil, Tarka)
L-DOPA	(Nakom, Isicom, Madopar, Sinemet) – léčbu je nutné přerušit minimálně na 12–24 hodin
Agonisté dopaminových receptorů	apomorphin, bromocriptin (Parlodel, Medocriptin), lisurid, pergolid (Permax), pramipexol (Mirapexin), ropinirol (Requip), tergurid (Mysalfon)
Nepřímě působící dopaminergní látky	amantadin (PK-Merz, Viregyt-K), selegilin (Jumex, Niar, Sepatrem, Cognitiv), vigabatrin (Sabril), abúzus kokainu

systému, kde se v časných stádiích PN ztráta dopaminergních presynaptických neuronů (zpravidla asymetrická) přechodně kompenzuje hypersenzitivitou nebo zvýšením množství dopaminových receptorů.

Nález u onemocnění »Parkinson plus«. Akumulace ligandů D2-receptorů ve striatu je u pacientů s multisystémovou atrofií nebo s progresivní supranukleární paralýzou snížena, a to ve srovnání se zdravou normou i s pacienty s PN. Toto snížení hustoty D2-receptorů ve striatu souhlasí se sekčními nálezy prokazujícími degenerativní změny neuronů striata. Longitudinální studie u onemocnění ze skupiny »Parkinson-plus« prokazují postupné snižování hustoty receptorů D2, jež odráží degeneraci postsynaptických neuronů, zatímco pacienti s PN vykazovali konstantní hustoty D2 receptorů.

Nález u polékového parkinsonského syndromu. Pomocí postsynaptické dopaminové SPECT je možné určit stupeň blokády striatálních receptorů D2 u pacientů léčených neuroleptiky. Klasická neuroleptika (např. haloperidol) vesměs výrazně blokují postsynaptické receptory D2 ve striatu. Vyšší výskyt extrapyramidových vedlejších účinků odpovídá vyšší afinitě neuroleptika k D2-receptorům. Nejnižší obsazení receptorů D2 se prokázalo pro atypická neuroleptika clozapin a quetiapin. Ostatní atypická neuroleptika, jako risperidon nebo olanzapin, mají relativně vyšší vazbu na striatální receptory D2 (i když podstatně nižší než haloperidol). To souhlasí s klinickým pozorováním, že tato neuroleptika, ač řazena mezi atypická, mohou zhoršit motorické příznaky PN.

Význam funkčního zobrazení postsynaptické části dopaminergního systému

Zobrazení hustoty striatálních receptorů D2 pomocí SPECT může pomoci v diferenciální diagnóze klinicky nejasných parkinsonských syndromů. Napomůže odlišení multisystémové atrofie nebo progresivní supranukleární paralýzy od PN, neboť snížení hustoty receptorů D2 svědčí proti PN. Ani pomocí této metody však není možné rozlišit mezi sebou jednotlivá onemocnění ze skupiny »Parkinson plus«.

Závěry

Ke stanovení diagnózy PN postačí v naprosté většině případů klinické neurologické vyšetření spolu se zjištěním dopaminergní odpovědivosti příznaků. Vyšetření dopaminergního systému pomocí SPECT může upřesnit diagnózu ve výjimečných případech s atypickým klinickým nálezem nebo s nezjistitelnou odpovědí na L-DOPA.

Vyšetření presynaptické části dopaminergního systému má význam zejména v diferenciální diagnóze PN a esenciálního tremoru nebo vaskulárního parkinsonského syndromu. Průkaz snížené hustoty dopaminových transportérů ve striatu ale nevylučuje onemocně-

ní ze skupiny »Parkinson plus«. V případě podezření na některou z těchto klinických jednotek má vyšší výpovědní hodnotu zobrazení postsynaptické části dopaminergního systému. Pokud toto vyšetření odhalí sníženou hustotu striatálních dopaminových D2-receptorů, vylučuje tím diagnózu PN a naznačuje »Parkinson plus«. Protože z ekonomických důvodů nelze běžně indikovat kombinaci obou vyšetření, je zpravidla nutné volit na základě klinické rozvahy jen jedno z nich.

Vyšetření dopaminergního systému pomocí SPECT je vhodné indikovat a provádět pouze na specializovaných pracovištích neurologie a nukleární medicíny.

Přínosné může být pouze takové vyšetření:

- které bylo indikováno odborníkem zaměřeným na extrapyramidová onemocnění,
- s jasně postavenou klinickou otázkou,
- jehož výsledky byly vyhodnoceny odborníkem se zkušeností s využitím metod SPECT v diferenciální diagnóze PN a parkinsonských syndromů a s uvážením citlivosti a specifčnosti metody při kvalitativním a semikvantitativním hodnocení nálezů.

4. Hodnocení tíže hybné poruchy u Parkinsonovy nemoci

Robert Jech

Vyšetření pacienta s Parkinsonovou nemocí (PN) se neobejde bez kvantitativního hodnocení klinických příznaků. Prostý výčet symptomů nestačí pro posouzení účinků dopaminergní léčby či pro dlouhodobé sledování vývoje onemocnění. Z řady klinických škál mají praktický význam jen dvě – Modifikovaná škála Hoehnové a Yahra a škála UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Přestože k oběma existují určité výhrady, jedná se v současné době o nejpoužívanější klinické nástroje pro hodnocení tíže postižení v časně i pozdní fázi PN. I přes obecný odpor k číselným hodnocením jsou tyto dvě škály praktickými pomůckami, které v konečném důsledku šetří čas lékaře a pomáhají při racionálním vedení léčby. Z dalších používaných nástrojů má praktický význam ještě Deník pacienta, kterým lze dokumentovat kolísání stavu v pozdní fázi PN (viz kap. 1, část II).

Škála Hoehnové a Yahra

Škála slouží pro základní určení stadia onemocnění. Jedná se o jednoduchou stupnici vyjádřenou číslicemi 0–5, které charakterizují stadia PN podle jejího přirozeného vývoje. Z historických důvodů škála Hoehnové a Yahra (HY) hodnotí tíži onemocnění bez vlivu dopaminergní medikace (vznikla před zavedením L-DOPA do praxe). Proto je nutné rozlišovat, za jakého stavu bylo klinické hodnocení provedeno. V »ON« stavu, kdy jsou vlivem dávky léku klinické projevy maximálně potlačeny, může HY skóre klesnout

i o několik stupňů oproti stavu »OFF«. Výhodou této škály je její jednoduchost a snadná použitelnost. Nevýhodou je nízká citlivost, protože škála může postihnout jen hrubé rozdíly tíže onemocnění.

Hodnocení se provádí podle jednoduchých kritérií:

Stadium 0 nejsou známky onemocnění

Stadium 1 jednostranné postižení

Stadium 1,5 jednostranné postižení s axiálními projevy (poruchy řeči, hypomimie a držení těla)

Stadium 2 oboustranné postižení bez poruchy rovnováhy

Stadium 2,5 mírně pokročilé oboustranné postižení s počínající posturální poruchou (tzn. pacient je schopen zakročením vyrovnat zvrácení trupu nazad)

Stadium 3 středně pokročilé oboustranné postižení s posturální instabilitou, pacient je nezávislý na svém okolí

Stadium 4 těžké postižení, pacient je však stále schopen stát a chodit bez cizí pomoci

Stadium 5 těžké postižení, pacient je upoután na lůžko nebo na invalidní vozík

Jednotná stupnice pro hodnocení Parkinsonovy nemoci

Formuláře jsou volně dostupné na <http://www.mdvu.org/library/ratingscales/pd>.

Jednotná stupnice pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale) je nejpoužívanější klinickou škálou v hodnocení PN. Je rozdělena do šesti subškál, které hodnotí postižení pacienta z několika hledisek. Subškály I–IV zohledňují subjektivní i objektivní údaje o aktuálních motorických i non-motorických projevech onemocnění a převádějí je do číselné podoby v rozmezí stupně 0 (příznak chybí) až 4 (maximální vyjádření daného příznaku) nebo u některých položek binárně (0 = příznak chybí, 1 = příznak je přítomen). Každé subskóre je tvořeno součtem jednotlivých položek. Čím je součet vyšší, tím je postižení závažnější. Subškály V a VI jsou tvořeny zvláštními stupnicemi (viz dále).

Škála UPDRS je dostatečně citlivá pro posouzení vývoje stavu nemocného. Přestože některé položky lze hodnotit velmi obtížně a některé mají jen omezenou výpovědní hodnotu, škála se v klinické praxi dobře osvědčila. Její předností je srovnatelnost hodnocení mezi různými lékaři, nevýhodou je jistá nerovnoměrnost ve vyjádření tíže některých příznaků.

Z hlediska ambulantní praxe má význam především subskóre UPDRS III, které stanoví aktuální motorický stav pacienta na základě objektivních kritérií hodnocených lékařem a může sloužit např. k hodnocení výsledku testu dopaminergní odpovědivosti (viz kap. 2). Vyšetření UPDRS III zabere jen několik minut, a to i u pacientů v pokročilém stadiu. Ostatní subskóre závisejí na subjektivních a mnohdy nepřesných údajích a jejich využití bývá obvykle omezeno na klinický výzkum. Jejich obsah uvádíme jen pro úplnost, subskóre UPDRS III je uvedeno podrobně.

Subskóre I

Subskóre I (mentální stav, položky 1–4) rámcově hodnotí poruchy intelektu, myšlení, nálady a motivace. Tyto položky mají význam především v pokročilé fázi PN, kdy pátráme po psychotických projevech, kognitivních poruchách nebo depresi. Tyto informace mohou mít zásadní význam při rozhodování, kdy vysadit některé potenciálně rizikové léky nebo kdy uvažovat o nasazení kognitiv či antidepressiv. V těchto případech je však žádoucí doplnit podrobnější neuropsychologické vyšetření.

Subskóre II

Subskóre II (ADL – activities of daily living) (položky 5–17) popisuje zvládání běžných činností pacienta na základě anamnestických údajů z posledních dnů, přičemž cílenými dotazy je možno zjistit rozdíly ve stavech ON a OFF. Dotazy směřují na subjektivní problémy s řečí, sliněním, polykáním, psaním, s běžnými úkony sebeobsluhy a na problémy se stabilitou a chůzí. Subskóre II je vhodné ke zjištění praktického omezení pacienta a tíže jeho postižení v průběhu celého dne. Informace o omezeném zvládání každodenních úkonů tak může být vodítkem pro adekvátní úpravy medikace.

Subskóre III

Subskóre III (motorická škála UPDRS) (položky 18–31) slouží k posouzení závažnosti motorických příznaků PN. Vždy je nutno uvést, zda byl pacient vyšetřen ve stavu ON nebo OFF, případně za jak dlouho po dávce dopaminergního léku. Správné používání škály UPDRS III vyžaduje zácvik a jistou zkušenost, pak je však rychlým, praktickým nástrojem, který umožňuje kvantifikovat příznaky onemocnění při každé kontrole pacienta. Slouží také k hodnocení L-DOPA testu, kde při poklesu subskóre III o více než 25 % lze dopaminergní reaktivitu považovat za prokázanou (viz též kap. 2). Subškála UPDRS III se vyčítá jistá nerovnoměrnost v hodnocení hlavních příznaků PN – nejpodrobněji hodnotí projevy bradykineze/hypokineze (9 položek), méně třes (7) a rigiditu (5) – jiný, lepší univerzální způsob klinického testování však zatím nemáme k dispozici.

Při vyšetření motorické škály pacient sedí na pevné židli s rovným opěradlem a bez područních opěrek. Ruce volně spočívají v klíně, navzájem se nedotýkají. Obě nohy se dotýkají podlahy. Obuv je pevná, bez vysokého podpatku, v opačném případě vyzveme pacienta, aby se vyzul.

Řeč

Pacienta požádáme o přečtení běžného textu, o opakované vyjmenování měsíců v roce nebo dnů v týdnu. Všímáme si dysartrie, aprozie, hypofonie, tachyfémie a palilalie.

0 = normální řeč

1 = mírná ztráta výrazu, výslovnosti a hlasitosti řeči

2 = monotónní, setřelá, ale srozumitelná řeč; řeč je porušena středně

3 = výrazně porušená řeč, je obtížné porozumět

4 = nesrozumitelná řeč

Mimika

Pacienta pozorujeme při rozhovoru. Všímáme si výrazových prostředků obličeje. Problém může činit rozlišení mezi mírnou a zřetelnou hypomimií. Pomůckou je hodnocení úst. Má-li pacient během vyšetření občas rty pootevřené, hodnotíme hypomimii již jako zřetelnou.

- 0 = normální výraz obličeje
- 1 = naznačená hypomimie; může odpovídat ještě normálnímu výrazu »hráče pokru«
- 2 = mírné, ale nepochybné ochuzení mimiky
- 3 = zřetelná hypomimie, ústa mohou být občas pootevřená
- 4 = maskovitá tvář s těžkou nebo úplnou ztrátou mimiky, rty jsou trvale otevřené

Klidový třes

Dbáme na klidové postavení horních a dolních končetin. Ruce jsou v semipronované poloze a spočívají volně na stehnech s prsty směřujícími volně dolů. Plosky nohou se dotýkají podlahy. Hodnotíme zvláště třes hlavy (u PN výjimečný) nebo rtů a brady, horní a dolní končetiny vpravo i vlevo. Snažíme se rozlišit, zda třes není přenesen z jiné části těla, protože v tom případě jej hodnotíme jako »nepřítomen«. Někdy se stává, že pacient bezděčně třes potlačí právě v době, kdy jej vyšetřujeme. Někdy je proto vhodné vrátit se k tomuto bodu později, protože klidový třes se může objevit při odvedení pozornosti pacienta, např. při vyšetření jiné části těla, při řeči nebo při chůzi.

- 0 = třes nepřítomen
- 1 = nepatrný a zřídka přítomný třes
- 2 = třes je trvalý s nízkou amplitudou nebo je intermitentní s vyšší amplitudou
- 3 = třes větší amplitudy, který je přítomen po většinu času
- 4 = třes výrazné amplitudy, který je přítomen po většinu času

Akční nebo posturální třes rukou

Vyzveme pacienta, aby držel obě ruce v předpažení a aby se střídavě dotýkal špičky nosu, brady nebo ušního boltce. Zaměřujeme se na přítomnost třesu při statické inervaci a při vlastním provádění pohybu. Přestože je pro PN typický především třes klidový, přítomnost akčního nebo posturálního třesu PN nevylučuje.

- 0 = třes nepřítomen
- 1 = nepatrný třes, který se objevuje při pohybu
- 2 = třes střední amplitudy, který se objevuje při pohybu
- 3 = třes střední amplitudy, který se objevuje ve statickém držení i při pohybu
- 4 = třes výrazné amplitudy, který narušuje stravování

Rigidita

Hodnotí se pasivní pohyb ve velkých kloubech, nebere se při tom ohled na příznak ozubeného kola. Zvlášť se hodnotí rigidita šije a rigidita každé končetiny. Při vyšetření pomáhá Fromentův manévr, kdy při aktivním pohybu druhostrannou končetinou (např. »šroubování žárovky« levou rukou při vyšetření pravé horní končetiny, nebo »podupávání« levou nohou při vyšetření pravé dolní končetiny) dojde k náhlému zvýšení svalového tonu. Tento příznak je zvláště cenný při rozlišení skóre 0 (rigidita nepřítomna) a 1 (mírná rigidita). Po ukončení aktivního pohybu a uvolnění kontralaterální končetiny rigidita ve vyšetřované končetině opět poklesne. Od rigidity je dále nutné odlišit tzv. »gegenhalten«, kdy při provádění pasivního pohybu cítíme aktivní odpor. V takovém případě pacienta opakovaně vyzýváme k relaxaci končetiny, popř. se snažíme odvést pacientovu pozornost.

0 = rigidita nepřítomna

1 = nízká rigidita, která je zjištělná pouze při aktivaci pohybem druhostrannou končetinou

2 = mírná až střední rigidita

3 = výrazná rigidita, přičemž je ještě zachován plný rozsah pohybu

4 = těžká rigidita, pasivní pohyb končetinou je možný jen s obtížemi

Klapání prsty

Pacient co nejrychleji »klape« palcem o špičku ukazováku s co největší amplitudou, tzn. střídavě tiskne a otvírá první a druhý prst. Vyšetření se provádí pro každou ruku zvlášť. Dbáme, aby se s ukazovákem nepohybovaly další prsty, tzn. aby pohyb nepředstavoval otvírání a zavírání dlaně, které je dalším položkou motorického skóre (viz níže). Pacient s nízkým stupněm bradykineze/hypokineze je obvykle schopen relativně rychlého »klapání« jen za cenu snížení amplitudy. Naopak, požádáme-li ho, aby amplitudu zvětšil, frekvence se sníží.

0 = normální pohyb

1 = mírné zpomalení a/nebo snížení amplitudy pohybu

2 = středně narušený pohyb, který se brzy vyčerpává nebo při kterém se občas objevují zárazy

3 = těžce narušený pohyb, kdy dochází k častému váhání na počátku pohybu nebo k zárazům během pohybu

4 = akineze, neschopnost provést pohyb

Pohyby rukou

Pacient co nejrychleji opakovaně otevírá a zavírá dlaň s nataženými prsty s co největší amplitudou. Každá ruka se vyšetřuje zvlášť. Tento test, podobně jako předchozí, testuje přítomnost bradykineze/hypokineze. Otvírání a zavírání dlaně pacienti zvládají většinou lépe než »klapání« prsty. Kritéria pro hodnocení jsou však stejná.

0 = normální pohyb

1 = mírné zpomalení a/nebo snížení amplitudy pohybu

2 = středně narušený pohyb, který se brzy vyčerpává nebo při kterém se občas objevují zárazy

3 = těžce narušený pohyb, kdy dochází k častému váhání na počátku pohybu nebo k zárazům během pohybu

4 = akineze, neschopnost provést pohyb

Rychlé alternující pohyby rukama

Pacient střídavě provádí pronaci a supinaci s maximální amplitudou oběma rukama zároveň. Obě horní končetiny jsou předpaženy v horizontální poloze nebo připaženy a flektovány v lokti, přičemž směřují vertikálně vzhůru. Hodnotí se rychlost, rytmus a amplituda repetitivního pohybu.

0 = normální pohyb

1 = mírné zpomalení a/nebo snížení amplitudy pohybu

2 = středně narušený pohyb, který se brzy vyčerpává nebo při kterém se občas objevují zárazy

3 = těžce narušený pohyb, kdy dochází k častému váhání na počátku pohybu nebo k zárazům během pohybu

4 = akineze, neschopnost provést pohyb

Pohyby nohou

Tento pohyb lze testovat ve dvou variantách. Při první variantě pacient co nejrychleji poklepává špičkou nohy s co největší amplitudou o zem, pata zůstává opřena o podlahu. Při druhé variantě pacient co nejrychleji podupává patou či chodidlem za zvedání celé

nohy alespoň 10 cm nad podlahu. Kritéria hodnocení bradykineze/hypokineze jsou stejná jako při hodnocení pohybu rukou.

0 = normální pohyb

1 = mírně zpomalení a/nebo snížení amplitudy pohybu

2 = středně narušený pohyb, který se brzy vyčerpává nebo při kterém se občas objevují zárazy

3 = těžce narušený pohyb, kdy dochází k častému váhání na počátku pohybu nebo k zárazům během pohybu

4 = akineze, neschopnost provést pohyb

Vstávání ze židle

Pacient se snaží vstát ze židle (s rovným opěradlem) s rukama zkříženými na prsou. Není-li ani po několika pokusech úspěšný, povolíme mu použít oporu rukou, pacientovi však sami nepomáháme. Teprve při opakovaném selhání všech pokusů přistoupíme k pacientovi zřepedu a tahem za ruce mu pomůžeme vstát. S vyšetřením dalších testů motorického skóre (viz dále) pak pokračujeme u stojícího pacienta.

0 = normální vstávání

1 = zpomalené vstávání nebo pacient potřebuje více pokusů

2 = postaví se jen s oporou o ruce

3 = při vstávání má tendenci padat dozadu, potřebuje více pokusů, vstane však bez pomoci

4 = neschopen vstát bez pomoci

Postoj

Hodnotíme držení těla ve stoji, všímáme si flektovaných končetin, předklonu trupu a hlavy, případně úklonu ke straně.

0 = normální vzpřímený stoj

1 = ne zcela vzpřímený, nepatrně nahrbený postoj, který může být u starších osob ještě normální

2 = zřetelně nahrbený a bezpochyby abnormální postoj, který může být doprovázen úklonem k jedné straně

3 = výrazně nahrbený postoj s kyfózou, který může být doprovázen úklonem k jedné straně

4 = těžké flekční držení těla, které je extrémně abnormální

Chůze

Vyzveme pacienta k rychlé chůzi. Dbáme, aby měl při tom kolem sebe dostatek místa. Chodí-li pacient běžně o holi, požádá-

me ho, aby ji odložil. Posuzujeme rychlost, délku a výšku kroku. Všímáme si typických projevů parkinsonské chůze – váhání s prvním krokem, šouravá a zpomalená chůze, zárazy při chůzi a propulze. Škála pro hodnocení chůze je relativně hrubá, takže např. při pouhém chybění synkinezí horních končetin je chůze hodnocena ještě jako normální. Není-li pacient samostatně chůze schopen, přistoupíme k němu ze strany a nabídneme mírnou oporu.

0 = normální chůze

1 = zpomalená chůze, pacient může mít krátký šouravý krok, ale k festinacím a propulzím nedochází

2 = chůze z obtížemi, pacient však chodí s žádnou nebo jen malou pomocí, dochází k festinacím a propulzím, kroky jsou krátké

3 = těžká porucha chůze vyžadující pomoc druhé osoby

4 = neschopen chůze ani s pomocí druhé osoby

Posturální stabilita

Stabilitu stoje zkusíme pomocí zvrácení trupu nazad. Pacient stojí zpřímá, s očima otevřenými a lehce rozkročen. Stojíme za pacientem, přičemž náhlým a rychlým tahem za ramena vychýlíme trup směrem dozadu. Pacientovi předem vysvětlíme účel a způsob provedení testu. Před definitivním hodnocením můžeme provést několik cvičných pokusů. Za normální považujeme stabilitu, kdy pacient výchytku vyrovná pouze pokrčením v kolenou, tzn. bez zakročení.

0 = normální stabilita

1 = retropulze, výchytku pacient vyrovná bez pomoci

2 = absence posturální odpovědi, pacient by mohl upadnout, kdyby jej vyšetřující nezachytil

3 = velmi nestabilní stoj s tendencí ke spontánní ztrátě rovnováhy

4 = neschopen stát bez opory

Bradykineze a hypokineze těla

Hodnotí se poměrně obtížně, vyžaduje zkušenost. Skóre vyjadřuje celkový dojem z rychlosti a amplitudy pohybů. Všímáme si zpomalení a chudosti pohybů, snížení synkinezí horních končetin a váhání na počátku pohybu.

0 = žádná bradykineze a hypokineze

- 1 = minimální zpomalení, činí dojem uvážlivého pohybu, který může být u některých osob hodnocen jako normální; možné snížení amplitudy pohybu
- 2 = mírné zpomalení a chudost pohybů, které je nepochybně abnormální; případné snížení amplitudy pohybu
- 3 = zřetelné zpomalení, chudost či nízká amplituda pohybů
- 4 = výrazné zpomalení, chudost či nízká amplituda pohybů

Subskóre IV–VI

Subskóre IV (komplikace léčby) (položky 32–42) retrospektivně zaznamenává projevy motorických fluktuací (střídání stavů ON a OFF), mimovolních pohybů a vegetativních projevů vyvolaných dopaminergní léčbou, tzn. projevy pozdní fáze onemocnění. Tyto informace mohou být zvláště cenné, nemáme-li k dispozici deník pacienta a potřebujeme-li zjistit, zda během dne převažuje spíše OFF stav, nebo ON stav s dyskinezí, tj. zjednodušeně řečeno, máme-li dopaminergní léčbu spíše zvýšit, nebo snížit.

Subskóre V je modifikovaná stupnice stadií PN podle Hoehnové a Yahra uvedená výše.

Subskóre VI je Schwabova a Englandova škála běžných činností, která slouží objektivnímu posouzení funkční výkonnosti nemocného a udává se procentuálním odhadem vztaženým k normální výkonnosti.

5. Zahájení léčby a použití agonistů dopaminu v časném stadiu Parkinsonovy nemoci

Jan Roth, Evžen Růžička

Obecné zásady

- Parkinsonovu nemoc (PN) nelze vyléčit, je však možno dlouhodobě a účinně potlačovat její příznaky.
- Léčebné postupy by měly oddalovat pozdní komplikace léčby PN.
- Cílem všech léčebných postupů je dosáhnout co nejlepšího funkčního výsledku (jímž je kvalita života pacienta).
- Léčbou není jen farmakoterapie a event. neurochirurgický zákrok, ale i fyzioterapie, psychosociální podpora atd.

Faktory ovlivňující volbu terapie

Před nasazením terapie je nutno zvážit především následující faktory: věk pacienta, stav kognitivních funkcí, pracovní a sociální okolnosti a konečně ekonomické okolnosti.

Věk pacienta. U mladších a středně starých nemocných (do cca 65–70 let věku) se léčba orientuje na perspektivu relativně dlouhého dalšího života s PN. Pokus o monoterapii agonisty dopaminu či o časnou kombinaci agonistů s L-DOPA je plně na místě. U starých nemocných (nad 65–70 let věku) je vyšší riziko vzniku psychických komplikací a dalších nežádoucích polékových účinků. Monoterapie L-DOPA u nich bývá nejvhodnější volbou.

Stav kognitivních funkcí. U nemocných se známkami kognitivní poruchy (deficit paměti, těžší stupeň exekutivní dysfunkce

ap.) je bez ohledu na věk nutno pro nebezpečí vzniku psychotických projevů vyloučit podávání rizikových léků (anticholinergika, selegilin, agonisté dopaminu). Zpravidla se u nich volí monoterapie L-DOPA.

Pracovní a sociální okolnosti. Pracovně aktivní osoby obvykle vyžadují výrazný a rychlý symptomatický efekt léčby, díky níž by si mohli zachovat své pracovní a sociální postavení. Brzké nasazení L-DOPA může přinést žádaný efekt i za cenu rizika dřívějšího vzniku pozdních hybných komplikací.

Ekonomické okolnosti. Ačkoli léčba agonisty dopaminu je nákladnější než klasické postupy, jejich účinek bývá pro správně vybrané nemocné prokazatelně výhodnější. Dlouhodobý efekt a hospodárnost léčby agonisty dopaminu vyplývají z oddálení pozdních komplikací léčby PN (zvýšení kvality života, prodloužení práce schopnosti a soběstačnosti nemocných).

Strategie nasazení léčby časného stadia

Kdy zahájit terapii?

Léčbu zahájíme v okamžiku, kdy příznaky PN nemocného osobně, pracovně nebo sociálně obtěžují či omezují. Vedle symptomatického účinku je nutno zvažovat i možný neuroprotektivní účinek (tj. zpomalení progresu PN). Léky s předpokládaným neuroprotektivním potenciálem u PN jsou selegilin, agonisté dopaminu a amantadin.

Agonisté dopaminu a v menší míře i **amantadin** mají vlastní symptomatické účinky, nasazují se proto v okamžiku potřeby řešit funkční omezení. Jejich předpokládané neuroprotektivní efekty je zvýhodňují pro užití v časných fázích PN. Klinické důkazy neuroprotektivních efektů však zatím nejsou dostatečné.

Pro své laboratorní neuroprotektivní efekty byl **selegilin** nasazován v časných fázích PN, ačkoli jeho symptomatický účinek je slabý. Podle »medicíny založené na důkazech« však nebyly neuroprotektivní účinky selegilinu potvrzeny. Pokud je přesto selegilin v počáteční fázi PN použit, měl by být určen pouze pro nemocné

mladší 65–70 let a bez kognitivního deficitu, protože u pacientů disponovaných věkem či kognitivní poruchou může potencovat vznik psychotických projevů.

Jaký preparát použít jako iniciální terapii?

Tato rozvaha se odvíjí především od věku a kognitivního stavu nemocného a dále od tíže postižení.

Nemocný do 65-70 let věku, bez kognitivního deficitu, s příznaky pravděpodobné PN, s jasně vyjádřeným funkčním omezením

- **Agonisté dopaminu** se podávají v postupně stoupající dávce podle doporučení k příslušnému preparátu, obvykle z výrobcem dodaných startovních balení. Pro zmírnění periferních vedlejších účinků lze použít domperidon (Motilium 10 mg) v dávce 3×2 tbl. alespoň po dobu titrace dávky agonisty (tab. 6). Je nutné stoupat až do skutečně účinné dávky (obvykle pergolid – Permax, Hizest 3 mg/24 h, pramipexol – Mirapexin 3 mg/24 h, ropinirol – ReQuip 15 mg/24 h, dihydroergokriptin – Almirid 90 mg/24 h rozděleně ve 3 denních dávkách či bromokriptin – Medocriptine, Serocryptin 25–30 mg/24 h v 5–6 denních dávkách).

K předpisu trvalé dávky medikace (kromě bromokriptinu) je nutno žádat revizního lékaře pojišťovny o schválení úhrady (v režimu tzv. zvláště účtovaných léčebných přípravků – ZÚLP). Žádost se zdůvodňuje tím, že léčba agonistou dopaminu je postupem volby k potlačení příznaků a k prevenci pozdních komplikací PN. Není podstatný rozdíl mezi efekty jednotlivých agonistů dopaminu, ale vzhledem k riziku orgánových fibrotických komplikací po ergotových derivátech (bromokriptin, pergolid, dihydroergokriptin) se tč. upřednostňuje použití non-ergotových preparátů (pramipexol, ropinirol).

Sedace, náhlé usínání a otoky dolních končetin se mohou objevit jako vedlejší účinky všech agonistů dopaminu.

- V situaci, kdy je zapotřebí rychle zahájit účinnou léčbu ke zmírnění či odstranění příznaků (hrozící ztráta zaměstnání ap.), nasazujeme **L-DOPA**. Zvláště na počátku léčby nízkými dávkami L-DOPA je nutno volit preparát s vyšším obsahem inhibitorů

periferní dopa-dekarboxylázy benserazidu nebo carbidopy (Madopar 200/50 mg, Isicom 100/25 mg nebo Nakom mite 100/25 mg). L-DOPA nasazujeme od dávky 50 mg jedenkrát denně a stoupáme v cca tří denních intervalech o 50 mg podle potřeby až do minimální plně účinné dávky, jež bývá v počátečních stadiích onemocnění 300–600 mg L-DOPA/24 h. Pacienti by zpočátku měli L-DOPA užívat po (lehkém nebiilkovinném) jídle, aby se snížilo nebezpečí nevolnosti po dávce. Periferní nežádoucí účinky lze omezit pomocí domperidonu (Motilium – viz výše).

Nemocný starší 65–70 let a/nebo s kognitivním deficitem, s příznaky pravděpodobné PN, s jasně vyjádřeným funkčním omezením

- **L-DOPA** (Isicom 100 mg, Isicom 250 mg, Nakom mite, Nakom, Madopar 250 mg) nasazujeme obvykle ve 3–4 denních dávkách, a to od dávky 50 mg jedenkrát denně a stoupáme v tří denních intervalech o 50 mg podle potřeby až do výše uvedené celkové dávky 750–1000 mg/24 h. Periferní nežádoucí účinky lze omezit volbou vhodného preparátu L-DOPA a přidávkem domperidonu (viz výše). Plně účinná dávka L-DOPA bývá 750 až 1000 mg/24 h. Pokud se nedosáhne zlepšení příznaků PN po jednom měsíci léčby, je vhodné přezkoumat oprávněnost diagnózy PN (viz též kap. 1 a 2).

Jak řešit situaci nedostatečné kompenzace léčbou či postupné zhoršení stavu?

Nemocný do cca 65–70 let věku, bez kognitivního deficitu

- Při progresi hybného omezení v průběhu času přecházíme na kombinovanou léčbu s dalšími preparáty. Selegilin (pokud byl podáván) je již v tomto stadiu obvykle vhodné vysadit. Amantadin někdy bývá nutné ponechat, jeho příznivý efekt může být dlouhodobý a nelze jej plně nahradit dopaminergní léčbou.
- Pokud má nemocný nasazené agonisty dopaminu v monoterapii, pokusíme se stav upravit zvýšením dávek podle snášenlivosti léčby. Dříve či později však dojde k situaci, kdy musíme do terapie

začlenit L-DOPA. Výše a počet dávek je vysoce individuální záležitostí.

Nemocný starší 65–70 let a/nebo s kognitivním deficitem

- U těchto nemocných je jakákoli polypragmázie riskantní. Nezbývá než individuálně modifikovat množství a velikost dávek L-DOPA. Jediná bezpečná kombinace L-DOPA je s entakaponem (Comtan), jež je však indikována až u pozdních hybných komplikací.

Tab. 6. Vedlejší účinky agonistů dopaminu

Projev	Opatření
<ul style="list-style-type: none"> • periferní nauzea, vomitus, hypotenze 	pomalé nasazování, případně domperidon (Motilium) 30–60 mg/24 h p.o.
<ul style="list-style-type: none"> • centrální dyskineze psychotické projevy sedace, náhlé usínání 	úprava dávek správný výběr pacientů výměna za jiného agonistu
<ul style="list-style-type: none"> • mimo nervový systém orgánové fibrotické změny, erytromelalgie 	výměna za non-ergotový preparát

Poznámky

Všichni nemocní léčení **agonisty dopaminu ergotového typu** (bromokriptin, dihydroergokriptin, pergolid) by měli být pravidelně klinicky a laboratorně sledováni s ohledem na riziko rozvoje závažných polékových změn vaziva (kardiální, pleuropulmonální či retroperitoneální fibróza). U pacientů je nutno cíleně pátrat po vavorných příznacích, jako jsou dušnost, kašel, únavnost, přibývání na váze, otoky dolních končetin (i asymetrické), mikční obtíže, rozvoj srdeční insuficience, bolesti na hrudi, srdeční šelest. Záchyt zvýšené sedimentace, bílkovin akutní fáze či anémie má podpůrný význam. U všech symptomatických nemocných jsou indikovány pomocné vyšetřovací metody (podle charakteru komplikací): rent-

genový snímek plic či CT hrudníku, spirometrie, echokardiografie, vyšetření renálních funkcí, sonografie ledvin a močových cest, CT retroperitonea. Při průkazu fibrotické komplikace je nutno zahájit adekvátní terapii a zaměnit ergotový derivát non-ergotovým agonistou dopaminu. V současnosti se nepovažuje za nutné vysazovat ergotové agonisty dopaminu u nemocných, kteří z této léčby profitují a nevykazují výše uvedené známky fibrotických komplikací. Všichni nemocní by však měli být informováni o riziku fibrotických změn a o tomto poučení by měl být proveden zápis do lékařské dokumentace.

Anticholinergika (biperiden – Akineton, benztropin – Apo-Benzotropin, procyclidin – Kemadrin) byla dlouho jedinými účinnými symptomatickými léky PN. Dnes se považují za obsoletní z důvodu řady nežádoucích účinků a rizik, zvláště u starých a polymorbidních nemocných. Jedinou zbývající indikací anticholinergik je úporný obtěžující klidový třes, který se nedaří potlačit přímou dopaminergní terapií (L-DOPA, agonisty dopaminu) či amantadinem. Anticholinergní preparáty nesmějí být podávány nemocnému nad 65 let věku či nemocnému s kognitivním deficitem. Je nutno je nasazovat postupně a vysazovat velmi pozvolna pro nebezpečí vzniku akinetické krize při náhlém snížení dávky či vysazení léku.

6. Diagnostika a léčba deprese u Parkinsonovy nemoci

Jan Roth, Martin Anders, Tereza Uhrová

Obecný úvod

Depresivní porucha se obvykle definuje jako patologická porucha nálady neodpovídající okolnostem. V tabulce 7 jsou uvedeny základní a přídatné projevy depresivní poruchy.

Tab. 7. Projevy deprese

<p>Základní příznaky deprese</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. depresivní nálada 2. ztráta zájmů a radosti 3. snížená energie a aktivita, únavnost <p>Přídatné příznaky deprese</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. ztráta sebedůvěry, sebedoceňování 5. pocity provinění a sebeobviňování 6. suicidální úvahy a chování 7. neschopnost rozhodování a soustředění, zpomalené myšlení 8. psychomotorická retardace nebo agitovanost 9. poruchy spánku (insomnie nebo hypersomnie) 10. snížená či zvýšená chuť k jídlu (spojená s odpovídající změnou tělesné hmotnosti)
--

Pro stanovení diagnózy depresivní epizody je nutná přítomnost minimálně 2 ze 3 základních příznaků, 1–2 ze 7 přídatných, celkem však 4 příznaků z 10, a to po dobu minimálně 14 dnů.

Na diagnózu organické depresivní poruchy obecně pomýšlíme vždy, pokud máme k dispozici objektivní důkazy (ze somatického, neurologického a laboratorního vyšetření) o přítomnosti onemocnění, poškození či dysfunkci mozku (v tomto případě Parkinsono-

vy nemoci – PN) nebo o systémovém somatickém onemocnění, o němž je známo, že vyvolává dysfunkci mozku. Současně předpokládáme vztah mezi rozvojem základního onemocnění (PN) a duševní poruchou, jejíž příznaky se mohou objevit okamžitě nebo se zpožděním. Odeznění nebo zlepšení základního onemocnění bývá obvykle doprovázeno odezněním či úbytkem organické depresivní poruchy. Bohužel u PN toto nebývá pravidlem – zlepšení hybného stavu nebývá doprovázeno automaticky zlepšením depresivní symptomatiky.

Depresivní příznaky vyžadující akutní psychiatrickou intervenci – vyšetření, případně hospitalizaci. Alarmující událostí je vždy suicidální pokus, ale nesmíme přehlížet ani prodromy sebevražedné aktivity, jako jsou např. sebevražedné myšlenky. Psychiatrické péče by se mělo dostat i nemocným, kteří trpí výraznou úzkostí nebo autoakuzacemi spojenými se ztrátou náhledu. Další skupinou určenou k psychiatrické intervenci jsou pacienti, jejichž stav je charakterizován úbytkem psychomotorické aktivity a výskytem těžké apatie a abulie. Přítomnost psychotických příznaků (bludy, halucinace) již samozřejmě vyžaduje příslušnou psychofarmakoterapii spojenou ve většině případů s hospitalizací.

Deprese u Parkinsonovy nemoci

Předpokládaná etiopatogeneze

Za biologický podklad organické depresivní poruchy u PN je pokládána tzv. multitransmitterová dysbalance (serotonin, noradrenalin, dopamin, acetylcholin). Hlavní lokalizace poruchy je předmětem sledování a převládá názor, že jde o oblast orbitofrontálního kortexu a mezolimbického systému.

Výskyt deprese při Parkinsonově nemoci

Výskyt organické depresivní poruchy při PN se v jednotlivých epidemiologických studiích pohybuje mezi 30 a 70 %, průměrně činí 47 %. Deprese může být i prvním projevem onemocnění ve stadiu, kdy hybné příznaky nejsou ještě vyjádřeny (u 12–37 % nemocných).

Ani v pozdějších stádiích nemusí tíže deprese odpovídat motorickému postižení.

Důsledky neléčené deprese při Parkinsonově nemoci

Pacienti trpící organickou depresivní poruchou se vyznačují vyšší mírou nespolupráce, negativním postojem k rehabilitaci. Podobně jako u depresí jiné etiologie je zde riziko suicidálního chování. Na výše uvedené behaviorální projevy může navázat i rychlejší progresse hybných a kognitivních poruch. Jedním z konečných důsledků je podstatně vyšší stupeň nesoběstačnosti nemocných a pochoitelně také zvyšování celkových nákladů na léčbu.

Problémy diagnostiky deprese při Parkinsonově nemoci

Úspěšnost diagnostiky deprese v neurologické praxi činí cca 30 až 40 %. Tento nízký záchyt může být způsoben mnoha faktory:

- I přes obrovský pokrok moderní vědy nemáme k dispozici specifické ukazatele deprese a diagnostický postup vychází jen z posouzení klinického stavu pacienta. U PN navíc dochází k překrývání somatických a emočních projevů (hypomimie, flekční držení trupu, pomalost a tichost řeči, delší latence odpovědi ap.).
- Druhá velká oblast problémů je spojena s tím, že pacient často přisuzuje duševní problém základnímu onemocnění či své psychosociální situaci, event. potížím s adaptací na novou situaci, a nesděljuje lékaři své duševní prožitky.
- Problém ze strany lékaře může být vyvolán nedostatkem času, trpělivosti, ale také »skotomizací« na biologické problémy nemoci.
- Poslední kategorie problémů je spojena se vztahem lékaře a nemocného (compliance). Při nedobře vytvořeném terapeutickém vztahu nemůžeme očekávat důvěru pacienta a jeho spolupráci v oblasti užívání předepisované léčby a jiných léčebně preventivních opatření.

Strukturovaný rozhovor

Základním diagnostickým postupem zůstává strukturovaný pohovor, ve kterém se zabýváme následujícími symptomy: smutek, úzkost, schopnost koncentrace pozornosti (čtení, televize), pesimismus,

plačtivost, pocity méněcennosti, insuficience a viny, nerozhodnost, sebevražedné myšlenky nebo tendence. Zajímáme se o pocit únavy a ztráty energie, toleranci zátěže, změnu spánkového režimu, nedostatek vůle, ztrátu radosti ze života a celkového zájmu, podrážděnost, změny chuti k jídlu a úroveň zájmu o sexuální aktivitu.

Dotazníkové metody vhodné k detekci deprese

V klinické praxi používáme ke zjišťování přítomných příznaků deprese a k monitorování průběhu léčby posuzovací škály. U dospělých doporučujeme Beckovu sebesposuzovací stupnici deprese (Beck Depression Inventory). Hodnocen je aktuální stav (»právě teď«). Další často používanou škálou je Zungova sebesposuzovací stupnice deprese (Zung Self Rating Depression Scale). Zaměřuje se na stav pacienta v průběhu minulého týdne. Objektivní posouzení stavu pacienta je možné např. pomocí Hamiltonovy psychiatrické stupnice pro posuzování deprese (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression). Zde je možné vidět nevýhodu pro nepsychiatry, protože pro práci s touto stupnicí je třeba určitého zázviku. Poslední často užívanou škálou zaměřenou na depresi je Stupnice Montgomeryho a Åsbergové pro posuzování deprese (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale).

Klinické zvláštnosti deprese při Parkinsonově nemoci

Deprese u PN má několik odlišností oproti »běžně vídané« depresivní poruše. Pacienti trpící PN dosahují vyššího skóre na škálách mapujících úzkost, iritabilitu, suicidální úvahy a prožitky smutku. Méně se setkáváme v klinickém obraze s typickými pocity viny a méněcennosti, výjimečně s psychotickými příznaky spojenými s těžkou depresí. Nemocní s PN se také méně často uchylují k sebevražednému jednání. Obraz bipolární afektivní poruchy je u nich vzácný.

Specifická léčba deprese při Parkinsonově nemoci

Léčbu organické depresivní poruchy lze rozdělit do tří fází:

1. akutní léčba (6–12 týdnů) je zaměřena na remisi – úpravu symptomů;

2. pokračovací léčba (4–9 měsíců) je zaměřena na prevenci relapsů;
3. udržovací léčba je zaměřena na prevenci recidiv. Udržovací terapie recidivám často zabrání či alespoň oddálí případnou další depresivní epizodu.

V současnosti převažují v použití antidepresiv první volby při depresi u PN **preparáty inhibující zpětné vychytávání serotoninu** (SSRI), a to především z důvodů jejich dobrého antidepresivního působení při vysoké bezpečnosti při předávkování, minimálních nežádoucích účinků, jednoduchosti dávkování, nepřítomnosti sedace, nízkého farmakologického interakčního potenciálu s jinými léčivými a absence somatických kontraindikací. Nejčastěji používaný preparát je citalopram či sertralin.

Před použitím preparátů SSRI je nutné vysadit terapii selegilinem, a to nejméně 3 týdny před nasazením SSRI.

Také **tricyklická antidepresiva** (např. amitriptylin, nortriptylin, imipramin) mají mohutný antidepresivní účinek. Ve spektru jejich receptorového profilu však nechybí anticholinergní účinek, což je považováno za hlavní důvod, proč tyto látky alterují kognitivní funkce pacientů a zvyšují riziko vzniku (pre)psychotických stavů. Anticholinergní účinek však u PN pozitivně ovlivňuje častou nycturii a polakisurii. Prokázán byl i jejich hypnotický účinek a snížení noční akineze u PN. U nemocných s kardiovaskulárními poruchami však jednoznačně považujeme tyto látky za rizikové.

Použití moclobemidu (reverzibilní inhibitor enzymu monoaminoxidázy typu A) je sice u deprese při PN teoreticky dobře zdůvodnitelné, praktické výsledky však nejsou příliš povzbudivé.

Opakovaně byla prověřena účinnost elektrokonvulzivní terapie a lze považovat za průkazné, že tato léčba jak odstraňuje depresivní symptomy, tak u nemocných dochází i k přechodnému zlepšení motoriky.

Vysazování medikace

Abychom předešli rekurenci deprese, je vhodné účinné antidepresivum vysazovat až po době cca 6–9 měsíců. Všechna antidepresiva se mají vysazovat postupně během 8–12týdenní periody. Náhlé vysazení tricyklických antidepresiv může způsobit nespavost, bo-

lesti, nauzeu nebo recidivu deprese. Symptomy, které někteří autoři nazývají »syndrom z vysazení SSRI«, jsou popisovány nejčastěji při odnětí léčby paroxetinem, fluvoxaminem a výjimečně jej způsobuje náhlé vysazení fluoxetinu, citalopramu a setralinu. Symptomy jsou většinou mírné a mohou zahrnovat závratě, pocení, chřipkovité potíže, nauzeu, vomitus, nechutenství, parestázie, ataxii, třes, zvýšenou iritabilitu, akatizii, insomnii a děsivé sny, sensorickou hypersenzitivitu, cefalgii, únavnost, nesoustředivost. Příznaky vymizí do 24 hodin po opětovném nasazení SSRI, neléčené trvají 7–14 dní. Prevencí vzniku je jen postupné vysazování preparátů.

Oproti tomu návrat depresivních symptomů během období snižování obvykle znamená, že porucha ještě zcela neodezněla a pacient by se měl vrátit k plné terapeutické dávce.

Objeví-li se nová epizoda (nejčastěji do 16.–20. týdne po vysazení), je nutné neprodleně zahájit léčbu stejnou medikací, která byla úspěšná při předchozí léčbě.

Změna antidepresivní terapie při její neúčinnosti

Musíme mít na paměti, že účinnost antidepresiva lze hodnotit až po době 3–4 týdnů. Pokud se prokáže neúčinnost, obecně lze říci, že relativně krátký eliminační poločas naprosté většiny antidepresiv umožňuje rychlý přechod z jednoho antidepresiva na druhé, například přes noc. Výjimku z tohoto pravidla tvoří terapie pomocí inhibitorů monoaminoxidázy. Před nasazením inhibitorů monoaminoxidázy je nutno vysadit tricyklická antidepresiva nejméně na 7 dní, SSRI na 14 dnů (výjimku tvoří fluvoxamin s 5 dny a fluoxetin s 28 dny) a při opačném střídání je nutné selegilin vysadit na 3 týdny a moclobemid na 1–3 dny.

Přídavná anxiolytická léčba

Především u úzkostných forem organické depresivní poruchy je vhodné již od počátku léčby antidepresivem přidávat anxiolytikum, které urychlí nástup antidepresivního účinku a kromě toho potlačí iniciální tenzi a nespavost. Podávání anxiolytik podle možnosti omezujeme na krátké období při akutní léčbě.

Anxiolytika jsou sama o sobě jen velmi málo účinná v léčbě depresí a je považováno za chybu, léčíme-li depresi jen těmito preparáty!

Vhodnými benzodiazepinovými preparáty pro kombinaci s SSRI jsou oxazepam (Oxazepam) a lorazepam (Tavor), protože nejsou substráty pro izoenzym cytochromu P450 3A3/4, inhibovaný hlavně fluvoxaminem, fluoxetinem, slaběji sertralinem, minimálně paroxetinem a citalopramem. Z benzodiazepinů by neměly být administrovány současně s fluvoxaminem, fluoxetinem a sertralinem především alprazolam, midazolam, bromazepam a triazolam.

Hypnotika

Hypnotikum ordinujeme tehdy, jestliže mezi dominující příznaky deprese patří také některá z forem insomnie (což je velmi časté) a antidepressivum dosud nezačalo plně účinkovat. Lze použít např. zolpidem či zopiclon. Jejich podávání bychom měli omezit, podobně jako podávání anxiolytik, jen na akutní období léčby.

Základní doporučená literatura

ANDERS, M., UHROVÁ, T., ROTH, J. *Depresivní porucha v neurologické praxi*. Praha : Galén, v tisku.

BENAMER, TS., PATTERSON, J., GROSSET, DJ., et al. *Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of (¹²³I)-FP-CIT SPECT imaging: the (¹²³I)-FP-CIT study group*. *Mov Disord*, 2000, 15, p. 503–510.

BOOIJ, J., SPEELMAN, JD., HORSTINK, MW., et al. *The clinical benefit of imaging dopamine transporters with ¹²³I-FP-CIT in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those other forms of parkinsonism*. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28, p. 266–272.

Duševní poruchy a poruchy chování. Mezinárodní klasifikace nemocí – 10. revize. Světová zdravotnická organizace, Ženeva, 1993.

GELB, DJ., OLIVER, E., GILMAN, S. *Diagnostic criteria for Parkinson disease*. *Arch Neurol*, 1999, 56, p. 33–39.

GOTHAM, AM., BROWN, RG., MARSDEN, CD. *Depression in Parkinson's Disease: a quantitative and qualitative analysis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986, 49, p. 381–389.

HOEHN, MM., YAHR, MD. *Parkinsonism: Onset, progression, and mortality*. *Neurology*, 1967, 17, p. 427–442.

HUGHES, AJ., DANIEL, SE., KILFORD, L., LEES, AJ. *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55, p. 181–184.

RŮŽIČKA, E., ROTH, J., KAŇOVSKÝ, P., et al. *Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy*. Praha : Galén, 2000.

ŠVESTKA, J., et al. *Psychofarmaka v klinické praxi*. Praha : Grada, 1995.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In FAHN, S., MARSDEN, CD., et al. (Eds), *Recent developments in Parkinson's disease*. Vol. 2. Florham Park, NJ : Macmillan Health Information, 1987, pp. 153–163, 293–304.