

DIAGNOSTIKA A KLINICKÉ PŘÍZNAKY PARKINSONOVY NEMOCI

MUDr. Martin Bareš

Centrum pro abnormální pohyby a parkinsonismus,
I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

Parkinsonova nemoc je nejčastější příčinou parkinsonismu. Základní klinické příznaky Parkinsonovy nemoci (PN) jsou klidový třes, rigidita, akineze a postižení posturálních reflexů. V rámci diferenciální diagnostiky PN je nutné odlišit další onemocnění s převahou postižení extrapyramidového systému, klinicky napodobující Parkinsonovu nemoc. Patří mezi ně sekundární parkinsonismus (navozený léky, toxiny, vaskulární, posttraumatický a postinfekční parkinsonismus, při neoplasmatech centrálního nervového systému (CNS), normotenzní hydrocefalus), dále parkinsonismus v rámci heredodegenerativních onemocnění a tzv. Parkinson-plus syndromy (progresivní supranukleární paralýza, multisystémová atrofie, striatonigrální degenerace).

Etiologie PN je doposud ne zcela jednoznačně objasněna, hovoří se o multifaktoriálních vlivech (genetická predispozice, vliv životního prostředí a proces stárnutí). Klinické příznaky PN jsou motorické a nemotorické, mezi něž se řadí příznaky z postižení autonomního nervového systému, sensitivního a sensorického systému, příznaky neuropsychiatrické a tzv. příznaky nespecifické. K diagnóze PN pomáhají terapeutické testy: L-DOPA test a apomorfínový test. Kromě klinické diagnostiky se užívá i dalších pomocných vyšetřovacích metod ke konečné diagnóze PN a její diferenciální diagnóze – zobrazovací, laboratorní, genetická a další odborná vyšetření. Ke kvantifikaci postižení pacientů s PN a hodnocení efektu léčby se v klinické praxi užívá řada hodnotících stupnic. Nejvíce užívanou hodnotící stupnicí je dnes UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Klíčem k úspěšné terapii Parkinsonovy nemoci je její časná a správná diagnostika.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, diagnostika, klinické příznaky.

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je nejčastější příčinou parkinsonismu, klinického syndromu způsobeného postižením oblasti bazálních ganglií, především substantia nigra, což vede ve svém důsledku k typické poruše hybnosti. Parkinsonismus je spíše klinickou než etiologickou jednotkou, protože je asociován s několika patologickými procesy postihujícími extrapyramidový systém (1). Mnohotné příčiny parkinsonismu lze rozdělit do čtyř základních kategorií:

1. primární, idiopatická Parkinsonova nemoc
2. sekundární parkinsonismus (v důsledku infekčního onemocnění, léků, toxinů, vaskulárního postižení, traumatu, mozkového neoplasmatu, hydrocefalu, metabolických onemocnění, hypoxie, paraneoplastického postižení)
3. Parkinson-plus syndromy (progresivní supranukleární paralýza Steel-Richardson-Olszewski syndrom, multisystémová atrofie, striatonigrální degenerace, kortikobazální degenerace, progresivní palidální atrofie, některé typy demencí aj.)
4. heredodegenerativní onemocnění (Huntingtonova chorea, Wilsonova nemoc, Hallervorden-Spatzova nemoc, neuroakantocytóza, familiární olivopontocerebelární atrofie, Machado-Josephova nemoc, ceroidní lipofuscinóza aj.).

Parkinsonova nemoc – incidence, etiologie, patogeneze

Parkinsonova nemoc tvoří asi 80 % případů parkinsonismu. Toto onemocnění bylo popsáno v roce 1817 Jamesem Parkinsonem, po němž nese svoje pojmenování (2). V roce 1841 Marshall Hall je označil jako paralysis agitans. Nejčastější manifestace klinické symptomatologie PN je mezi 40.–70. rokem, s maximem v šesté dekádě. Pouze malá část pacientů onemocní před 30. rokem. PN více postižuje muže, poměr nemocných mužů k ženám se odhaduje na 3:2. Parkinsonova nemoc je běžným neurodegenerativním onemocněním, jehož prevalence se se odhaduje na

160/100 000 obyvatel. Ve Spojených státech Amerických je asi 1 milion pacientů s PN, ve věkové skupině nad 65 let je asi 1 % žijící populace postiženo PN (1). Dle dostupných údajů týkající se evropské populace se prevalence PN odhaduje ve věkové skupině nad 65 let věku na více než 1/100 (3). Podobné údaje z České republiky zatím nejsou k dispozici; počet nemocných se odhaduje na 10–15 000. Prevalence se zvyšuje v případech familiárního výskytu onemocnění (asi na 5 %).

Patologické změny při Parkinsonově nemoci se mohou objevit až několik desítek let (udává se až tři dekády) před manifestací prvních klinických symptomů. Rozvoj je však natolik nenápadný a plíživý, časné symptomy tak málo klinicky vyjádřené, že provedení diagnózy Parkinsonovy nemoci v tomto období je nemožné. Podle samotných pacientů se příznaky objevují pouze ve vypjatějších stresových situacích, rodiny pacientů hovoří o určitých drobných pohybových změnách a změnách chování, které předcházejí diagnostiku PN o celá léta.

Etiologie PN je doposud neobjasněna. I když existuje mnoho teorií osvětlujících vznik a rozvoj PN, žádná z nich nevysvětluje beze zbytku všechny patologické změny a klinické příznaky. Nejpravděpodobnější se jeví teorie o multifaktoriálních vlivech, v jejichž důsledku dochází ke klinické manifestaci onemocnění. Nejvíce se v této souvislosti hovoří o vlivech hereditárních (v posledních letech bylo objeveno v rodinách s familiárním výskytem PN několik defektních genů – např. α -synuklein, parkin), dále o vlivech životního prostředí a jeho toxinů a o procesu stárnutí (4).

Místem postižení odpovědným za rozvoj klinické symptomatologie PN je skupina jader šedé hmoty mozkové označovaných jako bazální ganglia. Řadí se mezi ně:

- striatum (nucleus caudatus a putamen)
- globus pallidus internus a externus
- nucleus subthalamicus

- substantia nigra pars reticulata a pars compacta
- intralaminární jádra talamu

Primární postižení při PN je degenerace neuronů obsahujících neuromelanin v oblasti mozkového kmene, zejména v pars compacta substantia nigra. Dochází k úbytku pigmentovaných dopaminových neuronů v substantia nigra a tudíž ke snížení celkového množství dopaminu. Neurochemické studie Hornykiewicz a jeho kolegů prokázaly, že primární je deficit dopaminu (DA) v oblasti striata, který vede k rozvoji klinické neurologické symptomatologie PN po vyčerpání kompenzatorních mechanismů vedoucích k zabránění pokračujícího snižování celkového množství dopaminu (5). Patogeneze neuronální destrukce při PN není doposud známa. Nejčastěji zmiňované teorie jsou:

- oxidativní stres a deplece redukovatelného glutationu
- vysoké hladiny celkového železa a snížení zásob feritinu
- deficiencie mitochondriálního komplexu I

Časně klinické příznaky Parkinsonovy nemoci a jejich diagnostika

Základní (kardinální) příznaky PN jsou:

klidový třes rigidita bradykineze (Akineze)
postižení posturálních reflexů

Na základě přítomnosti těchto čtyř základních příznaků lze rozdělit diagnostický přístup do několika stupňů:

1. klinicky možná PN v případě přítomnosti jednoho z následujících příznaků:
 - klidový třes
 - rigidita
 - bradykineze
 - postižení posturálních reflexů
2. klinicky pravděpodobná PN v případě kombinace dvou ze čtyř základních příznaků (včetně postižení posturálních reflexů), kterýkoliv z prvních tří příznaků (třes, rigidita, bradykineze) je asymetrický
3. klinicky definitivní PN v případě jakékoliv kombinace tří ze čtyř základních příznaků. Alternativou je přítomnost dvou příznaků + asymetrie jednoho z prvních tří příznaků (třes, rigidita, bradykineze).

Klinická kritéria Parkinsonovy nemoci (modif. dle Warda a Gibba):

Jedná se o progresivní onemocnění.

Musí být přítomny nejméně 2 z 3 hlavních kritérií (tremor, rigidita, bradykineze)

Musí být přítomny nejméně 2 z 4 vedlejších kritérií (funkční zlepšení či dyskineze po L-DOPA terapii, asymetrie nálezu v současnosti, iniciální tremor, asymetrie nálezu v počátku onemocnění).

Není přítomna symptomatologie svědčící pro jiné onemocnění.

Není přítomno onemocnění, které může být provázáno parkinsonským syndromem.

Diagnózu PN lze s vysokou pravděpodobností vyloučit v případě (modif. dle Quinna):

opakované CMP v anamnéze

anamnéza opakovaných traumat hlavy

pády již v počátku nemoci

výrazná dysartrie v počátku nemoci

respirační stridor

apraxie

upoutání na lůžko či vozík v časnějších fázích onemocnění

izolované postižení dolních končetin

okulogyrní krize

stav nezlepšen po L-DOPA

užívání neuroleptik v anamnéze

vysoký výskyt obdobných obtíží v příbuzenstvu

časný rozvoj demence a autonomních poruch

mozečková symptomatologie

postižení kortikospinálních traktů

hydrocefalus, tumor či mnohočetné ischemické změny na CT

okohybná porucha

jiné mimovolní pohyby než tremor (bez léčby)

pseudobulbární syndrom

Největší potíží v klinické diagnostice PN je odlišení jiných parkinsonských syndromů a dalších jednotek s klinickými příznaky podobnými PN (6). Patří mezi ně zejména:

- esenciální třes
- Binswangerova nemoc
- normotenzní hydrocefalus
- progresivní supranukleární paralýza
- striatonigralní degenerace
- hypokinetické formy deprese
- polékový parkinsonismus

A) Nejčastější motorické příznaky v časném stadiu Parkinsonovy nemoci:

- porucha vzprímeného postoje
- potíže při otáčení v posteli
- pomalá, šouravá chůze
- pulze, festinace (váhání při vykročení ze zúženého prostoru- např. ve dveřích)
- mikrografie
- neobratnost při jemných pohybech horních a dolních končetin (např. při holení, líčení)
- klidový třes
- dystonie chodidla a palce
- maskovitá tvář
- pomalá dysartrická řeč, tachyfemie – překotná řeč
- snížená frekvence mrkání
- porucha akomodace
- blefarospasmus
- dysfagie
- nadměrné slinění

B) Nejčastější nemotorické příznaky v časném stadiu Parkinsonovy nemoci:

Psychiatrické:

- premorbidní osobnost
- deprese
- anxieta
- živé sny
- poruchy spánku

Sensitivní – sensorické

- pocity ztrnulosti, řezání, pálení
- parestézie: sensorické, termické
- bolest
- vnitřní třes, napětí

- akatie (pocit neklidu, nutkání k provedení pohybů)
- poruchy čichu (především hyposmie)
- poruchy sensitivity vizuálního kontrastu

Autonomní

- ortostatická hypotenze
- porucha gastrointestinální motility
- dysfunkce močového měchýře
- poruchy termoregulace
- vymizelý pupilární reflex
- seboroická dermatitida
- váhový úbytek
- sexuální dysfunkce

Mezi tzv. *nespecifické příznaky PN* je řazena únava, pocit tíže končetin (1, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Pomocná vyšetření

Ke konečné diagnóze PN slouží kromě charakteristického klinického obrazu také další pomocná vyšetření. Z *laboratorních vyšetření* jsou to: vyšetření krevního obrazu, hormonů štítné žlázy (T3, T4, TSH), jaterních enzymů, stanovení ceruloplasminu v séru, mědi v moči a séru, sérové hladiny kalcia a parathormonu, vyšetření mozkomíšního moku k vyloučení infekčního procesu. V indikovaných případech je nutné provedení *genetické analýzy* (k vyloučení Huntingtonovy chorey a Wilsonovy nemoci). Ze *zobrazovacích vyšetření* jsou hojně využívány computed tomography (CT) a magnetic resonance imaging (MRI) mozku k vyloučení sekundárních příčin parkinsonismu a zejména pak fMRI- funkční magnetická rezonance. Na některých pracovištích v Evropě a nově i v České republice v Praze je k dispozici pozitronová emisní tomografie (PET). Někteří autoři hovoří i o diagnostické úloze vyšetření single photon emission tomography (SPECT). Prosazují se i *vyšetření neurofyziologická* – elektroencefalografie, vyšetření multimodálních evokovaných potenciálů (motorických, vizuálních, somatosenzorických, sluchových) k vyloučení postižení jiných nervových systémů, ze specializovaných technik vyšetření vlny P300, bereitschaftspotential (MRCP) a contingent negative variation (CNV). Z *dalších odborností* je pak nutná spolupráce především se specialisty – internisty, oftalmology, neuroradiology, endokrinology, angiology, psychology a psychiatry.

K diagnóze PN napomáhají i *L-DOPA test a apomorfínový test*. V prvním případě se podává perorálně L-

DOPA, prekursor přirozeného dopaminu, se standardním uvolňováním (Nakom 275 mg, Madopar 250 mg, Sinemet 250 mg) – jedna tableta; v průběhu následujících několika desítek minut až dvě hodiny po podání L-DOPA se hodnotí její klinický účinek, především na hybnost pacienta. Hovoříme o pozitivním L-DOPA testu v případě nejméně 30 % zlepšení klinického stavu pacienta (zmírnění třesu, rigidity, hypokineze). Analogicky se hodnotí apomorfínový test, podávanou látkou je krátkodobě působící dopaminergní agonista D1 a D2 receptorů – apomorfín (preparát Apokinone nebo Britaject), podává se subkutánně. Účinek apomorfínu se hodnotí asi 5–20 minut po podání látky. K zabránění možných přechodných periferních nežádoucích účinků apomorfínu (nauzea, vomitus, hypotenze) je nutná premedikace pacienta domperidonem (Motilium), antagonistou periferních dopaminových receptorů, po dobu 3–7 dní před provedením testu (3x1 tbl Motilia denně).

Ke kvantifikaci postižení pacientů s PN a hodnocení efektu léčby se v klinické praxi užívá řada *hodnotících stupnic*. Nejvíce užívanou hodnotící stupnicí je dnes Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Obsahuje celkem 42 položek, rozdělených do několika oddílů hodnotících osobnost pacienta, chování, běžné denní činnosti, motoriku, komplikace léčby. Vyšší hodnota celkového skóre UPDRS stupnice odpovídá většímu stupni postižení. Dalšími užívanými hodnotícími škálami jsou Websterova stupnice, škála denních aktivit podle Schwaba a Englanda; celkový stupeň onemocnění se nejčastěji hodnotí dle stupnice Hoehnové a Yahra. Bližší popis vyjmenovaných stupnic přesahuje obsah tohoto článku, odkazují na příslušnou literaturu (13).

Závěr

Cílem tohoto článku bylo podat stručný přehled diagnostiky a klinických příznaků Parkinsonovy nemoci v jejím časném stádiu. Cílem nás – lékařů, věnujících se pacientům s Parkinsonovou nemocí, je rychlá a přesná diagnostika onemocnění, která je klíčem k adekvátní a úspěšné terapii. A tu může, přes vědomí všech vymožeností současné medicíny (technických, genetických, laboratorních aj.), provést pouze lékař znalý problematiky extrapyramidových a dalších příbuzných onemocnění.

Práce je součástí Výzkumného záměru MŠČR 112801.

Literatura

1. Waters CH. Diagnosis and management of Parkinson's disease. Los Angeles: Professional Communications Inc., 1999: 11–71.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy, London, 1817.
3. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Poussa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSONIAN collaborative study. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1997; 62: 10–15.
4. Fahn S. Parkinsonism. In: Rowland EP, ed. Merrit's textbook of neurology, 9th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1995: 713–730.
5. Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. Adv Neurol 1986; 45: 19–34.
6. Roth J, Růžicka E. Nemoci extrapyramidového systému. Stručný klinický přehled. Sanofi: 1998: 15–17.
7. Richards M, Marder K, Cote L, Mayeux R. Reliability of symptom onset assessment in Parkinson's disease. Mov Disord 1994; 9: 340–342.

8. Nutt JG. Management of parkinsonism and treatment of associated complications. Curr Opin Neurol 1995; 8: 327–330.
9. Bareš M. Sensitivní příznaky u Parkinsonovy nemoci. Ces Slov Neurol Neurochir 2001; v tisku.
10. Tanner CM, Goetz CG, Klawans HL. Autonomic nervous system disorders in Parkinson's disease. In: Koller WC, ed. Handbook of Parkinson's disease. New York: Marcel Dekker, 1992: 185–215.
11. Potagas C, Dellatolas G, Ziegler M, Leveteau J, Bathien N, MacLeod P, Rondot P. Clinical assessment of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. Mov Disord 1998; 13, 3: 394–399.
12. Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment guidelines. Neurology 1998; 50 (suppl 3): S15–S50.
13. Fahn S, Elton RL. and members of the UPDRS Development Committee: Unified Parkinson's disease rating scale. In: Recent developments in Parkinson's disease. (Eds Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M.). Florham Park: Mac Millan Healthcare Information, 1987: 153–163.