

PARKINSONOVA NEMOC – ZÁKLADY TERAPIE A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKY

MUDr. Olga Ulmanová, Ph.D., prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Práce přináší přehled základních údajů o Parkinsonově nemoci s důrazem na psychické komplikace pozdního stadia onemocnění a možnosti jejich léčebného ovlivnění.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, terapie, diferenciální diagnóza.

PARKINSON'S DISEASE – DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND THERAPY

The article presents basic data on Parkinson's disease with focus to psychic complications in advanced-stage and therapeutical options.

Key words: Parkinson's disease, therapy, differential diagnosis.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 2: 60–62

Parkinsonova nemoc (PN) je chronické progresivní onemocnění nervové soustavy vznikající na podkladu degenerativního zániku neuronů pars compacta substantiae nigrae vedoucího k nedostatku dopaminu ve striatu. Prevalence onemocnění je 1:1 000, u osob starších 60 let 1:100. Průměrný věk na počátku onemocnění je 60 let. Přibližně 10 % pacientů onemocní po 75. roce a 10 % před 40. rokem věku, je proto nutné na tuto diagnózu pomýšlet i u mladých osob (4).

Klinický obraz

Mezi základní **motorické příznaky** PN patří **třes, rigidita, hypokineze** a **posturální poruchy**. **Hypokineze** (pohybové zpomalení, zmenšení rozsahu pohybů) bývá zpočátku typicky jednostranná nebo asymetrická, s převahou na akrech, časnými hypokinetickými projevy jsou mikrografie, hypomimie, hypofonie a ztráta synkinezí při chůzi. **Rigidita** se projevuje zvýšením klidového tonu a ztuhlostí svalů, které kladou odpor při aktivním i pasivním pohybu příslušného segmentu. Typický parkinsonský **třes** je klidový, převážně akrální třes o frekvenci 4–6 Hz, který ustupuje při volném pohybu. **Posturální poruchy** – flekční držení trupu, nejistota ve stoji, šouravá chůze drobnými kroky, zárazy a náhlé pulzy vedoucí k pádům se objevují v pozdějších stadiích onemocnění.

Mezi **non-motorické příznaky** PN se již od časných stadií řadí **vegetativní poruchy** – zácpa a seborrhoea. Z **psychických změn** je nejčastější deprese a izolované kognitivní deficity (zvláště exekutivní dysfunkce). Demence a polékové psychotické projevy se objevují až v pozdějších stadiích onemocnění, a to pouze u části nemocných.

Diagnóza

Diagnóza PN je založena na cílené anamnéze a klinickém neurologickém vyšetření. PN je klinicky pravděpodobná, jsou-li přítomny nejméně dva ze tří hlavních příznaků (hypokineze, rigidita, klidový třes), onemocnění má plynule progresivní průběh, nejsou nalezeny žádné další příznaky, které by svědčily pro

jiné onemocnění, a není prokázána žádná jiná choroba, která by mohla vyvolat parkinsonský syndrom (1). Hlavním diagnostickým testem je **ověření odpovědi na dopaminergní podnět** s jasným zlepšením motorické symptomatiky při (postupném!) nasazení účinné dávky levodopy nebo agonisty dopaminu u doposud neléčeného pacienta nebo při akutním podání dávky levodopy (obvykle 200–250 mg v přípravku Isicom, Madopar nebo Nakom) po alespoň 12hodinovém vysazení všech antiparkinsonik u již léčených pacientů. Další vyšetření jsou na místě při netypickém obrazu a podezření na sekundární parkinsonský syndrom (CT nebo MRI mozku, vyšetření metabolismu mědi a další diferenciálně diagnostické testy – viz sekundární parkinsonské syndromy).

Terapie

Hlavním symptomatickým lékem v léčbě PN je přirozený prekursor dopaminu **levodopa (L-DOPA)**, ze kterého působením dopa-dekarboxylázy v mozku vzniká dopamin. Dopamin však z exogenní levodopy vzniká i na periférii, proto se levodopa podává v kombinovaných přípravcích s inhibitory periferní dopa-dekarboxylázy. Přesto může zvláště na začátku léčby a při prudkém zvyšování dávek působit nevolnost, ortostatikou hypotenzi, bradykardii a další projevy periferní dopaminergní stimulace. Jako prevenci periferních nežádoucích účinků levodopy je proto vhodné před testem nebo při nasazování léčby podávat inhibitor periferních dopaminových receptorů domperidon (Motilium 3x denně 1–2 tbl.). Jedinou absolutní kontraindikací levodopy je glaukom s úzkým úhlem. **Agonisté dopaminu** (bromokriptin, pergolid, pramipexol, ropinirol) účinkují přímo na receptorech ve striatu. Nevyžadují na rozdíl od levodopy žádné enzymatické zpracování, ale mají poněkud vyšší riziko periferních nežádoucích účinků a – u disponovaných jedinců – polékových psychotických projevů. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů ve věku nad 70 let nebo s projevy demence či deprese.

Další přídatné léky mají menší symptomatický efekt než levodopa a agonisté dopaminu. **Inhibitory katechol-O-metyltransferázy** (entakapon, tolkapon) se používají jako přídatná medikace k levodopě u pacientů s fluktuacemi hybnosti, nemají vlastní centrální nežádoucí účinky, a mohou se proto podávat i rizikovým pacientům. **Antagonisté glutamátových receptorů** (amantadin) mají mírný symptomatický účinek v monoterapii i v kombinaci léčbě, ale u disponovaných pacientů zvyšují riziko vzniku psychotických projevů. **Inhibitory MAO-B** (selegilin) mají jen slabý symptomatický účinek, který lze využít u počínající PN, u pokročilé PN je však jejich přínos sporný a naopak zvyšují riziko psychotických projevů a znesnadňují léčbu případné deprese (nutný odstup 3–4 týdny od vysazení selegilinu před nasazením SSRI). **Anticholinergika** (biperiden, benztropin aj.) byla až do objevu levodopy jedinými alespoň částečně účinnými léky u PN. Dnes je jejich využití pouze výjimečné a je limitováno periferními parasymptotickými i centrálními vedlejšími účinky – poruchy paměti, zmatenost i psychotické projevy. Z tohoto důvodu jsou anticholinergika přísně kontraindikována u osob starších 65 let nebo i u mladších se známkami kognitivního deficitu.

Komplikace pozdního stadia PN

Po několika letech průběhu onemocnění se mohou objevit komplikace, které jsou společným projevem progresu choroby a dlouhodobé nepřirozené lékové stimulace dopaminových receptorů – **fluktuace hybnosti** (zkrácené trvání či úplná ztráta účinku jednotlivých dávek léčby – kolísání mezi akineticko-rigidními stavy „off“ a stavy dobré hybnosti „on“) a **polékové dyskineze** choreotického či choreo-dystonického rázu.

Polékové psychotické projevy (halucinace, bludy, delirium) vznikají jako nežádoucí vedlejší účinky dopaminergní či kombinované léčby především u pacientů s již existujícími kognitivními poruchami.

Parkinsonova nemoc a deprese

Deprese je nejčastější z psychických změn u PN, v průběhu onemocnění ji prodělá nejméně 50 % pacientů, a to někdy již jako jeden z počátečních příznaků nemoci. Na druhé straně projevy deprese mohou připomínat počáteční stadia PN s hypokinezi, hypomimií, hypofonií. Časté je dlouhodobé anxiózní ladění, v případech těžké fluktuace hybnosti se v hypodopaminergních stavech („off“) může objevit akutní úzkost, která ustupuje zároveň se zlepšením hybnosti po dávce léků. Akutní úzkost může nabýt až charakteru panické ataky.

PN a kognitivní poruchy

Drobné kognitivní poruchy (exekutivní dysfunkce) jsou častým příznakem již časně PN, u asi 20–30 % nemocných mohou po letech přerůst v globální kognitivní deficit dostupující až demence. Demence tu bývá subkortikálního typu s převládající exekutivní dysfunkcí a relativně zachovanými kortikálními funkcemi mnestickými a fatickými. Kognitivní poruchy i deprese zvyšují riziko vzniku polékových psychotických stavů. Z diferenciálně diagnostického hlediska je třeba odlišit demenci s Lewyho tělísky, parkinsonský syndrom v rámci Alzheimerovy nemoci (případně koincidenci Alzheimerovy nemoci a PN) a jiná onemocnění vyznačující se parkinsonským syndromem a poruchou kognitivních funkcí (např. progresivní supranukleární obrna).

Psychotické komplikace PN

Zatímco rozvojem fluktuací hybnosti a zejména dyskinezi jsou více ohroženi mladší nemocní, u pacientů se začátkem PN ve vyšším věku je zvýšené nebezpečí výskytu psychotických projevů. Riziko je především tam, kde je přítomen kognitivní deficit nebo deprese. Psychotické projevy obvykle na tomto terénu vznikají pod vlivem antiparkinsonské léčby. Mimo levodopy a agonistů dopaminu jsou z hlediska vzniku psychotických projevů nebo deliria vysoce rizikové i léky s nepřímým dopaminergním účinkem (např. selegilin, amantadin a anticholinergika). Počátek psychotických projevů může být pozvolný a zdánlivě necharakteristický, takže je v domácím prostředí i nepoučenými zdravotníky často přehlédnut. Při bližším rozboru zdánlivě nevýznamných stesků se zjistí změna snové produkce, živé barevné sny, někdy s příjemným obsahem, jindy děsivé sny a noční můry. Pokud není včas provedena změna léčby, objeví se noční i denní zrakové halucinace. Halucinace bývají dosti uniformního rázu – cizí osoby v bytě, mikrozoopsie, pocit jiné osoby těsně za vlastními zády. Tyto jevy bývají charakteristicky zpočátku vázány na tmu či šero (někdy pomůže rozsvícená lampa v místnosti) a pacient mívá částečný náhled. Někdy se relativně benigní halucinatorní symptomatika komplikuje bludnou produkcí a přechází

rychle do těžké zmatenosti či paranoidně-psychotického stavu. Tyto těžké stavy mohou zvláště při nasazení či zvyšování dopaminergní medikace vzniknout i bez předchozích varovných známek. Rozvoj psychotických komplikací může být také projevem infekčního onemocnění, dehydratace či jiné interní komorbidity u jinak stabilizovaného pacienta.

Terapie polékových psychických komplikací

Zvláště u rizikových pacientů je nutno pečlivě sledovat prodromální psychotické projevy a projevy dopaminergní hyperstimulace a reagovat na ně – včas snížit dávky léčby při změnách snové produkce, ale také při výraznějších dyskinezech na vrcholu účinku dávky. Objevily-li se halucinace, je nutné podstatně snížit dávku či zcela vysadit anticholinergika, selegilin, amantadin a agonisty dopaminu. Je nutné počítat s tím, že při náhlém vysazení veškeré dopaminergní a anticholinergní léčby hrozí prudké zhoršení hybnosti až do rozvoje akinetické krize, která bezprostředně ohrožuje život. Při výslovných psychotických projevech musí být ponechána jen minimální účinná dávka levodopy a ostatní medikace vysazena. Pokud ke zvládnutí psychotických komplikací nepostačují úpravy základní medikace, je nutné nasadit antipsychotickou léčbu. **Typická neuroleptika (fenothiaziny, butyrofenony aj.) jsou vzhledem k riziku rozvoje akinetické krize či maligního neuroleptického syndromu PN absolutně kontraindikována (tabulka 1) (3)!** Podávat lze jen preparáty ze skupiny **antipsychotik 2. generace** – při léčbě akutních projevů je vhodné použít tiaprid a v udržovací terapii quetiapin či neúčinnější clozapin (vzhledem k riziku agranulocytózy je nutné sledování krevního obrazu). Ostatní antipsychotika 2. generace jsou spojena s rizikem zhoršení parkinsonské poruchy hybnosti, proto se risperidon, sulpirid, olanzapin a jiná atypická antipsychotika podávají jen výjimečně, po vyčerpání bezpečnějších možností. Naopak řada zkušeností ukazuje, že psychotické příznaky, jež se obvykle objevují u pacientů s PN a s globálním kognitivním deficitem, dobře reagují na podání **kognitiv** (donezepil, rivastigmin, galantamin), aniž by docházelo ke zhoršení hybnosti (4).

Akinetická krize a neuroleptický maligní syndrom u PN

Akinetická krize je akutní, život ohrožující hypodopaminergní stav těžké akineze s výraznou rigiditou a bolestivými dystonickými spazmy, vyvolaný náhlým vysazením nebo výrazným snížením dopaminergní a anticholinergní léčby nebo podáním preparátu blokujícího dopaminové receptory. Svalová rigidita a akineze zhoršuje polykání a dýchání. Stav může progredovat až k **neuroleptickému malignímu syndromu**

s vysokými teplotami, tachykardií, poruchou vědomí a rhabdomyolýzou, zpravidla ústícímu do selhání ledvin. K léčbě akinetické krize se používají parenterální antiparkinsonika (amantadinsulfát), nutností je dostatečná hydratace a úprava vnitřního prostředí a co nejdřívější návrat k enterálnímu podání levodopy. Hrozící neuroleptický maligní syndrom je důvodem k hospitalizaci na jednotce intenzivní péče a podání centrálních myorelaxancií (dantrolen).

Diferenciální diagnóza parkinsonského syndromu

PN je nejčastější příčinou parkinsonského syndromu (PS), charakterizovaného kombinací hypokineze, rigidity, třesu a posturálních poruch. Asi 10 % případů PS tvoří součást klinického obrazu jiných neurodegenerativních onemocnění a 10 % tzv. sekundárních PS vzniká při získaných postiženích bazálních ganglií mozku různého původu. Obecně platí, že jak u neurodegenerativních onemocnění mimo PN, tak u sekundárních PS se jedná o postsynaptický typ postižení, u něhož dopaminergní léčba nebývá účinná.

Polékový parkinsonský syndrom

Polékový PS (v psychiatrické literatuře někdy uváděn jen jako „extrapyramidový syndrom“) se obvykle vyvíjí postupně v průběhu několika týdnů, vzácněji měsíců, může se však manifestovat již i po 2–3 dnech podávání rizikového neuroleptika. Mezi preparáty potenciálně indukující parkinsonský syndrom patří mimo antipsychotik 1. generace (fenothiaziny, butyrofenony, thioxanteny, dibutylpyridiny, benzamidy, všechna depotní neuroleptika) a jejich derivátů (metoclopramid, thiethylperazin, promethazin) také presynaptické depletory dopaminu (reserpin), amiodaron, alfa-methylodopa a některé blokátory Ca kanálů (flunarizin, cinnarizin). Je-li možno neuroleptika vysadit, dochází k velmi pozvolnému spontánnímu ústupu parkinsonské symptomatologie. Při klinicky významném PS je nutná úprava neuroleptické léčby (částečná redukce dávky, převedení na méně rizikový preparát), dalším krokem je podání anticholinergik (např. biperidenu) nebo amantadinu. Pokud u nerizikového pacienta vznikne po nepřilíh vysoké dávce neuroleptika PS, který vzdoruje terapeutickým snahám, může se též jednat o „demaskování“ počínající PN. V takovém případě je vždy na místě test dopaminergní odpovědavosti.

Vaskulární parkinsonský syndrom

Izolovaný vaskulární PS je vzácný, častěji se objevuje v kombinaci s další symptomatikou v rámci multiinfarktového postižení mozku. Typické je iktovité zhoršování obtíží, výraznější postižení na dolních končetinách („parkinsonismus dolní poloviny těla“), pyramidové jevy iritační, axiální jevy, emoční inkontinence, kognitivní deficit, frontální typ chůze,

Tabulka 1. Seznam léků, které pacient s Parkinsonovou nemocí nesmí dostat (blokátory dopaminových receptorů)

- antipsychotika 1. generace (typická neuroleptika) především ze skupiny butyrofenonů a fenothiazinů: haloperidol, chlorpromazin, levopromazin, flufenazin, prochlorperazin, perfenazin, fluspirilen aj.
- metoclopramid (prokinetikum trávicí trubice)
- thietylperazin (antivertiginosum, antiemetikum)
- blokátory vápníkových kanálů (vazodilatancia, antihypertenziva): cinnarizin, flunarizin
- promethazin (antihistaminikum)

Tabulka 2. Klinická klasifikace parkinsonského syndromu

idiopatická Parkinsonova nemoc	80% případů
symptomatický (sekundární) parkinsonský syndrom	10% případů
• polékový • toxický – exogenní: Mn, CO, MPTP, metanol – endogenní: Wilsonova nemoc (Cu), Fahrůva nemoc (Ca) • traumatický (encephalopatia pugilistica) • postencefalitický • vaskulární • u normotenzního hydrocefalu	
parkinsonský syndrom u degenerativních onemocnění nervového systému	10% případů
• multisystémová atrofie – striatonigralní degenerace – olivopontocerebellární atrofie – Shy-Dragerův syndrom • progresivní supranukleární obrna (Steele-Richardson-Olszewski) • demence s Lewyho tělísky • Alzheimerova nemoc • Westphalova forma Huntingtonovy nemoci • některé spinocerebelární degenerace, palidonigralní degenerace, kortikobazální degenerace	

posturální instabilita. Na CT lze obvykle prokázat multiinfarktové postižení (i mimo bazální ganglia).

Parkinsonský syndrom u normotenzního hydrocefalu

Normotenzní hydrocefalus je porucha tvorby, cirkulace či vstřebávání mozkomíšního moku, jež je obvykle nejasného původu a trvání a vede k projevům poškození periventrikulární mozkové tkáně.

Klinický obraz je charakterizován triádou **porucha chůze – demence – inkontinence**, z motorických příznaků dominuje porucha chůze rázu nejistoty s rozšířením báze, strachem z pádu a se zárazy, dále může být na dolních končetinách symetrická hypokinéza a rigidita, třes nebývá přítomen. Na CT mozku je patrné rozšíření komorového systému při typicky vymizelých či zúžených subarachnoidálních prostorech na konvexitách, případně se známkami průniku mozkomíšního moku periventrikulárně. Důležitým testem je klinické zlepšení po odběru mozkomíšního moku lumbální punkcí a abnormální tlaková křivka při tzv. lumbálním infuzním testu (2).

Léčba normotenzního hydrocefalu je neurochirurgická – zkratová operace. *Včasná diagnóza je velmi důležitá vzhledem k možnosti zastavení progresu obtíží a zlepšení klinického stavu!*

Wilsonova nemoc

Wilsonova nemoc je autozomálně recesivně dědičné metabolické onemocnění, jehož podkladem je porucha transportu mědi a její exkrece

do žluči – měď se hromadí v játrech, kde působí vznik jaterní cirhózy, a v dalších orgánech, zejména v mozku, kde vyvolává nekrotické změny šedé hmoty mozkové kůry, bazálních ganglií a mozečku. Zatímco při manifestaci v dětském věku převažuje hepatální forma onemocnění s fulminantním průběhem ústícím rychle do jaterního selhání, neurologická forma onemocnění typicky vzniká u adolescentů a u mladých dospělých (nejčastěji mezi 15.–25. rokem věku, záchyt onemocnění nad 45 let věku je nepravděpodobný).

Klinický obraz bývá tvořen nespecifickými změnami chování, mohou se objevit afektivní poruchy, kognitivní deficit, vzácněji i psychotická produkce, současně nebo později nastupuje pohybové postižení – klidový nebo akční třes, parkinsonský či dyskinetický syndrom (nejčastěji různé formy dystonie), dysfonie, dysartrie, mozečkové postižení.

Při suspekci na Wilsonovu nemoc je na místě stanovení hladiny mědi, volné mědi a ceruloplazminu v séru a především vylučování mědi v moči za 24 hodin. Při zvýšené exkreci mědi v moči je nutno doplnit penicilaminový test a při jeho pozitivitě jaterní biopsii k definitivní diagnóze. U neurologické formy onemocnění je typickým nálezem Kayser-

Fleischerův prstenec na limbu rohovky při oftalmologickém vyšetření šterbinovou lampou.

V léčbě Wilsonovy nemoci se s úspěchem uplatňují preparáty vedoucí ke zvýšení exkrece mědi (penicilamin, zinek), nezbytnou součástí jsou také dietní opatření s vyloučením potravin s vyšším obsahem mědi. Neuropsychiatrické projevy onemocnění se navíc ovlivňují symptomaticky. Při včasné diagnóze a správné metalochelatační terapii má onemocnění příznivou prognózu, naopak při opožděné diagnóze a nevhodné léčbě vznikají nevratné změny (demence, mozečková ataxie, těžká deformující dystonie s kontrakturami aj.)

Proto v případě jakékoli extrapyramidové či mozečkové symptomatiky, ale také kognitivního deficitu či psychózy u pacienta mladšího 45 let musí být vyloučena (nebo potvrzena) diagnóza Wilsonovy nemoci!

Nemoc s difuzními Lewyho tělísky

Nemoc s difuzními Lewyho tělísky je chronické neurodegenerativní onemocnění neznámé etiologie, objevující se charakteristicky ve vyšším věku. Patologicky je choroba charakterizována difuzním nálezem Lewyho tělísek v kůře, bazálních gangliích i kmeni mozku.

V klinickém obrazu je charakteristická demence s fluktuacemi kognitivního stavu, fluktuace pozornosti a bdělosti; přítomny bývají vizuální halucinace, a zejména detailní a velmi dobře strukturované bludy. Zároveň bývá vyjádřen symetrický parkinsonský syndrom. Prvním příznakem bývá porucha kognitivních funkcí, někdy však předchází parkinsonské projevy. Pokud se demence objeví do 12 měsíců po manifestaci parkinsonské motorické symptomatiky, je vždy nutno pomýšlet na nemoc s Lewyho tělísky; pokud však parkinsonská symptomatika předchází kognitivnímu deficitu o několik let, je pravděpodobnější diagnóza PN s nasedající demencí, nebo se jedná o komorbiditu, nejspíše s Alzheimerovou nemocí. V terapii podáváme inhibitory acetylcholinesterázy, parkinsonský syndrom v počátečních stádiích obvykle reaguje pozitivně na levodopu. Použití neuroleptik je typicky spojeno s těžkými nežádoucími účinky („neuroleptická senzitivita“) – podobně jako u PN.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem reg. č. MŠM 0021620849.

MUDr. Olga Uľmanová, Ph.D.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 12800 Praha 2
e-mail: ovesel@lf1.cuni.cz

Literatura

1. 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; 55:181–184.
2. Nelson JR, Goodman SJ. An evaluation of cerebrospinal fluid infusion test for hydrocephalus. *Neurology* 1971; 21: 1037–1053.
3. Růžička E, Roth J, Kaňovský P, et al. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Extrapyramidová onemocnění I. Praha: Galén, 2000.
4. Růžička E. Parkinsonova nemoc. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2006; 69/102, 241–258.