

Je třeba léčit premotorické stadium Parkinsonovy nemoci?

Klinický obraz Parkinsonovy nemoci (PN) je tvořen příznaky motorickými a příznaky tzv. non-motorickými (NMS). Motorické příznaky jsou způsobeny neurodegenerativním postižením nigrostriatálního systému, jehož výsledkem je úbytek dopaminergních neuronů v substantia nigra. Podkladem NMS je postižení extranigralních struktur, centrálních i periferních. NMS se mohou manifestovat v kterékoli fázi onemocnění. Některé z nich předchází rozvoji klasické motorické symptomatiky, ty NMS jsou označovány jako premotorické.

Morfologickým podkladem PN je hromadění patologicky změněného α -synukleinu v cytoplazmě neuronů v podobě nerozpustných agregátů vytvářejících charakteristické inkluze – tzv. Lewyho tělíška. Přítomnost agregátů vede k narušení řady buněčných procesů, jehož konečným důsledkem je smrt neuronu. Patologicky změněný α -synuklein se následně vysoce selektivně šíří do dalších neuronů a oblastí, což je podklad progrese onemocnění.

Průběh PN lze na základě distribuce patologických změn a tíže klinických příznaků rozdělit na šest stadií [1]. V 1. stadiu postihuje neurodegenerativní proces přední čichové jádro, bulbus olfactorius a dorzální motorické jádro nervus vagus – struktury odpovědné za rozvoj poruch čichu, zácpy a autonomní dysfunkce. Pro 2. stadium je charakteristická přítomnost Lewy body patologie v locus coeruleus, nuclei raphe a v pedunculopontinním jádře, v důsledku čehož dochází k manifestaci RBD (REM sleep Behaviour Disorder), deprese a anxiety. Klasická motorická symptomatika se manifestuje teprve ve 3. stadiu onemocnění jako důsledek postižení pars compacta substantia nigra. Dále dochází k šíření α -synukleinopatie do mezolimbického a mezokortikálního systému a amygdaly (stadium 4) a do neokortikálních oblastí (stadium 5 a 6), což je doprovázeno rozvojem kognitivního deficitu a psychiatrické symptomatiky. Přítomnost časně Lewy body patologie byla prokázána i v intermediolaterálních provazcích míšních,

v enterických a abdominopelvicích autonomních pleteních, což je podkladem rozvoje ortostatické hypotenze, gastrointestinálních a urogenitálních poruch.

K premotorickým příznakům PN jsou tak řazeny poruchy čichu, zácpa, deprese a RBD, tedy poruchy, které v různé míře ovlivňují kvalitu života pacientů. Mohou mít samozřejmě řadu jiných příčin. Jak lze tedy identifikovat jedince, kteří jsou v riziku rozvoje PN? Zácpa a deprese jsou natolik frekventní v běžné populaci, že jejich izolovaná přítomnost jen stěží může vést k predikci rizika pozdějšího rozvoje PN. Nejsilnější asociace ve vztahu k PN byla prokázána u RBD. V rámci prospektivního sledování jedinců s IRBD (Idiopathic RBD) došlo v průběhu 10–14 let k rozvoji některé z α -synukleinopatií v 52–82 % případů; nejčastěji se jednalo o PN [2–3]. Výsledky recentních studií zabývajících se identifikací rizikových jedinců ukazují, že spíše kombinace těchto příznaků ve spojení s vyšetřením dalších biomarkerů mohou pomoci diagnostikovat onemocnění již v časně fázi [4–8].

Biomarkery premotorického stadia PN lze rozdělit na klinické, k nimž patří uvedené premotorické příznaky, zobrazovací, jako jsou transkraniální sonografie substantia nigra, PET (^{18}F -DOPA, ^{11}C -DTBZ) a SPECT (^{123}I -CIT), biomarkery patologické zahrnující vyšetření přítomnosti α -synukleinopatie ve střevě či kůži a biomarkery biochemické, konkrétně stanovení hladiny celkového, oligomerního a fosforylovaného α -synukleinu v mozkomíšním moku. V případech jedinců s pozitivní rodinnou anamnézou je možné využít genetické testování.

Jaký postoj tedy zaujmout k premotorickému stadiu PN a jeho léčbě v současnosti, kdy lze PN léčit pouze symptomaticky a nikoli kauzálně?

1. Symptomatická léčba příznaků premotorické fáze PN nepochybně vede ke zlepšení kvality života pacientů.
2. Při současném stavu poznání by mělo být naším cílem naučit se správně identifikovat



MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D.
Neurologická klinika LF UP
a FN Olomouc

vat rizikové jedince a diagnostikovat onemocnění již v časně, tedy premotorické fázi.

3. V době, kdy budou preparáty schopny kauzálně ovlivnit patologický proces či modifikovat průběh onemocnění dostupné, bude nepochybně třeba začít s léčbou PN již v premotorickém stadiu s cílem zpomalit průběh onemocnění či zabránit rozvoji motorické symptomatiky.

Podpořeno granty: AZV MZ ČR č. 15-32715A, IGA-LF-2017-023 a RVO-FNOL 2017.

Literatura

1. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197–211.
2. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(5):443–53. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70056-5.
3. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Medicine* 2013;14(8):744–8. doi: 10.1016/j.sleep.2012.10.009.
4. Tunc S, Graf J, Tadic V, et al. A population-based study on combined markers for early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(4):531–7. doi: 10.1002/mds.26100.
5. Kim JS, Park IS, Park HE, et al. α -synuclein in the colon and premotor markers of Parkinson disease in neurologically normal subjects. *Neuro Sci* 2017;38(1):171–9. doi: 10.1007/s10072-016-2745-0.
6. Sprenger FS, Stefanova N, Gelpi E, et al. Enteric nervous system α -synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2015; 85(20):1761–8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002126.
7. Rodríguez-Leyva I, Chi-Ahumada EG, Carrizales J, et al. Parkinson disease and progressive supranuclear palsy: protein expression in skin. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(3):191–9. doi: 10.1002/acn3.285.
8. Halbigbauer S, Öckl P, Wirth K, et al. Protein biomarkers in Parkinson's disease: focus on cerebrospinal fluid markers and synaptic proteins. *Mov Disord* 2016;31(6):848–60. doi: 10.1002/mds.26635.