

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



MUDr. Veronika Majerová

**Patofyziologie non-motorických projevů při
postižení bazálních ganglií**

Pathophysiology of non-motor symptoms in basal
ganglia involvement

Disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

Konzultant: MUDr. Tomáš Kalinčík, Ph.D.

Praha, 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 4.1.2013

MUDr. Veronika Majerová

Identifikační záznam:

MAJEROVÁ, Veronika. *Patofyziologie non-motorických projevů při postižení bazálních ganglií. [Pathophysiology of non-motor symptoms in basal ganglia involvement]*. Praha, 2012. 126s. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika. Školitel: Prof. MUDr. Jan Roth, CSc. Konzultant: MUDr. Tomáš Kalinčík, Ph.D.

Poděkování:

Ráda bych na tomto místě poděkovala všem, kteří mi byli oporou jak při vzniku této práce, tak i během celého mého postgraduálního studia.

V první řadě bych chtěla poděkovat svému školiteli, profesorovi Janu Rothovi, který pro mne vždycky bude vzorem v klinické praxi i v lidském jednání. Děkuji mu za jeho odborné vedení, chápavou podporu a čas, který mi věnoval. Poděkovat bych chtěla také konzultantovi této disertace, Tomášovi Kalinčíkovi, za cenné vidování textů, statistickou analýzu dat a konstruktivní kritiku. Bez jeho pomoci by tato práce byla jen svým povadlým obrazem. Dále děkuji profesorovi Evženovi Růžičkovi za motivaci ke studiu a podporu vzdělávacích aktivit.

Velké poděkování patří mé kolegyni Janě Pavlíčkové Vágnerové, která mi byla morální oporou a jejíž přátelství mě drželo nad vodou v nejtěžších chvílích nejen před „dedlajnou“. Děkuji Stéphanie Roggerone, jejíž neutuchající životní elán a energie mě nepřestávají fascinovat a jsou pro mě motivací v klinické práci, výzkumu i v životě. Velký dík patří také Tomášovi Nikolaiovi, který mi byl ochoten pomoci v jakoukoliv (i nekřesťanskou) hodinu.

V neposlední řadě děkuji všem kolegům a přátelům, kteří mne studiem provázeli a kteří jsou mou největší kotvou. Děkuji kamarádům, že ačkoliv vždycky jsou dvě cesty, oni mne drží na té pravé. Děkuji Elišce Faltýnové za neocenitelná životní motta. Děkuji Suri a ostatním dívkám ze skupiny JCH, že mi držely palce.

Děkuji svým rodičům – za všechno!

Obsah:

A. Obecná část

ABSTRAKT	7
ABSTRACT	9
1. Bazální ganglia - úvod	11
1.1. Anatomie bazálních ganglií	11
1.1.1. Jednotlivé anatomické struktury	12
1.1.2. Neurotransmitery	14
1.2. Fyziologie a patofyziologie	16
1.2.1. Přímá a nepřímá dráha	16
1.2.2. Hyperpřímá dráha a další přídatné spoje	17
1.2.3. Paralelní okruhy bazálních ganglií	19
1.2.4. Motorické projevy při postižení bazálních ganglií	19
1.2.5. Non-motorické projevy při postižení bazálních ganglií	23
2. Modelová onemocnění pro postižení bazálních ganglií	26
2.1. Parkinsonova nemoc	27
2.1.1. Epidemiologie	27
2.1.2. Etiopatogeneze a patofyziologie	28
2.1.3. Diagnostika	29
2.1.4. Klinický obraz	30
2.1.5. Léčba	35
2.2. Huntingtonova nemoc	37
2.2.1. Epidemiologie	37
2.2.2. Etiopatogeneze a patofyziologie	38
2.2.3. Diagnostika	39
2.2.4. Klinický obraz	39
2.2.5. Léčba	43

B. Výzkumná část

3. Non-motorické postižení u Huntingtonovy nemoci	44
3.1. Studie A - Postižení prostorové navigace u pacientů s Huntingtonovou nemocí	44
3.1.1. Úvod	45
3.1.2. Metodika	47
3.1.3. Výsledky	50

3.1.4.	Diskuse	53
3.2.	Studie B - Validita Montrealského kognitivního testu v detekci kognitivní dysfunkce u pacientů s Huntingtonovou nemocí	56
3.2.1.	Úvod	57
3.2.2.	Metodika	58
3.2.3.	Výsledky	62
3.2.4.	Diskuse	65
4.	Non-motorické postižení u Parkinsonovy nemoci	68
4.1.	Studie C – Poruchy spánku u pacientů s neléčenou Parkinsonovou nemocí	68
4.1.1.	Úvod	69
4.1.2.	Metodika	70
4.1.3.	Výsledky	71
4.1.4.	Diskuse	76
5.	Závěr	79
6.	Přílohy	80
	Příloha č. 1 – Klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci	80
	Příloha č. 2 – Total Function Capacity (TFC)	81
	Příloha č. 3 – Montrealský kognitivní test (MoCA)	82
	Příloha č. 4 – Epworthská škála spavosti (ESS)	83
	Příloha č. 5 – Pittsburghský index kvality spánku (PSQI)	84
	Příloha č. 6 – Škála spavosti u Parkinsonovy nemoci (PDSS)	87
7.	Seznam použitých zkratk	89
8.	Seznam publikací autorky	91
9.	Publikace in extenso	93
9.1.	Postižení prostorové navigace u pacientů ve středně pokročilém nikoliv však časném stadiu Huntingtonovy nemoci	93
9.2.	Validita Montrealského kognitivního testu v detekci kognitivní dysfunkce u pacientů s Huntingtonovou nemocí	99
9.3.	Poruchy spánku u pacientů s neléčenou Parkinsonovou nemocí	107
10.	Přehled literatury	113

ABSTRAKT

Bazální ganglia (BG) jsou shluky mozkových jader zanořených v hloubi mozkových hemisfér. Klasický pohled na BG nahlíží jako na struktury primárně se zabývající motorikou, nicméně v současnosti je přesvědčivě dokázáno, že se BG výraznou měrou podílejí na celé řadě non-motorických funkcí. Cílem mé práce bylo studium některých non-motorických příznaků u dvou modelových onemocnění BG: Parkinsonovy nemoci (PN) a Huntingtonovy nemoci (HN).

V první studii jsem se zabývala poruchou prostorové navigace u pacientů s HN. Studie využila metody tzv. Blue Velvet Areny, techniky umožňující testovat prostorovou navigaci v reálném prostoru a selektivně vyšetřit dvě složky prostorové navigace - alocentrickou (závislou na okolních orientačních bodech) a egocentrickou (závislou na vlastní poloze v prostoru). Alocentrická navigace souvisí s funkcí hipokampu, zatímco egocentrická navigace by měla být úzce spojena s funkcí striata, jádra dominantně postiženého u HN. Výsledkem naší studie bylo zjištění, že prostorová navigace není významně postižena v časných stadiích HN a ve středních stadiích není významného rozdílu mezi postižením alocentrické a egocentrické navigace. Výsledek lze interpretovat tak, že striatum se neúčastní na postižení egocentrické navigace u pacientů s HN.

Druhá studie byla zaměřena na detekci kognitivního deficitu u HN pomocí krátkého screeningového testu zvaného Montrealský kognitivní test (MoCA). Cílem bylo zhodnocení validity testu a jeho psychometrických vlastností ve srovnání s baterií neuropsychologických testů používaných pro zjišťování kognitivního deficitu u HN. Výsledky prokazují dostatečnou senzitivitu a specifitu MoCA testu ve srovnání s neuropsychologickou baterií. MoCA test lze tedy prohlásit za vhodný instrument k detekci kognitivního deficitu u HN.

Třetí studie byla zaměřena na detekci spánkového postižení u pacientů s neléčenou PN. Pacienti byli vyšetřeni pomocí spánkových dotazníků, celonoční polysomnografie a testu mnohočetné latence usnutí. Z výsledků vyplývá, že poruchy spánku mohou být přítomny již od časných stadií PN. Nalezli jsme také vyšší výskyt REM (rapid eye movement) spánku bez atonie (RWA; REM sleep without atonia), korelující s hybným skórem, významnější výskyt poruchy chování v REM spánku však nebyl zachycen. Nález svědčí pro předpoklad, že RWA odráží neurodegenerativní proces v časných fázích PN.

Za nejvýznamnější výsledek z výše zmíněných studií považuji zjištění své první práce týkající se poruch prostorové navigace u HN, která nepotvrdila klíčovou roli striata u egocentrické prostorové navigace. Tato studie byla zároveň prvním výzkumem prostorové navigace u pacientů s HN, která probíhala v reálném prostoru.

Klíčová slova:

Bazální ganglia – striatum – Parkinsonova nemoc – Huntingtonova nemoc – prostorová navigace – egocentrická navigace – alocentrická navigace – Blue Velvet Arena – Montrealský kognitivní test – porucha chování v REM spánku – REM spánek bez atonie – denní spavost

ABSTRACT

The basal ganglia (BG) are a group of brain nuclei situated deep in the cerebral hemispheres. While BG were primarily associated with motor functions, in recent years there has been an increasing evidence that BG are also significantly involved in a wide range of non-motor functions. This work focused on some of the non-motor symptoms associated with two typical basal ganglia disorders: Parkinson's disease (PD) and Huntington's disease (HD).

The first study concerned spatial navigation impairment in patients with HD. Their spatial navigation skills were tested using the Blue Velvet Arena, technique evaluating spatial navigation in real space, capable to selectively differentiate between two components of spatial navigation - allocentric (environment-oriented) and egocentric (self-oriented). Allocentric navigation is linked to hippocampal function, whereas egocentric navigation is usually associated with striatum, a structure predominantly affected in HD. We found that spatial navigation is not significantly affected in the early stages of HD and that in more advanced stages, when spatial navigation is already impaired, there is no significant difference between allocentric and egocentric navigation impairment. We speculate that the striatal involvement does not contribute to the impairment of the egocentric navigation in patients with HD.

The second study focused on the detection of cognitive deficit in HD using a short screening test called the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The aim of this study was to assess the concurrent and discriminative validity of the MoCA as a screening tool for cognitive dysfunction in HD, comparing the MoCA with a battery of neuropsychological tests used in HD. The results demonstrated robust psychometric properties of the MoCA in comparison with the given battery. MoCA test can be declared as a suitable tool for detecting and assessing cognitive dysfunction in patients with HD.

The third study studied the prevalence of sleep impairment in patients with untreated early PD. The quality of sleep was assessed using sleep questionnaires, video-polysomnography and multiple sleep latency test. The results show that sleep disturbances may be present from the early stages of PD. REM sleep without atonia was a common finding and correlated with the motor score, while REM sleep behavior disorder was rarely present.

As the most important outcome of the studies mentioned above I consider results of my first study (study A investigating spatial navigation in HD), which did not confirmed the key role of striatum in egocentric navigation. This work was also the first study testing spatial navigation in human HD in real space.

Key words:

Basal ganglia – striatum – Parkinson’s disease – Huntington’s disease – spatial navigation – egocentric navigation – allocentric navigation – Blue Velvet Arena – Montreal Cognitive Assessment – rapid eye movement sleep behavior disorder – rapid eye movement sleep without atonia – daytime sleepiness

A. Obecná část

1. Bazální ganglia - úvod

Bazální ganglia (BG) jsou jádra šedé hmoty uložená v hloubce mozkových hemisfér. Jedná se o vývojově staré struktury v centru koncového mozku (telencefalon), v širším slova smyslu se k těmto jádrům řadí ještě další struktury z oblasti mezimozku (diencefalon), středního mozku (mezencefalon) a mozkového kmene. Mezi hlavní jádra BG počítáme nucleus caudatus, putamen a globus pallidus, na základě zapojení a funkce pak substantia nigra a subthalamické jádro (blíže viz násl. kapitola).¹

Na BG bylo dlouhou dobu nahlíženo především jako na struktury spojené s primárně motorickými funkcemi. Hrají roli při plánování, iniciaci a řízení pohybů, udržení svalového napětí či koordinaci reflexní pohybové aktivity s volnými pohyby. Dnes je však známo, že BG se podílí také na řadě non-motorických funkcí a jsou zapojena do kognitivních, behaviorálních a motivačních procesů.

1.1. Anatomie bazálních ganglií

Morfologicky mezi základní BG patří především velká jádra v telencefalu - nucleus caudatus, putamen a globus pallidus. Nucleus caudatus a putamen jsou dohromady nazývány striatum, putamen a globus pallidus spolu tvoří nucleus lentiformis. K systému BG je funkčně řazeno také subthalamické jádro v diencefalu a jádra v mezencefalu - substantia nigra a pedunkulopontinní jádro. Později byly identifikovány další struktury, které leží ventrálně od striata a pallida, a byly podle toho nazvány ventrální striatum (zahrnující mimo jiné nucleus accumbens) a ventrální pallidum. Svým zapojením navazují na limbický systém a hrají roli v kognitivních a behaviorálních funkcích. V širším pojetí daném polohou nebo zapojením se systémem BG úzce souvisí i nucleus basalis Meynerti, ventrální tegmentální oblast a nucleus ruber. Vývojově k BG patří také corpus amygdaloideum, funkčně však také spadá spíše k limbickému systému. Funkčně se systémem BG souvisí celý limbický systém i thalamická jádra.

1.1.1. Jednotlivé anatomické struktury

Striatum

Striatum je struktura tvořená anatomicky z putamen a nucleus caudatus. Jednotlivé části striata mají různé funkce v závislosti na jejich propojení s ostatními oblastmi mozku. Obecně je putamen zapojeno více do motorických funkcí a nucleus caudatus spíše do funkcí kognitivních. Funkčně lze striatum členit také na tzv. dorzální, mediální a ventrální striatum. Dorzální striatum (tvořené z většiny putamen a dorzolaterální části caudata) je propojeno se senzomotorickou kůrou a hraje roli v senzomotorických funkcích, mediální striatum (většina caudata a ventrolaterální část putamen) je spojeno s asociačním kortexem a účastní se exekutivních a jiných kognitivních funkcí a ventrální striatum (ventrální část caudata, nucleus accumbens a tuberculum olfactorium) je propojeno s kortexem limbickým a je důležité pro motivační a afektivní funkce.

Většinu striatálních buněk představují projekční neurony – tzv. střední ostnité neurony, což jsou inhibiční GABAergní buňky s projekcí k jiným strukturám BG.²⁻⁴ Přijímají glutamatergní vstupy z kortexu a thalamu, dopaminergní ze substantia nigra pars compacta. Přídavné noradrenergní vstupy pocházejí z locus coeruleus, serotoninergní z nuclei raphe. Projekční neurony vytvářejí dvě subpopulace, jednak striatonigrální s projekcí do SNr/GPi cestou přímé dráhy, jednak striatopallidální do GPe cestou nepřímé dráhy (anatomie a funkce přímé a nepřímé dráhy budou vysvětleny níže v textu).^{5, 6} Tyto subpopulace exprimují odlišné typy dopaminergních receptorů^{7, 8}, a proto jsou dopaminem ovlivňovány odlišně. Dopamin excituje neurony striatonigrální, naopak neurony striatopallidální inhibuje. Střední ostnité neurony lze rozlišit i na základě histochemických a cytochemických vlastností na dvě subpopulace, které se liší ve složení aferentních a eferentních spojů i v obsahu neuromediátorů, enzymů a peptidů. Větší subpopulace je nazývána matrix, menší striosomy.^{3, 9} Předpokládá se, že matrix přijímá především senzomotorické a asociační vstupy, zatímco striosomy přijímají vstupy především z limbického systému. Striatum dále obsahuje interneurony, z nichž většina je GABAergních, menší část pak acetylcholinergních.

Cílem GABAergních interneuronů jsou především projekční neurony.^{8, 10, 11} Jejich inhibičním působením jsou projekční neurony v klidu převážně inaktivní.¹² Korová aktivita sama o sobě nepostačuje k vyvolání akčních potenciálů v projekčních

neuronech, je ale schopna snížit práh jejich citlivosti k dalším stimulům.^{5, 8, 13} Aktivita projekčních neuronů je tedy kromě působení kortexu kontrolována a modulována i jinými faktory, jako jsou inhibice striatálními interneurony či lokální působení dopaminu.

Cholinergní interneurony jsou nazývány také obří cholinergní neurony či tonicky aktivní neurony. V klidu vykazují spontánní tonickou aktivitu, která náhle klesá v případě externího stimulu.¹⁴⁻¹⁶ Jsou propojeny s GABAergními interneurony i projekčními neurony, přičemž na GABAergní interneurony působí excitačně.⁸ Potlačení cholinergní odpovědi je považováno za klíčové k inhibici GABAergních interneuronů a následnému projevení aktivity projekčních neuronů. Cholinergní interneurony hrají roli i v mechanismech prožívání a očekávání odměny.¹⁵

Globus pallidus

Globus pallidus je struktura ležící mezi vlákny capsula interna a mediální stranou putamen. Je rozdělena na část vnitřní a vnější – globus pallidus internum (GPI) a globus pallidus externum (GPe). Globus pallidus přijímá vstupy z celého striata a jeho vnitřní část je hlavním výstupním jádrem bazálních ganglií. Většina neuronů jsou velké GABAergní neurony s bohatě členěnými dendrity, podíl interneuronů je menší. Jeho posterolaterální část je především motorická. Ventrální obvod pallida lemují tmavší buňky tvořící nucleus basalis Meynerti, což je jádro patřící k cholinergnímu systému.

Subthalamické jádro

Většinu buněk subthalamického jádra (STN) tvoří glutamatergní neurony s dlouhými dendrity. Menší část STN tvoří GABAergní interneurony. Dorsolaterální část STN je motorická, zatímco část ventrální je spojena s asociačními funkcemi a mediální je propojena především s limbickými oblastmi, tedy s emocemi, motivací atd.

Substantia nigra

Substantia nigra je rozčleněna do dvou částí – pars compacta a pars reticularis.

Většina neuronů substantia nigra pars compacta (SNc) je dopaminergní s projekcí do striata. SNc funguje jako modulátor aktivity striata a její zásadní úloha je ve spouštění a regulaci pohybu. Název substantia „nigra“ (neboli tmavé jádro) je dán

obsahem neuromelatinu v buňkách SNc. Některé dendrity dopaminergních buněk jsou propojeny s buňkami SNr přes GABAergní receptory. Menšinu neuronů SNc pak tvoří také GABAergní interneurony.

Substantia nigra pars reticularis (SNr) je histologicky i funkčně blízka GPi, dokonce bývá i obdobně postižena při neurodegenerativních chorobách. Je proto někdy považována za součást GPi, která se anatomicky oddělila během fylogenetického vývoje. Kromě obdobných spojů jaké nacházíme u GPi má SNr výstupy k mozkovému kmeni a k hornímu kolikulu, který hraje důležitou roli v kontrole sakadických očních pohybů.

Pedunkulopontinní jádro

Pedunkulopontinní jádro (PPN) je protáhlá struktura v laterálním mesencephalu a pontu, která má důležité reciproční spoje s ostatními BG. PPN je zřejmě důležité jádro pro rovnováhu a chůzi. Anatomicky je rozděleno na PPN compacta obsahující především cholinergní buňky a na PPN dissipatus obsahující vedle buněk cholinergních také buňky glutamatergní.

Další oblasti a jádra

Důležitými modulátory aktivity striata jsou vedle SNc také locus coeruleus (zdroj noradrenergního vstupu do BG) a nuclei raphe (zdroj serotoninergního vstupu). Thalamus není sice součástí BG, tvoří však přestupní stanici mezi výstupem z GPi a SNr a kortexem. Dvě hlavní cílové oblasti thalamu jsou jednak ventrální anteriorní/ventrální laterální (VA/VL) jádra, která jsou typickými přepojovacími jádry, a centrum medianum/parafascikulární jádra (CM/Pf), které slouží ke zpětné vazbě pro BG. Tyto thalamické neurony jsou glutamatergní.

1.1.2. Neurotransmitery

Do systému fungování BG je zapojena řada excitačních a inhibičních neurotransmiterů a jejich receptorů.

Dopamin (DA) je především inhibičním neurotransmiterem. Jeho hlavním zdrojem je laterální SNc, která je propojena se striatem cestou tzv. nigrostriatální dráhy.

Na putamen DA působí přes dvojí receptory, D1 a D2, čímž výsledně inhibuje či stimuluje GPi (zapojení podrobněji viz níže v textu). Rovnováhou mezi inhibičním a excitačním vlivem je pak udržována optimální funkce motorického systému. K dalším zdrojům DA patří mediální ventrální tegmentální oblast a retrorubrální oblast, které jsou součástí mezolimbického a mezokortikálního systému s projekcí do nucleus accumbens, limbických podkorových struktur a prefrontálního kortexu. Tak hraje DA roli i v mechanismech odměny, strachu, potěšení a závislosti. Dnes je známo 5 sybtypů dopaminových receptorů, D1-D5. D1 a D5 aktivují adenylátcyklázu a způsobují konverzi adenosintrifosfátu (ATP) na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP). Zvyšování hladiny cAMP působí obvykle excitačně. D2, D3 a D4 receptory působí opačně - adenylátcyklázu inhibují a redukuje tak koncentraci cAMP. Působí tedy inhibičně. Některé D2 receptory se nacházejí na presynaptické straně dopaminových synapsí a zpětnou vazbou regulují uvolňování DA.

Acetylcholin (ACh) je neurotransmiterem jednak interneuronů striata, jednak skupiny projekčních neuronů. Cholinergní interneurony striata nesou dopaminové receptory typu D2. Dopamin výdej ACh inhibuje, při jeho nedostatku (jak je tomu např. u Parkinsonovy nemoci) tedy dochází k vzestupu cholinergní aktivity. K hlavním cholinergním projekčním systémům mozku patří především neurony bazálního předního mozku, např. nucleus basalis Meynerti. Jsou zapojeny do paměťových funkcí. Druhým projekčním systémem je mezopontinní tegmentální komplex zahrnující PPN, který je součástí motorického systému BG.

Hlavním excitačním neurotransmiterem v mozku je glutamát (Glu). Hraje podstatnou roli v excitačních kortikostriatálních vstupech i v excitačních projekcích z STN do Gpi. Zároveň je prekurzorem hlavního inhibičního neurotransmiteru GABA. Glu přenáší signály různými způsoby cestou metabotropních či ionotropních receptorů a působí přes řadu metabolických procesů. Dochází tak k utváření krátko a dlouhodobých změn v synaptické excitabilitě, což jsou změny hrající roli v mozkové plasticitě.

Kyselina gama-aminomáselná (GABA), tvořená z glutamátu enzymem glutamát dehydrogenázou, je hlavní inhibiční neurotransmiter BG i mozku obecně.

K dalším neurotransmiterům patří noradrenalin (NA), který ovlivňuje BG cestou neuronálních spojů z locus coeruleus a je v noradrenergických neuronech tvořen z dopaminu, a serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT), který ovlivňuje BG cestou neuronálních drah z nucleu raphe. Na membránách GABAergních středních ostnitých neuronů striata se spolu s dopaminergními D2 receptory nacházejí i receptory pro

adenosin. Ten svým působením na tyto receptory redukuje vazbu DA na D2 receptory, kofein (antagonista adenosinu) tuto vazbu naopak posiluje.

1.2. Fyziologie a patofyziologie

Anatomie neuronálních okruhů BG je komplexní a zahrnuje mnoho spojů, jejichž přesná funkce a uspořádání jsou nadále předmětem zkoumání. Na BG je nahlíženo jako na součást paralelních kortiko-subkortikálních okruhů, které začínají v topograficky a funkčně odlišných oblastech mozkové kůry, procházejí BG a thalamem a vrací se zpět do odpovídajících oblastí kůry.¹⁷⁻²⁰ Tyto okruhy jsou schopny ovlivňovat široké oblasti frontální kůry a hrají daleko komplexnější roli než je pouze vliv na motorické funkce. BG svým zpětnovazebným propojením s kůrou, mozkovým kmenem a spinálními oblastmi fungují jako regulátor hybnosti. Hrají roli v iniciaci pohybů, nastavují vhodné pohybové vzorce, posturální mechanismy, automatismy, koordinují vrozené i naučené pohyby, vytvářejí stereotypní specializované činnosti, mají vliv na nonverbální prvky řeči, výrazu obličeje, držení těla apod.²¹ Podílejí se také na kontrole očních pohybů a ovlivňují i řečovou produkci a percepci.^{22, 23} Dále se však BG podílejí také na řadě non-motorických funkcí. Účastní se sensorických, kognitivních, emočních a behaviorálních procesů, hrají roli v mechanismech odměny, závislostí, motivace či únavy.²⁴⁻⁴⁴ Je pravděpodobné, že BG mají vliv také na vrozené osobnostní rysy jedince.^{30, 45}

1.2.1. Přímá a nepřímá dráha

V každém z výše zmíněných paralelních kortiko-subkortikálních neuronálních okruhů (propojujících struktury kortex – BG – thalamus – kortex) slouží striatum či STN jako vstupní „input“ jádra do systému BG, zatímco GPi a SNr slouží jako výstupní „output“ jádra, vysílající inhibiční projekce do thalamu a mozkového kmene a posléze zpět do mozkové kůry. Výstupní jádra jsou tonicky aktivní, v klidovém stavu tedy působí na thalamus inhibičně. Okruhy BG pak tuto inhibici modulují.^{46, 47} K přiblížení základních principů fungování těchto okruhů byla vytvořena zjednodušená schémata (viz obrázky 1-5), která napomáhají pochopit, proč a jakým způsobem se postižení na

určité úrovni těchto okruhů projeví. Vznik hypo či hyperkinetických poruch hybnosti lze zjednodušeně vysvětlit pomocí základního modelu pro okruh BG (viz obrázek 1).

Existují dvě hlavní dráhy, které spojují vstupní a výstupní struktury (tedy striatum a Gpi/SNr) a které mají na thalamus a mozkovou kůru opačný vliv.^{47, 48}

Tzv. přímá dráha je tvořená inhibiční projekcí GABAergními neurony z putamen přímo do GPi. GPi je také inhibiční, jeho GABAergní neurony vydávají tlumivé spoje do nucleus ventralis anterior a nucleus ventralis lateralis thalamu (VA/VL jádra), odkud se vrací glutamátergní projekce zpět do kortexu. Tento okruh (tj. kůra – putamen – GPi – thalamus – kůra) obsahuje dva inhibiční neurony a celkově je jeho působení tedy excitační. Jeho zvýšená aktivita působí na pohyby podpůrně.

Dráha nepřímá vede z putamen přes tzv. vmezeřená (intrinsická) jádra GPe a následně STN. GPe je GABAergní inhibiční struktura, z STN vedou glutamátergní excitační neurony do GPi. Jak již bylo výše řečeno, GPi je GABAergní jádro, dochází tedy k inhibici thalamu. Spojení thalamu s kůrou je pak obdobné jako u dráhy přímé. Jedná se tedy o okruh (tj. kůra – putamen – GPe – STN – GPi – thalamus – kůra) obsahující tři inhibiční neurony, jeho výsledné působení je tedy inhibiční.⁴⁷⁻⁴⁹ Zvýšená aktivita nepřímé dráhy má na výsledný pohyb supresivní vliv.

SNc funguje jako modulátor obou drah. Dopamin nigrostriatální dráhy přes D1 receptory striata zvyšuje aktivitu přímé dráhy a přes striatální D2 receptory snižuje aktivitu v nepřímé dráze.

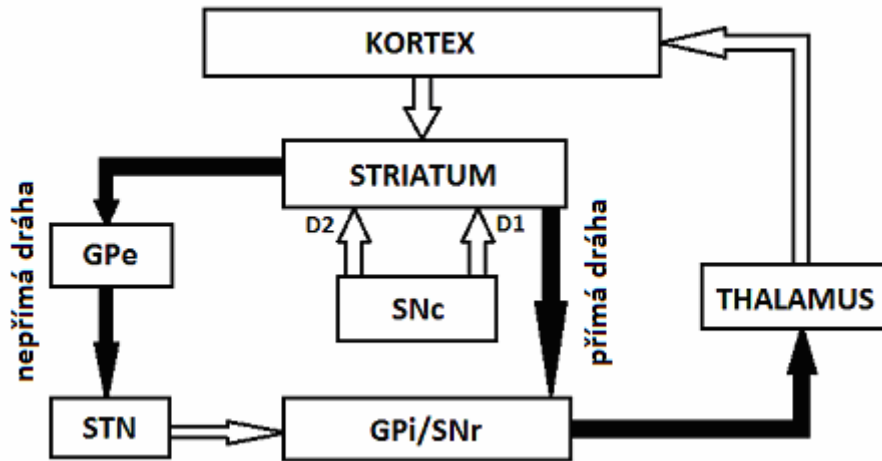
1.2.2. Hyperpřímá dráha a další přídatné spoje

Existuje však řada dalších spojů mimo toto klasické schéma. Např. dalším důležitým uzlem je CM/Pf jádro thalamu. Přijímá projekce z GPi, vysílá spoje do striata a STN. CM je propojeno především s putamen, Pf s nucleus caudatus a ventrálním pallidem. CM/Pf má také reciproční spoje s kortexem.

Kromě přímé a nepřímé dráhy je dnes známa také tzv. hyperpřímá dráha vedoucí přímo z kortexu do STN.⁵⁰⁻⁵³ Její působení na STN je excitační, aktivita GPi se tedy zvyšuje a celkový efekt na hybnost je inhibiční. Kromě kůry a GPe přijímá STN také projekce ze SNc. Spojení STN a GPe jsou reciproční. V tomto novém rozšířeném modelu je dán větší důraz na širší vlivy SNc a na důležitost STN a GPe jako integračních uzlů.

Obrázek 1: Schematické zobrazení motorického okruhu bazálních ganglií

SNc – substantia nigra pars compacta, GPe – globus pallidus externum, GPi – globus pallidus internum, STN – subtalamičké jádro, D1 – dopaminové D1 receptory, D2 – dopaminové D2 receptory; zobrazeny inhibiční (černá šipka) a excitační (světlá šipka) spoje.



Kromě výše zmíněného nelze opominout i spoje z mozkového kmene. Ty pocházejí především z locus coeruleus (NA), nuclei raphe (5-HT), zona incerta, laterální habenuly a PPN. PPN má reciproční spoje prakticky se všemi oblastmi BG, je propojeno s mozkovým kmenem a recipročně i s kortexem. Výstup k mozkovému kmene je dnes považován za hlavní přímý descendentní motorický vliv BG.

Okruhy BG jsou také propojeny s okruhy mozečkovými. Stejně jako BG, tak i mozeček je součástí kortiko-subkortikálních okruhů s uspořádáním: kortex – vstupní (pontinní) jádra – výstupní (cerebelární) jádra – VA/VL jádra thalamu – kortex.⁵⁴ Komunikace mezi okruhy BG a mozečkem je realizována přes VA/VL jádra thalamu, přes která vede projekce ze striata a GPe do hlubokých mozečkových jader, především do motorických i non-motorických oblastí nucleus dentatus (v menší míře do nucleus fastigium a interpositus).^{55, 56} Interakce mezi mozečkem a BG hraje významnou roli v procedurální paměti a v motorických dovednostech (skills). Propojení výstupních jader mozečkových okruhů se vstupními jádry BG obecně naznačuje roli mozečku v regulaci funkce BG.

1.2.3. Paralelní okruhy bazálních ganglií

Funkční zapojení jednotlivých paralelních neuronálních okruhů BG je dáno jejich topografickým vztahem k různým korovým oblastem, ze kterých vycházejí. Vedle motoriky se některé okruhy podílejí na paměťových a jiných kognitivních funkcích, na behaviorálních procesech či zpracování a zapojení emocí. Původní představa o existenci dvou okruhů, motorického procházejícího putamen a asociačního procházejícího nucleus caudatus, byla později rozšířena o další okruhy. Alexander et al. v roce 1986¹⁸ popsal 5 paralelních kliček BG, propojujících mozkovou kůru s BG, thalamem a zpět s mozkovou kůrou (viz obrázek 2). Na základě kortikálních oblastí, ze kterých tyto okruhy vycházejí, byly nazvány motorický, okulomotorický, dorsolaterální prefrontální, laterální orbitofrontální a anteriorní cingulátový okruh.¹⁸

Topograficky odlišné uspořádání nacházíme i v oblasti BG, kterými jednotlivé dráhy procházejí. Vzhledem k této topografické organizaci se může dysfunkce určité oblasti BG projevit různou symptomatikou, ať již predilekčně motorickou či kognitivní. Oddělení jednotlivých okruhů však není striktní, motorické, kognitivní i behaviorální systémy spolu zřejmě vzájemně interagují.⁵⁷⁻⁵⁹

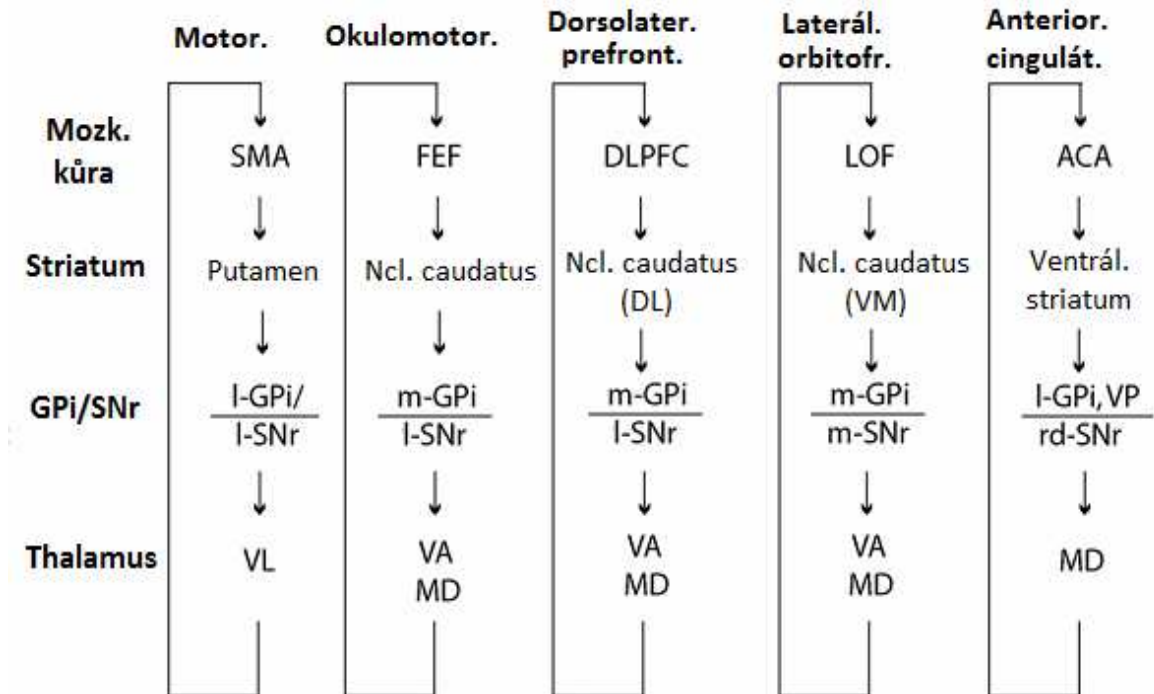
1.2.4. Motorické projevy při postižení bazálních ganglií

BG hrají klíčovou roli v regulaci volných pohybů a posturálního tonu.⁶⁰ Využívají inhibičních mechanismů k potlačení nežádoucích motorických vzorců a optimalizaci žádaného pohybu. Podílejí se na plánování a selekci vhodných pohybů, integrují senzorické informace, koordinují vrozené a naučené pohyby, automatismy a stereotypní činnosti. Postižení BG se může projevit řadou různých příznaků v závislosti na úrovni poškození. V motorické oblasti může obecně dojít buď k potlačení spontánních pohybů (hypokinetické poruchy) nebo k excesivním pohybům (hyperkinetické poruchy).

V případě, že dojde ke snížení dopaminergní stimulace striata (a tedy snížení aktivity přímé dráhy a zvýšení aktivity dráhy nepřímé), aktivita GPi se zvyšuje. To vede k inhibici thalamu a mozkové kůry. Pohyb se zpomaluje a vznikají hypokinetické poruchy jako je tomu např. u Parkinsonovy nemoci (viz obrázek 3).

Obrázek 2: Paralelní okruhy bazálních ganglií (upraveno z Grahn et al. 2008)

Schematické zobrazení motorického, okulomotorického, dorsolaterálního prefrontálního, laterálního orbitofrontálního a anteriorního cingulátového okruhu. Pozn.: Putamen hraje zásadní roli v zapojení motorického okruhu, zatímco nucleus caudatus je zapojen v okulomotorickém, dorsolaterálním prefrontálním a laterálním orbitofrontálním okruhu.

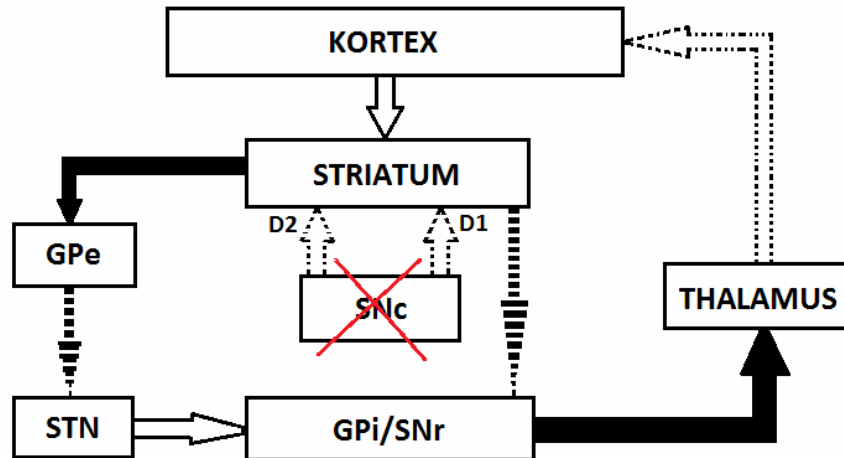


SMA = suplementární motorická oblast, I-GPi = laterální GPi (globus pallidus internus), I-SNr = laterální SNr (substantia nigra pars reticularis), VL = ventrolaterální jádro thalamu, FEF = frontální okohybné pole, m-GPi = mediální GPi, VA = ventrální anteriorní jádro thalamu, MD = mediodorsální jádro thalamu, DLPFC = dorsolaterální prefrontální kortex, DL = dorsolaterální nucleus caudatus, LOF = laterální orbitofrontální kortex, VM = ventromediální nucleus caudatus, m-SNr = mediální SNr, ACA = anteriorní cingulátová oblast, VP = ventrální posteriorní jádro thalamu, rd-SNr = rostradorsální SNr

Naopak hyperkinetické poruchy vznikají, pokud se aktivita GPi snižuje. K tomu může dojít např. při poškození STN, což se klinicky projeví hemibalismem. Na úrovni neuronálních spojů dochází při destrukci STN k inhibici nepřímé dráhy a tedy k převaze působení dráhy přímé, GPi je inhibováno a následně zvýšení thalamické a korové aktivity vede ke zvýraznění pohybu (viz obrázek 4).

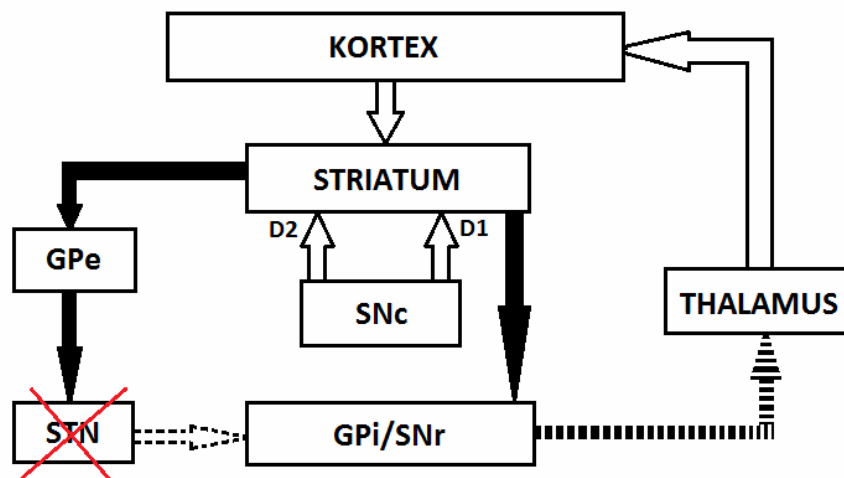
Obrázek 3: Schematické zobrazení poruchy na úrovni okruhů bazálních ganglií u Parkinsonovy nemoci

SNc – substantia nigra pars compacta, GPe – globus pallidus externum, GPi – globus pallidus internum, STN – subtalamické jádro, D1 – dopaminové D1 receptory, D2 – dopaminové D2 receptory; zobrazeny inhibiční spoje (černá šipka), oslabené inhibiční spoje (šrafovaná černá šipka), posílené inhibiční spoje (tlustá černá šipka), excitační spoje (světlá šipka) a oslabené excitační spoje (šrafovaná světlá šipka).



Obrázek 4: Schematické zobrazení poruchy na úrovni okruhů bazálních ganglií u hemibalismu

SNc – substantia nigra pars compacta, GPe – globus pallidus externum, GPi – globus pallidus internum, STN – subtalamické jádro, D1 – dopaminové D1 receptory, D2 – dopaminové D2 receptory; zobrazeny inhibiční spoje (černá šipka), oslabené inhibiční spoje (šrafovaná černá šipka), posílené inhibiční spoje (tlustá černá šipka), excitační spoje (světlá šipka) a oslabené excitační spoje (šrafovaná světlá šipka).

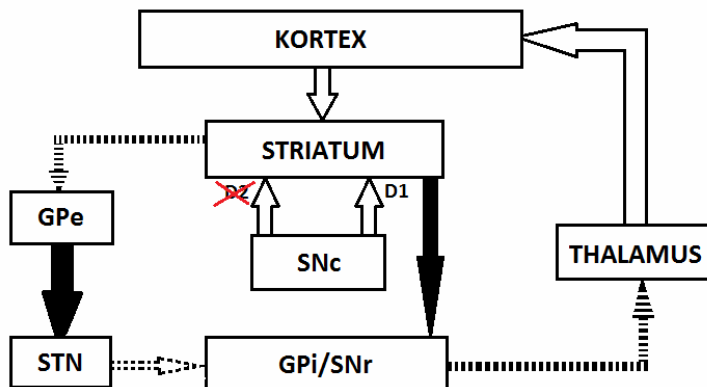


Obdobně u Huntingtonovy nemoci (HN) dochází v časném stadiu k úbytku GABAergních středních ostnitých neuronů striata s projekcí především do GPe. V časném stadiu je tedy postižena predilekčně nepřímá dráha. Snížení inhibice GPe vede ke zvýšení inhibice STN a redukcí jeho excitačního vlivu na GPi. Snížením inhibičního působení GPi na thalamus dochází ke zvýšené excitaci kortexu, zvýraznění pohybu a vzniku choreatických dyskinezi (viz obrázek 5A). V pozdějších stadiích HN s pokračujícím odumíráním buněk striata dochází k postižení i přímé dráhy, čímž je vysvětlován hypokinetický stav u pacientů v pozdní fázi HN (viz obrázek 5B).⁶¹

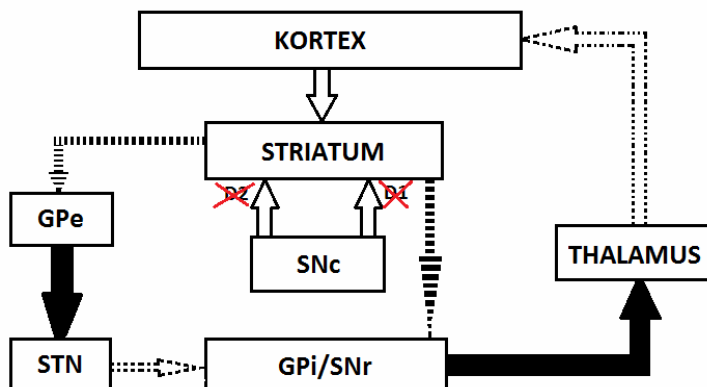
Obrázek 5: Schematické zobrazení poruchy na úrovni okruhů bazálních ganglií u časné (A) a pozdní (B) fáze Huntingtonovy nemoci

SNc – substantia nigra pars compacta, GPe – globus pallidus externum, GPi – globus pallidus internum, STN – subtalamičké jádro, D1 – dopaminové D1 receptory, D2 – dopaminové D2 receptory; zobrazeny inhibiční spoje (černá šipka), oslabené inhibiční spoje (šrafovaná černá šipka), posílené inhibiční spoje (tlustá černá šipka), excitační spoje (světlá šipka) a oslabené excitační spoje (šrafovaná světlá šipka).

A.



B.



1.2.5. Non-motorické projevy při postižení bazálních ganglií

Jak již bylo výše zmíněno v kapitole o paralelních neuronálních okruzích, vzhledem ke komplexnímu zapojení BG může být jejich postižení vedle hybných příznaků asociováno také s řadou non-motorických obtíží. Vliv BG na non-motorické mentální funkce je podmíněn především jejich zapojením do frontosubkortikálních okruhů. Vedle anatomických studií, které prokazují propojení BG nejen s motorickými ale i s prefrontálními či temporálními oblastmi kortexu (tzv. mezolimbický a mezokortikální systém)^{18, 20, 26, 34}, svědčí pro účast BG na non-motorických funkcích i řada patofyziologických⁶²⁻⁶⁶ či klinickopatologických studií^{28, 29, 67-70}. V těchto spojích hraje významnou roli dopaminová projekce z mezencefalických dopaminergních struktur, především z ventrální tegmentové arey.

Kognitivní a behaviorální symptomatika

Role BG v behaviorální oblasti spočívá ve vhodném výběru a nastavení optimálních reakcí a odpovědí, využití verbálních schopností k řešení problémů včetně zapojení empatie a sociálně adekvátního chování.⁷¹ Optimální reakce pak vede k úspěšným výsledkům spojených s odměnou, což posiluje selekci této reakce i v budoucnosti. Opakování takových situací může posléze vést k aktivaci rychlé selekce motorických rutinních vzorců, které už nadále nejsou závislé na pocitech spojených s odměnou, ale stávají se automatickými návyky. BG se také účastní plánování komplexních motorických programů. Při jejich postižení může dojít k izolovaným kognitivním deficitům daným narušením pouze určitého z fronto-subkortikálních okruhů nebo ke komplexnějšímu postižení s obrazem tzv. subkortikální demence (podrobněji viz níže).

Dorsolaterální prefrontální okruh je zapojen především do funkcí exekutivních. Ty zahrnují schopnosti řešit běžné i komplexní problémy, učení se nových informací, plánování činností či přizpůsobování okolním podmínkám.⁷² Pacienti postižení dysfunkcí dorsolaterálního prefrontálního okruhu často perseverují, obtížně se soustředí, mají postižený úsudek a mentální flexibilitu. Během neuropsychologických testů se snadno rozptýlí a bývá u nich narušena verbální fluence a vybavování z paměti, s poměrně ušetřenou všípivostí. Exekutivní dysfunkce je jedním z hlavních příznaků subkortikální demence. Ta se dále projevuje zpomalením psychomotorického tempa,

poruchami vizuospeciálních funkcí či výše zmíněným postižením pozornosti a paměti (především v oblasti vybavnosti). Dále bývá přítomna apatie, změny osobnosti či anxiózně-depresivní symptomatika. Často dochází také k narušení mechanismů rozhodování, odměny a motivace.^{40, 41} V případě postižení thalamu dochází k poruchám paměti nejen v oblasti vybavování, ale také při uchovávání v paměti a znovupoznávání. Thalamus je totiž zapojen jak do fronto-subkortikálních okruhů tak do okruhů limbických, jeho postižení se tedy projeví kombinovanou symptomatikou.

Dysfunkce laterálního orbitofrontálního okruhu je charakteristická osobnostními změnami, které zahrnují behaviorální desinhibici a emoční labilitu. Pacienti bývají podráždění až agresivní, mohou reagovat neadekvátně bez souladu s běžně přijímanými sociálními normami, mohou se projevovat nepřiměřeným sexuální chováním či neadekvátním vtípkováním. Typicky jim chybí empatie a náhled na vlastní jednání. U pacientů s významnějším postižením pravého orbitofrontálního kortexu bývá více vyjádřena desinhibice a postižení sociálního chování.⁷³ Oboustranné léze bývají asociovány s utilizačním a imitačním chováním. Osobnostní změny přítomné např. u pacientů s Huntingtonovou nemocí jsou připisovány právě postižení mediální části nucleus caudatus zapojené do laterálního orbitofrontálního okruhu.³⁰

Anteriorní cingulátový okruh je zapojen do motivačního chování a jeho léze se projeví snížením motivace, apatií, abulií až akinetickým mutismem. Akinetický mutismus je stav charakterizovaný bdělostí a hlubokou apatií, s chyběním psychomotorické iniciativy či řečové produkce, pacienti jsou nehybní, neteční k bolesti, hladu či žízni, nereagují na pokyny a bývají inkontinentní. Abulie je lehčí forma ztráty vůle a iniciativy. K akinetickému mutismu a abulii mohou vést fokální léze např. v oblasti globus pallidus, nucleus accumbens či ventromediálního nucleus caudatus. U fokálních lézí nucleus caudatus byla popsána především behaviorální symptomatika představovaná vedle abulie i desinhibicí, obsesivně-kompulzivním chováním, perseveracemi či afektivními poruchami.^{28, 74} Apatie, tedy snížení citové reaktivity, byla pozorována v případě oboustranných lézí ventrolaterálních či dorsomediálních thalamických jader či lézích globus pallidus. Apatie se objevuje u řady neurologických onemocnění, je častým doprovodným příznakem Parkinsonovy i Huntingtonovy nemoci a představuje nejčastější behaviorální změnu u pacientů s Alzheimerovou nemocí.

Další non-motorické funkce

Specifickou problematikou související s chováním je problematika závislostí, úzce spojená s „reward“ systémem a dalšími dimenzemi osobnostních rysů a temperamentu.^{75, 76} Pro tyto funkce hrají významnou roli struktury ventrálního striata (především nucleus accumbens). Ty mají vztah ke vzniku různých druhů závislostí, a to nejenom na psychotropních látkách a alkoholu, ale také na hypersexualitě, patologickém hráčství či poruchách příjmu potravy (zde hraje vedle nucleus accumbens významnou roli především hypothalamus⁷⁷). Vznik těchto poruch je obvykle obecně interpretován jako dezinhibice v okruzích ventrální striatum – thalamus – mozková kůra. Z neurotransmitterového hlediska se na reward systému účastní především dopamin.⁷⁸

Vztah mezi BG a regulací spánku není zatím příliš objasněn a je předmětem zkoumání teprve v posledních letech. Zdá se, že striatum a globus pallidus jsou základní struktury důležité pro kontrolu bdění a spánku. Pro probouzení reakci se podle některých studií zdá určující strukturou nucleus accumbens a vliv adenosinu a dopaminu v této oblasti^{79, 80}.

Dále je zkoumán vliv BG na autonomní nervový systém, prací na toto téma však zatím není mnoho. Vůdčí roli v regulaci autonomního systému hraje hypothalamus, který je spojen s ventrální částí striata a s limbickým systémem⁷⁷. Výsledkem těchto interakcí je mimo jiné vegetativní doprovod emočních reakcí⁸¹.

2. Modelová onemocnění pro postižení bazálních ganglií

Známým onemocněním bazálních ganglií s hypokinetickou symptomatikou je Parkinsonova nemoc (PN). Z motorického hlediska se projevuje parkinsonským syndromem, tj. bradykinezi (resp. kombinací bradykineze – zpomalení pohybů, hypokineze – omezení rozsahu pohybů, a akineze – poruchy startu pohybu; v následujícím textu je používán termín bradykineze v širším smyslu, tj. zahrnující poruchu startu, zpomalení i omezení rozsahu pohybů), rigiditou a event. klidovým třesem. Tyto příznaky byly dříve přisuzovány pouze degeneraci nigrostriatální dráhy, dnes je však již zřejmé, že patofyziologické mechanismy podílejí se na klinické prezentaci tohoto onemocnění jsou daleko komplexnější a jsou nadále předmětem intenzivního zkoumání.

Do postižení BG s hyperkinetickou symptomatikou patří třes, chorea, dystonie, myoklonus a tiky. Nejzávažnějším onemocněním doprovázeným choreou (mimovolní rychlé nepravidelné a nestereotypní pohyby v náhodné distribuci) je Huntingtonova nemoc (HN). HN se mimo chorey projevuje celou řadou dalších motorických příznaků: poruchou volných pohybů, imperzistencí, dyskoordinací volných pohybů, dystonií, poruchou stability, stoje a chůze, ba dokonce i parkinsonským syndromem. U HN dochází iniciálně k degeneraci putamen, a to neuronů nesoucích dopaminové D2 receptory.

Na non-motorické funkce u dvou výše zmíněných modelových onemocnění bazálních ganglií (PN a HN) jsem se soustředila v rámci své disertační práce. Výsledky některých studií budou prezentovány v tomto manuskriptu.

2.1. Parkinsonova nemoc

Parkinsonova nemoc (PN) je progresivní neurodegenerativní onemocnění, které bylo na prvním místě tradičně spojováno s motorickými příznaky, tedy symptomatikou danou především ztrátou dopaminergních buněk SNC. Dnes je však již známo, že PN způsobuje i široké spektrum non-motorických obtíží, zahrnujících kognitivní, behaviorální, emocionální i senzoryckou symptomatiku, problémy se spánkem či řečí.

V souladu s Braakovou teorií a jeho stagingem patologických změn u pacientů s PN⁸² se první změny na buněčné úrovni objevují v oblasti olfaktorického bulbu a prodloužené míchy, během progresu onemocnění se poté šíří rostrálně do oblasti mozkového kmene včetně nuclei raphe, locus coeruleus a retikulární oblasti. Mozková kůra je postižena v pozdních stádiích onemocnění. Rozsáhlé postižení centrálního nervového systému zasahuje do fungování řady neuronálních okruhů a neurochemických systémů a vede tak vedle motorické symptomatiky i k rozličným non-motorickým příznakům.

Systém neuronálních okruhů mezi BG, thalamem a kortexem hraje ústřední roli pro pochopení patofyziologie motorických i nonmotorických symptomů PN. Tento model, zahrnující paralelní klíčky spojené s funkcemi motorickými, okulomotorickými, kognitivními a afektivními, byl popsán výše v kapitole o fyziologii a patofyziologii BG.

2.1.1. Epidemiologie

Prevalence PN je odhadována na cca 0,1 - 0,2 % v běžné populaci^{83, 84} a zvyšuje se s věkem, přičemž mezi lidmi nad 60 let věku činí cca 1 %. Incidence PN se pohybuje mezi 10-20 případů na 100 000 obyvatel.⁸⁴ Epidemiologické studie prokazují také mírně vyšší prevalenci i incidenci PN v mužské populaci (cca 1,5-2 : 1).^{84, 85}

Průměrný věk při nástupu onemocnění je 60 let, u části pacientů však může dojít k manifestaci choroby již před 40. rokem věku. V tomto případě hovoříme o young-onset PN neboli PN se začátkem v mladém věku. Tyto případy však tvoří jen cca 5-10 % z celkového počtu nemocných.^{86, 87}

2.1.2. Etiopatogeneze a patofyziologie

Pro PN ve stádiu hybných projevů je specifická progresivní ztráta dopaminergních neuronů SNC, vedoucí k denervaci nigrostriatální dráhy a signifikantní redukci dopaminu na striatální úrovni.^{88, 89} Důsledkem tohoto procesu je útlum thalamokortikální dráhy a PPN a vznik motorických příznaků charakteru bradykineze a rigidity.⁴⁸ Primárně je tedy postižena presynaptická část nigrostriatální dráhy, s progresí onemocnění však dochází k funkčnímu postižení i postsynaptické striatální oblasti.⁹⁰ Funkční změny na úrovni dopaminových receptorů v kombinaci s vlivem intermitentní stimulace dopaminergní medikací pak v pozdějším stadiu onemocnění vedou ke vzniku dyskinezi.⁹¹ Patofyziologie třesu u PN je pravděpodobně komplikovanější, předpokládá se dysfunkce jak striato-pallido-thalamokortikálních, tak cerebello-dentato-thalamokortikálních okruhů.⁹² Především pallidum zřejmě hraje důležitou roli pro vznik třesu. Tomu nasvědčují 4-8 Hz neuronální výboje GPi animálních modelů PN, korelace intenzity třesu s pallidální a nikoliv striatální deplecí dopaminu a jednoznačné zmírnění třesu při ablacii či hluboké mozkové stimulaci GPi.⁹³

Etiologie progresivní neuronální degenerace není objasněna, uvažuje se o kombinaci genetických predispozic a podílu vlivů vnějšího prostředí. Etiopatogeneze na buněčné úrovni zřejmě zahrnuje mechanismy oxidativního stresu a selhání procesu degradace proteinů v proteazomech po označení ubikvitinem s jejich shlukováním a tvorbou nitrobuněčných inkluzí.⁹⁴ Právě přítomnost cytoplasmatických inkluzí, tzv. Lewyho tělísek, v dopaminergních neuronech je hlavním patologickým nálezem u PN. Hlavní složkou Lewyho tělísek jsou agregované fibrily proteinu alfa-synukleinu, které hrají zřejmě ústřední roli v patogenním procesu PN.

Podle Braakovy neuropatologické teorie o postupném rozvoji PN dochází k postižení mozku vzestupně v šesti stádiích od prodloužené míchy po mozkovou kůru.^{82, 95} V časném 1.-2. stadiu dochází k patologickým změnám v oblasti prodloužené míchy a dolního kmene. Klinicky se toto postižení projeví hyposmií a poruchou REM spánku. Dále se patologický proces šíří do oblasti mezencefala (3. stadium) a zasahuje locus coeruleus a substantia nigra. V této fázi dochází k odumírání dopaminergních neuronů a manifestaci motorické symptomatiky PN. Ve 4. stadiu jsou postiženy i cholinergní jádra mezencefala a temporální mezokortex, v 5. a 6. stadiu patologický proces zasahuje až do primárních a asociačních oblastí mozkové kůry. Dochází tedy

k plynule progresivnímu šíření patologického procesu, který zasahuje nejen dopaminergní systém ale i řadu dalších neurotransmiterových systémů (serotoninu, noradrenalinu, GABA, acetylcholinu aj.). V důsledku těchto non-dopaminergních změn vznikají vedle motorických i různé non-motorické projevy PN, které na dopaminergní terapii neodpovídají.⁹⁶ Některé non-motorické projevy PN však mohou vznikat i v důsledku dopaminového deficitu.

2.1.3. Diagnostika

Vzhledem k tomu, že není dostupný žádný biologický nebo zobrazovací marker specifický pro PN, je diagnostika založena především na cílené anamnéze a klinickém obrazu s přítomností parkinsonského syndromu. Diagnostická kritéria parkinsonského syndromu zahrnují vyjádřenou bradykinezi a přítomnost alespoň jednoho ze tří dalších příznaků – klidového třesu frekvence 4-6 Hz, svalové rigidity či posturální instability nevysvětlitelné zrakovou, vestibulární, propioceptivní či mozečkovou dysfunkcí (klinická diagnostická kritéria pro pravděpodobnou PN podle UK Parkinson's Disease Society Brain Bank jsou uvedena v příloze 1).^{97, 98}

Anamnesticky má onemocnění plynule progresivní průběh, nejsou přítomny příznaky svědčící pro jiné onemocnění a po podání levodopy nebo agonisty dopaminu dochází ke zmírnění motorických příznaků. Podpůrným kritériem svědčícím pro PN je také asymetrický začátek příznaků, přítomnost klidového třesu či přítomnost chorey po podání levodopy.

Ve sporných případech lze presynaptický dopaminergní deficit prokázat pomocí jednofotonové emisní tomografie (SPECT) s podáním radioaktivně značené látky, která se váže na presynaptické dopaminové transportéry (využívaný je např. přípravek s obchodním názvem DaTSCAN, obsahující radiofarmakum ioflupane). Toto vyšetření lze využít v případě diagnostických rozpaků při netypickém klinickém obrazu onemocnění, k odlišení PN od esenciálního třesu, polékového parkinsonského syndromu, vzácného parkinsonského syndromu psychogenní etiologie aj. Nelze však takto odlišit PN od jiných onemocnění, u kterých dochází k presynaptickému i postsynaptickému dopaminergnímu deficitu (jako je tomu např. u tzv. parkinson plus onemocnění, což jsou neurodegenerativní choroby typu progresivní supranukleární obrny, multisystémové atrofie atd.).

2.1.4. Klinický obraz

Počáteční období PN může probíhat i několik let velmi nenápadně, s minimálními či nespecifickými příznaky jako je celková ztuhlost, kloubní a svalové bolesti, parestezie končetin, zácpa, poruchy nálady, nespavost či ztišení hlasu.⁹⁹ Podle Braakovy teorie mohou k prvním příznakům patřit hyposmie či porucha chování v REM spánku.⁸² Motorická symptomatika se rozvíjí v návaznosti na postižení substantia nigra a signifikantní úbytek dopaminu ve striatu (přičemž k viditelné manifestaci příznaků dochází až při 80% poklesu dopaminu na striatálních synapsích).

Motorické příznaky

Mezi čtyři kardinální příznaky PN patří bradykineze, klidový třes, rigidita a porucha stoje a chůze včetně posturální instability. S výjimkou posturální instability tyto motorické příznaky dobře reagují na dopaminergní terapii. Třes, rigidita a bradykineze jsou často na počátku onemocnění vyjádřeny asymetricky, s progresí onemocnění se jejich intenzita zvyrazňuje a dochází k postižení i druhé poloviny těla.

Bradykineze je základní příznak PN, který se projevuje zpomalením pohybů. Zahrnuje obtížné plánování, iniciaci pohybů (akinezi) a jejich provedení, pohyby mají také zmenšený rozsah (hypokineze). V iniciálních stádiích onemocnění se projevuje často asymetrickým zhoršením jemné motoriky na akrech, celkovým zpomalením při běžných denních činnostech či prodloužením reakčních časů. Dále se bradykineze manifestuje ztrátou spontaneity pohybů, chudostí gest, monotónní a hypofonickou dysartrií, hypomimií, sníženou frekvencí mrkání či vyhasínáním souhybů (synkinez) horních končetin při chůzi. Zajímavým vzácným úkazem je závislost bradykineze na emočním stavu pacienta. Vlivem náhle převládle emoce (pozitivní i negativní) se pohyb pacienta na krátkou dobu normalizuje (např. pacient se roztančí na večírku, v úleku chytí míč, rozeběhne se za zlodějem či se dá na útěk při výkřiku „hoří“), po chvíli se však vrací zpět na původní úroveň. Tento jev se nazývá paradoxní kineze. Pacientům s PN zřejmě externí stimuly pomáhají spouštět motorické programy, přesná patofyziologie těchto pochodů však není objasněna. Obdobně také hlasité zvuky, rytmická hudba nebo vizuální podněty mají facilitační efekt na zahájení a provedení pohybu (např. překročení překážky, rozejít se v úzkém prostoru apod.).¹⁰⁰

Třes u PN je typicky klidový o frekvenci 4-6 Hz, postihuje distální část končetiny s charakteristickým supinačně-pronačním vzorcem (obraz „počítání bankovek“) a začíná většinou asymetricky. Třes se může objevit i na rtech, bradě, čelisti či dolních končetinách. Ustává ve spánku a zmírňuje se či mizí při činnostech, akcentuje se naopak při stresu či soustředění. U některých pacientů se může vyskytnout také posturální třes obdobné frekvence jako je třes klidový, oproti esenciálnímu tremoru však typicky nastupuje po krátké latenci (bývá také nazýván „reemergentní třes“) a je responsivní k dopaminergní terapii.¹⁰¹ Mnozí pacienti také udávají pocit vnitřního chvění, který není provázený viditelným třesem.¹⁰²

Rigidita je svalová ztuhlost daná zvýšeným svalovým tonem flexorů i extensorů. Při vyšetření je vnímána jako odpor svalů při vykonávání pasivního pohybu a typicky je provázena tzv. fenoménem ozubeného kola (hmatné náskoky svalového tonu). Je přítomna v celém rozsahu prováděného pohybu a není závislá na rychlosti jeho provedení. K detekci mírného stupně rigidity lze využít tzv. Fromentův manévr (volní pohyb druhostranné končetiny), při kterém se rigidita zvýrazňuje.¹⁰³ Rigidita může být také asociována s bolestí svalů a kloubů. Syndrom bolestivého ramene je dokonce zmiňován jako jeden z nejčastějších iniciálních projevů PN, který bývá mylně přisuzován artritidě, bursitidě či poranění rotátorové manžety.^{104, 105} S axiální rigiditou postihující šíji a trup je často asociováno vadné držení těla. Pro PN je charakteristické flekční postavení (s flexí trupu a šíje a flekčním držením v oblasti loktů a kolen), u některých pacientů se může vyskytnout až tzv. kamptokormie (extrémní flexe trupu), která se typicky zhoršuje chůzí a zmírňuje vsedě či vleže na zádech.

Posturální instabilita, způsobená ztrátou posturálních reflexů, je příznakem pozdějších stadií PN. V závažnější podobě vede až k pádům a následným úrazům, což je spojeno s vyšší morbiditou a mortalitou pacientů. Dlouhá latence mezi počátkem onemocnění a výskytem pádů odlišuje PN od jiných neurodegenerativních onemocnění jako je progresivní supranukleární paralýza či multisystémová atrofie. Mírné poruchy stoje a chůze však bývají přítomny již v časných stadiích PN. Charakteristické je flekční držení těla dané převahou rigidity flekčních svalových skupin, chůze bývá pomalejší, šouravá, se zkráceným krokem a snížením souhybů horních končetin (více na postižené straně těla).

Poměrně častým příznakem PN jsou také freezingy, náhlá přerušení pohybu krátkého trvání postihující především dolní končetiny při chůzi. Mohou se vyskytnout na začátku pohybu (startovní hesitace) či ve specifických situacích (v úzkém prostoru, při přecházení rušné ulice, při otáčení, před dosažením cíle apod.). Jsou častou příčinou pádů a pokud se objevují v on stavech, nereagují většinou na dopaminergní terapii.

K vedlejším motorickým příznakům patří již výše zmíněná hypomimie, snížená frekvence mrkání, mikrografie, příznaky přičítané orofaciální a laryngeální bradykinezi a rigiditě - dysartrie, hypofonie, dysfagie a sialorrhoea, dále také motorické příznaky asociované se spánkovými poruchami - syndromem neklidných nohou, periodickými pohyby dolních kočetin ve spánku či abnormálním chováním v REM (rapid eye movement; rychlé pohyby očí) spánku.

Non-motorické příznaky

Non-motorické příznaky postihují většinu pacientů s PN a často mají významný dopad na jejich kvalitu života. Jsou přičítány především non-dopaminergním mechanismům jako je postižení jiných neurotransmiterových systémů, zvažují se i genetické faktory, vedlejší efekty terapie či psychosociální vlivy¹⁰⁶. Některé non-motorické příznaky však souvisí s dopaminovým deficitem.

Již v časném stadiu se mohou objevit bolesti, deprese, anxiety, únava, porucha spánku, zácpa či porucha čichu.⁹⁹ Tyto obtíže mohou dokonce předcházet vznik motorických příznaků. Oproti tomu jiné non-motorické příznaky, např. demence, halucinace, nadměrná denní spavost, nespavost nebo poruchy močení, se typicky vyskytují v pozdějších stádiích onemocnění.

Významný dopad na kvalitu života, který často přesahuje i dyskomfort způsobený motorickými příznaky, mají kognitivní a neuropsychiatrické poruchy.¹⁰⁷ Jistá míra kognitivního deficitu byla popsána v časně fázi PN u 30 % pacientů¹⁰⁸, po 15 letech průběhu onemocnění až u 84 % pacientů (přičemž cca 50-60 % pacientů splňovalo kritéria demence^{109, 110}). Po 20 letech průběhu onemocnění byla demence zaznamenána již ve více než 80 % případů.¹¹¹ Z klinického hlediska je důležité zdůraznit pojem tzv. subkortikální demence, což je, jak již bylo zmíněno výše, typ demence s převažující exekutivní dysfunkcí, zpomalením myšlení a relativní úsporou korových funkcí mozku.

Kognitivní výkon a pozornost typicky kolísají. U pacientů s PN a demencí se také často vyskytují halucinace, deprese, spánkové poruchy a močová inkontinence.¹¹¹

Vedle kognitivního deficitu je PN často sdružena s afektivními poruchami jako je deprese, anxieta či apatie. Deprese je popisována až u 50 % pacientů s PN a může se vyskytnout již v časných stádiích onemocnění. Těžká deprese a sebevražedné pokusy jsou méně časté. Anxieta, fobie a panické ataky postihují až 40 % pacientů s PN a mohou se objevit jak v časně fázi onemocnění tak v rámci nonmotorických fluktuací (off stavů) v pozdějších stádiích. Apatie se vyskytuje cca u třetiny pacientů s PN¹¹², buď jako samostatná afektivní porucha nebo doprovází depresi či demenci. Mívá také vazbu na premorbidní osobnost a většinou představuje větší problém pro rodinu než pro samotného nemocného.

Dále se u některých pacientů může vyskytnout obsesivně-kompulzivní či impulzivní chování. Poruchy kontroly impulzů jsou přičítány užívání dopaminergní medikace (především agonistů dopaminu) a mohou se manifestovat jako gambling, impulzivní nakupování, impulzivní jedení, hypersexualita či punding (mechanické stereotypní chování dané fascinací činností, která nesměřuje k žádnému určitému cíli, může se projevovat jako např. třídění, přenášení či urovnávání různých předmětů).¹¹³ Impulzivní neadekvátní nadužívání dopaminergní medikace (tzv. dopamin-dysregulační syndrom) může vést k těžkým dyskinezím a psychotické produkci.¹¹⁴ Psychotické komplikace provázejí pozdější stadia onemocnění a jejich výskyt v prvních třech letech průběhu nemoci svědčí spíše pro diagnózu demence s Lewyho tělisky.¹¹⁵ Nejčastěji jsou popisovány visuální halucinace, mohou se však vyskytnout i halucinace taktilní, čichové či sluchové. V prodromálním stadiu psychotických komplikací pacienti typicky udávají tzv. iluze (např. silueta člověka v kontuře keře), pocit osoby za zády či krátký vjem předmětu, zvířete, stínu na periferii zorného pole. Psychotické příznaky bývají asociovány s kognitivním deficitem, depresí, úzkostmi, spánkovými poruchami a živými sny.¹¹⁶

Autonomní dysfunkce se může vyskytnout již v časném stadiu onemocnění a patří mezi časté non-motorické symptomy PN - v menší či větší míře se projeví během trvání choroby téměř u všech pacientů s PN.¹¹⁷ Zahrnuje příznaky ortostatické hypotenze,

dysregulaci pocení, seborheu (mastná šupinatá kůže ve kšticí a obličejí), obstipaci, poruchy mikce a erektilní dysfunkci.

Ortostatická hypotenze je u pacientů s PN často asymptomatická, v případě těžké symptomatické ortostatické hypotenze v časném stadiu onemocnění je třeba pomýšlet na diagnózu atypického parkinsonského syndromu (především na multisystémovou atrofii).¹¹⁸ Ortostatická hypotenze se může objevit u dosud neléčených pacientů či jako komplikace dopaminergní léčby.

Obstipace představuje jeden z vůbec nejčastějších non-motorických příznaků PN a etiologicky se na ní podílí zřejmě postižení vegetativních nervů i hypokineze svalů trávicího traktu. Může předcházet manifestaci motorických příznaků až o několik let, později je akcentována působením dopaminergní medikace. Pro pacienty bývá velmi obtěžující a ve vzácných případech může způsobit až rozvoj ileózního stavu.

K dalším gastrointestinálním příznakům patří zvýšená salivace a poruchy polykání. Dysfagie je stejně jako obstipace příznakem na pomezí motorických a non-motorických obtíží, který je zřejmě daný kombinací postižení vegetativních nervů a hypokinezí polykacích svalů. Poruchy močení se vyskytují u cca 25–50 % pacientů s PN¹¹⁹ a jsou častěji dráždivého charakteru z detrusové hyperreflexie (urgentní mikce, polakisurie, nykturie), obstrukční poruchy dané poruchou kontrakce perineálních svalů a sfinkterovou bradykinezí (retence, opožděný start mikce, slabý mikční proud) jsou méně časté. Obstrukční poruchy mohou být také sekundární v případě medikace anticholinergiky. Dále se u pacientů s PN objevují sexuální poruchy, představované erektilní dysfunkcí, sníženým libidem nebo naopak hypersexualitou akcentovanou dopaminergní medikací (jak již bylo zmíněno výše).

K dalším nonmotorickým obtížím pacientů s PN patří poruchy spánku. Dříve se spánkové poruchy přisuzovaly především farmakoterapii PN, dnes je však počítáme mezi nativní příznaky onemocnění. Abnormální chování v REM spánku (RBD; REM sleep behavior disorder) bývá považováno za rizikový faktor pro rozvoj PN¹²⁰⁻¹²² a v různých studiích je udáván jeho výskyt až u cca 25–50 % pacientů s PN.^{123, 124} RBD je spojeno s výraznou snovou produkcí, pacienti prožívají živé, barevné, děsivé sny, projevují se ve spánku vokalizací (mluvením, křičením, sténáním) a divokými pohyby, které mohou vést až k poranění a odpovídají obsahu právě probíhajícího snu. U pacientů s PN je RBD často sdruženo s přerušovaným spánkem či halucinacemi.

K dalším spánkovým poruchám s vyšším výskytem v rámci PN patří syndrom neklidných nohou (RLS; restless leg syndrome)¹²⁵, periodické poruchy končetin ve spánku (PLMS; periodic limb movements in sleep)¹²⁶ nebo obstrukční spánková apnoe (OSA)¹²⁷. Častá je také nespavost či nadměrná denní spavost, která může vést až k náhlým imperativním spánkům a která bývá akcentována dopaminergní medikací (především agonisty dopaminu). Při nespavosti se jedná buď o poruchu usínání nebo o fragmentaci nočního spánku, na které se mohou podílet také PLMS, OSA či deprese.

Únava bývá charakterizována jako subjektivní pocit vyčerpanosti, nedostatku energie a fyzického a psychického vyčerpání, vedoucí ke snížené schopnosti vykonávat běžné činnosti. Vyskytuje se až u třetiny pacientů s PN a může být asociována s motorickými i non-motorickými symptomy a doprovázet spánkové poruchy, depresi, apatii či kognitivní deficit.^{107, 128, 129}

Mezi non-motorické příznaky PN patří také senzorké a senzitivní poruchy. Často bývají popisovány muskuloskeletální bolesti končetin a trupu¹³⁰, periorální a genitální bolesti¹³¹, dysestezie pálivého charakteru či parestezie. Bolesti spojené s dystonií se objevují především v off stavech a časných ranních hodinách. Ze senzorkých poruch je nejčastěji popisována hyposmie. Je přítomna u více než 70 % pacientů a může předcházet manifestaci motorických příznaků o několik let.^{132, 133} Je proto považována za jeden z časných ukazatelů choroby.

2.1.5. Léčba

Doposud neexistuje kauzální léčba, kterou by bylo možné onemocnění vyléčit či zastavit jeho progresi. Veškerá terapie je symptomatická, umožňuje tedy zmírnit příznaky choroby. Nejúčinnější symptomatická farmakoterapie je pomocí levodopy či agonistů dopaminu. V pokročilejších stádiích onemocnění jsou používány stereotaktické operační metody (lezionelní či stimulační), podpůrná psychosociální a rehabilitační péče.

Základním lékem PN je levodopa, která proniká do mozku přes hematoencefalickou bariéru a dekarboxylací je přeměňována na samotný dopamin. Dekarboxylace však probíhá i v játrech. Proto je nutno periferní dopa-dekarboxylázu

zablokovat, aby do mozku proniklo co možná největší množství levodopy. Proto je lék podáván spolu s inhibitory periferní dopa-dekarboxylázy, které snížením tvorby dopaminu v periférii mimo jiné i snižují nežádoucí gastrointestinální a kardiovaskulární účinky dopaminu (nevolnost, bradykardie, hypotenze). Levodopa doposud představuje neúčinnější lék v terapii PN, její biologický poločas je však krátký, což vede v případě perorálního podávání ke kolísání hladin. Celkovou denní dávku je proto třeba podávat rozděleně ve 3 i více dílčích dávkách. Inhibitory katechol-o-metyltransferázy (enzym degradující dopamin) jsou používány jako přídatná medikace k levodopě, neboť prodlužují její plazmatický poločas a zmírňují fluktuace hybnosti.

Agonisté dopaminu (starší ergotového typu bromokriptin a pergolid a neergotaminové preparáty pramipexol, ropinirol a rotigotin) jsou látky, které přecházejí přes hematoencefalickou bariéru a vážou se přímo na dopaminové receptory ve striatu. Ve srovnání s levodopou mají nižší efekt v monoterapii a více nežádoucích účinků. Vedle příznaků daných jejich působením na periférii mohou také vyvolávat kognitivní a psychotické komplikace u starších a predisponovaných jedinců, byl u nich popsán také vyšší výskyt poruch kontroly impulzů. Výhodou a hlavním důvodem podávání v monoterapii je oddálení nástupu pozdních hybných komplikací a možnost podávání retardovaných preparátů s postupným uvolňováním účinné látky. U starších agonistů ergotového typu je pro riziko vzniku polékových fibrotických komplikací (kardiální, pleuropulmonální či retroperitoneální fibróza) nutné pravidelné klinické a laboratorní sledování.

Inhibitory monoaminoxidázy typu B (druhý enzym degradující dopamin) mají menší symptomatický účinek a podávají se především v časných stádiích onemocnění.

Anticholinergika jsou vůbec nejstarší symptomatické léky používané v terapii PN. Působí na muskarinové receptory ve striatu a jejich nevýhodou je vysoká incidence významných nežádoucích účinků jak centrálního (psychotické projevy, kognitivní deficit), tak periferního charakteru (tachykardie, retence moči, rozmazané vidění aj.). Jejich význam v terapii PN je v dnešní době již omezený, lze je využít jako adjuvantní léčbu u mladších kognitivně intaktních pacientů.

Amantadin je původně protichřipkový preparát, jehož symptomatický efekt na parkinsonské příznaky byl náhodně zaznamenán na konci 60. let a později potvrzen v klinických studiích. Amantadin působí anticholinergně a antiglutamatergně a vedle symptomatického efektu v časných fázích onemocnění zmírňuje i dysineze ve stádiích fluktuace hybnosti. Jeho nevýhodou je riziko vyvolání psychotických komplikací.

Vedle medikamentózní terapie jsou pro specifickou skupinu nemocných k dispozici také metody stereotaktické neurochirurgie. V minulosti se u PN využívaly cílené lezionální výkony (termoléze), v současnosti dominuje metoda hluboké mozkové stimulace (DBS; deep brain stimulation), při které jsou do daných mozkových oblastí zavedeny elektrody propojené s neurostimulátorem (ten se obdobně jako kardiostimulátor implantuje do podkoží hrudníku). U pacientů s PN je nejčastějším cílem DBS subthalamické jádro (STN), v případě dominujících dyskinezí se preferuje GPi, v případě třesu event. ventrální intermediální jádro thalamu (VIM).

2.2. Huntingtonova nemoc

Huntingtonova nemoc (HN) je vzácné autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění způsobené mutací v genu pro huntingtin na krátkém raménku 4. chromozomu.¹³⁴ HN se klinicky projevuje motorickými i non-motorickými příznaky, s charakteristickým obrazem generalizovaných choreatických dyskinezí provázených afektivní a behaviorální symptomatikou a kognitivním deficitem progredujícím nevyhnutelně do demence. V současné době je dostupná genetická diagnostika, která může sloužit k potvrzení diagnózy u symptomatického jedince, k testování asymptomatických osob v riziku HN i k prenatální diagnostice u plodu, jehož rodič je nositelem mutace pro HN. Vzhledem k tomu, že se jedná o fatální neléčitelné onemocnění, u něhož nelze ani na základě výsledku genetického testu odhadnout věk klinické manifestace ani rychlost progresu choroby, představuje testování osob v riziku závažný etický problém a řídí se přísnými pravidly.

2.2.1. Epidemiologie

HN je vzácné onemocnění, jehož prevalence je v Evropě odhadována na 5–10/100.000 obyvatel.¹³⁵ Průměrný věk na počátku onemocnění je 30–50 let, existují však případy s nástupem onemocnění ve vyšším věku či naopak v dětství a dospívání. Forma HN se začátkem před 20. rokem věku se nazývá juvenilní HN (dříve Westphalova varianta). Průměrná doba přežití je cca 15 let, u juvenilní HN cca 8 let.¹³⁵

2.2.2. Etiopatogeneze a patofyziologie

HN je autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené expanzí tripletů obsahujících cytosin-adenin-guanin (CAG) v genu pro huntingtin na krátkém raménku 4. chromozomu.¹³⁴ Exon s CAG repeticemi kóduje polyglutaminový řetězec proteinu a u zdravých jedinců obsahuje 6–26 CAG opakování. Důsledkem mutace dochází k expanzi CAG repetice a vzniku abnormálně dlouhého polyglutaminového řetězce, který má jinou strukturu a způsobuje abnormální chování proteinu. Funkce huntingtinu není doposud zcela objasněna. Má zřejmě význam pro správný vývoj mozku (experimentální vyřazení genu pro huntingtin vede ke smrti v embryonálním období), podílí se na synaptickém přenosu a je mu přiřítána i anti-apoptická funkce. Abnormální protein huntingtin způsobuje řadu patologických jevů, které vedou postupně k zániku neuronů.

U HN jsou v časně fázi predilekčně postiženy střední ostnité buňky striata. Postižení putamen vede především ke vzniku chorey, postižení nucleus caudatus způsobuje kognitivní, behaviorální a afektivní poruchy.

Jak již bylo výše zmíněno, 26 tripletů se považuje za horní hranici normy. Alely s 27–34 triplety se nazývají jako „intermediální“ a ačkoliv nezpůsobují onemocnění, může dojít k expanzi CAG v následující generaci a de-novo prezentaci choroby. Alely obsahující 35–39 tripletů jsou tzv. šedou zónou, jejíž patologický význam se velmi obtížně interpretuje. U člověka doposud zdravého a testovaného prediktivně nelze určit, zda u něj nemoc propukne či nikoliv. U člověka, který manifestuje klinické projevy kompatibilní s diagnózou HN, je však tento počet tripletů brán jako patogenetický. Počet tripletů 40 a více již podmiňuje vždy vznik HN, pokud se však daný jedinec dožije věku manifestace.¹³⁶

Věk při nástupu onemocnění i jeho klinický obraz jsou závislé na počtu CAG tripletů. Obecně platí, že čím je repetice více, tím časnější je nástup onemocnění a tím závažnější je průběh choroby.¹³⁷ Nicméně přesto na základě znalosti počtu repetice u asymptomatického jedince nelze věk začátku onemocnění předpovědět. Jako u jiných polyglutaminových onemocnění i u HN pozorujeme často tzv. anticipaci, tj. zvyšující se počet tripletů v mezigeneračním přenosu, která působí časnější nástup onemocnění v další generaci. To platí především v případě paternálního přenosu mutace.¹³⁸

2.2.3. Diagnostika

Klinickou suspekci na HN lze získat již z pozitivní rodinné anamnézy a typické prezentace onemocnění s choreatickým syndromem a kognitivní a behaviorální symptomatikou. Zásadní význam však má molekulárně genetické vyšetření, jehož výsledek nám potvrdí či vyloučí přítomnost patognomické mutace. Provádí se u symptomatických jedinců za účelem stanovení definitivní diagnózy, u asymptomatických osob v genetickém riziku (tzv. prediktivní testování, především u sourozenců a potomků postižených jedinců) a v prenatální diagnostice u plodů, jehož rodič je postižen HN. Vzhledem k neléčitelnému charakteru onemocnění je třeba dodržovat veškeré etické principy prediktivního testování.¹³⁹ Testování může být prováděno pouze na specializovaném genetickém pracovišti, do testování může vstoupit pouze plnoletá osoba žádající aktivně o provedení testu, a proces rozhodování je podmíněn návštěvou neurologa, genetika, psychiatra a psychologa.

2.2.4. Klinický obraz

Charakteristický obraz HN zahrnuje motorickou, kognitivní a behaviorální symptomatiku (viz tabulky 1 a 2).

Tabulka 1: Neurologické příznaky Huntingtonovy nemoci

Neurologické příznaky Huntingtonovy nemoci	
Časté symptomy	Méně časté symptomy (mimo juvenilní formu)
Poruchy volní hybnosti	Epileptické paroxysmy
Chorea	Mozečkové symptomy
Dystonie	Známky léze pyramidové dráhy
Rigidita	Myoklonus
Bradykineze, hypokineze, akineze	
Poruchy chůze	
Poruchy hybnosti očí	
Dysartrie	
Dysfagie, hyperfagie	
Kachexie	
Inkontinence	
Poruchy spánku	

Tabulka 2: Psychopatologické příznaky Huntingtonovy nemoci

Psychopatologické příznaky Huntingtonovy nemoci
Poruchy osobnosti a změny chování
Afektivní poruchy
Úzkostné poruchy (anxieta, obsese, kompulze)
Psychotické symptomy
Kognitivní deficity a demence

Motorické příznaky

Typickým motorickým příznakem je chorea. V iniciálním stadiu se objevují většinou jen diskrétní mimovolní pohyby na akrech končetin či nenápadné grimasování. Chůze může být lehce instabilní, o širší bazi, pacient na okolí často působí jako by byl mírně opilý. Mimovolní pohyby se s progresí onemocnění šíří na celé končetiny i trup. Chorea se akcentuje ve stresu, při soustředění, chůzi či volných pohybech. Při vyšetření lze pozorovat příznaky motorické imperzistence, neschopnost udržet vyplazený jazyk či přerývaný stisk ruky. Řeč a polykání se stávají obtížnějšími, vážnou sakády i sledovací oční pohyby. Všichni pacienti dříve či později během progresu onemocnění rozvinou bradykinezi a rigiditu. Vedle chorey se v rámci mimovolních pohybů může objevit i dystonie na končetinách či trupu, méně často se objevují tiky, mozečková symptomatika či pyramidové příznaky. Progrese motorického postižení má dopad na vykonávání běžných denních aktivit, hypokineze i hyperkineze vedou k poruchám stoje a chůze s instabilitou a pády a pacient se postupně stává závislý na péči okolí.

Nonmotorické příznaky

Psychiatrická symptomatika je velmi často přítomna již v časných stádiích onemocnění a často předchází vznik motorických příznaků. Může být reprezentována iritabilitou až agresivním chováním nebo naopak apatií, pasivitou a ztrátou zájmu.¹⁴⁰ Především neadekvátní iritabilita a agresivita mají negativní dopad na fungování rodiny a vztahy s okolím. U pacientů se také setkáváme se ztrátou náhledu na sebe a své obtíže, kdy pacient trvá na pokračování v činnostech, které již nezvládá.

Demence se s progresí nemoci vyskytne u všech pacientů a patří mezi hlavní příznaky HN.^{141, 142} Kognitivní deficit zahrnuje poruchy exekutivních funkcí, paměti i

orientace v prostoru. Již v časných stádiích bývá přítomna porucha soustředění a pozornosti a celkově se zpomaluje psychomotorické tempo.

Deprese se u pacientů s HN vyskytuje velmi často a to již v časných stádiích choroby, objevuje se však i u osob, kteří nevědí, že jsou nositeli mutace.¹⁴³ Pacienti mívají nízké sebehodnocení, prožívají úzkosti a pocity viny. Sebevražedné pokusy se vyskytují více u symptomatických pacientů v časně fázi choroby nebo u asymptomatických nositelů mutace pro HN.^{144, 145} Nejrizikovější je v tomto směru období kolem provádění genetického testování a stadium, kdy klesá plná míra soběstačnosti. Anxieta je také častým příznakem, může doprovázet depresi nebo se vyskytnout i samostatně. Bývá potencována nejistotou z budoucnosti a průběhu onemocnění. Jiným velmi obtěžujícím příznakem je obsedantně kompulzivní porucha, která se u HN vyskytuje relativně často.^{146, 147} U pacientů s HN se také mohou objevit psychotické příznaky typu halucinací a bludů.¹⁴⁸

Ze spánkových poruch jsou u pacientů s HN popisovány RBD či nespavost, která může být dána depresí, nedostatkem stimulace během dne, samotnou deteriorací cyklu spánku a bdění či přítomností rušivých dyskinezií. Ačkoliv choreatické dyskineze ve spánku mizí, mohou narušovat večerní usínání nebo opětovné usnutí v případě nočního probuzení.

Autonomní dysfunkce se může projevovat např. profuzním pocením či ortostatickou hypotenzí.

Mezi vedlejší nonmotorické příznaky se řadí úbytek hmotnosti, který byl dříve přisuzován energeticky náročným dyskinezím, později však bylo prokázáno, že míra hubnutí na intenzitě chorey nezávisí, zato byl popsán její vztah k délce CAG expanze.¹⁴⁹ Roli zde může hrát také snížení apetitu, obtížná sebeobsluha při jídle či poruchy polykání, zvažován je také vliv úbytku neuronů hypotalamu.¹⁵⁰

Klinický průběh

Klasická forma HN postihuje nejčastěji lidi mezi 35-50 rokem věku. Objevuje se až v 90 % všech případů HN. První klinické projevy jsou velmi nenápadné. Počátky choroby jsou prakticky vždy non-motorického rázu, většinou se jedná o drobné změny chování či poruchy osobnosti.

Existují dva typické scénáře průběhu časných stadií choroby. Pro první průběh je typické, že pacient postupně ztrácí zájem o své koníčky, přestává se zabývat domácími

činnostmi, klesá zájem o komunikaci s rodinnými příslušníky, zhorší se osobní hygiena, úroveň oblékání, často se objeví apatie a později selhávání v pracovní činnosti. Časná invalidizace ve smyslu nezvládnání pracovní činnosti již souvisí s nastupující poruchou exekutivních funkcí. Poměrně typickým doprovodným příznakem u takových pacientů bývá deprese a úzkost. Důsledkem těchto změn bývají opakovaná propouštění ze zaměstnání a propadání se v sociálním žebříčku. Druhým typem pacientů jsou nemocní s iniciálními projevy iritability až agresivity, někdy i přechodné hypersexuality (sexuálně vyzývavé chování, znásilnění) či drobné kriminality (nikoliv však závažné trestné činnosti).¹⁵¹ Pacienti mívají sklon k alkoholismu¹⁵² a patologickému žárlení. Agresivita se často projevuje pouze v domácím prostředí a navenek pacienti mohou působit nenápadně. Důsledkem tohoto scénáře bývají obvykle rozvody.

Teprve po více letech, když nastoupí typická motorická symptomatika, je stanovována diagnóza HN. Ve skutečnosti však HN začíná i o dekádu dříve právě výše uvedenými projevy. Jsou však pacienti, u nichž poruchy chování nemusí být tak nápadné, jak bylo výše popsáno, a skutečně se zdá, že prvním projevem je hybná symptomatika. V dalším průběhu se vždy projeví celý komplex motorických příznaků HN (viz výše). Chorea v průběhu let zvyšuje svou intenzitu, následně jí však ubývá a mění se v dystonii. Již od časných fází HN se objevují kognitivní deficity, vedoucí až do obrazu těžké a nezvratné demence. U některých nemocných však demence bývá přítomna až v relativně pozdních stádiích a v popředí jsou motorické projevy. Konečné fáze HN jsou již ve znamení atypického parkinsonského syndromu s nemožností volního pohybu, nemožností příjmu potravy, neschopností kontrolovat funkci sfinkterů. Pacient umírá v kachexii a celkovém marasmu. Typická doba přežití je 15 let.

Forma HN s pozdním nástupem je obvykle definována jako nástup prvních projevů po 60., někdy až 65. roce věku. Tato forma je vzácná, zahrnuje maximálně 5 % nemocných. První příznaky choroby jsou obvykle motorické, typicky nastupují choreatické pohyby v oblasti obličeje, objevuje se drobná chorea a imperzistence na akrech končetin. Těžší invalidizující choreatické dyskineze obvykle nebudou přítomny. Poruchy chování jsou přítomny často, nicméně nedostahují intenzity a závažnosti popsané u klasické formy. Izolované kognitivní deficity jsou časté již v časných stádiích choroby, k závažné demenci však obvykle nedochází. Pacienti mohou mít i délku přežití srovnatelnou s populací. Tato forma choroby však má jedno úskalí, a tím je

nedostatečná diagnostika (ve starším věku na tuto diagnózu obvykle není pomýšleno). To pak má za důsledek tzv. sporadický výskyt choroby v dalších generacích.

Forma HN s nástupem do 20 let a juvenilní forma HN s nástupem do 10 let jsou opět vzácné. Postihují maximálně 5 % všech nemocných. Tato forma má nejhorší prognózu a nejkratší dobu přežití, maximálně 10 let. Klinický obraz je poněkud odlišný. Prvními příznaky bývají závažné poruchy chování a selhávání ve škole, časté jsou také psychotické projevy. Mohou se vyskytnout i epileptické záchvaty. Nejčastějšími hybnými příznaky jsou dystonie a atypický parkinsonský syndrom. Chorea se v první dekádě vyskytuje velmi zřídka. Poruchy polykání a kachektizace jsou opět velmi charakteristické a jsou jedním z hlavních zdrojů celkového rozvratu a příčin úmrtí.

2.2.5. Léčba

Veškerá dostupná terapie je pouze symptomatická, zaměřená na konkrétní příznaky s cílem zlepšení kvality života. Vždy léčíme jen takové příznaky, které pacienta obtěžují. Choreatické dyskineze lze zmírnit pomocí antidopaminergních léků, nejčastěji se používají atypická neuroleptika nebo tetrabenazin (který je v České republice nově dostupný). Amantadin může zmírňovat choreu, dystonii, hypokinezi i rigiditu. Levodopa je používána zřídka, může mít však příznivý vliv na pacienty s výraznější hypokineticko-rigidní symptomatikou, např. u pacientů s juvenilní HN. Jejím nežádoucím účinkem však může být vyvolání či akcentace psychotických příznaků. Nejčastěji předepisovanými léky u pacientů s HN jsou antidepresiva, obvykle ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), s cílem ovlivnit depresivní či úzkostnou symptomatiku, případně zmírnit iritabilitu a agresivitu. Ke snížení úzkosti lze využít anxiolytika (obvykle benzodiazepiny), také antipsychotika podávaná primárně k ovlivnění chorey vykazují anxiolytický efekt.

Kromě medikamentózní terapie lze v případě potřeby využít psychosociální a rehabilitační péči, konzultaci logopeda, ergoterapeuta či nutričního specialisty.

B. Výzkumná část

3. Non-motorické postižení u Huntingtonovy nemoci

3.1. Studie A - Postižení prostorové navigace u pacientů s Huntingtonovou nemocí

Souhrn

Úvod: Poruchy prostorové navigace byly u Huntingtonovy nemoci (HN) studovány v omezené míře. Prostorová navigace zahrnuje dva navigační systémy, alocentrický (závislý na funkci hipokampu) a egocentrický (spojovaný v některých studiích s funkcí striata). Striatum je strukturou dominantně postiženou od časných stadií HN. Cílem studie bylo zjistit, zda je postižení prostorové navigace přítomno již v počátečních stádiích onemocnění a ověřit hypotézu, že egocentrická navigace je oproti alocentrické dominantně postižena.

Metodika: U 19 pacientů s HN byla vyšetřena prostorová navigace pomocí tzv. Blue Velvet Arény, což je metodika určená k testování lidské navigace v reálném prostoru umožňující selektivní vyšetření její alocentrické a egocentrické složky. Pomocí psychologických testů byla vyšetřena kognice se zaměřením především na exekutivní funkce. Výsledky byly srovnány s devatenácti zdravými kontrolami, vázanými věkem, vzděláním a pohlavím.

Výsledky: Postižení prostorové navigace progredovalo s postupujícím motorickým postižením, deficit navigačních schopností však začal být zřejmý až u pacientů se středně těžkým funkčním postižením, a to paralelně v egocentrickém i alocentrickém systému. Pacienti s lehkým funkčním deficitem skórovali v Blue Velvet Aréně stejně dobře jako zdravé kontroly.

Závěr: Postižení prostorové navigace není časným ukazatelem HN. Domníváme se, že striatální okruhy, které degenerují již v počátcích tohoto onemocnění, nejsou přímo asociovány s prostorovou navigací.

Summary

Introduction: Visuospatial skills including spatial navigation are known to be impaired in Huntington's disease (HD). Spatial navigation comprises two navigational frameworks, allocentric and egocentric. Several studies have associated the allocentric navigation with the hippocampus and the egocentric navigation with the striatum. The striatum is predominantly impaired from the early stages of HD. Objective of this study was to find whether spatial navigation impairment is present in the early stages of HD and to test the hypothesis that the egocentric navigation is predominantly affected compared to the allocentric navigation.

Methods: In nineteen patients with HD the egocentric and the allocentric navigation skills were tested using the Blue Velvet Arena, a human analogue of Morris Water Maze, and compared to nineteen age and gender-matched healthy controls. Cognitive functions, with emphasis on the executive functions, were also assessed.

Results: The spatial navigation skills deteriorated with the increasing motor impairment in HD. These changes only became apparent in patients with moderate functional impairment. No difference between the egocentric and the allocentric skills was seen.

Conclusion: Spatial navigation deficit is not an early marker of the cognitive dysfunction in HD. We speculate that the striatal circuitry that is known to degenerate early in the course of HD is not directly associated with the spatial navigation.

3.1.1. Úvod

Jak již bylo výše zmíněno v kapitole o HN, toto onemocnění provází vedle motorických projevů i behaviorální symptomatika a kognitivní deficit.¹⁵³ V rámci kognitivního postižení dochází k narušení exekutivních funkcí, paměti, pozornosti či psychomotorickému zpomalení a bývají postiženy i visuospeciální funkce včetně prostorové navigace.¹⁵⁴⁻¹⁵⁸

Prostorová navigace je složitý systém kognitivních procesů, které slouží k dosažení cíle a plánování tras. V případě navigace ke skrytým cílům lze polohu cíle určit nepřímo na základě prostorových vztahů vůči okolním objektům či orientačním značkám, případně vzhledem k výchozímu bodu cesty. V současnosti rozlišujeme dvě základní strategie prostorové navigace, alocentrickou a egocentrickou, které závisejí na různých oblastech mozku.¹⁵⁹ Alocentrická navigace využívá zevních orientačních bodů

v okolním prostoru, zpravidla vizuálních. Příkladem situace, kdy je používán alocentrický navigační systém, může být cesta k zaparkovanému automobilu na parkovišti (jeho polohu určujeme na základě okolních orientačních značek, stromů, sloupů, poloze vůči obchodnímu středisku apod.). Předchozí studie prokázaly závislost alocentrické navigace na intaktní funkci hipokampu.¹⁶⁰⁻¹⁶² Egocentrická navigace využívá souřadnicového systému vztaženého k poloze vlastního těla. Je založena na vědomí o směru a vzdálenosti cíle od vlastního postavení v prostoru. Vedle diskrétních externích stimulů (až již zrakových, sluchových, čichových či taktilních) vyžaduje především vestibulární a somatosenzorické vstupy. Tento navigační systém slouží např. při přesunech ve tmě, kdy vizuální informace a okolní orientační body nemohou být využity (příkladem může být noční cesta na toaletu). Některé práce přisuzují egocentrickou navigaci funkci striata¹⁶³⁻¹⁶⁷, jiné posteriornímu parietálnímu kortexu^{161, 168, 169}.

U HN je striatum predominantně postiženo již v časných stadiích onemocnění. Typickým neuropatologickým nálezem v této fázi je postižení středních ostnatých neuronů¹⁷⁰⁻¹⁷², postupně se degenerativní proces šíří do ostatních oblastí mozku včetně kůry^{170, 173}. HN ve svém časném stadiu by tedy mohla sloužit jako model pro porozumění role striata v prostorové navigaci. V této studii jsme zkoumali prostorovou navigaci u pacientů v časném a středně pokročilém stadiu HN se zaměřením na oba navigační systémy – alocentrický i egocentrický. Vzhledem k dominantnímu postižení striatálních neuronů v časném stadiu HN jsme předpokládali, že egocentrická navigace bude v tomto stadiu znatelněji postižena ve srovnání s navigací alocentrickou. Oproti předchozím studiím, které využívaly pouze dvourozměrné reprezentace prostoru (jak jsou mapy či počítačové testy)^{155, 156}, jsme v naší práci vyšetřovali prostorovou navigaci v reálném prostoru prostřednictvím tzv. Blue Velvet Arény (BVA)¹⁷⁴. BVA je lidský analog Morrisova vodního bludiště¹⁷⁵, využívaného v animálním výzkumu, který byl vyvinut k odlišení mezi alocentrickou a egocentrickou složkou prostorové navigace. Tato vyšetřovací metoda prokázala významnou senzitivitu ve studiích zaměřených na Alzheimerovu nemoc, ve kterých bylo nalezeno selektivní postižení alocentrické navigace již v presymptomatickém stadiu onemocnění^{174, 176-179}. Předpokládali jsme tedy, že u pacientů s HN by postižení egocentrické navigace mohlo představovat obdobný časný klinický ukazatel tohoto onemocnění.

3.1.2. Metodika

Účastníci studie

Do studie bylo zahrnuto 19 pacientů (11 mužů a 8 žen), kteří splňovali klinická diagnostická kritéria HN a jejich diagnóza byla potvrzena geneticky. Pacienti byli rekrutováni z Centra extrapyramidových onemocnění Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. U žádného pacienta recentně neproběhla depresivní či psychotická epizoda, do studie nebyli zahrnuti pacienti s juvenilní HN či s těžkým funkčním postižením (ve stadiu IV nebo V podle škály Total Function Capacity; TFC – tato škála je podrobněji popsána v následující podkapitole). Průměrný věk pacientů na počátku choroby byl 52 ± 12 let a průměrné trvání choroby bylo 8 ± 3 roky. Kontrolní skupinu tvořilo 19 zdravých dobrovolníků odpovídajících skupině pacientů věkem, pohlavím i vzděláním. Do kontrolní skupiny byly zařazeny osoby bez neurologického či psychiatrického postižení. Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas a studii schválila etická komise Všeobecné fakulní nemocnice v Praze.

Klinické vyšetření

Od pacientů i zdravých kontrol byly odebrány demografické a anamnestické údaje, pacienti byli vyšetřeni pomocí motorické a funkční subškály Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) – UHDRS-Total Motor Score (UHDRS-TMS) a UHDRS Total Function Capacity (UHDRS-TFC).

TFC škála byla použita k posouzení funkčního omezení pacienta a pokročilosti onemocnění. Jedná se o škálu hodnotící schopnost pacientů plnohodnotně fungovat v běžném životě – zastávat původní placené zaměstnání, zacházet s financemi, zvládat domácí práce, aktivity denního života a péči v domácím prostředí (maximum 13 dosažených bodů odpovídá normálnímu stavu, 0 bodů znamená totální závislost na okolí; škála je podle počtu dosažených bodů dále rozdělena do 5 stadií: stadium I, 11-13 bodů; stadium II, 7-10 bodů; stadium III, 3-6 bodů; stadium IV, 1-2 body; stadium V, 0 bodů; viz příloha 2)^{180, 181}.

Subskór hodnotící pouze negativní motorické příznaky, tzv. modified Motor Score (UHDRS-mMS), byl vypočten z UHDRS-TMS na základě zkušeností z předchozích studií¹⁸².

Neuropsychologické testy

Kognitivní funkce byly u všech pacientů vyšetřeny pomocí Montrealského kognitivního testu (MoCA; viz příloha 3) a baterie neuropsychologických testů, zahrnující test fonemické verbální fluence (Controlled Oral Word Association Test; COWAT, N, K, P), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), subtesty Stroopovy zkoušky (jmenování barev, čtení slov, interference) a Test volného vybavení a vybavení s vodítky (Free and Cued Selective Reminding Test; FCSRT).

K posouzení korelace mezi exekutivními funkcemi a UHDRS-mMS byly první tři testy (COWAT, SDMT, Stroopova zkouška) zahrnuty do kompozitního exekutivního skóru – tzn. skóry jednotlivých neuropsychologických testů byly převedeny na Z skóry a tyto dále zprůměrovány pro každý subjekt, tak jak bylo popsáno v předchozích studiích.^{183, 184}

Deprese a úzkost byly posouzeny pomocí Montgomeryho-Asbergové hodnotící škály deprese (MADRS) a Hamiltonovy škály úzkosti (HARS).

Vyšetření prostorové navigace

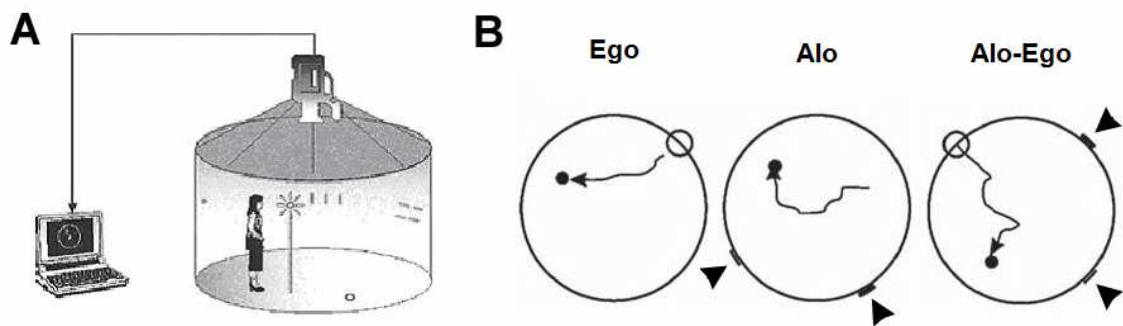
Vyšetření prostorové navigace probíhalo ve Fakultní nemocnici v Motole v Praze v zařízení nazývaném Blue Velvet Aréna (BVA). BVA je zatemnělý okrouhlý stan vysoký 2,8 metrů, jehož stěny jsou vyrobeny z modrého sametu a podlahu tvoří kruhový otáčecí disk o průměru 2,9 metrů. Laserem se promítají světelné značky na stěny stanu a ve stropu je umístěna kamera, která snímá pohyb osoby a je propojena s počítačem (viz obrázek 6).^{174, 177-179} Úkolem účastníků studie bylo dojít na místo, na kterém se na začátku vyšetření objevila a poté zmizela světelná značka (cíl). Pohyby subjektu byly zaznamenávány a počítačově digitalizovány a z dat byla posléze vypočítána konečná vzdálenostní odchylka od správné cílové pozice.

Prostorová navigace byla vyšetřena třemi odlišnými subtesty, přičemž u každého subtestu měl subjekt k dispozici osm pokusů. U Alo subtestu (vyšetřujícím alocentrickou navigaci) byly pacientovi nabídnuty světelné orientační body na stěnách arény. Vzájemný vztah mezi pozicí cíle a orientačních bodů pak umožňoval najít cíl i poté, co jeho značka zhasla. Pacient se tedy řídil vizuálními orientačními body v okolí a využíval alocentrickou navigaci. Při tomto subtestu startovní pozice nezávisela na vzájemném vztahu pozice cíle a orientačních značek a měnila se náhodně při každém

z pokusů. Při Ego subtestu (vyšetřujícím egocentrickou navigaci) světelné orientační body pacient k dispozici neměl. Řídil se pouze vztahem mezi výchozí polohou vlastního těla a tušenou pozicí cíle (což odpovídá např. navigaci ve tmě). Zde byl vztah mezi pozicí startu a cíle konstantní, pouze se mezi jednotlivými pokusy přesouval po obvodu arény. Při Alo-Ego subtestu (vyšetřujícím alocentrickou i egocentrickou navigaci zároveň) měli pacienti k dispozici konstantní vzájemný vztah mezi startovní polohou, cílem i orientačními značkami, pouze se celá tato konfigurace mezi jednotlivými pokusy přemísťovala náhodně po obvodu kruhu.

Obrázek 6: Schematické zobrazení Blue Velvet Arény (A) a uspořádání Ego, Alo a Alo-Ego subtestů (B)

Úkolem bylo dojít ke skrytému cíli (černý bod) za pomoci informace o startovní pozici (prázdný kroužek) a/nebo dvou navigačních značek (krátké šipky). Převzato a upraveno z Laczo et al., Behav Brain Res 2009, 202(2): 252-9 and Kalova et al., Behav Brain Res 2005, 159(2): 175-86.



Statistická analýza

Statistická analýza dat byla provedena pomocí programů PASW18 (Statistical Package for the Social Sciences) a Statistica 9.1 (StatSoft). Hypotézy byly testovány na hladině statistické významnosti $p \leq 0,05$, korigované pomocí Benjamini-Hochbergovy metody. Pokud není uvedeno jinak, hodnoty jsou udávány jako průměr \pm směrodatná odchylka. Po zhodnocení normality distribuce dat byly výsledky klinických a neuropsychologických testů (včetně kompozitního exekutivního skóru) porovnány mezi skupinami pomocí Studentových t-testů. Korelace mezi UHDRS-mMS a kompozitním exekutivním skórem či vzdálenostní odchylkou při vyšetření v BVA byly provedeny pomocí jednoduché lineární regresní analýzy.

Výsledky všech navigačních subtestů BVA byly analyzovány pomocí analýzy kovariance pro opakovaná měření (repeated measures ANCOVA). Zde testované efekty zahrnovaly opakovaná měření (jednotlivé pokusy BVA subtestů s korekcí pomocí Huynh-Feldt epsilon), efekt skupiny (pacienti vs. kontroly) a interakci mezi těmito efekty. UHDRS-mMS bylo použito jako kovariáty.

Post-hoc analýza rozptylu pro opakovaná měření (ANOVA, opakovaná měření = BVA pokusy) byla použita pro porovnání prostorové navigace u kontrol a pacientů rozdělených na základě funkčního postižení (tj. stadium I TFC, stadium II-III TFC a korespondující zdravé kontroly). Párová porovnání mezi skupinami byla provedena pomocí post-hoc analýzy Tukeyovým testem pro signifikantní rozdíly.

3.1.3. Výsledky

Klinické a neuropsychologické testy

Výsledky klinických a neuropsychologických testů jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: Výsledky klinických a neuropsychologických testů (průměr ± směrodatná odchylka)

Kompozitní exekutivní skór je průměr Z skóru tří exekutivních testů (v šedém): Test fonemické verbální fluence (Controlled Oral Word Association Test, COWAT), Symbol Digit Modalities Test a Stroopova zkouška. * $p \leq 0,05$, t-testy.

	Pacienti s HN	Zdravé kontroly
Počet subjektů (ženy/muži)	19 (8/11)	19 (8/11)
Věk (rozpětí)	52 ± 12 (28-62)	51 ± 13 (25-70)
Unified Huntington's Disease Rating Scale - modified Motor Score	17,4 ± 8,2	N/A
Montgomeryho-Asbergové hodnotící škála deprese	8,3 ± 6,4 *	2,7 ± 3,9
Hamiltonova škála úzkosti	5,8 ± 3,8 *	3,1 ± 3,6
Montrealský kognitivní test	20,4 ± 6,2 *	28,2 ± 1,2
Free and Cued Selective Reminding Test	15,0 ± 1,4 *	15,8 ± 0,4
Test fonemické verbální fluence (COWAT)	17,6 ± 9,0 *	42,9 ± 9,0
Symbol Digit Modalities Test	21,9 ± 10,7 *	47,9 ± 6,1
Stroopova zkouška	116 ± 40 *	218 ± 22
Kompozitní exekutivní skór	-0,8 ± 0,5 *	0,8 ± 0,3

Je zřejmé, že u pacientů s HN byly kognitivní a exekutivní funkce signifikantně postiženy ($p \leq 0,04$; $t_{36} > 2$; t-testy), jak bylo zjištěno prostřednictvím MoCA a všech

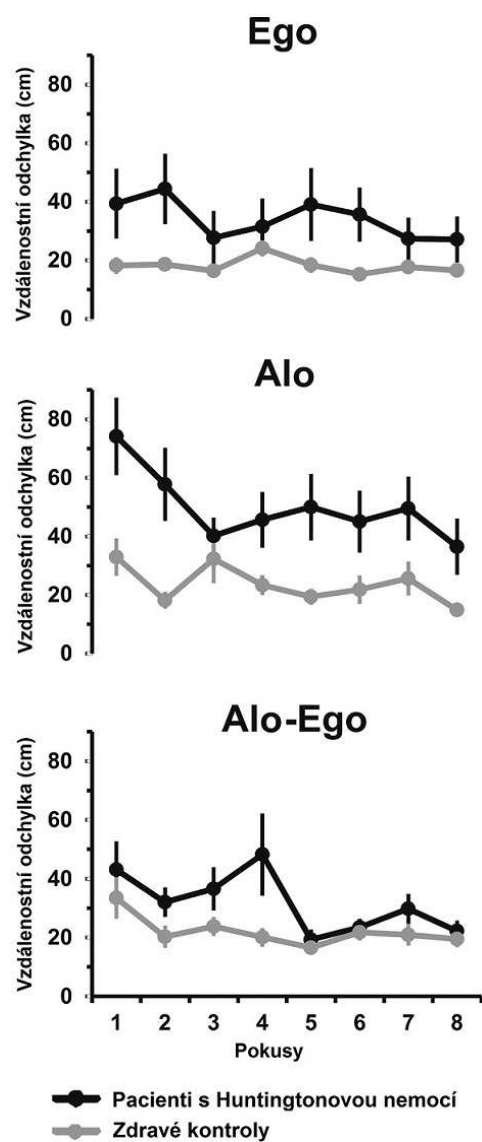
exekutivních testů. Pro postižení exekutivních funkcí svědčil také signifikantní rozdíl v kompozitním exekutivním skóru mezi skupinou pacientů a kontrol (p = 3×10^{-12} ; $t_{36} = 11$; t-test). Navíc míra dysexekuce souvisela se závažností HN a úzce korelovala s tíží motorického postižení stanoveným pomocí UHDRS-mMS (r = 0,89; p = 4×10^{-12} ; regresní přímka: $y = -9,8x + 8,8$, lineární regrese). V porovnání se zdravými kontrolami byly u pacientů s HN také více vyjádřeny poruchy nálady (deprese, úzkost) a mírné postižení paměti (p ≤ 0,04; $t_{36} > 2$; t-testy). Výrazná deprese či úzkost však nebyly zachyceny u žádného z pacientů.

Prostorová navigace

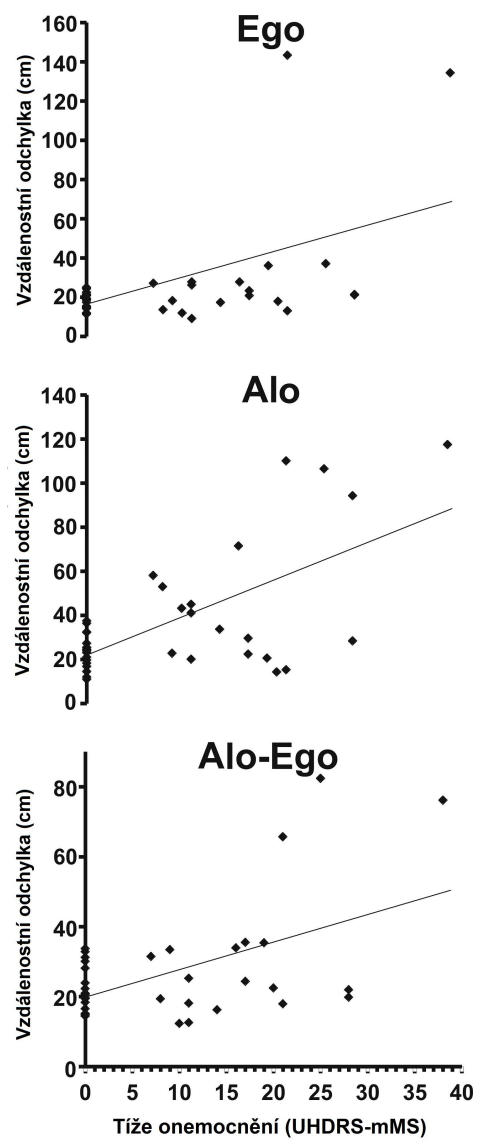
Ve všech subtestech BVA skupina pacientů dosahovala větších průměrných vzdálenostních odchylek od cíle ve srovnání se skupinou kontrol (30-80 cm vs. 20-35 cm; viz obrázek 7). Analýza pro opakovaná měření ANCOVA nicméně prokázala pouze trend nedosahující úrovně statistické signifikance (p > 0,07; $F_{1, 35} \leq 4$). Ve všech subtestech však vzdálenostní odchylka od cíle signifikantně narůstala s vyšším skórem UHDRS-mMS (p ≤ 0,004; $F_{1, 35} \geq 11$; opakovaná měření ANCOVA). Obrázek 8 ukazuje závislost mezi UHDRS-mMS a výsledky subtestů BVA. Ve všech třech případech byly potvrzeny střední pozitivní asociace (r ≥ 0,52; p = 0,002; lineární regrese). Tento poznatek byl dále podpořen post-hoc analýzou v případě rozdělení HN pacientů do skupin s mírným (stadium I dle TFC) a středně těžkým (stadium II-III dle TFC) funkčním deficitem (p ≤ 0,01; $F_{3, 34} \geq 5$; opakovaná měření ANOVA). Z obrázku 9 je zřejmé, že pacienti ve stadiu I dle TFC se nelišili od zdravých kontrol (p > 0,6; post-hoc Tukeyův test). Oproti tomu pacienti ve II a III stadiu dle TFC skórovali signifikantně hůře ve všech subtestech BVA (p < 0,03; post-hoc Tukeyův test).

Následkem učení se výkon vyšetřovaných subjektů zlepšoval ve všech navigačních subtestech. Úroveň zlepšování se však mezi pacienty a zdravými kontrolami lišila (viz obrázek 9). Zatímco u kontrol bylo zlepšení v nejlepším případě jen marginální (v Ego subtestu například nebylo přítomno vůbec), pacienti s HN se jednoznačně zlepšovali ve všech subtestech (p ≤ 0,006; $F_{5,3-14,6, 131-186} \geq 2,4$; opakovaná měření ANCOVA). Zlepšování vedlo v případě Ego a Alo subtestu k postupnému snižování rozdílu mezi zdravými kontrolami a pacienty s HN, v případě kombinovaného Ego-Alo testu tento počáteční rozdíl zcela vymizel.

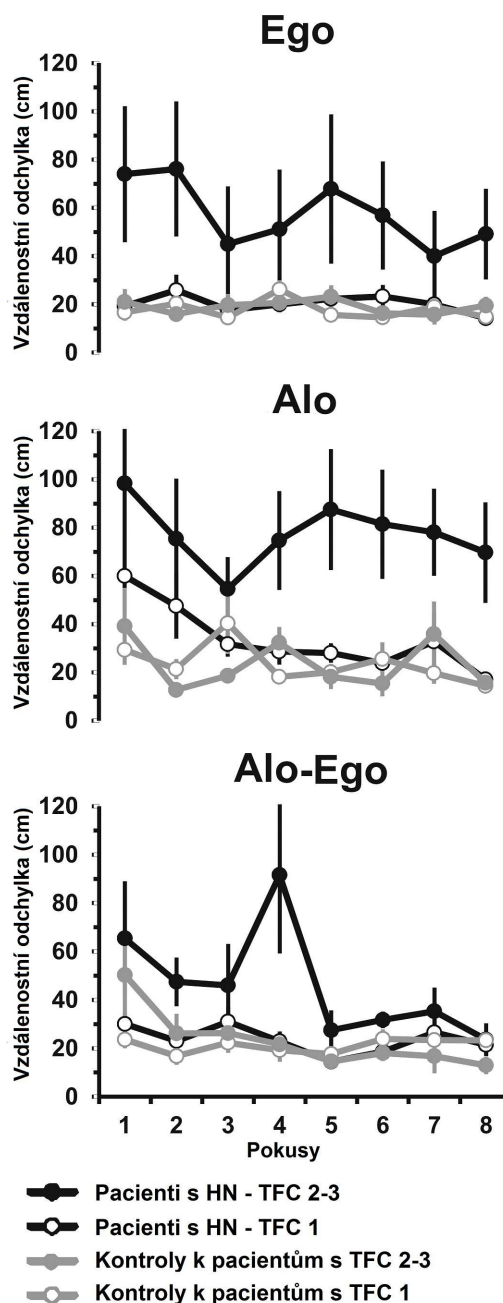
Obrázek 7: Vzdálenostní odchylka v osmi pokusech subtestů prostorové navigace. Odchylka závisela na tíži motorického postižení hodnoceného pomocí UHDRS-mMS ($p \leq 0,004$, opakovaná měření ANCOVA)



Obrázek 8: Korelace mezi UHDRS-mMS a výsledky subtestů prostorové navigace. Ve všech třech případech byly nalezeny střední asociace ($r \geq 0,52$, lineární regrese).



Obrázek 9: Vzdálenostní odchylka u 8 pokusů ve všech třech navigačních subtěstech u zdravých kontrol i pacientů s HN rozřazených do dvou skupin na základě Total Function Capacity (TFC). Odchylka byla signifikantně větší u pacientů se středně těžkým postižením (stadium II – III dle TFC) ve srovnání s pacienty s mírným postižením (stadium I dle TFC) a zdravými kontrolami.



3.1.4. Diskuse

Jedná se o první studii testující alocentrickou a egocentrickou navigaci v reálném prostoru u pacientů s HN. Výsledky ukazují, že navigační schopnosti jsou dobře zachovány u pacientů s mírným motorickým a funkčním postižením (tj. u pacientů v časném stadiu HN), ale horší se postupně s progredujícím onemocněním. K tomuto zhoršování dochází současně v alocentrickém i egocentrickém navigačním systému.

Řada studií se zabývala visuospeciálními funkcemi u HN, většina z nich se však nezaměřovala specificky na alocentrickou a egocentrickou navigaci.^{154, 157, 158, 185-188} Zatímco některé z prací, které se jednotlivými navigačními systémy zabývaly, svědčily pro převažující postižení egocentrické navigace s relativním ušetřením navigace alocentrické^{155, 156, 166}, jiné studie popisují deficity v obou navigačních systémech¹⁸⁹. Většina studií však využívala pouze dvourozměrných úloh (např. orientace v mapě, počítačové testy apod.), které nejsou pro vyšetření prostorové navigace vhodné (především v případě egocentrické strategie, která vyžaduje informace o poloze hlavy a těla v prostoru). Řešení dvourozměrných úloh také pravděpodobně vyžaduje širší spektrum kognitivních funkcí (např. interpretaci obrázků) nežli prostá navigace v prostoru.¹⁹⁰ BVA oproti tomu umožňuje vyšetření prostorové navigace selektivněji, nevyžaduje abstrakci a je schopna diferencovat mezi alocentrickým a egocentrickým navigačním systémem.¹⁹¹

K posouzení závislosti postižení prostorové navigace na tíži onemocnění jsme použili škálu UHDRS-mMS, neboť výsledky předchozích studií prokázaly dobrou korelaci mezi progresí a tíží onemocnění a negativními motorickými příznaky hodnocenými pomocí UHDRS-mMS.^{182, 192}

Vzhledem k predilekčnímu postižení striata s relativním ušetřením hipokampu v časných stádiích HN¹⁷⁰ jsme předpokládali, že egocentrická navigace je narušena již na počátcích HN a že její deficit bude vyjádřen výrazněji nežli postižení navigace alocentrické. Výsledky naší studie však tyto předpoklady nepotvrdily. Zjistili jsme, že výkony ve všech subtestech se u pacientů s HN postupně zhoršovaly s narůstajícím motorickým postižením, přičemž zjevné narušení prostorové navigace bylo přítomno až v pokročilejších stádiích choroby. Tento poznatek byl potvrzen i při rozřazení pacientů do dvou skupin podle funkčního postižení. Pacienti s mírným funkčním postižením (stadium I dle TFC) si vedli velmi dobře při vyšetření obou navigačních systémů, zatímco u pacientů se středně těžkým funkčním postižením (stadium II a III dle TFC) jsme zaznamenali postupující deterioraci jak egocentrické tak alocentrické navigace.

Naše výsledky tedy naznačují, že degenerace striata u HN neovlivňuje selektivně egocentrickou navigaci. Je možné, že střední ostnité neurony, zasažené patologickým procesem již od časných fází HN, nejsou zapojeny do okruhů prostorové navigace procházejících striatem, eventuelně že striatum samotné nemusí být klíčové pro prostorovou navigaci. Ta v tom případě může souviset s jinými oblastmi mozku (např. posteriorním parietálním kortexem), jak bylo naznačeno v jiných studiích.^{160, 161, 168, 169}

Je také možné, že se striatum podílí na obou navigačních strategiích, jak egocentrické tak alocentrické, ale jeho funkční rezerva převyšuje úroveň degenerace v počátečních fázích HN. Dalším vysvětlením by mohla být kompenzace striatální funkce hipokampem, neboť je známo, že mezi těmito dvěma strukturami funkční interakce existují.¹⁹³ Kompenzace funkce striata pak může být zachována u pacientů s mírným postižením na počátku choroby a k její deterioraci dochází až při rozšíření patologického procesu do ostatních oblastí mozku v pozdějších stádiích onemocnění.^{170, 194} To by také vysvětlovalo paralelní zhoršení v obou systémech prostorové navigace.

Schopnost pro zlepšení výkonnosti v navigačních subtestech s narůstajícím počtem pokusů lze pravděpodobně přičíst učení. Rozdíl v míře zlepšení mezi pacienty s HN, jejichž výkon se výrazně zlepšoval ve všech subtestech, a zdravými kontrolami, jejichž zlepšení bylo pouze okrajové, by mohl být vysvětlen skutečností, že pacienti s HN na počátku vyšetřování skórovali méně přesně, ale udrželi si schopnost učit se. Navíc jsme prokázali, že exekutivní funkce se zhoršují s narůstajícím funkčním a motorickým deficitem, což je výsledek odpovídající předchozím studiím.^{153, 195, 196}

Nejpodstatnějším nedostatkem naší studie je nízký počet pacientů, nicméně použitý vzorek byl dostatečně velký k průkazu statisticky významné souvislosti mezi závažností HN a deficitem prostorové navigace. Relativně velké rozdíly v chybování mezi pacienty s HN by bylo možné přičíst velkému rozsahu funkčního postižení mezi pacienty zahrnutými do studie (tj. stadium TFC od I do III). Toto však bylo kompenzováno statistickým modelem s použitím UHDRS-mMS jako lineární kovariáty.

Celkově tedy z výsledků studie vyplývá, že postižení prostorové navigace není časným klinickým markerem HN a její vývoj tedy pravděpodobně není spojen s časnou degenerací striata. To je v kontrastu s výsledky studií u Alzheimerovy nemoci, kde poruchy alocentrické prostorové navigace, připisované degeneraci hipokampu, mohou pomoci identifikovat subjekty v prodromálním stadiu choroby.^{174, 176-179} V pokročilejší fázi HN současné zhoršení alocentrické i egocentrické navigace odráží spíše již generalizovaný neurodegenerativní proces přesahující izolovanou atrofii striata.

3.2. Studie B - Validita Montrealského kognitivního testu v detekci kognitivní dysfunkce u pacientů s Huntingtonovou nemocí

Souhrn

Úvod: Huntingtonova nemoc (HN) je typicky provázena kognitivním deficitem s potížením především pozornosti, exekutivních funkcí a paměti. Dostatečně senzitivní a specifický screeningový test kognitivní výkonnosti však v klinické praxi chybí, široce používaný Minimal State Examination je testem málo senzitivním pro časná stadia HN. Cílem studie bylo zhodnotit souběžnou a diskriminační validitu Montrealského kognitivního testu (MoCA) jako screeningového nástroje pro hodnocení kognitivního deficitu u pacientů s HN, ve srovnání s baterií neuropsychologických testů používaných ve výzkumu HN.

Metodika: Dvacet pacientů s HN s kognitivním deficitem a dvacet tři zdravých kontrolních subjektů bez kognitivního deficitu (odpovídajících skupině HN věkem, pohlavím i vzděláním) bylo vyšetřeno pomocí MoCA testu a baterie neuropsychologických testů.

Výsledky: Průměrný skóre MoCA byl 20,5 (SD = 5,5) u pacientů s HN a 27,5 (SD = 2,2) u kontrolních subjektů. Výsledky MoCA testu korelovaly s kompozitním skórem krátké kognitivní baterie ($r = 0,81$, $p < 0,001$). Se screeningovým i diagnostickým cut off skórem < 26 bodů MoCA test prokázal 94% senzitivitu a 84% specifickou v detekci kognitivní dysfunkce u HN.

Závěr: Výsledky ukazují, že MoCA test je vhodným screeningovým nástrojem k hodnocení kognitivní dysfunkce u pacientů s HN.

Summary

Introduction: Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disorder typically accompanied by cognitive decline. However, a short, sensitive, and reliable cognitive screening scale for the detection of cognitive impairment in HD is currently lacking, as the widely used Mini-Mental State Examination is not sensitive enough for early stage of HD. The aim of this study was to evaluate the convergent and discriminative validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening tool for cognitive dysfunction in HD.

Methods: Twenty HD patients with cognitive deficit and twenty three normal controls without cognitive deficit were matched for age, sex, and education. All subjects were assessed by MoCA and a battery of neuropsychological tests and scales.

Results: The mean MoCA score was 20,5 (SD = 5,5) in HD and 27,5 (SD = 2,2) in healthy controls. The MoCA score correlated in both samples with the neuropsychological battery composite score ($r = 0,81$, $p < 0,001$). With the screening and diagnostic cutoff scores determined at < 26 points, the MoCA showed a sensitivity of 94% and a specificity of 84% in the detection of cognitive dysfunction in HD.

Conclusion: Our results show that the MoCA is a suitable tool for assessing cognitive dysfunction in patients with HD.

3.2.1. Úvod

Pokles kognitivní výkonnosti je jedním z charakteristických projevů HN, který může dokonce předcházet manifestaci typických motorických příznaků.¹⁹⁷ Zpočátku se jedná o izolované kognitivní deficity, a to především poruchy učení, pozornosti a dysexekuce. Postupně se zpomaluje psychomotorické tempo a objevují se poruchy paměti.^{153, 198, 199} Dalšími typickými neuropsychologickými příznaky u pacientů s HN jsou behaviorální změny jako je zvýšená iritabilita, apatie, přítomnost obsedantně-kompulzivních projevů, zvýšená úroveň depresivních a úzkostných symptomů.²⁰⁰⁻²⁰² S progresí nemoci dochází k závažnému a globálnímu úbytku kognitivních funkcí – k demenci.

Pro časný záchyt kognitivní deteriorace a pro monitoraci její progresy se používá řada neuropsychologických testů. Testové baterie však mnohdy bývají extenzivní, administrace trvá dlouhou dobu a testování může být zkresleno únavou pacienta. Proto je velmi významné najít dostatečně senzitivní a časově nenáročný screeningový test kognitivní výkonnosti, který by spolehlivě odhalil kognitivní deficit u pacientů s HN již v časně fázi.

V rutinní praxi je běžně používaný Mini-Mental State Examination (MMSE)²⁰³, vyvinutý především pro detekci kognitivních změn u Alzheimerovy nemoci. Pro tzv. subkortikální demenci je však nevhodný, zejména vzhledem k absenci subtestů pro exekutivní funkce, které jsou dominantně postiženy od časných stadií HN.

Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) je krátkým screeningovým nástrojem, který byl konstruován se záměrem překonat některé limitace MMSE při zachování relativně krátkého času administrace. Bylo prokázáno, že MoCA má vyšší senzitivitu při detekci mírné kognitivní poruchy i časných stadií demence než je tomu u MMSE, a to při zachování relativně vysoké specifity.²⁰⁴

Struktura testu MoCA obsahuje 8 kognitivních oblastí: Prostorová orientace/zručnost, pojmenování, paměť, pozornost, řeč, abstrakce, oddálené vybavení, orientace. Pokrývá tedy větší počet kognitivních domén než MMSE včetně exekutivních funkcí a obsahuje složitější úkoly pro hodnocení fatických funkcí, vizuospaciálních schopností a paměti (zejména oddáleného vybavení). Čas administrace testu MoCA obvykle nepřesahuje u zdravých osob 10 minut, je proto vhodným screeningovým nástrojem i pro klinickou praxi.²⁰⁵

MoCA test jako screeningový nástroj pro hodnocení kognitivního deficitu u pacientů s HN byl ve vztahu k MMSE analyzován v celé řadě studií.^{206, 207} Dosavadní výsledky podporují hypotézu o vyšší senzitivě testu MoCA při hodnocení kognitivního deficitu ve srovnání s MMSE bez výraznějšího dopadu na specifitu. Prozatím však nebyly zkoumány psychometrické vlastnosti testu MoCA a nebylo provedeno hodnocení validity testu ve srovnání s baterií neuropsychologických testů. Cílem této studie je stanovení souběžné a diskriminační validity²⁰⁸ testu MoCA jako screeningového nástroje pro hodnocení kognitivního deficitu u HN, porovnání výsledků MoCA s výsledky baterie standardizovaných neuropsychologických testů.

3.2.2. Metodika

Účastníci studie

Do studie bylo zařazeno 20 pacientů (12 mužů, 8 žen) s geneticky verifikovanou HN v časném až středním stadiu onemocnění s kognitivním deficitem, kteří byli rekrutováni z pacientů Centra extrapyramidových onemocnění Neurologické kliniky 1.LF UK a VFN v Praze. Každý z pacientů zařazených do studie dosáhl ve dvou a nebo více testech krátké kognitivní baterie nejméně o 1,5 standardní odchylky nižšího skóru pod průměrem zdravé populace s přihlédnutím k demografickým charakteristikám (s výjimkou testu MoCA). Pro skórování byly využity normativní studie jednotlivých

testů dostupné v ČR nebo metaanalýzy normativních studií. Ze studie byli vyloučeni pacienti s vážným postižením fatických funkcí a motoriky, které by znemožňovaly administraci kognitivních testů. Pro hodnocení závažnosti stádia HN bylo využito skóru Total Function Capacity (TFC), přičemž do studie byli zařazeni pacienti ve stadiu I-III (tedy s mírným až středně těžkým funkčním postižením). Pro hodnocení motorického postižení jsme použili výsledků z modifikovaného motorického skóru obsaženého v UHDRS. Všichni pacienti užívali antipsychotika (tiaprid nebo risperidon), obvykle z indikace dyskinetického syndromu.

Celkem 23 zdravých dobrovolníků (12 mužů a 11 žen) tvořilo kontrolní skupinu (NK, normální kontroly), která byla homogenní se skupinou pacientů s HN při zohlednění věku, pohlaví a vzdělání. Do skupiny NK byly zařazeny subjekty bez neurologického či psychiatrického postižení a bez metabolických poruch, které by mohly ovlivnit kognitivní výkonnost, dále bez dokumentovaného užívání léků ovlivňujících kognitivní funkce a bez zkušeností s abúzem psychoaktivních látek. Žádný ze subjektů NK neskóroval v testech kognitivní baterie 1,5 standardní odchylky pod průměrem zdravé populace s přihlédnutím k demografickým charakteristikám s výjimkou testu MoCA (pro skórování byly využity normativní studie jednotlivých testů dostupné v ČR nebo metaanalýzy normativních studií). Subjekty NK také nedosáhly „cut off“ skóru pro hodnocení míry závažnosti depresivních a úzkostných symptomů (podle Montgomeryho-Asbergové hodnotící škály deprese [MADRS] a Hamiltonovy škály úzkosti [HARS]). Demografické a další vybrané charakteristiky souboru jsou prezentovány v tabulce 4.

Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas v souladu s Helsinskou deklarací a studii schválila místní etická komise.

Neuropsychologické vyšetření

Neuropsychologické funkce byly hodnoceny pomocí následujících testů a škál (všechny metody jsou standardizovány pro použití v českém jazyce). Celková kognitivní výkonnost: MoCA^{204, 205}. Paměť: Test volného vybavení a vybavení s vodítky Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)²⁰⁹, Reyova komplexní figura (Rey Complex Figure Test, RCFT) - index okamžitého vybavení²¹⁰⁻²¹². Exekutivní funkce: Stroopova zkouška²¹³, test fonemické verbální fluence (Controlled Oral Word Association Test, COWAT: N, K, P)²¹⁴. Psychomotorické tempo: Symbol

Digit Mordalities Test (SDMT)²¹⁵, subtesty Stroopovy zkoušky (jmenování barev, čtení slov)²¹³. Vizuospaciální schopnosti: RCFT kopie.

Výběr neuropsychologických testů byl učiněn na základě klinické zkušenosti (SDMT, test fonemické verbální fluence, Stroopovazkouška, FCRST) a schopnosti testů identifikovat kognitivní deficit u pacientů s HN prokázané v dalších studiích.^{142, 182, 216-220} Vybrané testy pokrývají základní kognitivní domény a dávají tak možnost hlubší analýzy kognitivní výkonnosti než tomu bylo v předchozích studiích hodnotících využití testu MoCA u pacientů s HN.^{206, 207}

Všichni pacienti byli dále vyšetřeni pomocí subškál Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) včetně motorického a funkčního skóru (UHDRS Total Motor Score, UHDRS Functional Assessment Score a UHDRS Functional Independence Scale) a UHDRS-TFC. Deprese a úzkost byly posuzovány pomocí Montgomeryho-Asbergové hodnotící škály deprese (MADRS) a Hamiltonovy škály úzkosti (HARS).

Tabulka 4: Základní charakteristiky souboru

HN = skupina pacientů s Huntingtonovou nemocí; NK = skupina kontrolních subjektů; SD = směrodatná odchylka; MoCA = Montrealský kognitivní test; MADRS = Montgomeryho-Asbergové hodnotící škála deprese; HARS = Hamiltonova škála úzkosti; UHDRS = Unified Huntington's Disease Rating Scale; TMS = Total Motor Score (možné rozpětí 0-124); UHDRS-FIS = škála funkční nezávislosti UHDRS (možné rozpětí 0-100); TFC = Total Function Capacity (možné rozpětí 1-13)

	HN		NK	
	<i>Průměr ± SD</i>	<i>Rozpětí</i>	<i>Průměr ± SD</i>	<i>Rozpětí</i>
Věk (roky)	49,6 ± 13,3	22-71	50,3 ± 13,9	21-69
Vzdělání (roky)	13,5 ± 2,6	11-18	13,4 ± 2,4	11-17
MoCA	20,5 ± 5,5	10-28	27,5 ± 2,2	24-30
MADRS	8,4 ± 6,3	0-23	3,4 ± 4,4	0-14
HARS	5,8 ± 3,7	1-16	3,8 ± 4,1	0-15
UHDRS-FIS	86,0 ± 15,3	65-100		
UHDRS-TFC	9,7 ± 2,8	5-13		
UHDRS-TMS	25,1 ± 9,5	12-50		
CAG opakování	42,7 ± 6,9	40-70		
		(patol. alela)		
	18,3 ± 3,6	13-28		
		(norm. alela)		

Statistická analýza

U obou skupin (HN i NK) Kolmogorov-Smirnovův test naznačoval porušení předpokladu normálního rozložení, proto byly pro srovnání skupin a porovnání výsledků v testu MoCA a krátké kognitivní baterii použity metody neparametrické statistiky s využitím Mann-Whitneyho U testu. Pro meziskupinové srovnání subtestů testu MoCA byla použita Bonferroniho korekce významnosti při dosažení hladiny 0,05 za účelem kontroly pravděpodobnosti chyby prvního druhu. Pearsonův chí kvadrát test (test dobré shody) byl použit pro analýzu dichotomických proměnných. Po zjištění normálního rozložení všech měření v našem souboru byla využita Pearsonova korelace pro spojitá a normálně rozložená data a Spearmanova pořadová korelace pro pořadová data nebo data porušující pravidlo o normálním rozložení. Kompozitní skóry byly vypočítány jako průměry z-skóru všech výsledků v testech krátké kognitivní baterie a v testu MoCA na základě předchozích analýz.²²¹ Výsledky posuzovacích škál deprese (MADRS) a úzkosti (HARS) a výsledky kognitivní baterie u pacientů s HN významně nekorelovaly, nebyly proto využity jako kovariáty pro další statistickou analýzu.

Pro zjištění senzitivity a specificity testu MoCA při detekci kognitivního deficitu u pacientů s HN ve srovnání se skupinou NK bez kognitivního deficitu (na základě výsledků krátké kognitivní baterie) byla analyzována ROC (Receiver Operating Characteristic) křivka (AUC, 95% CI). Pro MoCA test byla spočítána plocha pod křivkou (area under the curve; AUC), senzitivita, specifita, pozitivní prediktivní hodnota (PPV), negativní prediktivní hodnota (NPV) a procento správného stanovení diagnózy. Optimální screeningový cut-off bod byl definován jako nejnižší hodnota, která dosáhla nad 80% senzitivity a negativní prediktivní hodnoty. Optimální diagnostický cut-off bod byl definován jako nevyšší hodnota, která dosáhla nad 80% specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu. Reliabilita MoCA testu byla určena pomocí Cronbachova alfa koeficientu. Všechny korelace byly považovány za významné při hladině $p < 0,05$. Statistická analýza dat byla provedena pomocí programu SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), verze 17.0 pro Windows.

3.2.3. Výsledky

Mann-Whitneyho U test odhalil signifikantní rozdíly v celkové kognitivní výkonnosti v testu MoCA (celkový skóre) mezi skupinou NK (Md = 28, n = 23) a skupinou pacientů s HN (Md = 22,5, n = 20), U = 42,5, z = -4,6, p = 0,001, viz tabulka 5.

Tabulka 5: Kognitivní výkonnost v subtestech MoCA u pacientů s Huntingtonovou nemocí (HN) a zdravých kontrol (NK)

SD = směrodatná odchylka; * Mann-Whitneyho U test; • signifikantní po Bonferroniho korekci

Výsledky subtestů MoCA u pacientů s Huntingtonovou nemocí (HN) a zdravých kontrol (NK)					
MoCA subtest	Max.-Min.	HN (n=20) Průměr ± SD	NK (n=23) Průměr ± SD	Z skóre*	p
Prostorová orientace/zručnost	0-5	3,6 ± 1,6	4,9 ± 0,3	-3,5	< 0,001•
Pojmenování	0-3	2,9 ± 0,3	3,0 ± 0,0	-1,5	0,125
Pozornost	0-6	4,2 ± 1,8	5,5 ± 0,7	-2,6	0,01
Řeč	0-3	1,6 ± 0,8	2,8 ± 0,4	-4,6	< 0,001•
Abstrakce	0-2	1,5 ± 0,5	1,9 ± 0,3	-3,3	< 0,001•
Oddálené vybavení	0-5	1,5 ± 1,4	3,5 ± 1,2	-4,1	< 0,001•
Orientace	0-6	5,5 ± 0,8	5,9 ± 0,3	-2,4	0,014

Psychometrické vlastnosti testu MoCA u HN a NK

Cronbachovo alfa mezi sedmi subtesty MoCA pro 20 pacientů s HN 0,82 a pro 23 NK 0,56 naznačuje přijatelnou vnitřní konzistenci výběru. Zjistili jsme, že souběžná validita na základě výsledků Spearmanova pořadového korelačního koeficientu mezi skórem testu MoCA a kompozitním skórem krátké kognitivní baterie byla $r = 0,81$ ($p < 0,001$). Při porovnání MoCA s dalšími jednotlivými měřítky kognitivní výkonnosti jsme našli střední až silné korelace (prezentujeme pouze ty nejvyšší, pro detaily viz tabulka 6): prostorová orientace/zručnost a RCFT okamžité vybavení ($r = 0,64$), pojmenování a RCFT okamžité vybavení ($r = 0,30$), pozornost a volné vybavení z FCSRT ($r = 0,64$), řeč a verbální fluence ($r = 0,81$), abstrakce a verbální fluence ($r = 0,62$), oddálené vybavení a SDMT ($r = 0,73$), orientace a SDMT ($r = 0,47$).

Tabulka 5 ukazuje rozdíly v jednotlivých doménách testu MoCA mezi skupinou HN a NK. Pacienti s HN skórovali signifikantně hůře než NK v šesti ze sedmi subtestů

MoCA, tedy v subtestech prostorová orientace/zručnost, paměť, pozornost, řeč, abstrakce, oddálené vybavení, orientace. Pouze v oblasti pojmenování nebyl pozorován signifikantně významný rozdíl.

Tabulka 6: Spearmanův korelační koeficient mezi subtesty MoCA a jednotlivými neuropsychologickými testy kognitivní baterie

FCSRT = Test volného vybavení a vybavení s vodítky (Free and Cued Selective Reminding Test), -f volné vybavení (Free Recall), -c vybavení s vodítky (Cued Recall), -t celkový skór; RCFT-C = Reyova komplexní figura, kopie; RCFT-I = Reyova komplexní figura, okamžité vybavení; Stroop = Stroopova zkouška, -C pojmenovávání barev, -R čtení slov, -I interference; VF = test fonemické verbální fluence (Controlled Oral Word Association Test, COWAT [N, K, P]); SDMT = Symbol Digit Modalities Test; k = kompozitní skór daný průměry z-skórů jednotlivých testů kognitivní baterie (FCSRT, RCFT, Stroop, COWAT, SDMT)

† $p < 0,001$; ‡ $p < 0,05$

MoCA subtest	FCSRT- <i>f</i>	FCSRT- <i>c</i>	FCSRT- <i>t</i>	RCFT- <i>C</i>	RCFT- <i>I</i>	Stroop- <i>C</i>	Stroop- <i>R</i>	Stroop- <i>I</i>	VF	SDMT	k
Prostor. orientace/zručnost	0,57†	0,49‡	-0,57†	0,54†	0,64†	0,53†	0,61†	0,57†	0,58†	0,62†	0,39‡
Pojmenování	0,23	0,27	0,08	0,23	0,30‡	0,25	0,21	0,25	0,20	0,23	0,09
Pozornost	0,63†	-0,61†	0,39‡	0,55†	0,39‡	0,49‡	0,55†	0,52†	0,55†	0,59†	0,44‡
Řeč	0,69†	-0,66†	0,43‡	0,70†	0,56	0,71†	0,77†	0,64†	0,81†	0,73†	0,36†
Abstrakce	0,58†	-0,53†	0,48‡	0,47‡	0,37‡	0,57†	0,55†	0,56†	0,62†	0,57†	0,33†
Oddálené vybavení	0,62†	-0,59†	0,35‡	0,53†	0,45	0,65†	0,60†	0,63†	0,71†	0,72†	0,31†
Orientace	0,45‡	-0,46‡	0,24	0,42‡	0,23	0,42‡	0,42‡	0,40‡	0,42‡	0,47‡	0,28

Detekce kognitivního deficitu

Diskriminační validita testu MoCA byla ověřena porovnáním s výsledky neuropsychologických testů kognitivní baterie (viz tabulka 7).

AUC (area under the curve, plocha pod křivkou) (95% CI, konfidenční interval) pro test MoCA byla 0,90 (0,809-0,997), $p < 0,001$ (viz obrázek 10). Optimální cut off bod byl určen jako 25/26 (senzitivita = 0,94, specificita = 0,84, PPV = 0,81, NPV = 0,95) pro všechny tři následující hodnoty: bod nejlepší kombinace specificity a senzitivity, optimální screeningový cut off, optimální diagnostický cut off.

Tabulka 7: Diskriminační validita MoCA testu pro diagnostiku kognitivního deficitu

n = 43; AUC (95% CI) = 0,903 (0,809-0,997); p < 0,001

PPV = pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value); NPV = negativní prediktivní hodnota (negative predictive value); AUC = plocha pod křivkou (area under curve); CI = konfidenční interval (confidence interval).

* bod nejlepší kombinace specificity a senzitivity

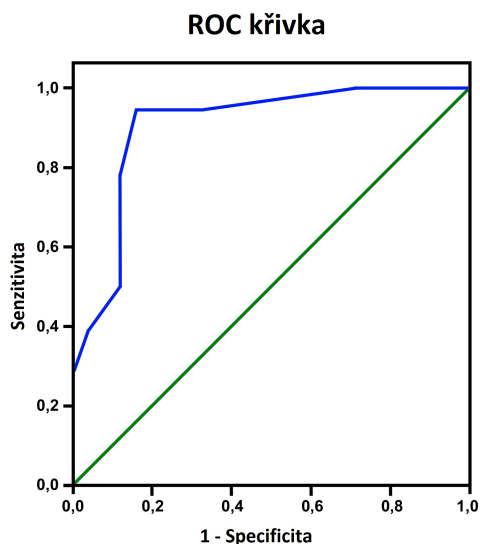
† optimální screeningový cut-off

‡ optimální diagnostický cut-off

MoCA cut-off	17/18	18/19	19/20	20/21	21/22	22/23	23/24	24/25	25/26*†‡	26/27	27/28	28/29	29/30
Senzitivita	28	39	39	39	44	50	61	78	94	94	94	100	100
Specificita	100	96	96	96	92	88	88	88	84	80	68	28	8
PPV	100	88	88	88	80	75	79	82	81	77	68	50	44
NPV	66	69	69	69	70	71	76	85	95	95	94	100	100
% správně dg.	70	72	72	72	72	72	77	84	88	86	79	58	47

Obrázek 10: ROC (Receiver Operating Characteristic) analýza diagnostické přesnosti testu MoCA (na základě celkového skóru MoCA a kompozitního skóru neuropsychologické baterie) v hodnocení kognitivního deficitu u pacientů s HN a zdravých kontrol

(AUC [plocha pod křivkou] = 0,903; p < 0,001)



Měřítka funkčního stavu, motorického postižení, nálady a úzkosti

Průměrné hodnoty těchto měřítek byly vyšší u pacientů s HN oproti skupině NK, ale nekorelovaly signifikantně s výsledky krátké kognitivní baterie ani s výsledky testu MoCA. Dále jsme našli silnou korelaci mezi celkovým skórem v MoCA a měřítky funkční nezávislosti. Některé neuropsychologické proměnné (MoCA, RCFT, SDMT, COWAT, Stroopova zkouška pojmenování barev, čtení slov) signifikantně korelovaly se skóry UHDRS-FAS a škálou FIS s výjimkou Stroopovy zkoušky – interference a FCSRT. Nejsilnější vztah byl nalezen mezi Stroopovou zkouškou pojmenování barev a UHDRS-FAS ($r = 0.92$, $p < 0,01$) a škálou FIS ($r = 0.88$, $p < 0.01$).

3.2.4. Diskuse

Naše výsledky naznačují, že MoCA je vhodným nástrojem pro diagnostiku kognitivního deficitu u pacientů s HN. Ve srovnání s krátkou kognitivní baterií MoCA test vykazoval robustní psychometrické charakteristiky: dobrou souběžnou validitu, vysokou senzitivitu a specificitu pro detekci kognitivního deficitu u pacientů s HN i skupinou NK a přijatelnou vnitřní konzistenci. Optimální screeningový i diagnostický cut off skór byl určen na hodnotě < 26 bodů pro celkový skór v MoCA testu, což je v souladu s výsledky původní normativní studie²⁰⁴, i přestože ta byla prováděna na osobách s odlišným kulturním zázemím.

Naše analýza rovněž odhalila průměrné až silné korelace mezi subtesty MoCA a testy krátké kognitivní baterie (viz tabulka 5), ačkoliv některé nalezené korelace postrádaly specificitu (například MoCA prostorová orientace/zručnost korelovala signifikantně se všemi testy kognitivní baterie). Předpokládáme, že je to způsobeno tím, že subtest orientace/zručnost je tvořen třemi odlišnými zkouškami (krátká verze Testu cesty B, obkreslení krychle, test hodin), které jsou jednotlivě a samostatně velmi užitečné, ale při zahrnutí do jednoho konstruktů, vzhledem k odlišným mentálním procesům které testují, ztrácí schopnost specificity. Položková analýza provedená na základě většího souboru subjektů tuto hypotézu podporuje.²²²

Stejně jako v jiných studiích se i v naší práci objevuje specifický profil kognitivního deficitu typický pro pacienty s HN.^{142, 217, 223} Pacienti s HN skórovali signifikantně hůře než NK v šesti ze sedmi subtestů MoCA (viz tabulka 6). Celkový

skór MoCA nekoreloval statisticky významně s úrovní medikace ani s celkovým motorickým skórem v UHDRS, byla však zaznamenána významná korelace s měřítky funkčního stavu (UHDRS-FAS, UHDRS-TFC), které jsou považovány za klíčové znaky pro diagnostiku demence u HN.¹⁴² Tyto korelace však byly nižší než korelace nalezené mezi Stroopovou zkouškou pojmenováním barev a čtením slov a měřítky funkčního stavu. Silné korelace mezi měřítky funkčního statusu a výsledky kognitivních testů u pacientů s HN jsou v souladu s poznatky o tom, že kognitivní výkonnost vysvětluje značnou část variability funkční nezávislosti pacientů.¹⁴²

Uvědomujeme si, že prezentovaná studie má několik významných omezení a limitací, jako je například velikost souboru pacientů. Přestože však byl výzkumný vzorek relativně malý, výsledky vykazovaly silnou statistickou významnost i přes relativně konzervativní způsob statistického zpracování. Je ale třeba mít na paměti, že zejména vypočítané hodnoty senzitivity a specifity se mohou mírně odlišovat v závislosti na věkové a vzdělanostní struktuře vzorku.

Dalším významným omezením je použití pouze krátké kognitivní baterie. Inkrementální validita ve vztahu k jednotlivým subtestům MoCA je tím významně limitována. Testy tvořící kognitivní baterii byly vybrány tak, aby odpovídaly subškálám MoCA a zároveň zachovaly rovnováhu mezi předpokládanou schopností pacientů s HN absolvovat neuropsychologické vyšetření a validitou obsáhlé kognitivní baterie.^{142, 217, 219, 220} Předchozí studie zabývající se analýzou testu MoCA u pacientů s HN se však soustředily pouze na analýzu jednotlivých kognitivních domén (jako například pozornosti a exekutivních funkcí)¹⁵³ nebo na srovnání MoCA se screeningovými metodami (například MoCA vs MMSE)^{206, 207, 221, 224, 225}.

Nízké korelace mezi subtestem pojmenování MoCA a krátké kognitivní baterie jsou pravděpodobně výsledkem efektu stropu, subtest pojmenování má pouze tři položky a výsledný průměr byl 2,9 bodu. Tyto výsledky jsou v souladu s dalšími validizačními studii testu MoCA.²²²

Užitečnost výsledků naší studie pro detekci kognitivního deficitu u HN snižuje přílišná heterogenita souboru (rozpětí od 22 do 71 let) a také nezahrnutí pacientů v presymptomatickém stadiu HN do studie. Nemůžeme také vyloučit možné vlivy medikace antipsychotiky nebo vyšších hodnot deprese a úzkosti na kognitivní výkonnost pacientů s HN.

Rozhodli jsme se do naší studie nezařadit hodnocení kognitivní výkonnosti pomocí MMSE, ačkoliv bychom porovnání s testem MoCA i krátkou kognitivní baterií považovali za užitečné. Dle našich zkušeností by však zařazení dalšího screeningového nástroje mělo významný interferenční vliv na výkonnost subjektů v ostatních kognitivních zkouškách, speciálně v paměťových testech oddáleného vybavení.

Výsledky studie tedy naznačují, že test MoCA je validním nástrojem pro screening a diagnostiku kognitivního deficitu u pacientů s HN. Ve srovnání s krátkou kognitivní baterií tento test vykazuje vysoký diskriminační potenciál a dobré psychometrické vlastnosti. Tato naše zjištění jsou v souladu s předchozími studiemi, které se testem MoCA zabývaly i u jiných etiologií poruch hybnosti.^{224, 225} Proto se domníváme, že využití testu MoCA pro diagnostiku kognitivního deficitu u pacientů s HN je pro klinickou praxi užitečné.

4. Non-motorické postižení u Parkinsonovy nemoci

4.1. Studie C – Poruchy spánku u pacientů s neléčenou Parkinsonovou nemocí

Souhrn

Poruchy spánku se v průběhu Parkinsonovy nemoci (PN) vyskytují často. Zůstává však nejasné, zda jsou vyjádřeny již v časných stádiích PN. Rozhodli jsme se proto hodnotit poruchy spánku u pacientů s nově stanovenou diagnózou PN. 20 dosud neléčených pacientů s PN bylo vyšetřeno pomocí Epworthské škály spavosti (ESS), Pittsburghského indexu kvality spánku (PSQI) a Škály spavosti u Parkinsonovy nemoci (PDSS). U 15 pacientů a 15 zdravých kontrol byla provedena celonoční video-polysomnografie a test mnohočetné latence usnutí (MSLT). Abnormálně vysoký ESS skóre jsme zaznamenali u jednoho pacienta s PN, zatímco u třech dalších byly zjištěny krátké časy MSLT. Při porovnání souboru pacientů s kontrolami bylo PSQI vyšší ($p < 0,05$) a PDSS nižší ($p < 0,001$). Video-polysomnografie prokázala vyšší procento paradoxního (rapid eye movement) (REM) spánku bez atonie (RWA) u pacientů v porovnání s kontrolami (průměr 28 % vs. 2,9 %; $p < 0,001$), zatímco klinicky manifestní porucha chování v REM spánku (RBD) byla zaznamenána pouze u jednoho pacienta. Výskyt RWA koreloval s hybným skóre ($\rho = 0,65$, $p < 0,05$).

Naše práce prokazuje, že poruchy spánku se u části pacientů objevují již v časných stádiích PN. V časně fázi neléčené PN je běžným nálezem RWA, zatímco RBD je přítomna jen zřídka.

Summary

Sleep abnormalities are frequently found in Parkinson's disease (PD). However, it is unclear if they are present from the initial stages of PD. We thus aimed to assess sleep disturbances in newly diagnosed PD patients. We investigated 20 untreated PD patients using the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the PD Sleep Scale (PDSS). Video-polysomnography and multiple sleep latency test (MSLT) were performed in 15 patients and 15 healthy controls. The ESS score was abnormally high in one patient, while short MSLT times were found in three other patients. The PSQI was higher ($p < 0.05$) and the PDSS lower ($p < 0.001$) in patients

compared with controls. Video-polysomnography demonstrated a higher percentage of rapid eye movement sleep without atonia (RWA) in patients compared with controls (mean 28% vs. 2.9%, $p < 0.001$), whereas only one patient had clinically manifested rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD). Interestingly, the occurrence of RWA correlated with the motor score ($\rho = 0.65$, $p < 0.05$).

This study demonstrates that sleep disturbances emerge, in a proportion of patients, from the early stages of PD. RWA is a common finding while RBD is rarely present in early untreated PD.

4.1.1. Úvod

Poruchy spánku patří mezi časté příznaky Parkinsonovy nemoci (PN). Podle literatury 60-96 % pacientů s PN udává poruchy nočního spánku²²⁶⁻²²⁹ zahrnující nespavost, nykturii, noční hybné příznaky charakteru off stavů či mimovolních pohybů, konkomitantní spánkové onemocnění - syndrom neklidných nohou (RLS – restless legs syndrome), periodické pohyby končetinami ve spánku (PLM – periodic leg movements in sleep) a poruchu chování v paradoxním (REM – rapid eye movement) spánku (RBD – REM behavior disorder).²³⁰⁻²³² RBD je charakterizována ztrátou fyziologické svalové atonie v REM spánku. Postižení pacienti mohou ve zjevné reakci na obsah snu hovořit, kopat, snažit se někoho udeřit nebo něco rozbít.^{233, 234} Dalším častým steskem u PN je zvýšená denní spavost (EDS – excessive daytime sleepiness), kterou popisuje téměř 50 % pacientů.^{124, 235, 236} Nejzávažnějším projevem denní spavosti u PN jsou “spánkové ataky” - záchvaty náhlé, silné a nepřekonatelné spavosti, bez jakýchkoliv varovných příznaků.²³⁷

Zatímco většina předchozích studií, sledujících výskyt spánkových poruch u PN, se týkala pacientů již léčených dopaminergními preparáty, u dosud neléčených pacientů bylo publikováno pouze několik málo dotazníkových šetření^{238, 239} a polysomnografických studií^{126, 231, 240-242}.

Cílem naší práce bylo zhodnotit výskyt a závažnost poruch spánku pomocí autoevaluačních dotazníků a polysomnografického vyšetření u doposud neléčených pacientů s nově stanovenou diagnózou PN. Sledovali jsme také vztahy mezi subjektivními a objektivními parametry spánku.

4.1.2. Metodika

Soubor a klinické vyšetření

Do studie bylo zařazeno 20 pacientů z Centra extrapyramidových onemocnění Neurologické kliniky 1.LF UK a VFN v Praze, u kterých byla nově stanovena diagnóza Parkinsonovy nemoci. Soubor pacientů sestával ze 17 mužů a 3 žen, průměrný věk byl $60,7 \pm SD 11$ let (rozmezí 34-76 let), trvání příznaků PN $29,5 \pm 19$ měsíců (rozmezí 1-72 měsíců) a průměrný skóre Jednotné škály pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (UPDRS III) $18,5 \pm 7$ (rozmezí 5-32). Všichni pacienti splňovali diagnostická kritéria PN podle United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank, nikdy neužívali antiparkinsonskou medikaci a neužívali ani žádné psychotropní látky, antidepresiva nebo benzodiazepiny. Pacienti byli vyšetřeni specialistou v oboru extrapyramidových onemocnění a specialistou v oboru spánkové medicíny. Hybné příznaky byly hodnoceny pomocí UPDRS III. K posouzení deprese byla použita Beckova škála deprese (BDI) a k hodnocení exekutivních funkcí a paměti baterie neuropsychologických testů. Kontrolní soubor tvořilo 15 zdravých dobrovolníků odpovídajících věkem a pohlavím pacientům vyšetřených video-polysomnografií (průměrný věk $60,2 \pm SD 10$ (rozmezí 35-79) let, 14 mužů a 1 žena), bez jakékoliv medikace ovlivňující spánek. Studie byla schválena Etickou komisí a všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas.

Subjektivní hodnocení spánku

U pacientů i kontrol byly zjišťovány subjektivní spánkové obtíže, informace o chování ve spánku byly získány také od jejich spolunocležníků. K hodnocení subjektivní denní spavosti byla použita Epworthská škála spavosti (ESS)²⁴³. Kvalita spánku byla posuzována pomocí Pittsburghského indexu kvality spánku (PSQI)²⁴⁴ a příznaky syndromu neklidných nohou hodnoceny dle International RLS Study Group²⁴⁵. Dále byla použita Škála spavosti u Parkinsonovy nemoci (PDSS), která obsahuje sebehodnotící vizuální analogové škály posuzující 15 příznaků souvisejících s poruchami spánku a zvýšenou denní spavostí u pacientů s PN v uplynulém týdnu. Ačkoliv v původní práci nebyl stanoven přesný cut-off skóre, pacienti v různých stádiích PN obvykle dosahují hodnot PDSS nižších než 100, zatímco u kontrol obvykle převyšuje 120.^{246, 247}

Polysomnografické vyšetření

Video-polysomnografické vyšetření bylo provedeno ve spánkové laboratoři během tří po sobě následujících nocí. První noc sloužila pouze k adaptaci, hodnocena byla data z druhé (makrostruktura spánku, REM spánková atonie, saturace kyslíku, dýchání a pohyby končetinami) a třetí noci (obsah snů). Spánek byl zaznamenáván mezi 22:00 (zhasnutí) a 6:00 hodinou (rozsvícení).

Spánková stadia byla hodnocena metodou dle Rechtschaffena a Kalesa.²⁴⁸ Během druhé noci byla vizuálně hodnocena svalová atonie s cílem zachytit neurofyziologické známky RBD (resp. REM spánku bez atonie, RWA) dle Lapierre a Montplaisira.^{249, 250} Přítomnost zvýšeného tonu v elektromyogramu bradového svalstva > 20 % celkového trvání REM spánku byla hodnocena jako abnormální.²³⁴ Apnoe/hypopnoe index (AHI) byl vypočten jako poměr celkového počtu apnoí a hypopnoí k délce trvání spánku v hodinách.²⁵¹ Test mnohočetné latence usnutí (MSLT) k posouzení denní spavosti následoval po druhé noci. MSLT subtesty byly prováděny ve dvouhodinových intervalech v době od 9:00 do 17:00 za použití standardních výzkumných postupů.²⁵²

Během třetí noci byli účastníci probuzeni po 5 minutách trvání každé epizody REM spánku a požádáni o vylíčení snu. Obsahy snů byly rozříděny do 15 nominálních kategorií na základě v literatuře popsaných snových obsahů u pacientů s RBD.²⁵³

Statistika

K následnému statistickému zpracování byl použit software SPSS 14.0.1 (Chicago, IL). Vzhledem k tomu, že většina dat nespĺňovala předpoklad normální distribuce, byly použity neparametrické testy (Mann-Whitney U- test, Spearmanova korelační analýza). Všechny získané výsledky byly korigovány pomocí Bonferroniho korekce pro mnohočetná porovnání.

4.1.3. Výsledky

Výsledky získané ze spánkových dotazníků všech účastníků studie shrnuje tabulka 8. Žádný z vyšetřených subjektů neudával zvýšenou denní spavost (EDS) nebo imperativní spánkové ataky. Při porovnání souboru pacientů a kontrol se průměrný ESS skóre signifikantně nelišil. 6 z 20 pacientů (30 %) dosáhlo skóre vyššího než 7, zatímco 2

z nich (10 %) dosáhli skóre rovný nebo vyšší než 10 (10 a 12). 5 z 15 kontrol (33 %) dosáhlo skóre vyššího než 7, ale nikdo nepřekročil 9.

Tabulka 8: Výsledky spánkových dotazníků u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) bez medikace a u zdravých kontrol.

Celkové skóre jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka; ESS – Epworthská škála spavosti (Epworth Sleepiness Scale); PSQI – Pittsburghský index kvality spánku (Pittsburgh Sleep Quality Index); PDSS – Škála spavosti u Parkinsonovy nemoci (Parkinson's Disease Sleep Scale);

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$; Mann-Whitney U test; Bonferroniho korekce.

	Pacienti s PN ($n = 20$)	Kontroly ($n = 15$)	p
ESS	5,6 ± 3	6,1 ± 2	0,5
PSQI celkový skór	3,9 ± 3	1,5 ± 1	0,002*
PSQI dílčí skór			
Kvalita spánku	1,0 ± 0,8	0,4 ± 0,5	0,002*
Latence usínání	0,5 ± 0,9	0,3 ± 0,6	0,03
Trvání spánku	0,3 ± 0,7	0,1 ± 0,5	0,02
Efektivita spánku	0,7 ± 0,5	0,2 ± 0,4	0,004*
Přerušování spánku	0,8 ± 0,6	0,2 ± 0,5	0,002*
Užívání medikace na spaní	0,3 ± 0,6	0,1 ± 0,3	0,02
Únava během dne	0,3 ± 0,7	0,2 ± 0,2	0,3
PDSS celkový skór	125,4 ± 15	141,8 ± 3	0,0001**
Položka 1	6,8 ± 2,4	9,3 ± 0,6	0,001*
Položka 2	7,4 ± 2,4	9,3 ± 0,8	0,003*
Položka 3	8,3 ± 2,1	9,6 ± 0,7	0,004*
Položka 4	9,4 ± 2,5	9,7 ± 0,2	0,5
Položka 5	7,7 ± 2,4	8,4 ± 0,7	0,05
Položka 6	9,0 ± 0,9	9,2 ± 0,3	0,7
Položka 7	9,6 ± 0,5	9,8 ± 0,1	0,8
Položka 8	6,4 ± 0,7	8,9 ± 1,5	0,001*
Položka 9	9,6 ± 0,8	10,0 ± 0	0,07
Položka 10	8,6 ± 0,8	9,1 ± 1,1	0,06
Položka 11	9,2 ± 0,8	9,6 ± 0,2	0,07
Položka 12	9,2 ± 0,7	9,8 ± 0,1	0,06
Položka 13	8,0 ± 1,8	9,8 ± 0,2	0,06
Položka 14	7,8 ± 0,8	9,4 ± 0,8	0,05
Položka 15	8,4 ± 0,8	9,9 ± 0,2	0,06

Průměrný celkový PSQI skór byl signifikantně vyšší u pacientů s PN než u kontrol (3,9 ± 3 vs. 1,5 ± 1, $p < 0,05$), ale pouze 2 pacienti (10 %) hodnotili kvalitu spánku jako neuspokojivou, tj. PSQI > 5. U 5 pacientů s PN (25 %) byl nalezen

hraniční skóre = 5. Žádný z kontrolních subjektů nedosáhl PSQI skóre vyššího než 4. Analýza jednotlivých oddílů PSQI škály ukázala, že pacienti s PN měli signifikantně vyšší skóre v oddílech hodnotících kvalitu spánku, efektivitu spánku a poruchy spánku. V dalších oddílech nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly.

Průměrný PDSS skóre byl signifikantně nižší u pacientů s PN v porovnání s kontrolami ($125,4 \pm 15$ vs. $141,8 \pm 3$, $p < 0,001$). Signifikantní rozdíl mezi pacienty s PN a kontrolami byl shledán v položkách hodnotících celkovou kvalitu nočního spánku, usínání a nykturii. Příznaky syndromu neklidných nohou byly uvedeny třemi pacienty s PN (15 %) a žádným kontrolním subjektem. Nebyla nalezena signifikantní korelace mezi ESS, PSQI a PDSS skóre a věkem, trváním choroby a hybným postižením.

Vyšetření celonoční polysomnografií odmítlo podstoupit 5 pacientů, byla proto provedena pouze u 15 z 20 pacientů a 15 věkově a pohlavím vázaných zdravých dobrovolníků.

Parametry makrostruktury spánku jsou uvedeny v tabulce 9. Naše výsledky ukazují, že pacienti s PN mají signifikantně nižší efektivitu spánku ($p < 0,01$) a delší trvání bdělosti ($p < 0,05$) než kontrolní skupina. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v trvání REM nebo SWS (stadium 3 + 4) mezi pacienty s PN a kontrolní skupinou. U pacientů s vyšším UPDRS III skórem byla nalezena delší latence usnutí ($\rho = 0,66$, $p < 0,05$).

Video-polysomnografie ukázala vyšší procento RWA u pacientů s PN v porovnání s kontrolami (PN $28,0 \pm 25$ vs. kontroly $2,9 \pm 3$, $p < 0,001$). U 7 z 15 (47 %) pacientů jsme zjistili RWA ve více než 20% celkového REM spánku, 3 z nich, všichni muži, popisovali živé sny bez výslovně agresivního nebo násilného obsahu. Pouze jeden z nich udával typickou anamnézu RBD a během video-polysomnografie jsme zaznamenali šermování rukama a vokalizace, zatímco u kontrol nebyly zachyceny žádné projevy RBD. Zajímavým zjištěním byla signifikantní korelace mezi RWA a UPDRS III skórem v PN skupině ($\rho = 0,65$, $p < 0,05$) (viz obrázek 11). Periodické pohyby končetinami ve spánku (PLMS) byly zaznamenány u 5 pacientů (33,3 %) a u 4 kontrol (26,7%). AHI (apnoe-hypopnoe index) byl nižší než 5 za hodinu u 11 pacientů, v rozmezí 5 až 15 za hodinu (mírná spánková apnoe) u jednoho, v rozmezí 16 až 30 za hodinu (střední spánková apnoe) také u jednoho pacienta a vyšší než 30 za hodinu (těžká spánková apnoe) u dvou pacientů. V kontrolním souboru jsme

nalezli dva subjekty s AHI v rozmezí 5 až 15 za hodinu a jeden subjekt s AHI vyšším než 30 za hodinu. Ani AHI ani PLMS index nekorelovaly s ESS skórem.

Tabulka 9: Výsledky polysomnografie u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) bez medikace a u zdravých kontrol

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka; SPT - trvání periody spánku (sleep period time); AHI – apnoe/hypopnoe index (apnea-hypopnea index); PLMI- index periodických pohybů končetinami (periodic limb movements index); REM – paradoxní spánek (rapid eye movement sleep)

*p < 0,05, **p < 0,01; Mann-Whitney U test; Bonferroniho korekce

	Pacienti s PN	Kontroly	p
Počet subjektů	15	15	
Muži/ženy	14/1	14/1	
Věk (roky)	59,8 ± 10	60,2 ± 10	0,9
Celkové trvání spánku (min)	361,4 ± 68	408,7 ± 35	0,03
Latence usnutí (min)	15,4 ± 7	13,7 ± 8	0,5
Latence REM spánku (min)	88,4 ± 54	91 ± 49	0,3
Efektivita spánku (celkové trvání spánku / doba na lůžku; %)	78 ± 13	89,3 ± 5	0,0006*
Probuzecí reakce (počet/h)	24,3 ± 13	21,4 ± 6	0,6
1. stádium NREM (% SPT)	8,2 ± 9	3,4 ± 1	0,01
2. stádium NREM (% SPT)	40,8 ± 13	49 ± 6	0,1
3. a 4. stádium NREM (% SPT)	18,6 ± 8	18,4 ± 5	0,9
REM (% SPT)	16,6 ± 8	22,3 ± 4	0,02
Bdělost (% SPT)	15,8 ± 12	6,9 ± 4	0,003*
AHI	9,5 ± 15	4,6 ± 9	0,3
PLMI	25,5 ± 39	9,8 ± 16	0,1

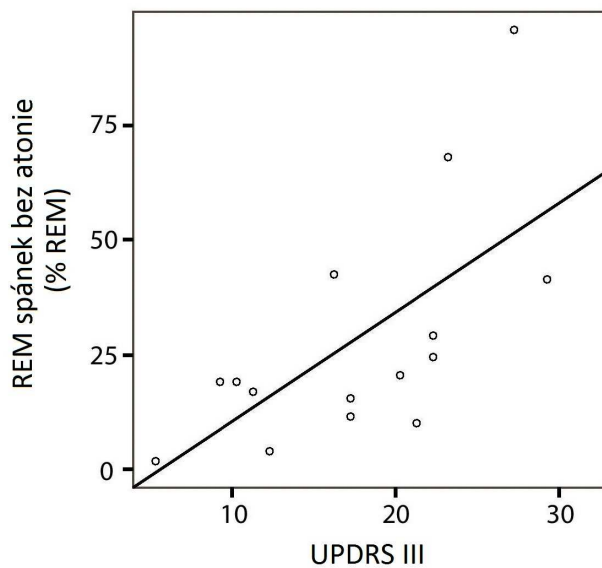
Všichni pacienti dokázali vylíčit 3 sny, vyjma jednoho, který popsal pouze jeden sen (celkový počet snů, n = 43). Obsahem většiny snů byla běžné denní (27/43; např. nákupy, procházka) nebo pracovní aktivity (12/43; např. řešení matematického problému, kácení stromů v parku). Živé sny (2/43; automobilové závodění, splašený kůň) a nepříjemné prožitky (2/43; padání, pronásledování hadem) byly popsány třemi pacienty s RWA. Žádný z popisovaných snů neměl výslovně agresivní nebo násilný obsah. V kontrolním souboru bylo zjištěno 36 snů, všechny bez agresivního nebo násilného obsahu.

Průměrná latence MSLT se nelišila v souboru pacientů s PN a kontrol (11,7 ± 4 vs. 12,5 ± 2 min). Průměrná latence usnutí dosáhla patologické hodnoty (< 8 min) u 3 pacientů, ale u žádné z kontrol. U jednoho z těchto pacientů se vyskytl jednorázový

počátek spánku REM fázi (SOREM). U dalších dvou pacientů s normálními latencemi usnutí se vyskytla jednorázová SOREM epizoda v MSLT ale u žádného z pacientů se nevyskytly vícečetné SOREM. V kontrolním souboru nebyl v MSLT zachycen žádný SOREM. Nebyla nalezena korelace mezi MSLT a ESS skórem, ani mezi MSLT a AHI či incidencí PLMS.

Tři pacienti dosáhli BDI-II skóre > 10 , jeden z nich splňoval DSM-IV-TR kritéria depresivní poruchy²⁵⁴, u ostatních dvou pacientů byla diagnostikována dysthymická porucha a anxieta. Žádný z těchto pacientů nedosáhl ESS skóre vyššího než 7. Nikdo z pacientů netrpěl demencí. U třech pacientů byl nalezen mírný dysexekutivní syndrom neinterferující s běžnými denními aktivitami. Nebyla nalezena korelace mezi výsledky kognitivních testů, BDI-II a RWA a PSQI či ESS skórem.

Obrázek 11: Vztah mezi procentuálním zastoupením REM spánku bez atonie (aktivita bradových svalů, osa y) u pacientů s PN a UPDRS III (osa x)



4.1.4. Diskuse

Zvýšená denní spavost je opakovaně uváděna jako jedna z nejběžnějších poruch spánku u PN, nicméně většina studií byla provedena u pacientů léčených dopaminergními preparáty, o nichž je známo, že mohou zvýšenou denní spavost vyvolávat.^{124, 235, 255} Několik studií provedených u doposud neléčených pacientů s PN neprokázalo známky EDS^{231, 238}, jiné práce naopak tvrdí, že EDS může PN předcházet²⁵⁶. Jejich závěry však nemusí být platné pro běžnou populaci pacientů s PN, neboť byly získány v extrémně věkově pokročilé skupině mužů (71 až 93 let) v rámci rozsáhlé studie stárnutí. Relevantnější studie Dhawan et al.²⁴⁷ udává signifikantní postižení v položce 15 PDSS (odrážející EDS) ve skupině 25 neléčených pacientů s PN, doprovázené vysokým ESS skórem u některého z nich. Ačkoliv žádný z našich pacientů neudával denní spavost nebo nepřekonatelné spánkové ataky, u 30 % z nich (ale také u 33 % kontrol) byl nalezen ESS skór vyšší než 7, které bylo popsáno jako rizikový faktor dopravních nehod se 75 % senzitivitou.²³⁷ Abnormální nebo hraniční ESS skóre (12 a 10) svědčící pro zvýšenou denní spavost bylo nalezeno pouze u 2 našich pacientů. Nalezli jsme také zkrácené latence MSLT u 3 pacientů, nikoliv však korelaci mezi ESS a intenzitou spavosti měřenou MSLT.

Možné příčiny EDS zahrnují špatnou kvalitu nočního spánku. Při polysomnografickém vyšetření jsme našli několik objektivních rozdílů mezi PN a kontrolami. Ačkoliv jsme v souboru PN v porovnání s kontrolami zjistili nižší efektivitu spánku s delším trváním bdělosti, žádný z běžných parametrů (celkové trvání spánku, bdělost po počátku spánku, efektivita spánku, probouzecí reakce, trvání slow wave spánku) nekoreloval s intenzitou spavosti hodnocenou ESS či MSLT. Tato naše pozorování jsou v souladu s již dříve publikovanými studii u neléčených pacientů s PN, naznačující, že tito pacienti mohou trpět centrální hypersomnií danou základním onemocněním.^{126, 231, 255}

Souvislost nalezená mezi vyšším UPDRS III skórem a latencemi usnutí nám neumožňuje rozhodnout, zda poruchy spánku jsou důsledkem nepohodlí působeného hybným postižením či zda pokročilejší onemocnění je provázeno šířením patologických změn zasahujících také dráhy zodpovědné za probouzecí reakce a bdělost. Jelikož latence usnutí byly v mezích normy v obou skupinách, můžeme předpokládat, že výraznější poruchy spánku pozorované v jiných studiích souvisí s medikací nebo progresivním hybným postižením.

Ačkoliv subjektivní vnímání spánku vyjádřené PSQI skórem bylo v normálním rozmezí u všech vyjma třech pacientů, signifikantní rozdíl celkového PSQI a PDSS skóry svědčí pro zjevnou poruchu spánku a noční omezení u PN v porovnání s kontrolami. Fragmentace spánku na podkladě PLM nebo obstrukční spánková apnoe jsou další možnou příčinou špatné kvality nočního spánku vedoucí k denní spavosti. Toto však nebyl případ našeho souboru, ve kterém pouze jediný ze spavých pacientů trpěl PLM. Navíc, podobně jako v předchozí studii²⁵⁵, AHI nekorelovalo s denní spavostí, ačkoliv odráželo spánkovou apnoei různé závažnosti u 4 z 15 pacientů a u 3 z 15 kontrol.

Zdá se, že poruchy nočního spánku a denní spavost mohou být přítomny již od časných stadií PN, a to i u neléčených pacientů. Jsou zřejmě důsledkem patologického procesu základního onemocnění, zahrnujícího dopaminergní i non-dopaminergní denervaci spánkových center^{257, 258}, a dalších změn jako je úbytek hypocretinových neuronů v hypothalamu²⁵⁹.

Dalším zjištěním naší práce je signifikantně vyšší procento RWA u pacientů s PN v porovnání s kontrolami. RWA bez klinické manifestace RBD je někdy pokládán za "preklinickou RBD".²³⁴ Mezi našimi de-novo pacienty s PN jsme však zachytili pouze jediného pacienta s klinicky manifestní RBD. Stejně tak v předchozích polysomnografických studiích u de-novo pacientů s PN někteří z pacientů vykazovali známky RWA, ale jen zřídka byla zjištěna klinická RBD.^{231, 241, 242} V souladu s těmito nálezy byly i výsledky dotazníkové studie u 195 pacientů s PN, která dokonce i v pokročilejších stádiích onemocnění zaznamenala známky RBD pouze u 33 % pacientů, přičemž u 73 % z nich příznaky parkinsonismu předcházely RBD.²⁶⁰ Naše data i výsledky dalších studií^{231, 241, 242} jsou tedy ve zjevném rozporu s představou, že RBD typicky předchází manifestaci parkinsonismu²⁶¹ a představuje tak časný projev PN zrcadlící postižení dolního kmene. Výsledky naší studie i výše zmíněných prací^{231, 241, 242} naopak naznačují, že nápadnější dysregulace REM spánku není u významného procenta pacientů asociována s časnými stadii nemoci. Poněkud vyšší výskyt RWA a jeho korelace s hybným skórem v této studii nicméně podporuje předpoklad, že RWA odráží neurodegeneraci u časně PN.²⁶¹

Tato klinická a polysomnografická studie potvrzuje hypotézu, že poruchy nočního spánku a denní spavost mohou být přítomny již od počátečních stadií PN. Navíc se zdá, že výskyt RWA odráží časně stádium neurodegenerace u PN. Vzhledem k tomu, že stanovení včasné diagnózy PN v raném klinickém či preklinickém stadiu bude velmi

podstatné pro budoucí možné terapeutické postupy, zůstává zaměření na časná stadia neurodegenerace významnou oblastí vědeckého zájmu.

5. Závěr

V závěru práce bych ráda shrnula výsledky výše prezentovaných studií.

Studie A – Postižení prostorové navigace u pacientů s Huntingtonovou nemocí

1. U pacientů v časném stadiu onemocnění nebylo zaznamenáno postižení prostorové navigace, které tím pádem nepředstavuje časný klinický marker HN. Lze spekulovat o tom, že její vývoj není spojen s časnou degenerací striata.
2. U pacientů v pokročilejší fázi HN bylo zaznamenáno současné zhoršení alocentrické i egocentrické navigace bez predilekčního postižení jedné nebo druhé složky. Paralelní deteriorace obou navigačních systémů tedy odráží spíše již generalizovaný neurodegenerativní proces přesahující izolovanou atrofii striata.

Studie B – Validita Montrealského kognitivního testu v detekci kognitivní dysfunkce u pacientů s Huntingtonovou nemocí

1. MoCA je validním nástrojem pro screening a diagnostiku kognitivního deficitu u pacientů s HN a ve srovnání s krátkou kognitivní baterií vykazuje vysoký diskriminační potenciál a dobré psychometrické vlastnosti. Jeho využití pro diagnostiku kognitivního deficitu u pacientů s HN považujeme za užitečné pro klinickou praxi.

Studie C – Poruchy spánku u pacientů s neléčenou Parkinsonovou nemocí

1. Poruchy nočního spánku a denní spavost mohou být přítomny již od počátečních stadií PN.
2. U pacientů v časně fázi neléčené PN se často vyskytuje REM spánek bez atonie (RWA), zatímco porucha chování v REM spánku (RBD) je přítomna jen zřídka. Vyšší výskyt RWA a jeho korelace s hybným skórem svědčí pro předpoklad, že RWA odráží postupný neurodegenerativní proces u časně PN.

6. Přílohy

Příloha č. 1 – Klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci

Klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci podle UK Parkinson's Disease Society Brain Bank
<p>Krok 1: Diagnóza parkinsonského syndromu</p> <ul style="list-style-type: none">• bradykineze (zpomalení iniciace volného pohybu a postupné snižování rychlosti a amplitudy pohybu při repetitivních činnostech)• <i>a nejméně jeden příznak z následujících:</i><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 ikty 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• časně těžké vegetativní postižení• časná těžká demence s poruchami mnestickými, fatickými a praxickými• Babinskiho příznak• nádor mozku nebo komunikující hydrocefalus na CT mozku• chybné odpovědi na silné dávky L-DOPA (je-li vyloučena malabsorpce)• intoxikace 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 a více let

Příloha č. 2 – Total Function Capacity (TFC)



EUROPEAN HD REGISTRY HUNTINGTON'S DISEASE RATING SCALE '99 - FUNCTIONAL CAPACITY 1

Study Site:

 Subject:

Examiner:

 Date data obtained:

D	D	M	M	Y	Y	Y	Y

All items must be completed. Use U if information is unavailable. Use N if information is not applicable.

General

Functional score⁽ⁱ⁾:

--	--	--

Functional Capacity

Occupation⁽ⁱ⁾:

--

- 0 = unable
- 1 = marginal work only
- 2 = reduced capacity for usual job
- 3 = normal

Finances⁽ⁱ⁾:

--

- 0 = unable
- 1 = major assistance
- 2 = slight assistance
- 3 = normal

Domestic chores⁽ⁱ⁾:

--

- 0 = unable
- 1 = impaired
- 2 = normal

ADL⁽ⁱ⁾:

--

- 0 = total care
- 1 = gross tasks only
- 2 = minimal impairment
- 3 = normal

Care level⁽ⁱ⁾:

--

- 0 = full time skilled nursing
- 1 = home or chronic care
- 2 = home

Information Sources:

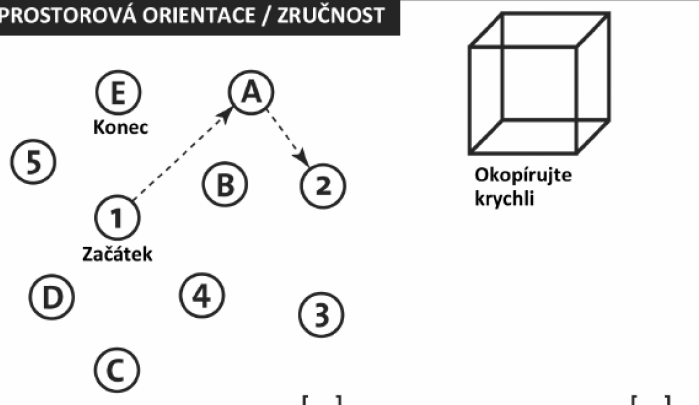

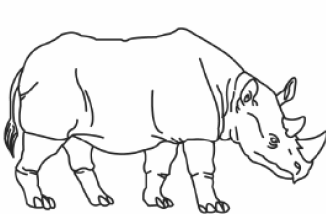
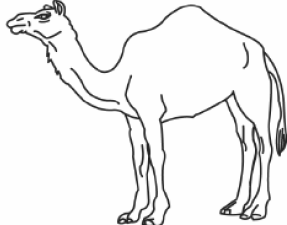
Was the information obtained from:

--

- 1 = participant only
- 2 = participant and family/companion

Příloha č. 3 – Montrealský kognitivní test (MoCA)

JMÉNO: _____
 Vzdělání (počet let): _____ Datum narození: _____
 Pohlaví: _____ DATUM: _____

PROSTOROVÁ ORIENTACE / ZRUČNOST		Namalujte ciferník se všemi čísly a označte 11 hodin 10 minut (3 body)	BODY																		
 <p style="text-align: center;">[] []</p> <p>Spojte postupně střídavě čísla a písmena od začátku do konce.</p>	<p style="text-align: center;">[] [] []</p> <p style="text-align: center;">kontura číslice ručičky</p>	___/5																			
POJMENOVÁNÍ ZVÍŘETE																					
 <p style="text-align: center;">[]</p>	 <p style="text-align: center;">[]</p>	 <p style="text-align: center;">[]</p>	___/3																		
PAMĚŤ	Přečtete řadu slov (1/sekundu). Testovaný je musí opakovat. Zopakujte je ještě jednou.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;">tvář</td> <td style="width: 15%;">samet</td> <td style="width: 15%;">kostel</td> <td style="width: 15%;">kopretina</td> <td style="width: 15%;">červená</td> </tr> <tr> <td>1. pokus</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2. pokus</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		tvář	samet	kostel	kopretina	červená	1. pokus						2. pokus						žádný bod
	tvář	samet	kostel	kopretina	červená																
1. pokus																					
2. pokus																					
POZORNOST	Přečtete řadu čísel (1/sekundu). Testovaný je má zopakovat jak šla za sebou Testovaný je má zopakovat pozpátku	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; text-align: center;">[] 2</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">8</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">5</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">[] 7</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	[] 2	1	8	5	4	[] 7	4	2			___/2								
[] 2	1	8	5	4																	
[] 7	4	2																			
Čtete řadu písmen (1/sekundu). Testovaný musí klepnout prstem pokaždé když uslyší A. Při 2 a více chybách nedostane žádný bod.																					
[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB																					
Množina odečtů 7 od 100																					
[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4-5 správných odečtů = 3 body / 2-3 správné = 2 body / 1 správný = 1 bod / 0 správných = 0 bodů																					
ŘEČ	Opakujte po mně: Pouze vím, že je to Jan, kdo má dnes pomáhat. (přesně slovo od slova) Když jsou v místnosti psi, kočka se vždy schová pod gauč.	[] [] [] []	___/2																		
Vybavování slov.	Řekněte co nejvíce slov, která začínají písmenem K, během 1 minuty.	[] _____ (N ≥ 11 slov)	___/1																		
ABSTRAKCE	Podobnost např. mezi banánem-pomerančem = ovoce	[] vlak-bicykl [] hodinky-pravítka	___/2																		
POZDĚJŠÍ VYBAVENÍ SLOV	Vybavení slov BEZ NÁPOVĚDY	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;">tvář</td> <td style="width: 15%;">samet</td> <td style="width: 15%;">kostel</td> <td style="width: 15%;">kopretina</td> <td style="width: 15%;">červená</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> </tr> </table>		tvář	samet	kostel	kopretina	červená		[]	[]	[]	[]	[]	Body se udělí pouze BEZ NÁPOVĚDY	___/5					
	tvář	samet	kostel	kopretina	červená																
	[]	[]	[]	[]	[]																
Nepovinné	Jedna nápověda																				
	Více nápovědí																				
ORIENTACE	[] datum	[] měsíc	[] rok	[] den	[] místo	[] město	___/6														
© Z.Nasreddine MD www.mocatest.org		Norma ≥ 26 / 30		CELKEM Přidej 1 bod všem, kteří nemají 12 leté školní vzdělání		___/30															

(zdroj: www.mocatest.org)

Příloha č. 4 – Epworthská škála spavosti (ESS)

Epworthská škála spavosti ©

Jméno, rok narození:

Datum vyplnění:

Dřímáte nebo usínáte v situacích popsanych níže (nejedná se o pocit únavy)? Tato otázka se týká Vašeho běžného života v poslední době. Jestliže jste následující situace neprožil/a, zkuste si představit, jak by Vás mohly ovlivnit.

Vyberte v následující škále číslo nejvhodnější odpovědi ke každé níže uvedené situaci:

- 0 = nikdy bych nedřímával / neusínával
1 = slabá pravděpodobnost dřímoty / spánku
2 = střední pravděpodobnost dřímoty / spánku
3 = značná pravděpodobnost dřímoty / spánku

Otázka	Situace:	Číslo
1.	Při četbě vsedě	
2.	Při sledování televize	
3.	Při nečinném sezení na veřejném místě (v kině, na schůzi)	
4.	Při hodinové jízdě v autě (bez přestávky) jako spolujezdec	
5.	Při ležení – odpočinku po obědě, když to okolnosti dovolují	
6.	Při rozhovoru vsedě	
7.	Vsedě, v klidu, po obědě bez alkoholu	
8.	V automobilu stojícím několik minut v dopravní zácpě	
Celkem:		

Obvyklá doba usínání: _____

Obvyklá doba probuzení: _____

Děkujeme za spolupráci

© Johns MW: A new method for measuring sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14: 540-545

Příloha č. 5 – Pittsburghský index kvality spánku (PSQI)

THE PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (PSQI)

(Bnyssse DJ et al, Psych Res 1989, 28:193-213)

Následující otázky se vztahují k vašim obvyklým spánkovým návykům v průběhu posledního měsíce. Vyberte vždy nejvýstižnější odpověď odpovídající většině dnů a nocí během této doby. Odpovězte prosím na všechny otázky.

1. V kolik hodin jste obvykle chodil/a spát během posledního měsíce?
OBVYKLÝ ČAS ULÉHÁNÍ _____
2. Za jak dlouho jste obvykle usínal/a během posledního měsíce?
POČET MINUT _____
3. V kolik hodin jste obvykle vstával/a během posledního měsíce?
OBVYKLÝ ČAS PROBUZENÍ _____
4. Kolik hodin jste obvykle spal/a během posledního měsíce? (může se lišit od doby strávené na lůžku)
POČET HODIN SPÁNKU / NOC _____

U dalších otázek zaškrtněte prosím nejvýstižnější odpověď.

5. Během posledního měsíce jste měl/a potíže se spánkem z důvodu...

(a) nemožnosti usnout do 30 min

nikoliv během posledního měsíce _____	méně než 1x týdně _____	1-2x týdně _____	3x nebo vícekrát týdně _____
--	----------------------------	---------------------	---------------------------------

(b) probuzení během noci nebo časně ráno

nikoliv během posledního měsíce _____	méně než 1x týdně _____	1-2x týdně _____	3x nebo vícekrát týdně _____
--	----------------------------	---------------------	---------------------------------

(c) nutnosti vstát a jít na toaletu

nikoliv během posledního měsíce _____	méně než 1x týdně _____	1-2x týdně _____	3x nebo vícekrát týdně _____
--	----------------------------	---------------------	---------------------------------

(d) že jste nemohl správně dýchat

nikoliv během posledního měsíce _____	méně než 1x týdně _____	1-2x týdně _____	3x nebo vícekrát týdně _____
--	----------------------------	---------------------	---------------------------------

(e) kašle nebo hlasitého chrápání

nikoliv během _____ méně než 1-2x 3x nebo
posledního měsíce _____ 1x týdně _____ týdně _____ vícekrát týdně _____

(f) že Vám bylo zima

nikoliv během _____ méně než 1-2x 3x nebo
posledního měsíce _____ 1x týdně _____ týdně _____ vícekrát týdně _____

(g) že Vám bylo teplo

nikoliv během _____ méně než 1-2x 3x nebo
posledního měsíce _____ 1x týdně _____ týdně _____ vícekrát týdně _____

(h) že jste měl špatné sny

nikoliv během _____ méně než 1-2x 3x nebo
posledního měsíce _____ 1x týdně _____ týdně _____ vícekrát týdně _____

(i) že jste měl bolesti

nikoliv během _____ méně než 1-2x 3x nebo
posledního měsíce _____ 1x týdně _____ týdně _____ vícekrát týdně _____

(j) z jiného důvodu, prosím popište

Jak často jste měl/a potíže se spánkem během minulého měsíce z tohoto důvodu?

nikoliv během _____ méně než 1-2x 3x nebo
posledního měsíce _____ 1x týdně _____ týdně _____ vícekrát týdně _____

6. Jak byste popsal/a kvalitu spánku během minulého měsíce?

Velmi dobrá _____
Dost dobrá _____
Dost špatná _____
Velmi špatná _____

7. Jak často jste během posledního měsíce užíval/a léky na spaní předepsané Vaším lékařem nebo koupené bez receptu?

nikoliv během _____ méně než 1-2x 3x nebo
posledního měsíce _____ 1x týdně _____ týdně _____ vícekrát týdně _____

8. Jak často jste měl/a během posledního měsíce potíže neusnout při řízení automobilu, při jídle nebo při společenských aktivitách?

nikoliv během _____ méně než 1-2x 3x nebo
posledního měsíce _____ 1x týdně _____ týdně _____ vícekrát týdně _____

9. Nakolik Vám dělalo během posledního měsíce problémy mít dost nadšení k vykonávání věcí, které měly být vykonány?

Vůbec žádný problém _____
Jen mírné problémy _____
Dost problematické _____
Velké problémy _____

10. Máte spolunocležníka nebo spolubydlícího?

Nemám ani spolunocležníka ani spolubydlícího _____
Partner/ spolubydlící v jiném pokoji _____
Partner ve stejném pokoji, ale v jiné posteli _____
Partner ve stejné posteli _____

Pokud máte spolubydlícího nebo spolunocležníka zeptejte se ho prosím, zda jste během posledního měsíce:

(a) hlasitě chrápal/a

nikoliv během posledního měsíce _____ méně než 1x týdně _____ 1-2x týdně _____ 3x nebo vícekrát týdně _____

(b) měl/a v dýchání pauzy

nikoliv během posledního měsíce _____ méně než 1x týdně _____ 1-2x týdně _____ 3x nebo vícekrát týdně _____

(c) měl/a cukání nebo záškuby končetin ve spánku

nikoliv během posledního měsíce _____ méně než 1x týdně _____ 1-2x týdně _____ 3x nebo vícekrát týdně _____

(d) epizody desorientace nebo stavy zmatenosti ve spánku

nikoliv během posledního měsíce _____ méně než 1x týdně _____ 1-2x týdně _____ 3x nebo vícekrát týdně _____

(e) jiné stavy neklidu ve spánku, prosím popište:

nikoliv během posledního měsíce _____ méně než 1x týdně _____ 1-2x týdně _____ 3x nebo vícekrát týdně _____

Příloha č. 6 – Škála spavosti u Parkinsonovy nemoci (PDSS)

Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)	
Zhodnoťte prosím pomocí uvedené škály kvalitu svého spánku <u>během uplynulého týdne</u> : (zakřížkujte odpovídající bod na stupnici)	
1. Kvalita Vašeho nočního spánku je celkově:	
2. Míváte večer potíže s usínáním?	
3. Míváte potíže s udržením spánku?	
4. Pociťujete neklid v rukou či nohou během noci nebo již v průběhu večera, který by rušil Váš spánek?	
5. Je Váš spánek neklidný?	
6. Trápí Vás děsivé sny?	
7. Trápí Vás děsivé noční halucinace (vidíte nebo slyšíte osoby/věci, které neexistují)?	
8. Vstáváte v noci kvůli močení?	
9. Stává se, že se pomůžete při náhlém zhoršení hybnosti v důsledku „off stavu“?	
10. Probudí Vás někdy ze spánku zhoršená citlivost nebo brnění rukou či nohou?	
11. Míváte během nočního spánku bolestivé křeče rukou či nohou?	

12. Vstáváte brzy ráno s bolestivým držetím či polohou rukou či nohou?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> VŽDY NIKDY
13. Objevuje se u Vás při ranním probuzení třes?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> VŽDY NIKDY
14. Cítíte se ráno po probuzení nevyspalý/-á?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> VŽDY NIKDY
15. Přepadá Vás spánek náhle a neočekávaně v průběhu dne?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ČASTO NIKDY

7. Seznam použitých zkratk

AHI	apnoe/hypopnoe index
Alo	alocentrická/ý
ANCOVA	analýza kovariance (analysis of covariance)
ANOVA	analýza rozptylu (analysis of variance)
AUC	plocha pod křivkou (area under curve)
BG	bazální ganglia
BVA	Blue Velvet Aréna
CAG	cytosin-adenin-guanin
CI	konfidenční interval (confidence interval)
CM/Pf	centrum medianum/parafascikulární jádra thalamu
COWAT	test fonemické verbální fluence (Controlled Oral Word Association Test)
DA	dopamin
DBS	hluboká mozková stimulace (deep brain stimulation)
EDS	nadměrná denní spavost (excessive daytime sleepiness)
Ego	egocentrická/ý
ESS	Epworthská škála spavosti (Epworth Sleepiness Scale)
FCSRT	Test volného vybavení a vybavení s vodítky (Free and Cued Selective Reminding Test)
GABA	kyselina gama-aminomáselná
Glu	glutamát
HARS	Hamiltonova škála úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale)
HD	Huntington's disease
HN	Huntingtonova nemoc
GPe	globus pallidus externum
GPi	globus pallidus internum
MADRS	Montgomeryho-Asbergové hodnotící škála deprese (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)
mMS	modified Motor Score
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment)
MSLT	test mnohočetné latence usnutí (multiple sleep latency test)

NA	noradrenalin
NPV	negativní prediktivní hodnota (negative predictive value)
OSA	obstrukční spánková apnoe (obstructive sleep apnea)
PD	Parkinson's disease
PDSS	Škála spavosti u Parkinsonovy nemoci (Parkinson's Disease Sleep Scale)
PLMS	periodické pohyby končetinami ve spánku (periodic limb movements in sleep)
PN	Parkinsonova nemoc
PPN	pedunkulopontinní jádro
PPV	pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)
PSQI	Pittsburghský index kvality spánku (Pittsburgh Sleep Quality Index)
RBD	porucha chování v REM spánku (REM behavior disorder)
RCFT	Reyova komplexní figura
REM	rychlé pohyby očí (rapid eye movement); paradoxní spánek
RLS	syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome)
ROC	Receiver Operating Characteristic
RWA	REM spánek bez atonie (REM sleep without atonia)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SNc	substantia nigra pars compacta
SNr	substantia nigra pars reticularis
SOREM	REM spánek po usnutí (sleep onset REM)
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie (single photon emission computed tomography)
STN	subthalamické jádro
TFC	Total Function Capacity
TMS	Total Motor Score
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale
VA/VL	nucleus ventralis anterior a nucleus ventralis lateralis thalamu
VIM	ventrální intermediální jádro thalamu
5-HT	5-hydroxytryptamin (serotonin)

8. Seznam publikací autorky

(souhrnný IF 19,577)

Původní práce, které jsou podkladem disertační práce:

1. **Majerová V**, Kalinčík T, Laczó J, Vyhnálek M, Hort J, Bojar M, Růžička E, Roth J. Disturbance of real space navigation in moderately advanced but not in early Huntington's disease. *J Neurol Sci.* 2012 Jan 15;312(1-2):86-91. **(IF 2,167)**
2. Bezdíček O, **Majerova V**, Novak M, Nikolai T, Ruzicka E, Roth J. Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease. *Applied Neuropsychol.* 2012 Oct. [Epub ahead of print] **(IF 1,173)**
3. Bušková J, Klempíř J, **Majerová V**, Picmausová J, Sonka K, Jech R, Roth J, Růžička E. Sleep disturbances in untreated Parkinson's disease. *J Neurol.* 2011 Dec;258(12):2254-9. **(IF 3,853)**

Původní práce se vztahem k tématu disertační práce:

4. Dušek P, Bušková J, Růžička E, **Majerová V**, Srp A, Jech R, Roth J, Šonka K. Effects of ropinirole prolonged-release on sleep disturbances and daytime sleepiness in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2010 Jul;33(4):186-90. **(IF 2,349)**
5. Ruz J, Cmejla R, Růžičková H, Klempíř J, **Majerová V**, Picmausová J, Roth J, Růžička E. Evaluation of speech impairment in early stages of Parkinson's disease: a prospective study with the role of pharmacotherapy. *J Neural Transm.* 2012 Jul 8. [Epub ahead of print] **(IF 2,73)**
6. Ruz J, Cmejla R, Růžičková H, Klempíř J, **Majerová V**, Picmausová J, Roth J, Růžička E. Acoustic assessment of voice and speech disorders in Parkinson's disease through quick vocal test. *Mov Disord.* 2011 Aug 15;26(10):1951-2. **(IF 4,48)**

7. Abouaf L, Panouillères M, Thobois S, **Majerova V**, Vighetto A, Pélisson D, Tilikete C. Saccadic system plasticity mechanisms in Parkinson disease patients. J Fr Ophtalmol. 2012 Apr;35(4):242-50. (*IF 0,454*)

Ostatní původní práce:

8. Volná J, Kemlink D, Kalousová M, Vávrová J, **Majerová V**, Mestek O, Svarcová J, Sonka K, Zima T. Biochemical oxidative stress-related markers in patients with obstructive sleep apnea. Med Sci Monit. 2011 Sep;17(9):CR491-7. (*IF 1,699*)

Kazuistiky:

9. **Majerová V**, Mušová Z, Zumrová A, Růžička E, Roth J. Spinocerebelární ataxie typ 7 (SCA 7) – klinická problematika a kazuistika. Ces Slov Neur Neuchir. [přijato k tisku] (*IF 0,279*)
10. **Majerova V**, Roth J, Waishaupt J, Bezdíček O, Miler M, Ruzicka E, Mitasova A, Bednarik J, Jura R, Balabanova P, Rusina R. Limbic Encephalitis - Two Case Reports. Ces Slov Neur Neuchir 2011 74; 3:335-338. (*IF 0,393*)

9. Publikace in extenso

9.1. Postižení prostorové navigace u pacientů ve středně pokročilém nikoliv však časném stadiu Huntingtonovy nemoci

Journal of the Neurological Sciences 312 (2012) 86–91



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns



Disturbance of real space navigation in moderately advanced but not in early Huntington's disease

Veronika Majerová^{a,*}, Tomáš Kalinčík^a, Jan Laczó^{b,c}, Martin Vyháněk^{b,c}, Jakub Hort^{b,c}, Martin Bojar^b, Evžen Růžička^a, Jan Roth^a

^a Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, Charles University in Prague, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Kateřinská 30, 12800 Praha 2, Czech Republic

^b Memory Disorders Unit, Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine and University Hospital Motol, Prague, V Úvalu 84, 15006, Praha 5, Czech Republic

^c International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Pekařská 53, 65691 Brno, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 June 2011
Received in revised form 5 August 2011
Accepted 8 August 2011
Available online 27 August 2011

Keywords:

Egocentric navigation
Allocentric navigation
Morris Water Maze
Blue Velvet Arena
Hippocampus
Striatum

ABSTRACT

Background: Visuospatial skills including spatial navigation are known to be impaired in Huntington's disease. Spatial navigation comprises two navigational frameworks, allocentric and egocentric. Several studies have associated the allocentric navigation with the hippocampus and the egocentric navigation with the striatum. The striatum is predominantly impaired from the early stages of Huntington's disease.

Objective: To find whether spatial navigation impairment is present in the early stages of Huntington's disease and to test the hypothesis that the egocentric navigation is predominantly affected compared to the allocentric navigation.

Methods: In nineteen patients with Huntington's disease the egocentric and the allocentric navigation skills were tested using the Blue Velvet Arena, a human analog of Morris Water Maze, and compared to nineteen age and gender-matched healthy controls. Cognitive functions, with emphasis on the executive functions, were also assessed.

Results: The spatial navigation skills deteriorated with the increasing motor impairment in Huntington's disease. These changes only became apparent in patients with moderate functional impairment. No difference between the egocentric and the allocentric skills was seen.

Discussion: Spatial navigation deficit is not an early marker of the cognitive dysfunction in Huntington's disease. We speculate that the striatal circuitry that is known to degenerate early in the course of Huntington's disease is not directly associated with the spatial navigation.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder with invariably fatal outcome, caused by a mutation of the huntingtin gene on the short arm of the 4th chromosome. HD is characterized by motor and behavioral changes and cognitive decline. The cognitive impairment includes psychomotor slowing, attention disorder and a range of memory and executive dysfunctions [1]. Visuospatial skills, including spatial navigation, can be affected [2–6].

Two spatial navigation frameworks, allocentric (world-centered) and egocentric (body-centered), were described in the literature [7]. The allocentric navigation is independent of the subject's current position and uses a flexible representation of the surrounding perceptible landmarks. Previous findings showed that allocentric navigation depends on the intact function of hippocampus [8–11]. The

egocentric navigation is based on the information about linear and angular displacement of subject in space and therefore requires vestibular and somatosensory input. This navigation framework is used e.g. to navigate in the dark, when visual information and perceptible landmarks cannot be utilized. Some works have related egocentric navigation to the posterior parietal cortex [9,12,13] or to the striatum [14–19].

In HD, the striatum is predominantly affected already in the early stages. The typical neuropathological feature here is the alteration of the medium-sized spiny neurons, a subpopulation of GABAergic striatal output interneurons [20–22]. Gradually the degenerative process spreads to the other parts of the central nervous system, including cortex [20,23,24]. Therefore HD in its early stages could provide a model for understanding the role of the striatum in the spatial navigation.

In this study, we examined the spatial navigation in patients with mildly and moderately advanced HD, evaluating the impairment in the allocentric and the egocentric frameworks.

With respect to the substantial degeneration of the striatal neurons early in HD, we hypothesized that the egocentric navigation is

* Corresponding author at: Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Kateřinská 30, 128 08, Praha 2, Czech Republic. Tel.: +420 22496 5539.
E-mail address: v.majerova@gmail.com (V. Majerová).

predominantly impaired compared to the allocentric navigation. Contrary to the previous studies, which used two-dimensional representations of space (such as maps and computer tests) [3,4,25], we used a real-space examination of spatial navigation in the Blue Velvet Arena (BVA) [26]. The BVA is a human analog of the Morris Water Maze used in animal research [27] and is designed to differentiate between the allocentric and the egocentric components of spatial navigation. This approach showed a remarkable sensitivity, when used in the studies of Alzheimer's disease, where it found a selective impairment of the allocentric navigation as early as in the pre-symptomatic stage [26,28–31]. We hypothesized that in HD the impaired egocentric navigation provides a similar early clinical marker of the disease.

2. Methods

2.1. Subjects

All of the 19 patients in the study (11 men and 8 women) met the clinical diagnostic criteria of HD and their diagnosis was confirmed genetically. The patients were recruited from the Department of Neurology of the General University Hospital in Prague. The subjects with any recent depressive or psychotic episode, with the severe functional impairment [evaluated as the Total Functional Capacity (TFC) stages IV–V] or with the juvenile HD were not included in the study. The mean age of the patients at HD onset was 52 ± 12 years and the mean disease duration was 8 ± 3 years.

Nineteen control subjects were chosen to match the HD patients with respect to age, gender and education. The controls had no history of neurological or psychiatric disorders. Informed consent was obtained from both the HD patients and the healthy controls. The study was approved by the Ethics committee of the General University Hospital in Prague.

2.2. Clinical assessment

The patients with HD were examined by an experienced specialist at the Movement Disorder Center, Department of Neurology, General University Hospital. After obtaining history and demographic data, the patients were scored with TFC and Motor Assessment sub-sections of the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS). TFC scale was used to evaluate patient's disability, dependence and the stage of illness (stage I, 11–13 points; stage II, 7–10 points; stage III, 3–6 points; stage IV, 1–2 points; stage V, 0 points) [32,33]. A sub-score assessing negative motor signs – modified Motor Score (UHDRS-mMS) – was derived from the Motor Assessment as described elsewhere [34].

2.3. Neuropsychological assessment

In all subjects, general cognitive functions were evaluated by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The battery of neuropsychological tests comprised the Controlled Oral Word Association Test, Symbol Digit Modalities Test, Stroop Color and Word Test and

the Free and Cued Selective Reminding Test of Grober and Buschke. To evaluate the correlation between the executive functions and UHDRS-mMS, the first three tests were combined to a composite executive score as described before [35,36]. Briefly, the scores of the neuropsychological tests were converted to Z scores and these were averaged for each subject. To evaluate depression and anxiety the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale and the Hamilton Anxiety Scale were used.

2.4. Assessment of spatial navigation

The spatial navigation assessment was carried out at the Department of Neurology, 2nd Medical School using the BVA [fully enclosed circular tent made of a dark blue velvet curtain, 2.9 m in diameter and 2.8 m high (Fig. 1A)] as described before [26,28–30]. The task was to locate an invisible goal on the arena floor, whose position was first shown to the subject. The movement of each subject was recorded and digitalized with a computerized tracking system (Fig. 1B), and the final distance error from the goal was evaluated. Spatial navigation was tested in three separate subtests, in which the starting position and/or two orientation cues were revealed to the subject. Each subtest consisted of eight trials to allow for evaluation of subjects' learning. In the egocentric (Ego) subtest, the starting position was revealed to the subject, with no orientation cues displayed (this is similar to navigation in the dark). In the allocentric (Allo) subtest only the cues were provided (this is similar to navigation in the complex environment). In the Allo subtest, the starting position was unrelated to the goal-cues configuration and changed randomly between the trials. In the Allo-Ego subtest (investigating both allocentric and egocentric navigation), the subjects were given both the starting position and the two orientation cues. Here the relative position of the goal, the starting position and the orientation cues remained stable, while the whole start-cues-goal configuration shifted to a new position between the trials.

2.5. Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using the PASW 18 (SPSS Inc.) and Statistica 9.1 (StatSoft) software packages. Effects were considered significant if $p \leq 0.05$. To control false discovery rate, Benjamini-Hochberg correction of p-values was used. Values are given as average \pm standard deviation, unless indicated otherwise.

Normal distribution of the data was first examined visually and statistically. The outcomes of the clinical and neuropsychological assessments (including the composite executive score) were compared between the groups with Student's t-tests. Correlations between the UHDRS-mMS and the composite executive score or the distance error in the BVA testing were carried out with simple linear regression analyses. The outcomes of the BVA testing in all navigation subtests were analyzed with repeated measures analysis of covariance (ANCOVA, repeated measure = BVA trials), comparing the patient and the control groups, with respect to the UHDRS-mMS (as a covariate). The tested effects included the effects of trial repetition (within subject effects corrected with the Huynh-Feldt epsilon), the difference between the groups

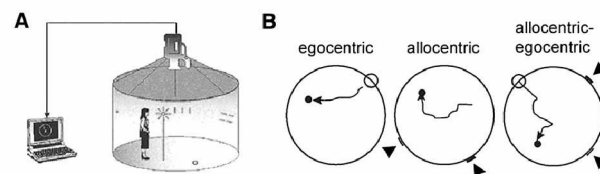


Fig. 1. Scheme of the Blue Velvet Arena (A) and the settings of the Ego, Allo and Allo-Ego subtests (B). The task was to navigate towards a hidden target (black circle) with the information about the starting position (empty circle) and/or two navigation cues (arrowheads). Adapted from Laco et al., Behav Brain Res 2009, 202(2): 252–9 and Kalova et al., Behav Brain Res 2005, 159(2): 175–86.

(between subject effects) and the interaction effects of trial repetition \times group (corrected with Huynh–Feldt epsilon). Post-hoc repeated measures analysis of variance (ANOVA, repeated measure = BVA trials) was used to compare spatial navigation in patients stratified according to their functional impairment (i.e. TFC stage I, TFC stages II and III, and the corresponding healthy controls). The pairwise comparisons of the subgroups were carried out with post-hoc with Tukey's honestly significant difference tests.

3. Results

3.1. Clinical and neuropsychological assessment

The outcomes of the clinical and neuropsychological assessments are shown in Table 1. It is apparent that in the HD patients the cognitive and executive functions were significantly impaired ($p \leq 0.04$, $t_{36} > 2$, t-tests), as detected by MoCA and by all the executive tests. The executive impairment was also reflected by the significant difference in the composite executive score between the patient and control groups ($p = 3 \times 10^{-12}$, $t_{36} = 11$, t-test). Moreover, the executive dysfunction was related to the severity of HD and was closely correlated with the level of motor impairment, as assessed by UHDRS-mMS ($r = 0.89$, $p = 4 \times 10^{-12}$, least-square line: $y = -9.8x + 8.8$, linear regression). The HD patients also suffered from more pronounced mood disorders (depression, anxiety) and mild memory impairment compared to the healthy controls ($p \leq 0.04$, $t_{36} > 2$, t-tests), however, in no instance was severe depression or anxiety observed.

3.2. Spatial navigation

In all of the spatial navigation subtests (Fig. 2), the HD group reached larger mean distance error than the control group (30–80 cm vs. 20–35 cm, respectively). However, the analysis with repeated measures ANCOVA only found trends towards significance ($p > 0.07$, $F_{1, 35} \leq 4$). Instead, in all subtests the distance error significantly increased with the higher UHDRS-mMS ($p \leq 0.004$, $F_{1, 35} \geq 11$, repeated measures ANCOVA). Fig. 3 demonstrates the relations between the UHDRS-mMS and the outcomes of the spatial navigation subtests. In all three instances, moderate positive associations were confirmed ($r \geq 0.52$, $p = 0.002$, linear regression). This suggests that it is the severity of impairment rather than the mere presence of HD, what influenced the spatial navigation skills. This observation was further supported by the post-hoc analysis of the spatial navigation skills in HD patients stratified into the groups with mild (TFC stage I) and moderate (TFC stages II and III) functional impairment ($p \leq 0.01$, $F_{3, 34} \geq 5$, repeated measures ANOVA). It is apparent from Fig. 4 that the patients within the TFC stage I did not differ from the healthy controls ($p > 0.6$, post-hoc Tukey's tests). In contrast, the patients within the TFC stages II and III scored significantly worse in all three BVA subtests ($p < 0.03$, post-hoc Tukey's tests).

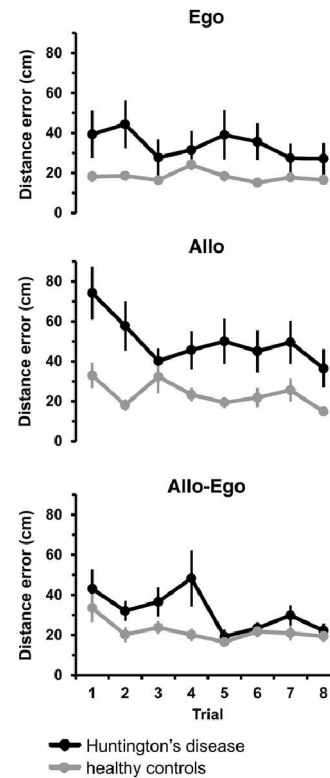


Fig. 2. Distance error in the eight trials of the spatial navigation subtests. The error depended on the severity of motor impairment evaluated by the Unified Huntington's Disease Rating Scale – modified Motor Score ($p \leq 0.004$, repeated measures ANCOVA).

As a consequence of learning, the performance of the tested subjects tended to improve in all navigation subtests. However, the rate of improvement was not identical in the HD patients and the healthy controls (see Fig. 2). While in the controls, it was at best marginal (e.g. in the Ego subtest it was not present at all), in the HD patients it was clearly observed in all subtests ($p \leq 0.006$, $F_{5.3-14.6, 131-186} \geq 2.4$, repeated measures ANCOVA). In case of the Ego and the Allo subtests this led to gradual decrease in the group difference between the control and HD

Table 1
Outcomes of the clinical and neuropsychological assessment (average \pm standard deviation).

	n (F/M)	Age (range)	Unified Huntington's Disease Rating Scale – modified Motor Score	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale	Hamilton Anxiety Scale	Montreal Cognitive Assessment	Free and Cued Selective Reminding Test	Controlled Oral Word Association Test	Symbol Digit Modalities Test	Stroop Color and Word Test	Composite Executive Score
Huntington's disease	19 (8/11)	52 \pm 12 (28–62)	17.4 \pm 8.2	8.3 \pm 6.4 *	5.8 \pm 3.8 *	20.4 \pm 6.2 *	15.0 \pm 1.4 *	17.6 \pm 9.0 *	21.9 \pm 10.7 *	116 \pm 40 *	-0.8 \pm 0.5 *
Healthy controls	19 (8/11)	51 \pm 13 (25–70)	N/A	2.7 \pm 3.9	3.1 \pm 3.6	28.2 \pm 1.2	15.8 \pm 0.4	42.9 \pm 9.0	47.9 \pm 6.1	218 \pm 22	0.8 \pm 0.3

Composite executive score is an average of the Z scores of the three executive tests (gray): Controlled Oral Word Association Test, Symbol Digit Modalities Test, and Stroop Color and Word Test.

* $p \leq 0.05$, t-tests.

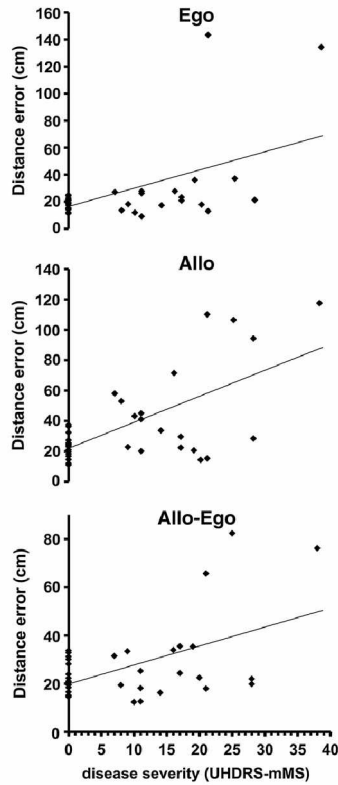


Fig. 3. Correlations between the distance error and the spatial navigation subtests. In all three instances a moderate association was confirmed ($r \geq 0.52$, linear regression). The least square lines are shown. UHDRS-mMS, Unified Huntington's Disease Rating Scale – modified Motor Score; error bars, standard error of mean.

groups and in the combined Allo–Ego subtest it resulted in complete abolishment of the initially observed difference.

4. Discussion

This is the first study testing allocentric and egocentric navigation with a real-space navigation task in human HD. We have shown that spatial navigation skills are well preserved in patients with mild motor impairment (i.e. within the early stages of HD), but deteriorate progressively in the later course of the disease. This decline develops in the egocentric and the allocentric navigation frameworks in parallel.

A number of studies have addressed the visuospatial functions in HD but most of them have not discussed the impairment of the allocentric and egocentric navigation frameworks specifically [2,5,6,37–40]. While several works dealing with the navigation frameworks have indicated that in patients with HD the egocentric navigation is predominantly impaired with a relative sparing of the allocentric navigation [3,4,17], other studies have found deficits in both allocentric and egocentric frameworks [25]. However, most studies used only two-dimensional tasks, which are suboptimal for the assessment of the spatial navigation

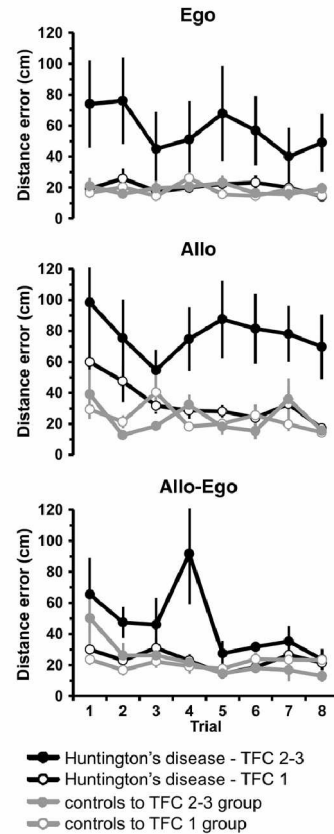


Fig. 4. Distance error in the eight trials of the spatial navigation subtests in the patients with Huntington's disease stratified according to the Total Functional Capacity. The error was significantly higher in the patients with moderate impairment (TFC stages II and III) compared to those with mild impairment (TFC stage I) and healthy controls. TFC, Total Functional Capacity; error bars, standard error of mean.

(especially its egocentric component requires information about the head and body position and movement, unavailable in the two-dimensional tasks). It is likely that solving two-dimensional tasks requires a wider range of skills (e.g. image interpretation) than real navigation through the environment [41]. In contrast, the BVA used in this study allows to test spatial navigation more selectively, not requiring abstract visualization and with the capacity to clearly differentiate between the allocentric and the egocentric navigation [42].

As there is evidence that the disease severity and progression correlate best with the negative motor signs evaluated by UHDRS-mMS [34,43], we used the UHDRS-mMS score to assess the dependence of the spatial navigation impairment on the disease severity. With respect to the previous studies, which have reported early changes in the striatum with relative sparing of the hippocampus in the early stage of HD [20], we hypothesized that the egocentric navigation is affected early in HD and that its impairment is more marked than that of the allocentric navigation. However, our findings did not confirm these presumptions. We have shown that the performance in all subtests decreases significantly with

the increasing motor impairment in HD, but only becomes evident in the later stages of the disease. This is confirmed by our observation that the patients with mild functional impairment (TFC stage I) do not show abnormalities in either of the spatial navigation frameworks, while the patients with moderate functional impairment (TFC stages II and III) show parallel deterioration in both the allocentric and the egocentric navigation.

Our results suggest that the degeneration of the striatum does not affect the egocentric navigation selectively. It is therefore possible that the altered striatal medium-sized spiny neurons are not involved in the spatial navigation circuits of the striatum. Alternatively, the striatum itself may not be crucial for spatial navigation, which could then be more related to other regions, such as the posterior parietal cortex, as was suggested elsewhere [8,9,12,13]. Another possible explanation could involve compensation for the impaired striatal function by the hippocampus, as functional interactions between hippocampus and the striatum are known [44]. These interactions might be preserved in the patients with the mild impairment but may become apparent with more widespread brain atrophy that is apparent in the later stages of HD [20,45]. This could also explain the parallel deterioration in both the allocentric and the egocentric spatial navigation. Finally, it could be speculated that the striatum is involved in both the egocentric and the allocentric navigation; however, its functional reserve exceeds the level of degeneration that occurs in the initial stages of the HD.

The ability to improve the performance in the navigation task with the number of trials was presumably attributed to learning. The difference in the rate of improvement between HD patients, whose performance improved markedly in all subtests, and the healthy controls, whose improvement was only marginal, could be explained by the fact that the HD patients initially scored less accurately but retained the ability to learn. In addition, we have shown that the executive functions deteriorate with the increasing functional and motor impairment, which is in agreement with previous reports [1,46,47].

The most important drawback of the current study is the low number of patients. However, the chosen sample was large enough to prove a statistically significant association between the severity of HD and the deficit of spatial navigation. The relatively large spread of error in the HD group could be attributed to the wide functional range of the patients included (i.e. TFC stages I through III). However, this has been compensated for by the statistical model, in which the UHDRS-mMS has been used as a linear covariate.

In summary, our results suggest that spatial navigation deficit is not an early clinical marker of HD and therefore its development is probably not associated with the early degeneration of the striatum. This is in contrast to the findings in Alzheimer's disease, where early disturbances of the allocentric spatial memory, attributed to the degeneration of hippocampus, can help to identify subjects in the prodromal stage of the disease [26,28–31]. In moderately advanced HD, the simultaneous impairment of allocentric and egocentric spatial navigation reflects rather more generalized neurodegenerative process that extends well beyond the isolated atrophy of the striatum.

Conflict of interest

The authors declare that they have no financial or other conflict of interests.

Acknowledgments

This work was supported by the Czech Ministry of Education, research program MSM 0021620849, Grant Agency of the Czech Republic Grants 309/09/1053 and 309/09/0286, European Regional Development Fund – Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123), Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic Grants 1M0517 and LC554, and research project AV0250110509.

References

- [1] Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, Barker RA, Hodges JR, Ane MN, et al. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology* 2003;61:1702–6.
- [2] Lange KW, Sahakian BJ, Quinn NP, Marsden CD, Robbins TW. Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:598–606.
- [3] Brouwers P, Cox C, Martin A, Chase T, Fedio P. Differential perceptual-spatial impairment in Huntington's and Alzheimer's dementias. *Arch Neurol* 1984;41:1073–6.
- [4] Bysma FW, Brandt J, Strauss ME. Personal and extrapersonal orientation in Huntington's disease patients and those at risk. *Cortex* 1992;28:113–22.
- [5] Lawrence AD, Watkins LH, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW. Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 2000;123(Pt 7):1349–64.
- [6] Brandt J, Shpritz B, Munro CA, Marsh L, Rosenblatt A. Differential impairment of spatial location memory in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1516–9.
- [7] Tolman EC. Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev* 1948;55:189–208.
- [8] Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 2002;35:625–41.
- [9] Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O'Keefe J. Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 1998;280:921–4.
- [10] O'Keefe J, Nadel Lja. *The hippocampus as a cognitive map*/John O'Keefe and Lynn Nadel. Oxford : New York: Clarendon Press; Oxford University Press; 1978.
- [11] O'Keefe J, Burgess N, Donnett JG, Jeffery KJ, Maguire EA. Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1998;353:1333–40.
- [12] Karnath HO. Spatial orientation and the representation of space with parietal lobe lesions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352:1411–9.
- [13] Galati G, Pelle G, Berthoz A, Committeri G. Multiple reference frames used by the human brain for spatial perception and memory. *Exp Brain Res* 2010;206:109–20.
- [14] Wiener SI. Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. *J Neurosci* 1993;13:3802–17.
- [15] Devan BD, Goad EH, Petri HL. Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze. *Neurobiol Learn Mem* 1996;66:305–23.
- [16] Potegal M. The caudate nucleus egocentric localization system. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1972;32:479–94.
- [17] Potegal M. A note on spatial-motor deficits in patients with Huntington's disease: a test of a hypothesis. *Neuropsychologia* 1971;9:233–5.
- [18] Potegal M. Role of the caudate nucleus in spatial orientation of rats. *J Comp Physiol Psychol* 1969;69:756–64.
- [19] Cook D, Kesner RP. Caudate nucleus and memory for egocentric localization. *Behav Neural Biol* 1988;49:332–43.
- [20] Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson Jr EP. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:559–77.
- [21] Graveland GA, Williams RS, DiFiglia M. Evidence for degenerative and regenerative changes in neostriatal spiny neurons in Huntington's disease. *Science* 1985;227:770–3.
- [22] Dom R, Malfroid M, Baro F. Neuropathology of Huntington's chorea. Studies of the ventrobasal complex of the thalamus. *Neurology* 1976;26:64–8.
- [23] Bonelli RM, Cummings JL. Frontal-subcortical dementias. *Neurologist* 2008;14:100–7.
- [24] Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:369–84.
- [25] Davis JD, Filoteo JV, Kesner RP, Roberts JW. Recognition memory for hand positions and spatial locations in patients with Huntington's disease: differential visuospatial memory impairment? *Cortex* 2003;39:239–53.
- [26] Kalova E, Vlcek K, Jarolimova E, Bures J. Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behav Brain Res* 2005;159:175–86.
- [27] Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;297:681–3.
- [28] Laczó J, Andel R, Vyhnaček M, Vlcek K, Magerova H, Varjassyova A, et al. Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2010;7:148–52.
- [29] Laczó J, Vlcek K, Vyhnaček M, Vajnerova O, Ort M, Holmerova I, et al. Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res* 2009;202:252–9.
- [30] Hort J, Laczó J, Vyhnaček M, Bojar M, Bures J, Vlcek K. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:4042–7.
- [31] Laczó J, Hort J, Vlcek K, Vyhnaček M, Bojar M, Vajnerova O, et al. Spatial memory impairment in Alzheimer's disease is detectable even in patients with Mild cognitive disorder. *Cesk Slov Neurol N* 2006;431–7.
- [32] Shoulson I, Fahn S. Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology* 1979;29:1–3.
- [33] Beglinger LJ, O'Rourke JJ, Wang C, Langbehn DR, Duff K, Paulsen JS. Earliest functional declines in Huntington disease. *Psychiatry Res* 2010;178:414–8.
- [34] Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology* 2003;61:1085–92.

- [35] Medina KL, Hanson KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF. Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:807–20.
- [36] Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990;61:1697–713.
- [37] Mohr E, Brouwers P, Claus JJ, Mann UM, Fedio P, Chase TN. Visuospatial cognition in Huntington's disease. *Mov Disord* 1991;6:127–32.
- [38] Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW. Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 1996;119 (Pt 5):1633–45.
- [39] Butters N, Wolfe J, Granholm E, Martone M. An assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. *Cortex* 1986;22:11–32.
- [40] Caine ED, Bamford KA, Schiffer RB, Shoulson I, Levy S. A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986;43:249–54.
- [41] Wood Michael, DGP, Calder Colin, Miller David. The comparative effects of 2D and 3D representations on human wayfinding 2005; 2005.
- [42] Stepankova K, Pastalkova E, Kalova E, Kalina M, Bures J. A battery of tests for quantitative examination of idiothetic and allothetic place navigation modes in humans. *Behav Brain Res* 2003;147:95–105.
- [43] Rosenblatt A, Abbott MH, Gourley LM, Troncoso JC, Margolis RL, Brandt J, et al. Predictors of neuropathological severity in 100 patients with Huntington's disease. *Ann Neurol* 2003;54:488–93.
- [44] Voermans NC, Petersson KM, Daudey L, Weber B, Van Spaendonck KP, Kremer HP, et al. Interaction between the human hippocampus and the caudate nucleus during route recognition. *Neuron* 2004;43:427–35.
- [45] Rosas HD, Koroshetz WJ, Chen YI, Skeuse C, Vangel M, Cudkovicz ME, et al. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology* 2003;60:1615–20.
- [46] Hamilton JM, Salmon DP, Corey-Bloom J, Gamst A, Paulsen JS, Jerkins S, et al. Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:120–2.
- [47] Klempir J, Klempirova O, Stochl J, Spackova N, Roth J. The relationship between impairment of voluntary movements and cognitive impairment in Huntington's disease. *J Neurol* 2009;256:1629–33.

9.2. Validita Montrealského kognitivního testu v detekci kognitivní dysfunkce u pacientů s Huntingtonovou nemocí

APPLIED NEUROPSYCHOLOGY: ADULT, 0: 1–8, 2012
Copyright © Taylor & Francis Group, LLC
ISSN: 0908-4282 print/1532-4826 online
DOI: 10.1080/09084282.2012.670158

 Psychology Press
Taylor & Francis Group

Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease

Ondrej Bezdicek and Veronika Majerova

*Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience,
First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague,
Charles University in Prague, Prague, Czech Republic*

Marek Novak

*Department of Biomedical Statistics, Institute of Biophysics and Informatics,
Charles University in Prague, Prague, Czech Republic*

Tomas Nikolai, Evzen Ruzicka, and Jan Roth

*Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience,
First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague,
Charles University in Prague, Prague, Czech Republic*

The purpose of this study was to assess the convergent and discriminative validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening tool for cognitive dysfunction in Huntington's disease (HD). Twenty HD patients with cognitive deficit and 23 normal controls (NC) without cognitive deficit were matched for age, sex, and education. The mean MoCA score was 20.5 ($SD = 5.5$) in HD and 27.5 ($SD = 2.2$) in NC. The MoCA correlated in both samples with the brief cognitive battery composite score ($r = .81$, $p < .001$). With the screening and diagnostic cutoff scores determined at < 26 points, the MoCA showed a sensitivity of 94% and a specificity of 84% in the detection of cognitive dysfunction in HD. The area under the receiver-operating characteristics curve (95% confidence interval) for the MoCA was 0.90 (0.809–0.997), $p < .001$. Our results show that the MoCA is a suitable tool for assessing cognitive dysfunction in patients with HD.

Key words: dementia, Huntington's disease, Montreal Cognitive Assessment

Huntington's disease (HD) is a progressive, neurodegenerative disorder that typically manifests in the fourth or fifth decade of life and has an overall frequency of approximately four to five per million (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). A trinucleotide (CAG) expansion in the

Huntington gene mapped to the short arm of chromosome 4 is responsible for the disease and is inherited in an autosomal-dominant manner. The clinical presentation of HD is dependent upon the degeneration of several brain structures, primarily the basal ganglia and frontostriatal loops (Vonsattel et al., 1985) and is characterized by progressive motor impairment (dyskinesias and abnormalities of voluntary movement), behavioral disturbances, and cognitive decline.

The early detection of cognitive deficit and precise monitoring of cognitive status during all stages of the

Address correspondence to Ondrej Bezdicek, Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Charles University in Prague, Kateřinská 30, 128 21 Praha 2, Czech Republic. E-mail: ondrejb@yahoo.com

disease are needed in the management of HD patients. Cognitive decline is an essential component of HD and may even precede the onset of characteristic motor impairment in presymptomatic carriers of the HD gene mutation (Duff et al., 2010). Such decline is manifested by disorders of attention, executive functions, and different components of memory (Ho et al., 2003; Lemiere, Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Vandenbussche, & Dom, 2004; Verny et al., 2007). It is usually associated with psychomotor slowing and behavioral disturbances such as irritability, apathy, obsessive-compulsive symptoms, depression, and anxiety (Craufurd, Thompson, & Snowden, 2001; Duff et al., 2007; Julien et al., 2007). However, a short, sensitive, and reliable cognitive scale that is able to primarily detect executive dysfunction and other cognitive deficits in HD is currently lacking.

The Mini-Mental State Examination (MMSE) is a widely used screening instrument (Folstein, Susan, & McHugh, 2000) for the detection of dementia and has been included in a number of studies examining cognitive deficits in HD (Lange, Sahakian, Quinn, Marsden, & Robbins, 1995; Lemiere, Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Vandenbussche, & Dom, 2002; Rodrigues et al., 2009; Ward et al., 2006). The MMSE can differentiate between different types of dementia (HD vs. Alzheimer's disease; Brandt, Folstein, & Folstein, 1988). However, there is considerable evidence that it lacks adequate sensitivity in the detection of cognitive dysfunction in HD in comparison with normal cognitive functioning (Rothlind & Brandt, 1993) and mild cognitive impairment (MCI), especially of executive dysfunction in other neurodegenerative diseases (Bezdiček et al., 2010; Hoops et al., 2009; Nasreddine et al., 2005; Nazem et al., 2009; Tombaugh & McIntyre, 1992; Wind et al., 1997).

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is a brief screening instrument that has been constructed to address some of the limitations of the MMSE, and has been found to have higher sensitivity and specificity in the detection of dementia and MCI (Gagnon, Postuma, Joncas, & Desjardinsatreille, 2010; Nasreddine et al., 2005). The structure of the MoCA covers eight cognitive domains: visuospatial/executive, naming, memory, attention, language, abstraction, delayed recall, and orientation. Thus, it covers a broader range of cognitive domains than does the MMSE, including executive functions and more challenging subtests of language abilities, visuospatial processing, and delayed recall. It takes approximately 10 minutes to administer to healthy subjects (Bezdiček et al., 2010) and may be used in clinical settings.

The MoCA has been studied as a measure of cognitive performance in the HD population in relation to the MMSE (Mickes et al., 2010; Videnovic et al., 2010). These studies support the hypothesis that the MoCA has

higher sensitivity without diminishing specificity in many domains relative to the MMSE; however, the psychometric properties and measurement validity of the MoCA in HD, in comparison with a brief cognitive battery, have not been analyzed. The purpose of this study was therefore to assess the concurrent, convergent, and discriminative validity (Nunnally & Bernstein, 1994) of the MoCA as a screening tool for cognitive dysfunction in HD, comparing the MoCA to standardized tests contained in a brief cognitive battery.

METHOD

Participants

Twenty participants (12 male, 8 female) with mild-to-moderate, genetically verified HD with cognitive deficit were recruited from the Czech population at the Movement Disorders Center, General University Hospital, Charles University in Prague (Table 1). Each of the HD subjects performed more than -1.5 standard deviations below normative values for their age in two or more tests included in the brief cognitive battery (except for the MoCA). All HD subjects considered for the study were examined by a senior neurologist (J.R.), and those with severe language or motor deficits that interfere with the administration of tests were excluded, while mild-to-moderate stages of HD according to Total Function Capacity (TFC) values (I–III) and the modified Motor Score derived from the Unified Huntington's

TABLE 1
Mean Characteristics of HD and NC Groups

	HD		NC	
	Mean \pm SD	Range	Mean \pm SD	Range
Age (Y)	49.6 \pm 13.3	22–71	50.3 \pm 13.9	21–69
Education (Y)	13.5 \pm 2.6	11–18	13.4 \pm 2.4	11–17
MoCA	20.5 \pm 5.5	10–28	27.5 \pm 2.2	24–30
MADRS	8.4 \pm 6.3	0–23	3.4 \pm 4.4	0–14
HARS	5.8 \pm 3.7	1–16	3.8 \pm 4.1	0–15
UHDRS-FIS	86.0 \pm 15.3	65–100		
UHDRS TFC	9.7 \pm 2.8	5–13		
UHDRS motor score	25.1 \pm 9.5	12–50		
CAG repeats	42.7 \pm 6.9	40–70		
		(mutant allele)		
	18.3 \pm 3.6	13–28		
		(normal allele)		

Note. The possible range of the TFC is 1–13, and that of the UHDRS total motor scores is 0–124.

Y = years; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale; UHDRS = Unified Huntington's Disease Rating Scale; UHDRS-FIS = Functional Independence Scale (possible range = 0–100); TFC = Total Functional Capacity.

Disease Rating Scale (UHDRS) motor assessment were included (for more detailed information, see Table 1). All participants were being treated with antipsychotics (tiapride, risperidone) at the time of examination, mainly for dyskinesia syndrome.

Twenty-three healthy volunteer subjects (12 males, 11 females) were recruited to serve as a normal control (NC) group, and they were homogenous with the patient group in respect to age, gender, and education. Inclusion criteria for controls were the absence of any past or present neurological, psychiatric, or metabolic disorders that are known to compromise cognition, or the use of any drugs compromising cognition. None of the NC participants performed more than 1.5 standard deviation below normative values for their age in the tests included in the cognitive battery (except for the MoCA), nor did they perform above cutoff scores for levels of depression and anxiety (in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS] and the Hamilton Anxiety Rating Scale [HARS], Table 1). The demographic and other characteristics of patients and controls are summarized in Table 1. The institutional ethics committee and review board approved the study, and all subjects provided informed, written consent.

Procedure

Neuropsychological assessment. Neuropsychological function was assessed by the following tests and scales (all measures were used in a validated Czech translation): Global efficiency: MoCA (Bezdíček et al., 2010; Nasreddine et al., 2005); Memory: Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT; Grober, Lipton, Hall, & Crystal, 2000), Rey Complex Figure Test (RCFT) Immediate Recall (Košč & Novák, 1997; Meyers & Meyers, 1995); executive functions, set maintenance: Stroop Test (Daniel, 1983; Golden & Freshwater, 2002); set activation: Controlled Oral Word Association Test (COWAT: N, K, P; Preiss, Rodriguez, Kawaciuková, & Laing, 2007; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006); psychomotor speed: Symbol-Digit Modalities Test (SDMT; Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005; Smith, 2002), Stroop Test (Color Naming and Word Reading); and visuoconstructive functions: RCFT Copy. The selection of tests and scales was made on the basis of clinical experience (SDMT, COWAT, Stroop Test, FCSRT) and proven discrimination potentials for cognitive impairment in HD in other studies (Gómez-Ansón et al., 2007; Lemiere et al., 2002; Mahant, McCusker, Byth, Graham, & Huntington Study Group, 2003; Paulsen et al., 2006; Peavy et al., 2010; Peinemann et al., 2005; Robins Wahlin, Lundin, & Dear, 2007; Rodrigues et al., 2009; Snowden, Craufurd, Thompson, & Neary, 2002;

Starkstein et al., 1988; Ward et al., 2006). The tests that were chosen reflect the basic neuropsychological functional domains to give a more comprehensive overview of cognitive functioning than in previous studies on the MoCA in HD (Mickes et al., 2010; Videnovic et al., 2010). Interrater reliability evaluated by independent raters (T.N., O.B.) and based on the Spearman rank correlation was used to support the reliability of the data from RCFT: RCFT Copy ($n = 43$, $r = .98$, $p < .001$) and RCFT Immediate Recall ($n = 43$, $r = .99$, $p < .001$).

Functional status measures, motor scores, mood, and anxiety. All patients were examined by an experienced clinician (J.R., V.M.) using subscales of the UHDRS (Table 1), including the UHDRS Motor Score, UHDRS Functional Assessment Score (UHDRS-FAS), UHDRS Functional Independence Scale (UHDRS-FIS), and UHDRS-TFC. The UHDRS-FAS, TFC, and FIS both provide measures of independence in instrumental and basic activities of daily living (Huntington Study Group, 1996; Klempl, Klemplířová, Špačková, Židovská, & Roth, 2006). Additionally, we assessed depression using the MADRS and anxiety by the 14-item HARS (Guy, 1976; Hamilton, 1959; Montgomery & Asberg, 1979) to control for levels of depression and anxiety, respectively.

Statistical analyses. In both groups (HD, NC), the Kolmogorov-Smirnov test suggested a violation of the assumption of normality; hence, intergroup comparisons and comparisons between the MoCA and the brief cognitive battery scores were performed using nonparametric statistics based on the Mann-Whitney U Test. For intergroup comparisons of the MoCA subtests, the Bonferroni correction for multiple comparisons was used to maintain at least a 0.05 Type I error level. The Pearson chi-square (χ^2) test was used for dichotomous variables. After exploring the normality of all measures in our data set, the Pearson product-moment correlation was used for continuous and normally distributed data, and the Spearman rank correlation was used in the case of ranked or non-normally distributed data. Composite scores were computed by averaging the z-scores for all measures in the brief cognitive battery and the MoCA based on previous analyses (Gill, Freshman, Blender, & Ravina, 2008). Rating scales of depressed mood (MADRS), anxiety (HARS), and cognitive battery did not correlate significantly in the HD sample; therefore, they were not included as covariates in the statistical analysis.

The receiver-operating characteristics curve (area under the curve [AUC], 95% confidence interval [CI]) was analyzed to assess the MoCA's sensitivity and specificity in detecting cognitive dysfunction in HD and NC

versus absence of cognitive disorder (as indicated by the brief cognitive battery), as this is often the primary comparison when assessing the validity of cognitive screening instruments (Mitchell, 2009). The AUC, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and percent correctly diagnosed were calculated for the MoCA. The optimal screening cutoff point was defined as the lowest value that achieved >80% sensitivity and NPV; the optimal diagnostic cutoff point was defined as the highest value that achieved >80% specificity and PPV. The reliability of the MoCA was estimated by Cronbach's alpha coefficient. All statistical procedures were performed with the Statistical Package for the Social Sciences, version 17.0, for Windows. All correlations reported further are significant at the $p < .05$ alpha level.

RESULTS

The Mann-Whitney U Test revealed significant differences in the global cognitive performance based on the MoCA total score between NC (median = 28, $n = 23$)

and HD (median = 22.5, $n = 20$), $U = 42.5$, $z = -4.6$, $p < .001$. For significant differences between MoCA subscales in NC and HD, see Table 2.

Psychometric Properties of the MoCA in HD and NC

Cronbach's alpha between the seven MoCA subtests for 20 HD patients was .82 and was .56 for 23 controls, suggesting adequate internal consistency in the sample. The concurrent validity of the MoCA total score and the composite score of the brief cognitive battery was $r = .81$ ($p < .001$) using the Spearman rank correlation coefficient. We compared the MoCA with other well-established measures of cognitive functioning and found modest-to-strong correlations that were statistically significant (only the highest values for each measure follow; for details, see Table 3): Visuospatial/Executive and RCFT Immediate Recall ($r = .64$); Naming and RCFT Immediate Recall ($r = .30$); Attention and Free Recall from the FCSRT ($r = .63$); Language and COWAT ($r = .81$); Abstraction and the COWAT ($r = .62$); Delayed Recall and SDMT ($r = .72$); Orientation and SDMT ($r = .47$).

TABLE 2
MoCA Subtest Performance in HD and NC Groups

MoCA Subtest	Max.-Min.	HD ($n = 20$) Mean \pm SD	NC ($n = 23$) Mean \pm SD	Z Score ^a	p-Value
Visuospatial/Executive	0-5	3.6 \pm 1.6	4.9 \pm 0.3	-3.5	< .001 [†]
Naming	0-3	2.9 \pm 0.3	3.0 \pm 0.0	-1.5	.125
Attention	0-6	4.2 \pm 1.8	5.5 \pm 0.7	-2.6	.010
Language	0-3	1.6 \pm 0.8	2.8 \pm 0.4	-4.6	< .001 [†]
Abstraction	0-2	1.5 \pm 0.5	1.9 \pm 0.3	-3.3	< .001 [†]
Delayed Recall	0-5	1.5 \pm 1.4	3.5 \pm 1.2	-4.1	< .001 [†]
Orientation	0-6	5.5 \pm 0.8	5.9 \pm 0.3	-2.4	.014

^aMann-Whitney U Test.

[†]Significant after Bonferroni correction for multiple comparisons.

TABLE 3
Spearman Rank Correlation Coefficients Among MoCA Subtests and Cognitive Tests in the Neuropsychological Battery

MoCA Subtests	FCSRTf	FCSRTc	FCSRTi	RCFT-C	RCFT-I	Stroop-C	Stroop-R	Stroop-I	COWAT	SDMT	GNS
Visuospatial/Executive	.57 [†]	.49 [†]	-.57 [†]	.54 [†]	.64 [†]	.53 [†]	.61 [†]	.57 [†]	.58 [†]	.62 [†]	.39 [‡]
Naming	.23	.27	.08	.23	.30 [†]	.25	.21	.25	.20	.23	.09
Attention	.63 [†]	-.61 [†]	.39 [†]	.55 [†]	.39 [†]	.49 [†]	.55 [†]	.52 [†]	.55 [†]	.59 [†]	.44 [†]
Language	.69 [†]	-.66 [†]	.43 [†]	.70 [†]	.56	.71 [†]	.77 [†]	.64 [†]	.81 [†]	.73 [†]	.36 [†]
Abstraction	.58 [†]	-.53 [†]	.48 [†]	.47 [†]	.37 [†]	.57 [†]	.55 [†]	.56 [†]	.62 [†]	.57 [†]	.33 [†]
Delay	.62 [†]	-.59 [†]	.35 [†]	.53 [†]	.45	.65 [†]	.60 [†]	.63 [†]	.71 [†]	.72 [†]	.31 [†]
Orientation	.45 [†]	-.46 [†]	.24	.42 [†]	.23	.42 [†]	.42 [†]	.40 [†]	.42 [†]	.47 [†]	.28

FCSRTf = Free and Cued Selective Reminding Test, Free Recall; FCSRTc = Free and Cued Recall Test, Cued Recall; FCSRTi = Free and Cued Recall Test, Total Score; RCFT-C = Rey Complex Figure Test Copy trial; RCFT-I = Rey Complex Figure Test Immediate Recall trial (3-minute delay); Stroop-C = Stroop Test, Color Naming; Stroop R = Stroop Test, Word Reading; Stroop I = Stroop Test, Interference; COWAT = Controlled ntrrolled Oral Word Association Test, Letter Fluency (N, K, P); SDMT = Symbol-Digit Modalities Test; GNS = Global Neuropsychology Score based on brief cognitive battery (averaged sum of z-scores from the brief cognitive battery: FCSRT, RCFT, Stroop, COWAT, SDMT).

[†] $p < .001$.

[‡] $p < .05$.

TABLE 4
Discriminative Validity of the MoCA in the Diagnosis of Cognitive Dysfunction

MoCA Cutoff	16/17	17/18	18/19	19/20	20/21	21/22	22/23	23/24	24/25	25/26 ^{††}	26/27	27/28	28/29	29/30
Sensitivity	28	28	39	39	39	44	50	61	78	94	94	94	100	100
Specificity	100	100	96	96	96	92	88	88	88	84	80	68	28	8
PPV	100	100	88	88	88	80	75	79	82	81	77	68	50	44
NPV	66	66	69	69	69	70	71	76	85	95	94	100	100	100
% Correctly diagnosed	70	70	72	72	72	72	72	77	84	88	86	79	58	47

Note. $n = 43$; AUC (95% CI) = .903 (0.809–0.997); $p < .001$. PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; AUC = area under curve; CI = confidence interval.

[†]Point of maximal combined sensitivity and specificity.

^{††}Optimal screening cutoff point.

[‡]Optimal diagnostic cutoff point.

Table 3 presents differences in the MoCA subdomain scores between patients and controls. The data show that HD patients scored significantly worse compared with NC on six of seven MoCA subtests, specifically the Visuospatial/Executive, Attention, Language, Abstraction, Delayed Recall, and Orientation subtests. HD patients were comparable to controls in Naming only.

Detection of Cognitive Dysfunction

The MoCA's discriminative validity was examined in comparison with the brief cognitive battery (Table 4). The AUC (95% CI) for the MoCA was .90 (0.809–0.997), $p < .001$ (Figure 1). The optimal cutoff point was 25/26 (sensitivity = 0.94, specificity = 0.84,

PPV = 0.81, NPV = 0.95) for all three measures: (i) point of maximum combined sensitivity and specificity, (ii) optimal screening cutoff, and (iii) optimal diagnostic cutoff.

Functional Status Measures, Motor Scores, Mood, and Anxiety

The mean values in HD were higher than in the control group (see Table 1) but did not correlate significantly with cognitive battery or the MoCA. Additionally, in correlating the functional ratings with neuropsychological variables, we found a series of strong correlations between the MoCA total score/cognitive battery and functional independence measures (see Table 5). Some neuropsychological variables (MoCA, RCFT, SDMT, COWAT, Stroop Color-Naming, Word Reading) were significantly correlated with the UHDRS-FAS and FIS rating; however, the Stroop Interference and FCSRT were not. The strongest relationship was between the Stroop Color-Naming task and the UHDRS-FAS ($r = .92$; $p < .01$) and FIS ratings ($r = .88$; $p < .01$).

DISCUSSION

Our results show that the MoCA is a suitable tool for assessing cognitive dysfunction in patients with HD. In comparison with the brief cognitive battery, the MoCA demonstrated robust psychometric properties: good concurrent validity, high sensitivity and specificity validity in the detection of cognitive dysfunction in HD and NC, and adequate internal consistency. The optimal screening and diagnostic cutoffs, which were interestingly concordant with the original study on the MoCA in another cultural group (Nasreddine et al., 2005), were identical at <26 points of the MoCA total score with high PPVs and NPVs. Analysis also revealed a number of modest-to-strong correlations between MoCA subtests and brief cognitive battery measures (Table 2). However, some of these correlations lack specificity (e.g., the MoCA Visuospatial/

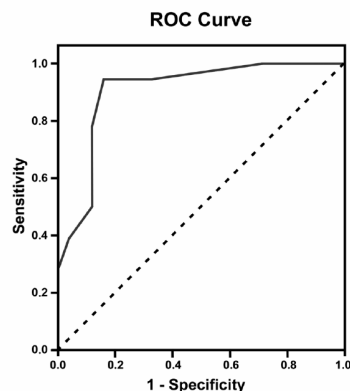


FIGURE 1 Receiver-operating characteristic discloses diagnostic accuracy of the MoCA (based on the MoCA total score and Global Neuropsychology Score) in assessing cognitive dysfunction in NC and HD patients together (AUC = .903; $p < .001$). Diagonal segments are produced by ties. y-axis = sensitivity; x-axis = 1 - specificity.

TABLE 5
Spearman Rank Correlation Among MoCA Subtests, Cognitive Tests in the Neuropsychological Battery, Motor and Functional UHDRS, and Functional and Cognitive Assessment Scales

	Disease (yrs)	Number of Triplets	UHDRS Functional Status Measures					UHDRS Total Motor Score
			UHDRS-FAS	UHDRS-FIS	FIS Rating	TFC	TFC Staging	
1) MoCA total	-0.47 [†]	-0.22	0.51 [†]	0.71 [†]	0.75 [†]	0.67 [†]	-0.78 [†]	-0.41
2) RCFT-C	-0.52 [†]	-0.43	0.60 [†]	0.64 [†]	0.72 [†]	0.67 [†]	-0.73 [†]	-0.56 [†]
3) RCFT-I	-0.62 [†]	-0.22	0.43	0.38	0.45 [†]	0.43	-0.41	-0.28
4) SDMT	-0.55 [†]	-0.36	0.70 [†]	0.67 [†]	0.68 [†]	0.65 [†]	-0.64 [†]	-0.66 [†]
5) Stroop-C	-0.48 [†]	-0.09	0.92 [†]	0.87 [†]	0.88 [†]	0.86 [†]	-0.78 [†]	-0.74 [†]
6) Stroop-R	-0.74 [†]	-0.12	0.74 [†]	0.74 [†]	0.75 [†]	0.77 [†]	-0.72 [†]	-0.73 [†]
7) Stroop-I	-0.73 [†]	0.02	0.30	0.37	0.29	0.37	-0.37	-0.29
8) COWAT (N, K, P)	-0.27	0.01	0.68 [†]	0.71 [†]	0.72 [†]	0.70 [†]	-0.64 [†]	-0.74 [†]
9) FCSRT	-0.27	-0.17	0.26	0.34	0.31	0.29	-0.41	-0.19

MoCA total = sum of all MoCA subtests, range 0–30; RCFT-C = Rey Complex Figure Test Copy trial; RCFT-I = RCFT Immediate Recall trial (3-minute delay); SDMT = Symbol-Digit Modalities Test; Stroop-C = Stroop Test, Color Naming; Stroop-R = Stroop Test, Word Reading; Stroop-I = Stroop Test, Interference; COWAT = Controlled Oral Word Association Test, Letter Fluency (N, K, P); FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test, Total Score; UHDRS = Unified Huntington's Disease Rating Scale; UHDRS-FAS = Functional Assessment Scale (a rating based on 25 questions [yes/no] that query the ability to perform daily activities independently); UHDRS-FIS = Functional Independence Scale (an assigned rating from 0 to 100 points based on 25 questions [yes/no] that query the ability to perform daily activities independently); FIS rating = subjects were classified as functionally impaired if they obtained an FIS rating of 80 or lower; TFC = UHDRS Total Functional Capacity (range = 0–13, based on five questions concerning occupation, finances, household chores, activities of daily living, and care level).

[†] $p < .05$.

Executive subtest correlated significantly with all tasks. We posit that this is caused by summing single tasks comprised in this subscale (Mini Trails B, Cube, Clock) that are independently very sensitive, but taken together, are holistic in nature with respect to the mental processes they are testing. Item analyses on a large sample have clarified this in detail (Damian et al., 2011).

The present study also shows a specific pattern of cognitive impairment that is consistent with previous research on cognitive deficits in HD (Peavy et al., 2010; Rodrigues et al., 2009; Zakzanis, 1998). These patients scored significantly worse than NC on six of seven MoCA subtests, specifically the Visuospatial/Executive, Attention, Language, Abstraction, Delayed Recall and Orientation subtests (Table 3). In addition, the MoCA total score (Table 5) did not significantly correlate with medication status or the UHDRS total motor score, but did correlate with functional status measures (UHDRS-FAS, UHDRS-FIS and FIS rating, TFC and TFC staging) that have recently been acknowledged as core features in the diagnosis of dementia in HD (Peavy et al.). These correlations were nevertheless lower than the correlations between the Stroop Test (Color Naming and Word Reading, but not Interference) and functional status measures. The strong correlations between functional status measures and cognitive measures in HD are consistent with findings that cognitive measures account for a significant amount of the variability in functional independence (Peavy et al.). Again, the correlation was stronger for the Stroop Color-Naming and UHDRS-FAS and FIS rating than for the MoCA.

There are several important limitations to this study. First, although the study sample was relatively small, the results were significant even with the use of rather conservative statistical thresholds. It must be kept in mind, however, that sensitivity and specificity may vary depending on the age/education structure of the sample. Second, we used only a brief cognitive battery, and its incremental validity in relation to MoCA subscales is limited. The tasks were chosen to match the MoCA subscales and to correspond to the cognitive resources of HD patients considering the trade-off between mental fatigue and validity of a lengthy neuropsychological battery. Third, the tests we selected have never been validated as a group in determining cognitive dysfunction in HD (e.g., Gómez-Ansón et al., 2007; Lemiere et al., 2002; Mahant et al., 2003; Paulsen et al., 2006; Peavy et al., 2010; Peinemann et al., 2005; Robins Wahlin et al., 2007; Rodrigues et al., 2009; Snowden et al., 2002; Starkstein et al., 1988; Ward et al., 2006). Instead, previous studies focused on specific cognitive domains (e.g., attention and executive functions; Ho et al., 2003) or compared different screening tools (e.g., MoCA vs. MMSE; Gill et al., 2008; Hoops et al., 2009; Kasten, Bruggemann, Schmidt, & Klein, 2010; Mickes et al., 2010; Nazem et al., 2009; Videnovic et al., 2010; Zadikoff et al., 2008). Fourth, relatively low correlations between the MoCA Naming subtest and the brief cognitive battery measures (Table 2) are clearly an expression of the "ceiling effect" (the mean value in MoCA Naming was 2.9 out of 3 points), which is consistent with other validity studies on the MoCA (Damian et al.,

2011). Fifth, one needs to be able to detect mild cognitive problems in the early stages of HD to have a good cognitive screening tool for HD, but our study group was too heterogeneous to answer this question (range, 22–71 years) and was not composed of any presymptomatic HD subjects. Sixth, we cannot exclude the possible effect of antipsychotics or higher levels of depression and anxiety on cognitive functioning in HD.

Furthermore, even though it would be interesting to compare both the MMSE and MoCA with the brief cognitive battery in HD, the MMSE was not included in the present study so that it would not compromise the validity of the MoCA. In our experience (Bezdiček et al., 2010), there is a high level of interference with the administration of both tests in one session, specifically between the MoCA Delayed Recall and the MMSE Three-Word Recall, as well as between repeated trials of Serial 7s. Finally, the use of correlation analysis is an appropriate measure for exploring the relationship between two methods (brief cognitive battery and MoCA), but not in assessing agreement between these two methods (Bland & Altman, 1986).

In conclusion, our findings suggest that the MoCA is a valid monitoring and screening tool for cognitive dysfunction in patients with HD. In comparison with the brief cognitive battery, it demonstrated high discriminative potential and good psychometric properties. These results are concordant with previous studies on the MoCA in other movement disorders (Hoops et al., 2009; Nazem et al., 2009), and therefore, the MoCA is clinically relevant for the detection of cognitive dysfunction in HD patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

The work was supported by grants from the Czech Ministry of Education: Research Program (grant number MSM0021620849).

The authors are grateful to Aaron Rulseh, M.D., for language revision and to the reviewers for their insightful comments.

REFERENCES

- Bezdiček, O., Balabánová, P., Havránková, P., Štochl, J., Roth, J., & Růžicka, E. (2010). Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci [Comparison of the Czech version of the Montreal Cognitive Assessment Test with the Mini-Mental State Examination in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease]. *Czech and Slovak Neurology and Neurosurgery*, *73*, 150–156.
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, *1*, 307–310.
- Brandt, J., Folstein, S. E., & Folstein, M. F. (1988). Differential cognitive impairment in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Annals of Neurology*, *23*, 555–561.
- Craufurd, D., Thompson, J. C., & Snowden, J. S. (2001). Behavioral changes in Huntington's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *4*, 219–226.
- Damian, A. M., Jacobson, S. A., Hentz, J. G., Belden, C. M., Shill, H. A., Sabbagh, M., ... Adler, C. H. (2011). The Montreal Cognitive Assessment and the Mini-Mental State Examination as screening instruments for cognitive impairment: Item analyses and threshold scores. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *31*, 126–131.
- Daniel, J. (1983). *Stroopov test [The Stroop Test]*. Bratislava, Slovakia: Psychodiagnostické a didaktické testy.
- Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., Stout, J. C., & Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2007). Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: The Predict-HD study. *Biological Psychiatry*, *62*, 1341–1346.
- Duff, K., Paulsen, J., Mills, J., Beglinger, L. J., Moser, D. J., Smith, M. M., ... PREDICT-HD Investigators, and Coordinators of the Huntington Study Group. (2010). Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology*, *75*, 500–507.
- Folstein, M. F., Susan, S. E., & McHugh, P. R. (2000). *Mini-Mental State Examination (MMSE)*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Joncas, S., & Desjardinsatirelle, V. (2010). The Montreal Cognitive Assessment: A screening tool for mild cognitive impairment in REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, *25*, 936–940.
- Gill, D. J., Freshman, A., Blender, J. A., & Ravina, B. (2008). The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*, 1043–1046.
- Golden, C. J., & Freshwater, S. M. (2002). *The Stroop Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses*. Wood Dale, IL: Stoelting.
- Gómez-Ansón, B., Alegret, M., Muñoz, E., Sainz, A., Monte, G. C., & Tolosa, E. (2007). Decreased frontal choline and neuropsychological performance in preclinical Huntington disease. *Neurology*, *68*, 906–910.
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, G. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, *54*, 827–832.
- Guy, W. (1976). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Washington, DC: U.S. Department for Health, Education, and Welfare.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, *32*, 50–55.
- Ho, A. K., Sahakian, B. J., Brown, R. G., Barker, R. A., Hodges, J. R., Ané, M. N., ... NEST-HD Consortium. (2003). Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*, *61*, 1702–1706.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, *73*, 1738–1745.
- Huntington Study Group. (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and consistency. *Movement Disorders*, *11*, 136–142.
- Huntington's Disease Collaborative Research Group. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, *72*, 971–983.
- Julien, C. L., Thompson, J. C., Wild, S., Yardumian, P., Snowden, J. S., Turner, G., & Craufurd, D. (2007). Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*, 939–943.

- Kasten, M., Bruggemann, N., Schmidt, A., & Klein, C. (2010). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *75*, 478.
- Klempf, J., Klempřová, O., Špačková, N., Židovská, J., & Roth, J. (2006). Unified Huntington's disease rating scale: Clinical practice and a critical approach. *Functional Neurology*, *21*, 217–221.
- Košé, M., & Novák, J. (1997). *Rey-Osterriethova komplexní figura [Rey-Osterrieth Complex Figure Test]*. Brno, Czech Republic: Psychodiagnostika.
- Lange, K. W., Sahakian, B. J., Quinn, N. P., Marsden, C. D., & Robbins, T. W. (1995). Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *58*, 598–606.
- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E., & Dom, R. (2002). Longitudinal study evaluating neuropsychological changes in so-called asymptomatic carriers of the Huntington's disease mutation after 1 year. *Acta Neurologica Scandinavica*, *106*, 131–141.
- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E., & Dom, R. (2004). Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation—a longitudinal follow-up study. *Journal of Neurology*, *251*, 935–942.
- Mahant, N., McCusker, E. A., Byth, K., Graham, S., & Huntington Study Group. (2003). Huntington's disease: Clinical correlates of disability and progression. *Neurology*, *61*, 1085–1092.
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *RCFT: Rey Complex Figure Test and recognition trial: Professional manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Mickes, L., Jacobson, M., Peavy, G., Wixted, J. T., Lessig, S., Goldstein, J. L., & Corey-Bloom, J. (2010). A comparison of two brief screening measures of cognitive impairment in Huntington's disease. *Movement Disorders*, *25*, 2229–2233.
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the Mini-Mental State Examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatry Research*, *43*, 411–431.
- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York, NY: Oxford University Press.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale, designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, *134*, 382–389.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*, 695–699.
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Have, T. T., Colcher, A., Horn, S. S., ... Weintraub, D. (2009). Montreal Cognitive Assessment performance in patients with Parkinson's disease with 'normal' global cognition according to Mini-Mental State Examination score. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*, 304–308.
- Nunnally, J. C., & Bernstein, I. H. (1994). *Psychometric theory*. New York, NY: McGraw-Hill.
- Paulsen, J. S., Hayden, M., Stout, J. C., Langbehn, D. R., Aylward, E., Ross, C. A., ... Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2006). Preparing for preventive clinical trials: The Predict-HD study. *Archives of Neurology*, *63*, 883–890.
- Peavy, G. M., Jacobson, M. W., Goldstein, J. L., Hamilton, J. M., Kane, A., Gamst, A. C., ... Corey-Bloom, J. (2010). Cognitive and functional decline in Huntington's disease: Dementia criteria revisited. *Movement Disorders*, *25*, 1163–1169.
- Peinemann, A., Schuller, S., Pohl, C., Jahn, T., Weindl, A., & Kassubek, J. (2005). Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: A neuropsychological and voxel-based morphometric study. *Journal of the Neurological Sciences*, *239*, 11–19.
- Preiss, M., Rodriguez, M., Kawaciuková, R., & Laing, H. (2007). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha [Neuropsychological Battery of Prague Psychiatric Center: Clinical assessment of basic cognitive functions]*. Praha, Czech Republic: Psychiatrické centrum Praha.
- Robins Wahlin, T. B., Lundin, A., & Dear, K. (2007). Early cognitive deficits in Swedish gene carriers of Huntington's disease. *Neuropsychology*, *21*, 31–44.
- Rodrigues, G. R., Souza, C. P., Cetlin, R. S., de Oliveira, D. S., Pena-Pereira, M., Ujikawa, L. T., ... Tumas, V. (2009). Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. *Journal of Neurology*, *256*, 1809–1815.
- Rothlind, J. C., & Brandt, J. (1993). A brief assessment of frontal and subcortical functions in dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *5*, 73–77.
- Smith, A. (2002). *Symbol Digit Modalities Test*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Snowden, J. S., Craufurd, D., Thompson, J., & Neary, D. (2002). Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*, 133–145.
- Starkstein, S. E., Brandt, J., Folstein, S., Strauss, M., Berthier, M. L., Pearlson, G. D., ... Folstein, M. (1988). Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *51*, 1259–1263.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. New York, NY: Oxford University Press.
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, *40*, 922–935.
- Verny, C., Allain, P., Prudean, A., Malinge, M. C., Gohier, B., Scherer, C., ... Gall, D. (2007). Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *European Journal of Neurology*, *14*, 1344–1350.
- Videnovic, A., Bernard, B., Fan, W., Jaglin, J., Leurgans, S., & Shannon, K. M. (2010). The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Movement Disorders*, *25*, 401–404.
- Vonsattel, J. P., Meyers, R. H., Stevens, T. J., Ferrante, R. J., Bird, E. D., & Richardson, E. P., Jr. (1985). Neuropathological classification of Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *44*, 559–577.
- Ward, J., Sheppard, J. M., Shpritz, B., Margolis, R. L., Rosenblatt, A., & Brandt, J. (2006). A four-year prospective study of cognitive functioning in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*, 445–454.
- Wind, A. W., Schleviss, F. G., Van Staveren, G., Scholten, R. P., Jonker, C., & Van Eijk, J. T. (1997). Limitations of the Mini-Mental State Examination in diagnosing dementia in general practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *12*, 101–108.
- Zadikoff, C., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., de Bie, R. M., Wadia, P., Miyasaki, J., ... Marras, C. (2008). A comparison of the Mini Mental State Exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*, 297–299.
- Zakzanis, K. K. (1998). The subcortical dementia of Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*, 565–578.

9.3. Poruchy spánku u pacientů s neléčenou Parkinsonovou nemocí

J Neurol (2011) 258:2254–2259
DOI 10.1007/s00415-011-6109-7

ORIGINAL COMMUNICATION

Sleep disturbances in untreated Parkinson's disease

Jitka Bušková · Jiří Klempíř · Veronika Majerová ·
Jana Picmausová · Karel Šonka · Robert Jech ·
Jan Roth · Evžen Růžička

Received: 25 February 2011 / Revised: 13 May 2011 / Accepted: 13 May 2011 / Published online: 3 June 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract Sleep abnormalities are frequently found in Parkinson's disease (PD). However, it is unclear if they are present from the initial stages of PD. We thus aimed to assess sleep disturbances in newly diagnosed PD patients. We investigated 20 untreated PD patients using the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the PD Sleep Scale (PDSS). Video-polysomnography and multiple sleep latency test (MSLT) were performed in 15 patients and 15 healthy controls. The ESS score was abnormally high in one patient, while short MSLT times were found in three other patients. The PSQI was higher ($p < 0.05$) and the PDSS lower ($p < 0.001$) in patients compared with controls. Video-polysomnography demonstrated a higher percentage of rapid eye movement sleep without atonia (RWA) in patients compared with controls (mean 28 vs. 2.9%, $p < 0.001$), whereas only one patient had clinically manifested rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD). Interestingly, the occurrence of RWA correlated with the motor score ($\rho = 0.65$, $p < 0.05$). This study demonstrates that sleep disturbances emerge, in a proportion of patients, from the early stages of PD. RWA is a common finding while RBD is rarely present in early untreated PD.

Keywords Parkinson's disease · Untreated patients · Subjective sleep perception · Daytime sleepiness · Rapid eye movement sleep behavior disorder

Introduction

Sleep disturbances have been recognized as frequent symptoms in Parkinson's disease (PD). According to different studies, 60–96% of patients with PD reported nocturnal sleep disorders [2, 13, 22, 36] including insomnia, nocturia, motor phenomena such as nighttime off-states, dyskinesias as well as concomitant disorders such as restless legs syndrome (RLS), periodic leg movements (PLM) in sleep and rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) [23, 27, 31]. RBD is characterized by loss of the normal muscle atonia of REM sleep. Affected patients talk, kick, punch, or thrash in apparent response to dream content [4, 20]. Excessive daytime sleepiness (EDS) is another common complaint in PD which has been reported in almost 50% of patients [25, 30, 35]. The most worrying aspect of daytime sleepiness in PD is the “sleep attack”, sudden, irresistible, overwhelming sleepiness without awareness of falling asleep [24]. However, most of the studies on sleep disturbances in PD involved patients who had already been treated with dopaminergic drugs, whereas there are only few questionnaire surveys [16, 17] and polysomnography studies in non-medicated PD patients [18, 21, 27, 38, 39].

The aim of this study was to assess the presence and severity of sleep disturbances by means of self-evaluated sleep questionnaires and polysomnographic examination in newly diagnosed untreated patients with PD. We also investigated the relationship between subjective and objective sleep parameters.

J. Bušková · J. Klempíř · V. Majerová · J. Picmausová ·
K. Šonka · R. Jech · J. Roth · E. Růžička (✉)
First Faculty of Medicine, Department of Neurology,
Centre of Clinical Neuroscience, General University Hospital
in Prague, Charles University in Prague, Kateřinská 30,
128 21 Prague 2, Czech Republic
e-mail: eruzi@lf1.cuni.cz

Methods

Subjects and clinical examination

Twenty consecutive patients attending our outpatient Movement Disorders Unit between January 2007 and January 2009 and newly diagnosed with PD [17 men and 3 women, mean age $60.7 \pm \text{SD } 11$ (range 34–76) years, PD duration 29.5 ± 19 (1–72) months, mean Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) score 18.5 ± 7 (5–32)], were included in the study. All patients met the diagnostic criteria for PD according to the United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank, had never received anti-parkinsonian medication and were not taking any psychotropic drugs, antidepressants or benzodiazepines. They underwent clinical examination by a movement disorders specialist (ER, JK, RJ or JR) and a sleep specialist (JB). Motor symptoms were rated according to UPDRS III. Beck Depression Inventory (BDI) was used to evaluate depression and a battery of neuropsychological tests was performed to evaluate executive functions and memory. The control group consisted of 15 healthy volunteers, age- and gender-matched to the patients undergoing video-polysomnography [mean age $60.2 \pm \text{SD } 10$ (range 35–79) years, 14 men and 1 woman], without any medication that could affect their sleep. The study was approved by a local ethics committee and all subjects gave their informed consent for participation.

Subjective sleep evaluation

Patients and controls were interviewed about their sleep-related complaints. Information about nocturnal behavior was obtained from their bed partners.

Subjective daytime sleepiness was auto-evaluated using the Epworth Sleepiness Scale (ESS) [26]. The quality of sleep was estimated by means of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [11] and RLS symptoms were assessed according to the International RLS Study Group [3]. In addition, Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) was applied, consisting of self-rated visual analogue scales rating 15 symptoms associated with nocturnal problems, sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in PD over the previous week. Although no exact cut-off score was reported in the original article, patients in various stages of PD usually scored below 100 while PDSS in controls used to exceed 120 [12, 15].

Polysomnographic examination

Video-polysomnographic recordings were performed in sleep laboratory on three consecutive nights. As the first night served for adaptation, only results from the second

(sleep macrostructure, REM sleep atonia, blood oxygen levels, respiration and leg movements) and the third night (dreams' content) were analysed. Sleep was recorded between 22:00 (lights out) and 6:00 hours (lights on).

Sleep stages were scored with the Rechtschaffen and Kales method [32]. During the second night muscle atonia was visually analyzed in an attempt to record neurophysiologic signs of RBD (REM sleep without atonia, RWA) according to Lapierre and Montplaisir's method [14, 28]. The presence of increased submental EMG muscle tone for >20% of the total REM sleep duration was assessed as abnormal [19]. The apnea-hypopnea index (AHI) was calculated by dividing the number of apneas and hypopneas by the number of hours of sleep [5]. Multiple sleep latency test (MSLT) was performed after the second night in order to assess daytime sleepiness. MSLT subtests were conducted at 2-h intervals from 9:00 to 17:00 hours using standard research procedures [29].

During the third night participants were awakened after the first 5 min of each REM sleep episode and asked to report their dreams. Their dream recalls/descriptions were coded into 15 nominal categories based on the dream phenomena of RBD patients reported in the literature [9].

Statistics

For statistical analysis the SPSS 14.0.1 software (Chicago, IL) was used. As a majority of parameters did not follow the normal distribution, the non-parametric tests were applied (Mann-Whitney *U* test, Spearman correlation analysis). All results were corrected for multiple comparisons using the Bonferroni correction.

Results

Sleep questionnaires scores of PD patients and controls are summarized in Table 1. None of the subjects complained of excessive daytime sleepiness (EDS) or irresistible sleep attacks. The mean ESS score did not significantly differ between patients' and controls' group. In six out of 20 patients (30%) the score was higher than 7, whereas two of them (10%) had a score equal or higher than 10 (10 and 12, respectively). In five out of 15 controls (33%) the score was higher than 7, but none exceeded 9.

The mean total PSQI score was significantly higher in patients compared with the controls (3.9 ± 3 vs. 1.5 ± 1 , $p < 0.05$), but only two patients (10%) rated their sleep quality as unsatisfactory, i.e. PSQI > 5. In five patients (25%) we found a borderline score = 5. No control subject had a PSQI score greater than 4. The analysis of the sub-components of the PSQI scale showed that PD patients had significantly higher scores in components # 1 (sleep

Table 1 Sleep questionnaire scores in non-medicated patients with Parkinson's disease (PD) and in healthy control subjects

	PD patients <i>n</i> = 20	Controls <i>n</i> = 15	<i>p</i>
ESS	5.6 ± 3	6.1 ± 2	0.5
PSQI total score	3.9 ± 3	1.5 ± 1	0.002*
PSQI component score			
Sleep quality	1.0 ± 0.8	0.4 ± 0.5	0.002*
Sleep latency	0.5 ± 0.9	0.3 ± 0.6	0.03
Sleep duration	0.3 ± 0.7	0.1 ± 0.5	0.02
Habitual sleep efficiency	0.7 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.004*
Sleep disturbances	0.8 ± 0.6	0.2 ± 0.5	0.002*
Use of sleeping medication	0.3 ± 0.6	0.1 ± 0.3	0.02
Daytime dysfunction	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.2	0.3
PDSS total score	125.4 ± 15	141.8 ± 3	0.0001***
Item 1	6.8 ± 2.4	9.3 ± 0.6	0.001*
Item 2	7.4 ± 2.4	9.3 ± 0.8	0.003*
Item 3	8.3 ± 2.1	9.6 ± 0.7	0.004
Item 4	9.4 ± 2.5	9.7 ± 0.2	0.5
Item 5	7.7 ± 2.4	8.4 ± 0.7	0.05
Item 6	9.0 ± 0.9	9.2 ± 0.3	0.7
Item 7	9.6 ± 0.5	9.8 ± 0.1	0.8
Item 8	6.4 ± 0.7	8.9 ± 1.5	0.001*
Item 9	9.6 ± 0.8	10.0 ± 0	0.07
Item 10	8.6 ± 0.8	9.1 ± 1.1	0.06
Item 11	9.2 ± 0.8	9.6 ± 0.2	0.07
Item 12	9.2 ± 0.7	9.8 ± 0.1	0.06
Item 13	8.0 ± 1.8	9.8 ± 0.2	0.06
Item 14	7.8 ± 0.8	9.4 ± 0.8	0.05
Item 15	8.4 ± 0.8	9.9 ± 0.2	0.06

Total scores are presented as mean ± SD and range.

Significance of the Mann-Whitney *U* test and ANOVA, significance after Bonferroni correction * *p* < 0.05, *** *p* < 0.001

ESS Epworth Sleepiness Scale; PSQI Pittsburgh Sleep Quality Index; PDSS Parkinson's Disease Sleep Scale

quality), # 4 (sleep efficiency) and # 5 (sleep disturbances). There were no statistically significant differences in the other components.

The mean PDSS score was significantly lower in PD patients compared with the controls (125.4 ± 15 vs. 141.8 ± 3, *p* < 0.001). We found significant differences between the patients and controls for items # 1 (overall quality of night's sleep), # 2 (sleep onset), and # 8 (nocturia). Restless legs symptoms were reported by three patients (15%) and by no control subject. No significant correlations were found between ESS, PSQI and PDSS scores and age of the participants, disease duration and motor disability.

As five patients refused the procedure, video-polysomnographic examination was performed in 15 out of 20 patients and in 15 age- and gender-matched healthy volunteers. Macrostructural sleep parameters are summarized in Table 2. Our results revealed that PD patients had significantly lower sleep efficiency (*p* < 0.01) and higher amount of wakefulness (*p* < 0.05) than the control group. We did not detect any significant difference in REM or SWS duration (sleep stages 3 and 4) between patients' and controls' group. In PD patients with higher UPDRS III

scores, we found longer sleep latency ($\rho = 0.66$, *p* < 0.05).

Video-polysomnography demonstrated a higher percentage of RWA in PD patients compared with the controls (PD patients 28.0 ± 25 vs. controls 2.9 ± 3, *p* < 0.001). In seven out of 15 (47%) patients, we detected RWA in more than 20% of total REM sleep, three of them reporting vivid dreams without explicit aggressive or violent content, all of them males. Of these patients, only one reported a typical history of RBD and we registered flailing of the arms and vocalizations on video-polysomnography, whereas no clinical symptoms of RBD were seen in controls. Interestingly, we found a significant correlation between RWA and UPDRS III scores in the patient group ($\rho = 0.65$, *p* < 0.05) (Fig. 1). Periodic leg movements in sleep (PLMS) were identified in five patients (33.3%) and in four controls (26.7%). The AHI (apnea-hypopnea index) was lower than 5 per hour in 11 patients, between 5 and 15 per hour (mild sleep apnea) in one, between 16 and 30 per hour (moderate sleep apnea) also in one patient, and higher than 30 per hour (severe sleep apnea) in two patients. In the controls, we detected two subjects with AHI between 5 and 15 per hour and one subject with AHI higher than 30 per

Table 2 Polysomnography results in non-medicated patients with Parkinson’s disease (PD) and in healthy control subjects

	PD patients	Controls	<i>p</i> value
n	15	15	
Men/women	14/1	14/1	
Age (years)	59.8 ± 10	60.2 ± 10	0.9
Total sleep time (min)	361.4 ± 68	408.7 ± 35	0.03
Sleep latency (min)	15.4 ± 7	13.7 ± 8	0.5
REM sleep latency (min)	88.4 ± 54	91 ± 49	0.3
Sleep efficiency (% of total sleep time/sleep in bed)	78 ± 13	89.3 ± 5	0.0006**
Arousals (number/hour)	24.3 ± 13	21.4 ± 6	0.6
Stage 1 (% SPT)	8.2 ± 9	3.4 ± 1	0.01
Stage 2 (% SPT)	40.8 ± 13	49 ± 6	0.1
Stage 3 + 4 (% SPT)	18.6 ± 8	18.4 ± 5	0.9
REM (% SPT)	16.6 ± 8	22.3 ± 4	0.02
Wake (% SPT)	15.8 ± 12	6.9 ± 4	0.003*
AHI	9.5 ± 15	4.6 ± 9	0.3
PLMI	25.5 ± 39	9.8 ± 16	0.1

Significance of the Mann–Whitney *U* test, significance after Bonferroni correction * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01
SPT sleep period time; *AHI* apnea-hypopnea index; *PLMI* periodic limb movements index; *REM* rapid eye movement sleep

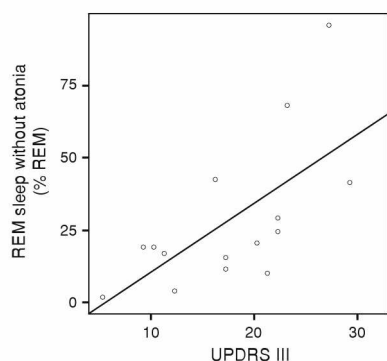


Fig. 1 Relationship between percentage of rapid eye movement (REM) sleep without atonia (chin muscle activity, y axis) in patients with Parkinson’s disease and UPDRS III (x axis)

hour. Neither AHI nor PLM index correlated with ESS scores.

All patients were able to report three dreams except one patient who reported only one dream (total number of dreams, *n* = 43). Most dreams concerned current daily living (27/43; e.g. shopping, walking) or working activities (12/43; e.g. solution of arithmetics problem, felling trees in a park). However, vivid dreams (2/43; e.g. car racing, runaway horse) and unpleasant experiences (2/43; e.g. falling, being chased by snake) were also reported by three patients with RWA. No dreams with explicit aggressive or violent content were reported. In the controls we detected 36 dreams, all without aggressive or violent content.

Mean MSLT latency did not differ between patients and controls (11.7 ± 4 vs. 12.5 ± 2 min, n.s.). In three patients and in none of controls, the mean latency of falling asleep was in the pathological range (<8 min). Of these, one had a single sleep onset REM (SOREM) on MSLT. Two other patients with normal sleep onset latencies had by one SO-REM episode on MSLT and none of PD patients had multiple SOREM. No SOREM was found on MSLT in controls. No correlations were found between MSLT and ESS scores, nor between MSLT and AHI or incidence of PLMS.

Three patients had BDI-II score >10, one of them met the DSM-IV-TR criteria [6] for current depressive disorder, the other two patients were diagnosed as having dysthymic disorder and anxiety. None of those patients had ESS value above 7. None of the patients suffered from dementia. In only three patients mild dysexecutive syndrome was found, not interfering with common daily activities. No correlations were found between the cognitive tests, BDI-II and RWA and PSQI or ESS scores.

Discussion

EDS has been repeatedly described as one of the most common sleep disturbances in PD; however, most studies have been conducted in patients under treatment with dopaminergic drugs that are known to induce EDS [7, 25, 30]. A few studies done in previously non-medicated PD patients did not identify signs of EDS [16, 27]. On the other hand, Abbott and colleagues suggested that EDS can pre-date PD [1]. However, their results might not be relevant to common PD populations as they were obtained in an extremely elderly group of men (from 71 to 93 years)

enrolled in a large scale aging study. More pertinently, Dhawan et al. [15] reported significant impairment on item 15 of PDSS reflecting EDS in a group of 25 drug-naïve PD patients, accompanied by high ESS scores in some of them. Accordingly, although none of our patients complained of daytime sleepiness or irresistible sleep attacks, in 30% of them (but also in 33% of controls) we found a ESS score greater than 7 was shown as predicting the risk of a driving accident with a 75% sensitivity [24]. However, in only two of our patients an abnormal or borderline ESS score was found (12 and 10, respectively) indicating an increased subjective daytime sleepiness. In addition, we have seen shortened MSLT latencies in three patients, but without correlation between ESS scores and severity of sleepiness as measured by MSLT.

Potential causes of EDS include poor quality of nighttime sleep. In fact, we found few objective differences between the PD group and the normal controls on polysomnography. Although we found lower sleep efficiency with increased duration of wakefulness in PD patients compared with the controls, in our series, none of the usual measures of sleep disturbances (total sleep time, wakefulness after sleep onset, sleep efficiency, arousal index, duration of slow wave sleep) correlated with severity of sleepiness as measured by ESS or MSLT. These observations are consistent with previously published studies in untreated PD patients indicating that these patients may have a central hypersomnia due to underlying pathology [7, 27, 38]. The relationship found between higher UPDRS III scores and sleep latencies does not allow us to declare whether sleep disturbances are due to discomfort connected with motor impairment or if the patients with more advanced motor disease have more extensive pathological spread and intrusion to arousal pathways. Since the sleep latencies remain fairly normal for both groups, one can assume that the more marked sleep disturbance seen in other studies does relate more to medication or to progressive motor disability. Although the subjective sleep perception as expressed by PSQI scores was in the normal range in all but three patients, significant group differences of total PSQI and PDSS scores give evidence for distinct sleep disturbances and nocturnal disability in our patients compared to controls. Sleep fragmentation secondary to PLM or obstructive sleep apnea is another potential cause of poor nighttime sleep resulting in daytime sleepiness. This also was not the case in our study, in which only one of the sleepy patients presented with PLMS and related arousal indices were not severe. Also, similarly to a previous work [7], the AHI did not correlate with daytime sleepiness while it indicated sleep apnea of various severity in four out of 15 patients and in three out of 15 controls.

Thereafter, it appears that nocturnal sleep disturbances and daytime sleepiness can be present since the early stages

of PD, in unmedicated patients, probably reflecting the underlying pathological process including both dopaminergic and non dopaminergic denervation of sleep modulating centres [10, 33], and other changes such as loss of hypocretin neurons in the hypothalamus [37].

Another finding of the present study is the significantly higher percentage of RWA in PD patients compared with the controls. RWA without the clinical manifestation of RBD is sometimes called “preclinical RBD” [19]. Nevertheless, we have detected only one patient with clinically manifested RBD between our de novo patients. Similarly, in previous polysomnographic studies in de novo PD, some of the patients presented signs of RWA but only rarely revealed clinical RBD [21, 27, 39]. In line with these findings, even in a more advanced disease, a questionnaire survey detected signs of RBD in only 33% of 195 PD patients and in 73% of these, the signs of parkinsonism preceded RBD [34].

Therefore, in an apparent discordance with the notion that RBD would regularly precede parkinsonism as an early manifestation of PD reflecting lower brainstem involvement [8], our results and the other studies [21, 27, 39] suggest that prominent REM sleep dysregulation is not, in an important proportion of patients, associated with the early stage of the disease. However, a rather high occurrence of RWA and its correlation with motor scores in the present study underscore the assumption that RWA is probably on the same disease spectrum as RBD, reflecting neurodegeneration in early PD [8].

In conclusion, this clinical and polysomnographic study corroborates previous suggestions that nocturnal sleep disturbances and daytime sleepiness may be present since the early stages of PD. In addition, the occurrence of RWA appears to finely reflect early stages of neurodegeneration in PD. Given the increasing desire to identify PD or ‘pre-PD’ patients as early as possible for consideration of emerging drug therapies, this will remain an important area of research in the future.

Acknowledgments This work was supported by the Czech Ministry of Education, project MSM 0021620849 and the Czech Ministry of Health, NT 11331-6.

Conflict of interest None.

References

1. Abbott RD, Ross GW, White LR et al (2005) Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson’s disease. *Neurology* 65:1442–1446
2. Adler CH, Thorpy MJ (2005) Sleep issues in Parkinson’s disease. *Neurology* 64(Suppl 3):S12–S20
3. Allen RP, Picchiotti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J (2003) Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the

- restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National institutes of health. *Sleep Med* 4:101–119
4. American Academy of Sleep Medicine (2005) The international classification of sleep disorders—revised. American Academy of Sleep Medicine, Chicago
 5. American Academy Task Force of Sleep Medicine (1999) Sleep-disordered breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22:667–688
 6. American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorder, Fourth edn. Text revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Publishing, Washington
 7. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Lacomblez L, Golmard JL, Derenne JP, Agid Y et al (2002) Parkinson's disease and sleepiness. An integral part of PD. *Neurology* 58:1019–1024
 8. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H (2007) Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 130:2770–2788
 9. Borek LL, Kohn R, Friedman JH (2007) Phenomenology of dreams in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:198–202
 10. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP (2008) A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 64:485–491
 11. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatry practice and research. *Psychiatry Res* 28:193–213
 12. Chaudhuri KR, Pal S, Marco Di, Whatley-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzella FR, Forbes A, Högl B, Trenkwalder C (2002) The Parkinson's Disease Sleep Scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:629–635
 13. Cochen De Cock V, Vidaihet M, Arnulf I (2008) Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol* 4:254–266
 14. Consens FB, Chervin RD, Koeppel RA, Little R, Liu S, Junck L, Angell K, Heumann M, Gilman S (2005) Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. *Sleep* 28:993–997
 15. Dhawan V, Dhoat S, Williams AJ, Dimarco A, Pal S, Forbes A, Tobias A, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR (2006) The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD). A comparative controlled clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *J Neurol Sci* 248:158–162
 16. Fabbri G, Barbanti P, Aurilia C, Vanacore N, Pualetti C, Meco G (2002) Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 17:1026–1030
 17. Fabbri G, Barbanti P, Aurilia C, Pualetti C, Vanacore N, Meco G (2003) Excessive daytime somnolence in Parkinson's disease. Follow-up after 1 year of treatment. *Neurol Sci* 24:178–179
 18. Ferrini-Strambi L, Franceschi M, Pinto P, Zucconi M, Smirne S (1992) Respiration and heart rate variability during sleep in untreated Parkinson patients. *Gerontology* 38:92–98
 19. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, Carrier J, Montplaisir J (2002) REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 59:585–589
 20. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J (2006) Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 5:424–432
 21. Garcia-Borreguero D, Caminero AB, de la Llave Y, Larrosa O, Barrio S, Granizo JJ, Pareja JA (2002) Decreased phasic EMG activity during rapid eye movement sleep in treatment-naïve Parkinson's disease: effects of treatment with levodopa and progression of illness. *Mov Disord* 17:934–941
 22. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I, Bustos JL, Valle MA, Lezcano E, Zarranz JJ (2011) Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 258(3):494–499
 23. Grandas F, Iranzo A (2004) Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology* 63(Suppl 3):S8–S11
 24. Hobson D, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J (2002) Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease. *JAMA* 287:455–463
 25. Högl B, Seppi K, Brandauer E, Glatz S, Frauscher B, Niedermüller U, Wenning G, Poewe W (2003) Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord* 18:319–323
 26. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14:540–545
 27. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O (2005) Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 12:199–207
 28. Lapiere O, Montplaisir J (1992) Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 43:1371–1374
 29. Mitler MM, Carskadon MA, Hirshkowitz M (2005) Evaluating sleepiness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and practice of sleep medicine, 4th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp 1417–1419
 30. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J (2001) Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 57:1392–1396
 31. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J (2009) Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 72:1296–1300
 32. Rechtschaffen A, Kales A (eds) (1968) A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, Los Angeles
 33. Rye DB, Jankovic J (2002) Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source. *PD. Neurology* 58:341–346
 34. Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G, Marchese R, Negrotti A, Rizzo G, Lopane G, Bassein L, Maestri M, Bernardini S, Martinelli P, Abbruzzese G, Calzetti S, Bonucelli U, Provini F, Coccagna G (2005) REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Neurol Sci* 25:316–321
 35. Shpirer I, Minoiovitz A, Klein C, Goldstein R, Prokhorov T, Theitler J, Pollak L, Rabey JM (2006) Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord* 21:1432–1438
 36. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K (1998) A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 13:895–899
 37. Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM (2007) Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 130:1586–1595
 38. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer T, Yassouridis A, Trenkwalder C (2000) Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 23:361–367
 39. Wetter TC, Brunner H, Högl B, Yassouridis A, Trenkwalder C, Friess E (2001) Increased alpha activity in REM sleep in de novo patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 16:928–933

10. Přehled literatury

1. Chesselet MF, Delfs JM. Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends Neurosci* 1996;19:417-22.
2. Graveland GA, Williams RS, DiFiglia M. A Golgi study of the human neostriatum: neurons and afferent fibers. *J Comp Neurol* 1985;234:317-33.
3. Gerfen CR. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci* 1992;15:285-320.
4. Kita H, Kitai ST. Glutamate decarboxylase immunoreactive neurons in rat neostriatum: their morphological types and populations. *Brain Res* 1988;447:346-52.
5. Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD. Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat* 2000;196 (Pt 4):527-42.
6. Kawaguchi Y. Neostriatal cell subtypes and their functional roles. *Neurosci Res* 1997;27:1-8.
7. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990;250:1429-32.
8. Tepper JM, Bolam JP. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:685-92.
9. Graybiel AM, Ragsdale CW, Jr. Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978;75:5723-6.
10. Koos T, Tepper JM. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat Neurosci* 1999;2:467-72.
11. Mallet N, Le Moine C, Charpier S, Gonon F. Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *J Neurosci* 2005;25:3857-69.
12. Wilson CJ, Groves PM. Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Res* 1981;220:67-80.
13. Wilson CJ. The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. *Prog Brain Res* 1993;99:277-97.
14. Apicella P. Tonicly active neurons in the primate striatum and their role in the processing of information about motivationally relevant events. *Eur J Neurosci* 2002;16:2017-26.
15. Apicella P. Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends Neurosci* 2007;30:299-306.
16. Morris G, Arkadir D, Nevet A, Vaadia E, Bergman H. Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron* 2004;43:133-43.
17. Strick PL, Dum RP, Mushiakhe H. Basal ganglia 'loops' with the cerebral cortex. In: Kimura M, Graybiel AM, eds. *Functions of the cortico-basal ganglia loop*. Tokyo: Springer-Verlag; 1995:106-24.
18. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-81.

19. Kelly RM, Strick PL. Macro-architecture of basal ganglia loops with the cerebral cortex: use of rabies virus to reveal multisynaptic circuits. *Prog Brain Res* 2004;143:449-59.
20. Hoover JE, Strick PL. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 1993;259:819-21.
21. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of movement disorders. 2nd ed: Saunders, Elsevier Inc.; 2011.
22. Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 2000;80:953-78.
23. Kotz SA, Schwartz M, Schmidt-Kassow M. Non-motor basal ganglia functions: a review and proposal for a model of sensory predictability in auditory language perception. *Cortex* 2009;45:982-90.
24. Stocco A, Lebiere C, Anderson JR. Conditional routing of information to the cortex: a model of the basal ganglia's role in cognitive coordination. *Psychol Rev*;117:541-74.
25. Chakravarthy VS, Joseph D, Bapi RS. What do the basal ganglia do? A modeling perspective. *Biol Cybern*;103:237-53.
26. Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994;266:458-61.
27. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 2000;42:183-200.
28. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994;117 (Pt 4):859-76.
29. Divac I, Rosvold HE, Szwarcbart MK. Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *J Comp Physiol Psychol* 1967;63:184-90.
30. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873-80.
31. Laplane D, Levasseur M, Pillon B, et al. Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain* 1989;112 (Pt 3):699-725.
32. Lidsky TI, Manetto C, Schneider JS. A consideration of sensory factors involved in motor functions of the basal ganglia. *Brain Res* 1985;356:133-46.
33. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995;60:3-38.
34. Middleton FA, Strick PL. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:8683-7.
35. Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 1996;273:1399-402.
36. Rafal RD, Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ. Cognition and the basal ganglia. Separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease. *Brain* 1984;107 (Pt 4):1083-94.
37. Rauch SL, Savage CR. Neuroimaging and neuropsychology of the striatum. Bridging basic science and clinical practice. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20:741-68.
38. Stout JC, Johnson SA. Cognitive impairment and dementia in basal ganglia disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:355-63.
39. Ring HA, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:12-21.

40. Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR. Reward prediction in primate basal ganglia and frontal cortex. *Neuropharmacology* 1998;37:421-9.
41. Robbins TW, Everitt BJ. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:228-36.
42. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci* 2000;179:34-42.
43. Pavese N, Metta V, Bose SK, Chaudhuri KR, Brooks DJ. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain*;133:3434-43.
44. Tang WK, Chen YK, Mok V, et al. Acute basal ganglia infarcts in poststroke fatigue: an MRI study. *J Neurol*;257:178-82.
45. Bower JH, Grossardt BR, Maraganore DM, et al. Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*;25:2105-13.
46. Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci* 1990;13:277-80.
47. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-5.
48. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-75.
49. Penney JB, Jr., Young AB. Striatal inhomogeneities and basal ganglia function. *Mov Disord* 1986;1:3-15.
50. Rouzair-Dubois B, Scarnati E. Pharmacological study of the cortical-induced excitation of subthalamic nucleus neurons in the rat: evidence for amino acids as putative neurotransmitters. *Neuroscience* 1987;21:429-40.
51. Mink JW, Thach WT. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3:950-7.
52. Nambu A, Tokuno H, Hamada I, et al. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 2000;84:289-300.
53. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002;43:111-7.
54. Percheron G, Francois C, Talbi B, Yelnik J, Fenelon G. The primate motor thalamus. *Brain Res Brain Res Rev* 1996;22:93-181.
55. Dum RP, Li C, Strick PL. Motor and nonmotor domains in the monkey dentate. *Ann N Y Acad Sci* 2002;978:289-301.
56. Hoshi E, Tremblay L, Feger J, Carras PL, Strick PL. The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat Neurosci* 2005;8:1491-3.
57. Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 2003;26:317-30.
58. Kimura M, Matsumoto N. Neuronal activity in the basal ganglia. Functional implications. *Adv Neurol* 1997;74:111-8.
59. Parent A, Cicchetti F. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 1998;13:199-202.
60. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996;50:381-425.
61. Deng YP, Albin RL, Penney JB, Young AB, Anderson KD, Reiner A. Differential loss of striatal projection systems in Huntington's disease: a quantitative immunohistochemical study. *J Chem Neuroanat* 2004;27:143-64.
62. Mushiake H, Strick PL. Pallidal neuron activity during sequential arm movements. *J Neurophysiol* 1995;74:2754-8.

63. Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE. Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol* 1997;77:1325-37.
64. Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC. Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci* 1996;8:353-64.
65. Hikosaka O, Wurtz RH. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *J Neurophysiol* 1983;49:1230-53.
66. Fuster JM, Bauer RH, Jervey JP. Cellular discharge in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey in cognitive tasks. *Exp Neurol* 1982;77:679-94.
67. Schneider JS, Pope-Coleman A. Cognitive deficits precede motor deficits in a slowly progressing model of parkinsonism in the monkey. *Neurodegeneration* 1995;4:245-55.
68. Roeltgen DP, Schneider JS. Task persistence and learning ability in normal and chronic low dose MPTP-treated monkeys. *Behav Brain Res* 1994;60:115-24.
69. Trepanier LL, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:207-15.
70. McKee AC, Levine DN, Kowall NW, Richardson EP, Jr. Peduncular hallucinosis associated with isolated infarction of the substantia nigra pars reticulata. *Ann Neurol* 1990;27:500-4.
71. Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O. The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J Neurosci* 2007;27:8161-5.
72. Duffy JD, Campbell JJ, 3rd. The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:379-87.
73. Miller BL, Chang L, Mena I, Boone K, Lesser IM. Progressive right frontotemporal degeneration: clinical, neuropsychological and SPECT characteristics. *Dementia* 1993;4:204-13.
74. Villablanca JR. Why do we have a caudate nucleus? *Acta Neurobiol Exp (Wars)*;70:95-105.
75. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev* 1986;4:167-226.
76. Cloninger CR. A practical way to diagnosis personality disorder: a proposal. *J Pers Disord* 2000;14:99-108.
77. Sano H, Yokoi M. Striatal medium spiny neurons terminate in a distinct region in the lateral hypothalamic area and do not directly innervate orexin/hypocretin- or melanin-concentrating hormone-containing neurons. *J Neurosci* 2007;27:6948-55.
78. Schultz W. Updating dopamine reward signals. *Curr Opin Neurobiol* 2012.
79. Lazarus M, Huang ZL, Lu J, Urade Y, Chen JF. How do the basal ganglia regulate sleep-wake behavior? *Trends Neurosci*;35:723-32.
80. Vettrivelan R, Qiu MH, Chang C, Lu J. Role of Basal Ganglia in sleep-wake regulation: neural circuitry and clinical significance. *Front Neuroanat*;4:145.
81. Pazo JH, Belforte JE. Basal ganglia and functions of the autonomic nervous system. *Cell Mol Neurobiol* 2002;22:645-54.
82. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-34.
83. Marras C, Tanner CM, eds. *Epidemiology of Parkinson's disease*. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 2004.

84. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157:1015-22.
85. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:819-24.
86. Giovannini P, Piccolo I, Genitrini S, et al. Early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991;6:36-42.
87. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987;2:73-91.
88. Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr* 1960;38:1236-9.
89. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl* 2006:9-15.
90. Linazasoro G. Pathophysiology of motor complications in Parkinson disease: postsynaptic mechanisms are crucial. *Arch Neurol* 2007;64:137-40.
91. Schwartz M, Sabetay S. An approach to the continuous dopaminergic stimulation in Parkinson's disease. *Isr Med Assoc J*;14:175-9.
92. Boecker H, Brooks DJ. Resting tremor in Parkinson disease: is the pallidum to blame? *Ann Neurol*;69:229-31.
93. Helmich RC, Janssen MJ, Oyen WJ, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol*;69:269-81.
94. Gandhi S, Wood NW. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2005;14 Spec No. 2:2749-55.
95. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249 Suppl 3:III/1-5.
96. Sethi K. Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 3:S521-33.
97. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-6.
98. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1497-9.
99. Przuntek H. Early diagnosis in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1992;38:105-14.
100. Kaminsky TA, Dudgeon BJ, Billingsley FF, Mitchell PH, Weghorst SJ. Virtual cues and functional mobility of people with Parkinson's disease: a single-subject pilot study. *J Rehabil Res Dev* 2007;44:437-48.
101. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:646-50.
102. Shulman LM, Singer C, Bean JA, Weiner WJ. Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:3-7.
103. Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord* 2007;22:909-14.
104. Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:63-6.

105. Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol* 2008;14:253-4.
106. Djaldetti R, Lev N, Melamed E. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:793-800.
107. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:2175-86.
108. Elgh E, Domellof M, Linder J, Edstrom M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol* 2009;16:1278-84.
109. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20:190-9.
110. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology* 2008;70:1017-22.
111. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-44.
112. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:134-9.
113. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1179-81.
114. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:423-8.
115. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007;68:812-9.
116. Goetz CG, Wu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2005;64:81-6.
117. Appenzeller O, Goss JE. Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. *Arch Neurol* 1971;24:50-7.
118. Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 1960;2:511-27.
119. Blackett H, Walker R, Wood B. Urinary dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:81-7.
120. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388-93.
121. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006;5:424-32.
122. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-7.
123. Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:387-91.

124. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1392-6.
125. Peralta CM, Frauscher B, Seppi K, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:2076-80.
126. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T, Yassouridis A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 2000;23:361-7.
127. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005;20:1413-8.
128. Fabbrini G, Latorre A, Suppa A, Bloise M, Frontoni M, Berardelli A. Fatigue in Parkinson's disease: Motor or non-motor symptom? *Parkinsonism Relat Disord*.
129. Berardelli A, Conte A, Fabbrini G, et al. Pathophysiology of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;18 Suppl 1:S226-8.
130. Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain* 2009;141:173-7.
131. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:421-6.
132. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63:167-73.
133. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-81.
134. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 1993;72:971-83.
135. Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 1994;330:1401-6.
136. Snell RG, MacMillan JC, Cheadle JP, et al. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993;4:393-7.
137. Duyao M, Ambrose C, Myers R, et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993;4:387-92.
138. Trottier Y, Biancalana V, Mandel JL. Instability of CAG repeats in Huntington's disease: relation to parental transmission and age of onset. *J Med Genet* 1994;31:377-82.
139. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. *Neurology* 1994;44:1533-6.
140. Burns A, Folstein S, Brandt J, Folstein M. Clinical assessment of irritability, aggression, and apathy in Huntington and Alzheimer disease. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:20-6.
141. Duff K, Beglinger LJ, Theriault D, Allison J, Paulsen JS. Cognitive deficits in Huntington's disease on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *J Clin Exp Neuropsychol*;32:231-8.
142. Peavy GM, Jacobson MW, Goldstein JL, et al. Cognitive and functional decline in Huntington's disease: dementia criteria revisited. *Mov Disord* 2010;25:1163-9.

143. Paulsen JS, Nehl C, Hoth KF, et al. Depression and stages of Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:496-502.
144. Farrer LA. Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *Am J Med Genet* 1986;24:305-11.
145. Fiedorowicz JG, Mills JA, Ruggle A, Langbehn D, Paulsen JS. Suicidal behavior in prodromal Huntington disease. *Neurodegener Dis*;8:483-90.
146. Beglinger LJ, Langbehn DR, Duff K, et al. Probability of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 2007;61:415-8.
147. Anderson KE, Gehl CR, Marder KS, Beglinger LJ, Paulsen JS. Comorbidities of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *J Nerv Ment Dis*;198:334-8.
148. Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* 2000;41:24-30.
149. Aziz NA, van der Burg JM, Landwehrmeyer GB, Brundin P, Stijnen T, Roos RA. Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. *Neurology* 2008;71:1506-13.
150. Aziz NA, Swaab DF, Pijl H, Roos RA. Hypothalamic dysfunction and neuroendocrine and metabolic alterations in Huntington's disease: clinical consequences and therapeutic implications. *Rev Neurosci* 2007;18:223-51.
151. Jensen P, Fenger K, Bolwig TG, Sorensen SA. Crime in Huntington's disease: a study of registered offences among patients, relatives, and controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:467-71.
152. King M. Alcohol abuse in Huntington's disease. *Psychol Med* 1985;15:815-9.
153. Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, et al. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology* 2003;61:1702-6.
154. Lange KW, Sahakian BJ, Quinn NP, Marsden CD, Robbins TW. Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:598-606.
155. Brouwers P, Cox C, Martin A, Chase T, Fedio P. Differential perceptual-spatial impairment in Huntington's and Alzheimer's dementias. *Arch Neurol* 1984;41:1073-6.
156. Bylsma FW, Brandt J, Strauss ME. Personal and extrapersonal orientation in Huntington's disease patients and those at risk. *Cortex* 1992;28:113-22.
157. Lawrence AD, Watkins LH, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW. Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 2000;123 (Pt 7):1349-64.
158. Brandt J, Shpritz B, Munro CA, Marsh L, Rosenblatt A. Differential impairment of spatial location memory in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1516-9.
159. Tolman EC. Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev* 1948;55:189-208.
160. Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 2002;35:625-41.
161. Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O'Keefe J. Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 1998;280:921-4.
162. O'Keefe J, Burgess N, Donnett JG, Jeffery KJ, Maguire EA. Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1998;353:1333-40.

163. Wiener SI. Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. *J Neurosci* 1993;13:3802-17.
164. Devan BD, Goad EH, Petri HL. Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze. *Neurobiol Learn Mem* 1996;66:305-23.
165. Potegal M. The caudate nucleus egocentric localization system. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1972;32:479-94.
166. Potegal M. A note on spatial-motor deficits in patients with Huntington's disease: a test of a hypothesis. *Neuropsychologia* 1971;9:233-5.
167. Cook D, Kesner RP. Caudate nucleus and memory for egocentric localization. *Behav Neural Biol* 1988;49:332-43.
168. Karnath HO. Spatial orientation and the representation of space with parietal lobe lesions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352:1411-9.
169. Galati G, Pelle G, Berthoz A, Committeri G. Multiple reference frames used by the human brain for spatial perception and memory. *Exp Brain Res*;206:109-20.
170. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP, Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:559-77.
171. Graveland GA, Williams RS, DiFiglia M. Evidence for degenerative and regenerative changes in neostriatal spiny neurons in Huntington's disease. *Science* 1985;227:770-3.
172. Dom R, Malfroid M, Baro F. Neuropathology of Huntington's chorea. Studies of the ventrobasal complex of the thalamus. *Neurology* 1976;26:64-8.
173. Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:369-84.
174. Kalova E, Vlcek K, Jarolimova E, Bures J. Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behav Brain Res* 2005;159:175-86.
175. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;297:681-3.
176. Laczó J, Andel R, Vlcek K, et al. Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis*;8:169-77.
177. Laczó J, Andel R, Vyhnalek M, et al. Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*;7:148-52.
178. Laczó J, Vlcek K, Vyhnalek M, et al. Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res* 2009;202:252-9.
179. Hort J, Laczó J, Vyhnalek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:4042-7.
180. Shoulson I, Fahn S. Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology* 1979;29:1-3.
181. Beglinger LJ, O'Rourke JJ, Wang C, Langbehn DR, Duff K, Paulsen JS. Earliest functional declines in Huntington disease. *Psychiatry Res*;178:414-8.
182. Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology* 2003;61:1085-92.
183. Medina KL, Hanson KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF. Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:807-20.

184. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990;61:1697-713.
185. Mohr E, Brouwers P, Claus JJ, Mann UM, Fedio P, Chase TN. Visuospatial cognition in Huntington's disease. *Mov Disord* 1991;6:127-32.
186. Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW. Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 1996;119 (Pt 5):1633-45.
187. Butters N, Wolfe J, Granholm E, Martone M. An assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. *Cortex* 1986;22:11-32.
188. Caine ED, Bamford KA, Schiffer RB, Shoulson I, Levy S. A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986;43:249-54.
189. Davis JD, Filoteo JV, Kesner RP, Roberts JW. Recognition memory for hand positions and spatial locations in patients with Huntington's disease: differential visuospatial memory impairment? *Cortex* 2003;39:239-53.
190. Wood M, Pearson DG, Calder C, Miller D. The comparative effects of 2D and 3D representations on human wayfinding. In: *www.mountaincartography.org*; 2005.
191. Stepankova K, Pastalkova E, Kalova E, Kalina M, Bures J. A battery of tests for quantitative examination of idiothetic and allothetic place navigation modes in humans. *Behav Brain Res* 2003;147:95-105.
192. Rosenblatt A, Abbott MH, Gourley LM, et al. Predictors of neuropathological severity in 100 patients with Huntington's disease. *Ann Neurol* 2003;54:488-93.
193. Voermans NC, Petersson KM, Daudey L, et al. Interaction between the human hippocampus and the caudate nucleus during route recognition. *Neuron* 2004;43:427-35.
194. Rosas HD, Koroshetz WJ, Chen YI, et al. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology* 2003;60:1615-20.
195. Hamilton JM, Salmon DP, Corey-Bloom J, et al. Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:120-2.
196. Klempir J, Klempirova O, Stochl J, Spackova N, Roth J. The relationship between impairment of voluntary movements and cognitive impairment in Huntington's disease. *J Neurol* 2009;256:1629-33.
197. Duff K, Paulsen J, Mills J, et al. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology*;75:500-7.
198. Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandenbussche E, Dom R. Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation--a longitudinal follow-up study. *J Neurol* 2004;251:935-42.
199. Verny C, Allain P, Prudean A, et al. Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *Eur J Neurol* 2007;14:1344-50.
200. Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, Langbehn DR, Stout JC. Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol Psychiatry* 2007;62:1341-6.
201. Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:219-26.

202. Julien CL, Thompson JC, Wild S, et al. Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:939-43.
203. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
204. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9.
205. Bezdíček O, Balabánová P, P. H, Štochl J, Roth J, Růžička E. Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci. *Czech and Slovak Neurology and Neurosurgery* 2010;73:150-6.
206. Mickes L, Jacobson M, Peavy G, et al. A comparison of two brief screening measures of cognitive impairment in Huntington's disease. *Mov Disord* 2010;25:2229-33.
207. Videnovic A, Bernard B, Fan W, Jaglin J, Leurgans S, Shannon KM. The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Mov Disord* 2010;25:401-4.
208. Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric theory*: McGraw-Hill; 1994.
209. Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000;54:827-32.
210. Meyers JE, Meyers KR. RCFT: Rey Complex Figure Test and recognition trial: Professional manual. In. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.; 1995.
211. Košč M, Novák J. Rey-Osterriethova komplexní figura [Rey-Osterrieth Complex Figure Test]. In. Brno, Czech Republic: Psychodiagnostika; 1997.
212. Shin MS, Park SY, Park SR, Seol SH, Kwon JS. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nat Protoc* 2006;1:892-9.
213. Golden CJ, Freshwater SM. The Stroop Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses. In. Wood Dale, IL: Stoelting; 2002.
214. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. In. New York, NY: Oxford University Press; 2006.
215. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. In. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2002.
216. Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandenbussche E, Dom R. Longitudinal study evaluating neuropsychological changes in so-called asymptomatic carriers of the Huntington's disease mutation after 1 year. *Acta Neurol Scand* 2002;106:131-41.
217. Rodrigues GR, Souza CP, Cetlin RS, et al. Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. *J Neurol* 2009;256:1809-15.
218. Snowden JS, Craufurd D, Thompson J, Neary D. Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24:133-45.
219. Starkstein SE, Brandt J, Folstein S, et al. Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1259-63.
220. Ward J, Sheppard JM, Shpritz B, Margolis RL, Rosenblatt A, Brandt J. A four-year prospective study of cognitive functioning in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:445-54.

221. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1043-6.
222. Damian AM, Jacobson SA, Hentz JG, et al. The Montreal Cognitive Assessment and the mini-mental state examination as screening instruments for cognitive impairment: item analyses and threshold scores. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:126-31.
223. Zakzanis KK. The subcortical dementia of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:565-78.
224. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73:1738-45.
225. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:304-8.
226. Adler CH, Thorpy MJ. Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:S12-20.
227. De Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:254-66.
228. Gomez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258:494-9.
229. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:895-9.
230. Grandas F, Iranzo A. Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;63:S8-11.
231. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 2005;12:199-207.
232. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-300.
233. Medicine AAoS. The international classification of sleep disorders-revisited. In. Chicago: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
234. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-9.
235. Hogl B, Seppi K, Brandauer E, et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord* 2003;18:319-23.
236. Shpirer I, Miniovitz A, Klein C, et al. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord* 2006;21:1432-8.
237. Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002;287:455-63.
238. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Vanacore N, Pauletti C, Meco G. Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1026-30.
239. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, Vanacore N, Meco G. Excessive daytime somnolence in Parkinson's disease. Follow-up after 1 year of treatment. *Neurol Sci* 2003;24:178-9.

240. Ferini-Strambi L, Franceschi M, Pinto P, Zucconi M, Smirne S. Respiration and heart rate variability during sleep in untreated Parkinson patients. *Gerontology* 1992;38:92-8.
241. Garcia-Borreguero D, Caminero AB, De La Llave Y, et al. Decreased phasic EMG activity during rapid eye movement sleep in treatment-naive Parkinson's disease: effects of treatment with levodopa and progression of illness. *Mov Disord* 2002;17:934-41.
242. Wetter TC, Brunner H, Hogl B, Yassouridis A, Trenkwalder C, Friess E. Increased alpha activity in REM sleep in de novo patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:928-33.
243. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
244. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
245. Allen RP, Picchiotti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-19.
246. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:629-35.
247. Dhawan V, Dhoat S, Williams AJ, et al. The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD). A comparative controlled clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *J Neurol Sci* 2006;248:158-62.
248. Rechtschaffen A, Kales Ae. A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages of human subjects. In. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA; 1968.
249. Consens FB, Chervin RD, Koeppe RA, et al. Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2005;28:993-7.
250. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-4.
251. Medicine AATFoS. Sleep-disordered breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. In: *Sleep* 1999:667-88.
252. Mitler MM, Carskadon MA, Hirshkowitz M. Evaluating sleepiness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1417-9.
253. Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Phenomenology of dreams in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:198-202.
254. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorder, Fourth edn. Text revision (DSM-IV-TR). In. Washington: American Psychiatric Publishing; 2000.
255. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002;58:1019-24.
256. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1442-6.

257. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;64:485-91.
258. Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 2002;58:341-6.
259. Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1586-95.
260. Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G, et al. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Neurol Sci* 2005;25:316-21.
261. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770-88.