

Univerzita Karlova v Praze

Filozofická fakulta

Katedra psychologie

Klinická psychologie

Olga Klempířová

Exekutivní funkce u Parkinsonovy nemoci
Executive Functions in Parkinson's Disease

Disertační práce

Vedoucí práce – Doc. PhDr. Petr Kulišťák, CSc.

Konzultant – Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

2010

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracovala samostatně a použila jen pramenů,
které cituji.

V Praze dne 26.3.2010

Mgr. Olga Klempířová



Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala doc. PhDr Petru Kulištákovi, Ph.D. za příkladné vedení a inspiraci po celou dobu postgraduálního studia. Dosažení těchto výsledků by nebylo možné bez spolupráce s těmito spolupracovníky: Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., doc. MUDr. Jan Roth, CSc, doc. MUDr. Robert Jech, Ph.D., MUDr. Jiří Klempíř, Ph.D., PhDr. Jan Štochl, Ph.D., MUDr. Olga Ulmanová Ph.D., PhDr. Nataša Špačková, CSc., Olga Kučerová. Za všechny jmenované pak děkuji všem nemocným a jejich blízkým, kteří nám tento výzkum nezištně umožnili.

Abstrakt

Parkinsonova nemoc (PN) je idiopatické progresivní neurodegenerativní onemocnění spojené s úbytkem dopaminu v mozku, které se projevuje nejen poruchou hybnosti, ale také deficitem kognitivních funkcí a behaviorálními poruchami. Nejčastěji uváděnými kognitivními problémy u PN jsou deficity exekutivních funkcí. Exekutivní funkce umožňují adaptivně reagovat na nové situace a jsou základem kognitivních, emocionálních a sociálních dovedností. Exekutivní funkce zahrnují procesy v rámci pozornosti, paměti, pracovní paměti, plánování, časové integrace, rozhodování, monitorování a inhibiční kontroly. Terapie PN je založena na dopaminergní farmakoterapii. U některých pacientů je možné k řešení hybných komplikací využít hlubokou mozkovou stimulaci (DBS).

Cílem disertační práce, která představuje čtyři studie, bylo zkoumat exekutivní funkce u PN.

První studie se zabývala účinky zavedení hluboké mozkové stimulace subthalamických jader (DBS/STN) na exekutivní funkce u PN. Důležitou metodou při výběru vhodných kandidátů pro DBS/STN je také neuropsychologické vyšetření. Longitudinální sledování kognitivního výkonu po operaci ukázalo u pacientů s PN signifikantní zhoršení některých kognitivních funkcí, zejména kognitivní iniciace, kognitivní inhibiční kontroly a paměti. Stabilizace výkonu v druhém retestu po operaci svědčí pro zhoršující efekt lézí vznikajících následkem neurochirurgického zákroku. Výsledky této studie ukazují, že samotná chronická stimulace kognitivní výkon signifikantně nezhoršuje. Kognitivní flexibilita a globální kognitivní výkon se zhoršily s progresí nemoci.

V druhé studii jsme také zkoumali účinky DBS/STN na kognitivní funkce. Testování pacientů se zapnutým a vypnutým stimulatorem bez dopaminergní medikace ukázalo významné zlepšení psychomotorického tempa vlivem stimulace. Exekutivní funkce se bezprostředně po zapnutí stimulatoru nezměnily. Vliv současného podávání dopaminergní medikace se zapnutým stimulatorem na kognitivní výkon nebyl prokázán.

Cílem třetí studie bylo zjistit vliv dopaminergní medikace na exekutivní funkce u pacientů s PN ve stádiu pozdních hybných komplikací bez demence. Testování probíhalo ve třech stavech: s běžnou medikací, po vysazení medikace a po akutním podání levodopy. Dopaminergní medikace měla negativní vliv na schopnost inhibiční

kontroly. Kognitivní flexibilita a udržení mentálního nastavení se vlivem medikace nezměnily. Zlepšilo se pouze psychomotorické tempo v souvislosti s pozitivním účinkem dopaminergní medikace na motorické funkce.

Cílem čtvrté studie bylo zjistit odlišnosti v osobnosti u pacientů s PN pomocí Cloningerova inventáře temperamentu a charakteru. Cloningerova teorie osobnosti vychází z předpokladu, že temperamentové dimenze mají biologický podklad v některých neurotransmiterech, zejména v dopaminu, serotoninu a noradrenalinu. Podle dosavadních studií oslabení dopaminového systému u PN souvisí s poklesem v temperamentové dimenzi vyhledávání nového (Novelty Seeking, NS). Pro srovnání byl vybrán soubor pacientů s hybným postižením (esenciálním tremorem) a soubor zdravých osob. Z naší studie vyplývá, že pacienti s PN nemají snížené NS, naopak subdimenze impulzivnost byla vyšší než u kontrolních skupin. Domníváme se, že s progresí nemoci a chronickou dopaminergní terapií se zvyšuje impulzivita. Impulzivita může také souviset s oslabením kognitivní inhibiční kontroly v rámci exekutivních funkcí.

Výsledky disertační práce ukazují, že na kognitivní deterioraci u PN se podílí nejen vlastní progrese nemoci, ale také některé terapeutické postupy. Ukázalo se, že dopaminergní medikace může mírně oslabovat kognitivní inhibiční kontrolu. Pokles některých kognitivních funkcí může být také způsoben neurochirurgickým zákrokem při zavádění DBS, zatímco vlastní DBS/STN lze považovat za relativně bezpečnou terapii.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is idiopathic progressive movement disorder that is characterized by the motor impairment, cognitive deficit and behavioural disorders. The deficit in executive functions is the most frequently reported cognitive problem in PD. Executive functions enable the adaptive goal-directed behaviour that is necessary to solve new and complicated problems and are fundamental for the cognitive, emotional and social skills. Executive functions involve the process of attention, working memory, memory, planning, temporal integration, reasoning, monitoring and the inhibitory control.

The aim of the doctoral thesis, consisting of four studies, was to investigate executive functions in PD patients. The first study is focused on effects of deep brain stimulations of subthalamic nucleus (DBS/STN) on executive functions in PD. The neuropsychological assessment is one of the important methods needed for the selection of patients for DBS/STN. The longitudinal follow-up of cognitive results in patients with DBS/STN showed mild but the significant worsening in the verbal fluency, cognitive inhibitory control and the memory. Unchanged performance in the second retest after the implantation of DBS/STN suggests that the observed worsening in executive functions is rather the consequence of the surgery than disease progression or other factors of the therapy.

The second study deals with specific effects of DBS/STN on cognitive functions of PD patients when their stimulators were turned off and on. The neuropsychological assessment showed only the improvement in psychomotor speed when stimulators were turned on. Executive functions were not changed. The effect of the dopaminergic medication on cognitive performance was not proved.

The aim of the third study was to investigate the influence of dopaminergic medication on various aspects of executive functions in patients with advanced PD without dementia. Dopaminergic medication had slightly negative effect on the cognitive inhibitory control. The cognitive flexibility and maintenance were not influenced by changes in medication. The psychomotor speed was enhanced in conditions with medication due to the beneficial effect of levodopa on the motor functions.

The aim of the fourth study was to verify the hypothesis of the distinct personality in patients with PD using Cloninger's Temperament and Character Inventory. The Cloninger's theory of personality is based on the hypothesis that temperament

dimensions are related to different neurotransmitters, i.e. dopamine, serotonin and norepinephrine. According to the previous studies, neurodegeneration of dopaminergic system in PD is connected with lower scores in the Cloningers's temperament dimension Novelty Seeking (NS). Using TCI, we compared PD patients with ET patients and healthy controls. Our results showed that patients with PD do not have lower scores of NS compared with ET patients and healthy controls. On the contrary we have found higher scores of NS subdimension impulsiveness in PD patients. We suggest that this trend to the higher NS and impulsiveness might be influenced by the chronically used pharmacotherapy and/or the disease progression. The higher impulsiveness may be behavioural sign of the deficit in cognitive inhibitory control.

Results of this doctoral thesis suggest that cognitive deterioration in PD is not only consequence of the natural course of disease but also the therapy procedures used may have some negative side effects on cognitive functions in PD. We have showed that dopaminergic medication may weaken cognitive inhibitory control. The surgical procedure that is connected with the implantation of DBS/STN may slightly worsen the executive functions. We have not found any cognitive decline in the connection with DBS/STN it-self.

A. Literární přehled

1.	Úvod do problematiky Parkinsonovy nemoci	12
2.	Epidemiologie Parkinsonovy nemoci	12
3.	Anatomie a fyziologie mozku se zřetelem k Parkinsonově nemoci	12
4.	Patologie a patofyziologie Parkinsonovy nemoci	14
5.	Neurologické klinické projevy Parkinsonovy nemoci	14
6.	Kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci	15
6.1.	...Pozornost a exekutivní funkce	15
6.1.1.	...Rychlost zpracování informací	16
6.1.2.	...Pozornost	16
6.1.2.1.	...Vigilance	16
6.1.2.2.	...Mentální nastavení	17
6.1.2.3.	...Prostorová pozornost	17
6.1.2.4.	...Vytrvalá pozornost	17
6.1.2.5.	...Kontrola interference	17
6.1.3.	...Paměť v kontextu exekutivních funkcí	18
6.1.4.	...Pracovní paměť	19
6.1.5.	...Plánování	21
6.1.6.	...Časová integrace	22
6.1.7.	...Rozhodování	23
6.1.8.	...Monitorování	24
6.1.9.	...Inhibiční kontrola	24
6.2.	...Poruchy paměti u Parkinsonovy nemoci	25
6.3.	...Zrakově-prostorové funkce u Parkinsonovy nemoci	27
6.4.	...Poruchy řeči u Parkinsonovy nemoci	29
6.5.	...Vývoj kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci	30

6.5.1.	...Kognitivní deficity bez demence	30
6.5.2.	...Demence	31
7.	Behaviorální poruchy u Parkinsonovy nemoci	32
7.1.	...Úzkost	32
7.2.	...Deprese	33
7.3.	...Mánie	35
7.4.	...Psychotické příznaky	35
7.5.	...Delirium	36
7.6.	...Apatie	36
7.7.	...Únava	37
7.8.	...Poruchy spánku	38
7.9.	...Poruchy kontroly impulzů	39
7.10.	...Osobnost u Parkinsonovy nemoci	41
8.	Terapie Parkinsonovy nemoci	42
8.1.	...Farmakoterapie motorických příznaků	42
8.1.1.	...Levodopa	42
8.1.2.	...Agonisté dopaminu	42
8.1.3.	...Anticholinergní preparáty	43
8.1.4.	...Inhibitory monoaminoxidázy	43
8.2.	...Hluboká mozková stimulace	43
8.3.	...Farmakoterapie poruchy chování a demence	45
9.	Vliv hluboké mozkové stimulace na kognitivní funkce	46
9.1.	Globální kognitivní výkon	46
9.2.	Exekutivní funkce a psychomotorické tempo	46
9.3.	Zrakově-prostorové funkce	47
9.4.	Paměť	48

B. Výzkumná část

10.	Cíle práce	49
11.	Vliv hluboké mozkové stimulace na exekutivní funkce u Parkinsonovy nemoci	50
11.1.	Úvod do problematiky a cíle	50
11.2.	Soubor a metodika	51
11.3.	Výsledky	55
11.4.	Diskuse	60
11.5.	Závěr	65
12.	Specifický vliv hluboké mozkové stimulace subthalamických jader na kognitivní funkce u Parkinsonovy nemoci	66
12.1.	Úvod do problematiky a cíle	66
12.2.	Soubor a metodika	66
12.3.	Výsledky	67
12.4.	Diskuse	68
12.5.	Závěr	71
13.	Účinky dopaminergní léčby na exekutivní funkce v pokročilých stádiích bez demence	72
13.1.	Úvod do problematiky a cíle	72
13.2.	Soubor a metodika	73
13.3.	Výsledky	75
13.4.	Diskuse	78
13.5.	Závěr	80
14.	Osobnostní charakteristiky u Parkinsonovy nemoci a esenciálního tremoru	81
14.1.	Úvod do problematiky a cíle	81

14.2.	Soubory a metodika	82
14.3.	Výsledky	83
14.4.	Diskuse	87
14.5.	Závěr	91
15.	Použitá literatura	92

A. Literární přehled

1. Úvod do problematiky Parkinsonovy nemoci

Parkinsonova nemoc (PN) je idiopatické progresivní neurodegenerativní onemocnění, které se projevuje nejen poruchou hybnosti, ale také deficitem kognitivních funkcí a behaviorálními poruchami. První ucelený popis PN publikoval anglický praktický lékař James Parkinson 1817 (Parkinson, 1817).

2. Epidemiologie Parkinsonovy nemoci

PN je po Alzheimerově nemoci nejčastějším neurodegenerativním onemocněním. Prevalence PN v industriálních zemích je odhadována v celkové populaci až na 3 %. Incidence a prevalence PN narůstá s věkem. Po 60. roce života je postiženo přibližně 1% populace (Nussbaum et al., 2003). Záchyt PN před 40. rokem je relativně vzácný. Incidence PN je odhadována na 8 až 18 osob na 100 000 ročně (de Lau et al., 2006).

3. Anatomie a fyziologie mozku se zřetelem k Parkinsonově nemoci

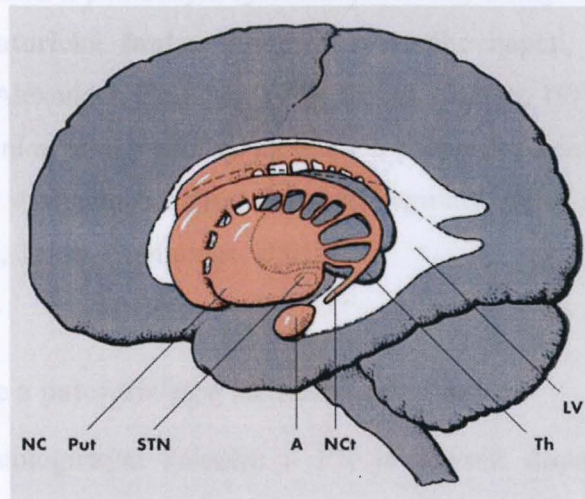
V hloubi bílé hmoty mozkových hemisfér se nacházejí shluky šedé hmoty, které se nazývají **bazální ganglia** (Obr. č. 1). Podle anatomické nomenklatury k nim patří: **corpus striatum** (nucleus caudatus a putamen), dále **globus pallidus** (zkráceně pallidum, tvoří ho pallidum externum et internum), **amygdala** a **claustrum**. Pallidum a putamen jsou společně označovány jako nucleus lentiformis.

Vzhledem k anatomickému a funkčnímu zapojení jsou k bazálním gangliím také přiřazovány **nucleus subthalamicus** (corpus Luysi) a **substantia nigra**.

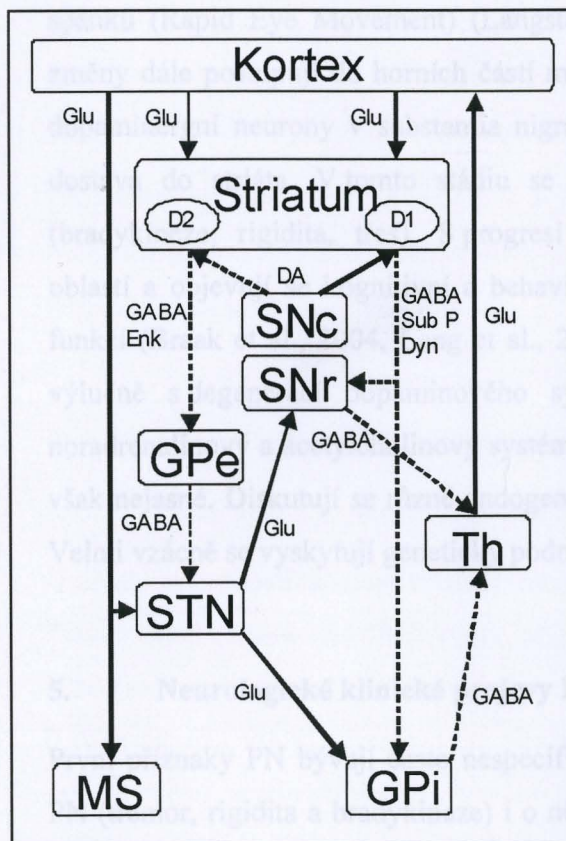
Velmi těsný vztah k bazálním gangliím, s ohledem na jejich zapojení a mediátorovou výbavu nutnou pro normální funkci bazálních ganglií, mají také některé „chemické struktury“. Jsou to: nucleus basalis Meynerti (cholinergní jádro, CH 4), substantia nigra, pars compacta (SNc, dopaminergní A 9) a area ventralis tegmenti Tsai (dopaminergní A 10) (Parent, Hazrati, 1995 a, b, Nakano, 2000).

Všechny výše jmenované struktury jsou vzájemně přímo či nepřímo propojeny (Obr. č. 2, upraveno podle Parent, Nazrati, 1995, Nakano, 2000).

Obr. č. 1: Schéma bazálních ganglií (převzato z Růžička a kol., 2000)



Vysvětlivky: NC – ncl. caudatus, Put – putamen, STN – ncl. subthalamicus, A – amygdala, Th – thalamus, LV – postraní komora



Obr. č. 2: Schéma zapojení bazálních ganglií.

D1 a D2 – dopaminové receptory, SNc – substantia nigra pars compacta, SNr – substantia nigra pars reticularis, Gpe – globus pallidus externus, Gpi – globus pallidus internus, STN – nucleus subthalamicus, Th – thalamus, MS – medulla spinalis, DA – dopamin, Glu – glutamát, GABA – kys. gama-aminomáselná, Enk – enkefalin, Sub P – substance P, Dyn – dynorphin
Plná čára excitační spoj.
Prerušovaná čára inhibiční spoj.

Bazální ganglia náleží k pomocným systémům motoriky a mají **tlumivý vliv na korové a podkorové motorické funkce** (udržení svalového napětí, koordinace pohybu a vzpřímený stoj) (Alexander, Crutcher, 1990, Parent, Nazrati, 1995a). Bazální ganglia se tak spolu s frontálními laloky podílejí na **selekcii, plánování a iniciaci pohybů**. Bazální ganglia však také významnou měrou ovlivňují **regulaci emocí a kognitivních funkcí** (Cummings, 1993, Tekin, Cummings, 2002).

4. Patologie a patofyziologie Parkinsonovy nemoci

Hlavním neuropatologickým nálezem u PN je **úbytek dopaminergních neuronů v substantia nigra** a přítomnost Lewyho tělísek. Při ztrátě 60-80 % dopaminergních neuronů dochází k manifestaci nemoci (Jelinger et al., 2001, Braak et al., 2000). Recentní studie ukazují, že patologické změny začínají v olfaktorických bulbech a v dolní oblasti mozkového kmene (Braak et al., 2004). V této fázi se objevují tzv. premotorické příznaky nemoci jako jsou poruchy čichu a abnormní chování v REM spánku (Rapid Eye Movement) (Langston et al., 2006) (viz kap. 7.8.). Patologické změny dále postupují do horních částí mozkového kmene, zejména mezencefala, přes dopaminergní neurony v substantia nigra, odkud se dopamin axonálním transportem dostává do striáta. V tomto stádiu se objevují první motorické příznaky nemoci (bradykineze, rigidita, třes). S progresí onemocnění dochází k postižení korových oblastí a objevují se kognitivní a behaviorální poruchy a také poruchy vegetativních funkcí (Braak et al., 2004, Lang et al., 2004). Všechny příznaky však nejsou spojeny výlučně s degenerací dopaminového systému. Postiženy jsou také serotoninový, noradrenalinový a acetylcholinový systém (Braak et al., 2004). Příčiny vzniku PN jsou však nejasné. Diskutují se různé endogenní a exogenní faktory (Cicchetti et al., 2009). Velmi vzácně se vyskytují geneticky podmíněné formy (Gasser et al., 2007).

5. Neurologické klinické projevy Parkinsonovy nemoci

První příznaky PN bývají často nespecifické a mohou předcházet kardinální příznaky PN (tremor, rigidita a bradykineze) i o několik let. Mezi běžné iniciální příznaky patří pocity tíže, únavy a bolesti končetin, ztráta výkonnosti, tichá a monotónní řeč, poruchy spánku a autonomních funkcí, úzkost a deprese. Motorické příznaky PN mají typicky asymetrický počátek, nejčastěji se jedná o **klidový třes** horní končetiny. Klinicky se PN

projevuje také zvýšeným svalovým tonem (**rigiditou**). Dalšími typickými příznaky jsou **poruchy volní motoriky** ve smyslu zpomalení iniciace pohybu (**akineze**), zpomalení provedení pohybu (**bradykineze**) a zmenšení rozsahu pohybu (**hypokineze**). Nápadné je ochuzení mimiky (maskovitý obličej), **dysartrie** a **mikrografie**. Postupně se přidávají specifické **poruchy stoje a chůze**. Přibližně po 5 letech PN se objevují pozdní hybné komplikace typu fluktuací a mimovolní pohyby (**dyskineze**). **Fluktuace** se projevují zkrácením účinku jednotlivých dávek, tzn. přechodným zhoršením rigidity, třesu a volní motoriky (**wearing off**). Mohou se objevovat i náhlá zhoršení hybnosti z dobrého stavu. **Mimovolní pohyby** jsou nejčastěji choreatického nebo dystonického typu. **Chorea** se projevuje na vrcholu účinku dávky dopaminergní medikace jako sporadické nebo kontinuální, nepravidelné a nestereotypní rychlé svalové pohyby házivého rázu v náhodné distribuci a může připomínat taneční pohyby. **Dystonie** se může objevit při poklesu hladiny dávky léku jako přetrvávající svalové stahy působící kroucení a opakované pohyby nebo abnormální postavení postižených částí těla. S progresí PN se také přidávají poruchy regulace krevního tlaku (**ortostatická hypotenze**), mikce a sexuálních funkcí. Před neurologickými projevy PN nebo v jejím průběhu se mohou vyskytovat různé **behaviorální poruchy** (viz kap. 7.) a s progresí nemoci **kognitivní postižení** (viz. kap. 6.).

Pro stanovení klinické diagnózy PN je nutná přítomnost minimálně 2 ze 4 hlavních příznaků (tremor, rigidita, bradykinese, posturální instabilita) a zlepšení hybného stavu dopaminergní terapií.

6. Kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci

6.1. Pozornost a exekutivní funkce

Deficity pozornosti a exekutivních funkcí tvoří základ kognitivních poruch u PN. **Pozornostní funkce** umožňují výběr, příjem a další zpracování informací. Pozornost se řadí spolu s psychomotorickým tempem a vědomím mezi proměnné mentální aktivity (Lezak et al., 2004). **Exekutivní funkce** jsou odpovědné za realizaci úspěšného, samostatného a smysluplného chování (Lezak et al., 2004). Pozornost a exekutivní funkce tvoří úzce propojený systém mentálních aktivit, proto jsou v neuropsychologických studiích často uváděny společně. Pozornost je v tomto systému zdrojem pro kognitivní výkon a exekutivní funkce poskytují postupy řešení. Exekutivní

funkce vytvářejí podobný funkční systém také s ostatními kognitivními dovednostmi, s pamětí, řečí a zrakově prostorovými funkcemi, protože poskytují univerzálně platné procesy kognitivní činnosti. Exekutivní funkce se dělí do více složek, které se vzájemně doplňují a tvoří ucelený systém: rychlost zpracování informací, pozornost, paměť, pracovní paměť, plánování, časová integrace, rozhodování, monitorování a inhibiční kontrola. Výkon v pozornosti a exekutivních funkcích se s věkem přirozeně snižuje (Verhaeghen et al., 2002). Deficit v exekutivních funkcích anatomicky a funkčně souvisí s narušením spojů mezi striatem a frontálními laloky (Alexander et al., 1986). U PN k této poruše dochází v důsledku nigrostriatální degenerace, která vede ke snížení dopaminu ve striatu a prefrontální kůře (Gabrieli et al., 1996).

6.1.1. Rychlost zpracování informací

Důležitou součástí exekutivních funkcí i pozornostních procesů je **rychlost zpracování informací**. V průběhu fyziologického stárnutí dochází ke zpomalování kognitivního i motorického výkonu (Salthouse et al., 1991, Salthouse et al., 1996, Eusop et al., 2001). Rychlost zpracování informací v časných stádiích PN je významně nižší pouze v úlohách s vysokými nároky na kognitivní procesy. V jednoduchých úlohách se pacienti v časných stádiích PN významně neliší od zdravých subjektů. Jednoduché psychomotorické tempo nebývá v časných stádiích zpomalené, proto je možné v časově omezených úlohách s odstupňovanou kognitivní zátěží odlišit poruchy v exekutivních funkcích od celkového kognitivního zpomalení, které je typické až pro pozdější stadia nemoci (Jordan et al., 1992).

6.1.2. Pozornost

6.1.2.1. Vigilance

Osoby s poškozením prefrontální oblasti (především laterální prefrontální kůry) jsou méně bdělé (vigilní) a mají snížené uvědomování si okolního světa (Lurija, 1966, Lurija, 1980). Tento deficit vede ke snížení zájmu o okolní svět, k malému zapojení v aktivitách a k nízké motivaci v činnostech, které pacient dříve rád vykonával.

6.1.2.2. Mentální nastavení

Mentální nastavení je příprava zdrojů pro senzorní příjem nebo motorický výkon. Mentální nastavení je závislé na časoprostorovém kontextu, a proto závisí na úrovni vnímání, krátkodobé a dlouhodobé paměti. Pacienti s poškozením prefrontálních oblastí mají především problémy změnit mentální nastavení na jiné, které vyžaduje testová situace. Typickým testem je Wisconsinský test třídění karet (WCST), který vyžaduje pružné reagování na implicitně daná pravidla testu právě změnou mentálního nastavení podle průběžného hodnocení odpovědí probanda (Anderson et al., 1991).

6.1.2.3. Prostorová pozornost

Typický je deficit logického uspořádání během analýzy detailů obrázku (Lurija, 1966). Pacienti s prefrontálním poškozením vnímají obrázky nahodile, nesystematicky se zbytečným ulpíváním na některých detailech v neprospěch jiných. Pacienti s prefrontálním poškozením často sledují některé části vizuálního pole neúměrně déle a jiné opomíjejí. Narušená je především koordinace vnímání a změn vizuálních podnětů (Tyler et al., 1969).

6.1.2.4 Vyrvalá pozornost

V rámci vyrvalé pozornosti je u prefrontálních poruch snižená schopnost udržet koncentraci v jednom směru myšlení nebo jednání, které vede k realizaci cíle. Tato složka pozornosti je klíčová především pro pracovní paměť (Chao, Knight, 1995).

6.1.2.5. Kontrola interference

Pacienti s lézí v prefrontální oblasti těžko odolávají interferujícím podnětům. Pacientova pozornost je abnormálně poutána nedůležitými podněty z okolí na úkor cílené aktivity (Stuss et al., 1982). Neschopnost zapojit **inhibiční kontrolní mechanismus** se projevuje ve všech testech exekutivních funkcí. Specifickým testem kontroly interference je Stroopův test (Vendrell et al., 1995).

Poruchy pozornosti u Parkinsonovy nemoci

Pozornostní složky **vigilance** a **vytrvalá pozornost** v jednoduchých úlohách jsou u PN většinou dobře zachovány na rozdíl od výkonu v pozornostních úlohách, které vyžadují rychlé zpracování informací nebo větší úsilí k **zapojení pozornostních zdrojů** (internally guided attention resources) (Pahwa et al., 1998, Raskin et al., 1990, Ridenour et al., 1999). Pro PN je typické zhoršení v **přesouvání pozornosti** (Owen et al., 1992, Cools et al., 2001), při **potlačování habituálních opovědí** (Taylor et al., 1986, Dirnberger et al., 2005) a v úlohách, kde je zapotřebí dělit pozornost mezi více úkolů (Brown et al., 1991, Brown et al., 1998). Deficit je nápadnější zejména v případě, kdy se pacient musí spolehnout na **vnitřní kontrolu pozornosti** (Brown et al., 1988). Pozornost může být efektivněji zaměřena pomocí **vnějších vizuálních klíčů**, které je možné například využít také při rehabilitaci chůze (Morris et al., 1994), protože pacienti mají poruchu automatismu chůze. Oslabení pozornosti a prodloužení reakčního času souvisí u PN s vyšší frekvencí pádů (Lord et al., 2010, Allcock et al., 2009, Marchese et al., 2003). Pacienti s PN a demencí mají horší výkon v testech na pozornost než nemocní s Alzheimerovou demencí nebo demencí s Levyho tělísky a současně mají větší tendenci k fluktuaci pozornostního výkonu (Noe et al., 2004, Janvin et al., 2006).

6.1.3. Paměť v kontextu exekutivních funkcí

Prefrontální kortex je sídlem exekutivních sítí paměti, které reprezentují minulé činnosti, budoucí činnosti nebo obojí (Fuster, 2003). Paměť není jen systémem uložených reprezentací, ale slouží také jako **operační systém** pro všechny aktivity, proto je nedílnou součástí exekutivních funkcí.

Ačkoliv pacienti s prefrontálním postižením nemají tak výrazné poruchy epizodické a deklarativní paměti jako pacienti s Alzheimerovou demencí nebo amnestickým korsakoffským syndromem (Tulving et al., 1987), mají významné deficity v testech **volného vybavení i znovupoznání** (Gershberg, Shimamura, 1995). To znamená, že postižení mají poruchy všítípení a vybavení z paměti. Tyto poruchy patří do poruch exekutivních funkcí a časové integrace (Stuss et al., 1994b). Poruchy percepční pozornosti vedou k obtížnému vybavení nedávných událostí (Barbizet et al., 1970). Pacienti zapomínají pamatovat si v důsledku snížené motivace. Tyto problémy vedou také k poruchám paměti zdroje vzpomínek a metapaměti (Shimamura et al., 1991).

Zmíněné aktivní mnestické procesy jsou provázané se všemi dalšími složkami exekutivních funkcí, jako např. plánování (Ingvar et al., 1985).

Paměť v kontextu exekutivních funkcí u Parkinsonovy nemoci

V časných stádiích PN se objevují poruchy paměti nezávisle na demenci (Taylor et al., 1990) a jsou podmíněny deficitem v exekutivních funkcích. Lehký deficit paměti u PN je typický poruchami **volného vybavení** a relativně dobře zachovaným **znovupoznáním a vybavením s náповědou** (Pillon et al., 1993). Pacienti mají větší problém s vybavením pořadí slov po prezentaci a méně využívají implicitních sémantických klíčů (Buytenhuijs et al., 1994, Taylor et al., 1990). Horší výkon je v opakování čísel pozpátku, logické paměti a párových asociací (Cooper et al., 1993). U PN dochází k poruše registrace posledních podnětů v úloze v důsledku **zpomaleného zpracování informací** (effect of recency) a s relativně lepším vybavením podnětů z počátku úlohy (effect of primacy) (Pillon et al., 2001., Fischer et al., 1990). Zvýšená je také **citlivost k interferenci během učení** (Taylor et al., 1990). Oslabení exekutivních funkcí je odpovědné i za deficitem ve zrakově prostorové paměti (Stoffers et al., 2003, Pillon et al., 1997). Postižena je i **prospektivní** (Kliegel et al., 2005, Katai et al., 2003, Foster et al., 2009) a **zdrojová paměť** (source memory) (Taylor et al., 1990). **Procedurální učení** nových dovedností je oslabené (Ferraro et al., 1993, Heindel et al., 1989, Huberman et al., 1994) na rozdíl od **primingu** (Heindel et al., 1989, Bondi et al., 1991). Poruchy procedurální paměti a učení se u PN projevují jako obtížné užívání starých automatických rutinních činností a učení se novým dovednostem. Tento deficit je především v lehčím stádiu nemoci kompenzován exekutivními funkcemi, zejména vyšším zapojením pracovní paměti a dalších exekutivních mechanismů. Dochází však k přetížení exekutivního systému, a následně to vede k rozvoji deficitu v exekutivních funkcích (Koerts et al., 2009)

6.1.4. Pracovní paměť

Pracovní paměť je schopnost podržet **sluchové i vizuální informace** pro následné provedení (exekuci) úlohy, která je na této informaci závislá (Baddeley, Logie, 1999). Pracovní paměť je nezbytná pro časovou integraci řešení problémů, řeči a cíleného jednání. Při poškození frontálních laloků se vyskytují deficitem pracovní paměti a to

především při lézích laterálních oblastí prefrontální kůry. Míra tohoto deficitu závisí na kontextu během testování a na stupni požadované **kontroly interference** (Chao, Knight 1995, Ptito et al., 1995). Pracovní paměť je možné přirovnat k vytrvalé pozornosti zaměřené na vnitřní reprezentace, a proto je citlivá k interferenci. Deficit v pracovní paměti se prohlubuje při oddáleném vybavení, protože porušená pracovní paměť neumožní pacientům zapojit strategie pro usnadnění pozdějšího vybavení (Milner et al., 1985). Závažnost tohoto deficitu spočívá také v důležitosti pracovní paměti při následných naplánovaných činnostech. Některé studie ukazují, že pacienti s lézemi laterální prefrontální kůry paradoxně vykazují deficity v testech pracovní paměti, ale mají zachovaný výkon v testech krátkodobé paměti, jako například v párových asociacích Wechslerovy paměťové škály nebo v Bentonově testu vizuální retence (Stuss, Benson 1986).

Pracovní paměť u Parkinsonovy nemoci

Pro PN, stejně jako pro jiná neurodegenerativní onemocnění postihující bazální ganglia a prefrontální kůru, je typické zhoršení pracovní paměti (Le Bras et al., 1999, Owen et al., 1997, Postle et al., 1997). Poruchy pracovní paměti vycházejí z **omezené kapacity pozornostních zdrojů**. Míra deficitu je závislá na složitosti zpracovávaných informací. Zrakově prostorová paměť je postižena více než verbální (Bradley 1989, Fournet 1996, Pillon 1998).

Převládá názor, že počítání z paměti je závislé na fonologické smyčce a centrální exekutivě (Baddely, Logie, 1999). Na deficitu počítání z paměti se podílí především deficit střídání zaměření pozornosti než celkové vyčerpání pozornostních zdrojů (Tamura 2003).

Pacienti s PN mají horší zrakově prostorové zpracování informací jak na úrovni zrakově prostorového náčrtníku, tak centrální exekutivy. Deficit centrální exekutivy je přítomen již na počátku nemoci, ale deficit zrakově prostorového náčrtníku je patrný až v pokročilých stádiích nemoci (Kemps et al., 2005).

Dopaminergní medikace zlepšuje pouze prostorovou pracovní paměť, ale se složitostí úlohy se tento efekt vyčerpává (Beato et al., 2008). U pacientů po vysazení dopaminergní medikace byl popsán větší deficit v prostorové i verbální paměti než u nemocných s medikací a u zdravých kontrol (Mollion et al., 2003). U nemocných

nedošlo po vysazení medikace ke zlepšení výkonu a po navrácení medikace se neprojevil ani efekt zácviku z předchozího testování na rozdíl od skupiny pacientů, jimž dopaminergní medikace zůstala po celou dobu testovacích sezení. Z toho je patrné, že dopaminerní medikace sice zlepšuje částečně výkon v pracovní paměti, ale nepřetržitá dopaminergní léčba je zřejmě důležitější, než jednotlivé dávky levodopy (Mollion et al., 2003).

6.1.5. Plánování

Plánování je schopnost organizovat chování ve vztahu k času a prostoru při řešení složitých nebo nových úkolů (Lezak 2004, Owen et al., 1997). **Poruchy pracovní paměti** oslabují schopnost používat zkušenosti z bezprostřední minulosti a deficitní předvídání znesnadňuje plánování budoucích činností. Oba deficity, pracovní paměti a plánování, jsou vzájemně doplňující se aspekty **časové integrace** (recent and prospective memory) (Ingvar, 1985, Dobbs, Rule, 1987). Úspěšná **realizace plánu** vyžaduje předchozí konceptuální návrh plánu, přípravu jak v jednotlivých krocích tento návrh použít a anticipaci následků realizace. U poruch plánování se popisuje neschopnost tzv. časové konkrétnosti spolu s nedostatkem iniciativy a předvídání. Deficit v typickém testu plánování londýnská věž je především u pacientů s postižením prefrontální kůry vlevo (Shallice, 1982).

Plánování u Parkinsonovy nemoci

V testech věží mají deficit i nedementní pacienti s PN (Owen et al., 1995b, Taylor et al., 1986). Pacienti ulpívají na sensorických informacích a přímo na ně reagují a nepracují s informacemi plánovitě, s rozmyslem a se schopností anticipovat následky (Flowers, 1978). Popisuje se tzv. **závislost na okolním prostředí**, která zřejmě kompenzuje deficit v sebeřízení (Stern, Mayeux, 1987). Patologická závislost na prostředí se projevuje patologickými projevy jako je úchop, utilizační a imitační provádění neúčelných pohybů a gest (Dubois et al., 1988). Je to následek ztráty funkční autonomie zejména po lezích frontálního laloku. Realizace plánovaných aktivit ve vztahu k událostem je u PN významně narušena. Pacienti mají problém vybavit si, že mají něco udělat při určité události nebo podnětu, ale vybavení úkolu v určitý čas je pro pacienty s PN snazší a neliší se od kontrolní skupiny. Deficit v realizaci plánovaných aktivit

spadá do poruch **prospektivní paměti** a podílí se na něm nemalou měrou také pracovní paměť (Kliegel et al., 2005). Pacienti s PN mohou mít deficit v řazení obrázků ve Wechslerově inteligenční škále, který se upravuje po podání levodopy (Tinaz et al., 2008).

6.1.6. Časová integrace

Časová integrace zahrnuje propojení pracovní paměti s plánováním za účelem dosažení cíleného chování. Pacient s prefrontálním syndromem nemá problém s vykonáváním starých dobře naučených rutinních činností. Potíže nastávají při **vytváření nového vzorce chování**, řešení problému nebo řečového projevu, zvláště, když se požaduje integrace souvislostí napříč časem.

Časová integrace v aktuálním kontextu je schopnost oddělit dočasně jednotky vnímání a jednání za účelem záměrného myšlení, řečového projevu nebo chování. Zahrnuje schopnost dočasného rozšíření zapojení pozornosti, pracovní paměti a plánování. Časová syntéza vyžaduje spolupráci prefrontální kůry s ostatními kortikálními i subkortikálními oblastmi. Mechanismy této spolupráce nejsou dosud uspokojivě objasněny.

Při deficitu časové integrace nastává zúžení rozsahu a komplexnosti chování a myšlení. Vzniká kognitivní a časová (Fuster, 2008) konkrétnost. **Časová konkrétnost** způsobí, že vzorce chování, které nejsou dobře ustálené v rutinní činnosti, jsou závislé jen na přítomnosti bez propojení s minulými zkušenostmi a s předvídaním budoucích následků. Pacient je ovládán pouze přítomnými potřebami a podněty, tedy časovou bezprostředností (Ackerly, 1964). Chování postiženého je v rámci stereotypních sekvencí bez ohledu na to, z čeho vyšel nebo kam jeho činnost směřuje. V časové integraci dochází nejen k aktivaci vhodných vzpomínek a k jejich využití při řešení dané úlohy, ale zároveň je také důležité potlačení nevhodných alternativních řešení (Corkin, 1965, Lurija, 1966). Schopnost potlačení nevhodných alternativ je především v „go/no-go“ testech a Stroopově testu (Stuss, 1982, Burgess, Shallice, 1996). Výkon v těchto testech je snížen zejména při orbitomediálních lezích, kdy časová syntéza podléhá vlivu externí i interní interference.

Časová integrace u Parkinsonovy nemoci

Pacienti s PN podobně jako pacienti s prefrontálním poškozením, mají problémy se strukturováním času. To se projevuje především v testech s oddálenými úkoly (De Lancy Horne, 1971, Taylor et al., 1986, Partiot et al., 1996). Svědčí to pro sníženou schopnost udržet asociaci mezi podnětem a reakcí. Pacienti projevili deficit ve schopnosti určovat pořadí podnětů v čase a také řadit společenské události v čase (Sagar et al., 1988, Gabrieli, 1996).

6.1.7. Rozhodování

Většina našeho **rozhodování** je vedena našimi zvyky a očekáváním uspokojení potřeb. Menší část našeho rozhodování se řídí logickým myšlením a dlouhodobým plánováním. Obecně je toto rozhodování řízené především mírou potenciální odměny a stupněm možného rizika. Vzhledem k neurčitosti odměn a rizik je rozhodování produktem pravděpodobnostního odhadu o odměnách a rizicích. Naše rozhodování je emocionálně ovlivněné, intuitivní. **Emocionálně ovlivněné rozhodování** je funkčně závislé na orbitomediální prefrontální kůře a je ho možné testovat v úlohách simulujících hazardní hry, například Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et al., 1994, Damasio et al., 1994, Damasio, 1996) Emocionálně podložené rozhodování úzce souvisí také se sociálními schopnostmi (Goméz-Beldarrain et al., 2004).

Rozhodování u Parkinsonovy nemoci

Pacienti s PN mají již od časných stadií problémy především s rozhodováním se zpětnou vazbou a s rozpoznáváním emocí (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009). Pravděpodobně to souvisí se sníženou senzitivitou na negativní (Euteneuer et al., 2009) i pozitivní (Kobayakawa et al., 2008) zpětnou vazbu (Brand et al., 2004). Pokud byla pravidla herní testové situace explicitně daná (hra v kostky), souvisela míra deficitu s progresí deficitu v exekutivních funkcích (Euteneuer et al., 2009). U implicitně daných pravidel v Iowa Gambling Task (IGT) nebyl vztah s exekutivními funkcemi prokázán (Mimura et al., 2006, Pagonabarraga et al., 2007). Emočně podmíněné rozhodování je závislé na jiných kognitivních okruzích než exekutivní funkce. Pacienti s PN měli významně sníženou aktivaci v orbitofrontální oblasti v průběhu IGT (Thiel et al., 2003). Naopak pacienti s příznaky patologického hráčství měli zvýšené uvolňování

dopaminu ve striatu (Steeves et al., 2009) Herní testová situace (hra v kostky) s explicitně danými pravidly nevyžaduje tak vysoké emoční zapojení a pružné reagování na zpětnou vazbu. Je tedy zřejmé, že vedle exekutivních deficitů se na deficitu v rozhodování u PN významně podílí **snížená emoční reaktivita**, která v časných stádiích nedosahuje patologické míry (Czernecki 2002), ale později se může rozvinout až v syndrom apatie (Dujardin 2009).

6.1.8. Monitorování

Monitorování je prověřování reality, vnější reality v rámci času a prostoru dosažitelné smyslovým vnímáním nebo vnitřní reality v rámci paměti. Monitorování v rámci exekutivních funkcí posuzuje vliv našeho chování na okolí a srovnává ho s cíly a očekáváními, a potom následné chování opravuje. Monitorování je založené na zpětné vazbě v rámci cyklu percepční vstup – chování. Deficit monitorování chyb souvisí především se zapojením předního cingula a orbitofrontálních oblastí (Swick, Turken, 2002). Ale obecně se předpokládá, že tato funkce je záležitostí celého prefrontální kůry bez užší lokalizace. Monitorování úzce navazuje na **inhibiční kontrolu**.

Monitorování u Parkinsonovy nemoci

S deficitem monitorování u PN úzce souvisí deficit prospektivní paměti, především, když je třeba si vzpomenout, že je důležité něco udělat (Foster et al., 2009). Jiným problémem je nedostatečná schopnost sledovat chyby ve vlastním verbálním projevu (McNamara et al., 1992), což celkově narušuje kvalitu komunikačních dovedností pacientů s PN. Monitorování a zpracování vizuálních informací pravděpodobně souvisí s incidencí vizuálních halucinací v pokročilejších stádiích nemoci (Barnes et al., 2003)

6.1.9. Inhibiční kontrola

Inhibice je klíčovou funkcí sloužící k tomu, abychom se mohli zaměřit, koncentrovat, odlišit, potlačit interferenci, uspořádat a být někde včas. **Inhibiční kontrola** je součástí exekutivního systému a podmiňuje především vytrvalost a selektivnost pozornostních procesů (Gauggel et al., 2004, Poliakoff et al., 2003). Pozornost má dvě základní funkce: jedna je podněcující, upoutává naši pozornost; druhá je vylučující, filtruje

rušivé podněty. Inhibiční kontrola a její poruchy hrají roli v produkci spontánních konfabulací, kdy je pacient zahlcován nepatřičnými vzpomínkami. V **kontrole impulzivity** se zapojuje především ventrální prefrontální kůra (Fuster, 2008).

Inhibiční kontrola u Parkinsonovy nemoci

Oslabení inhibiční kontroly u pacientů s PN se ukázalo především ve Stroopově testu, kdy se projevila významná **citlivost vůči interferenci** (Hsieh et al., 2008, Henik et al., 1993) nebo v kognitivních úlohách typu „go/nogo“ (Bokura et al., 2005). Schopnost inhibiční kontroly významně koreluje s emoční stabilitou (Volpato et al., 2009). U pacientů se sníženou inhibiční kontrolou je zároveň vyšší výskyt psychotických poruch (Barnes et al., 2008).

6.2. Poruchy paměti u Parkinsonovy nemoci

Poruchy paměti je možné zjistit již u pacientů v časných stádiích PN nezávisle na demenci. Nově diagnostikovaní pacienti s PN podávají konsistentně nižší výkon ve vybavení sémanticky tříděných seznamů slov, kde je třeba využít strategie třídění slov podle kategorií. Rovněž jsou citlivější na interferenci během procesu verbálního učení. Tento deficit ve vybavení z paměti je zřejmě daný nedostatečnou schopností vytvářet efektivní strategie učení a využívat **implicitní sémantické klíče**. V běžných testech na verbální paměť bývá výkon v souborech pacientů na počátku PN srovnatelný s výkonem zdravých stejně starých osob (Taylor et al., 1990).

Pacienti s PN mají méně zhoršené krátkodobé vybavení, ale výrazně slabší výkon v oddáleném vybavení ve srovnání se zdravými subjekty. U pacientů byla zjištěna zvýšená aktivace prefrontálních a parietálních oblastí, které se zapojují v paměťových úlohách náročných na pozornost. Tyto výsledky svědčí pro efektivní kompenzační mechanismy v rámci krátkodobé paměti u pacientů s PN. Byla také zjištěna korelace mezi perfuzí v inferiorní parietální kůře bilaterálně a výkonem v krátkodobém vybavení z paměti. Nepřítomnost zvýšené aktivity v zadním cingulu při oddáleném vybavení naopak svědčí pro funkční rozpojení, které pravděpodobně oslabuje přenos signálu z prefrontálních do limbických oblastí (Marié et al., 2007).

Nedementní pacienti s pokročilejší PN mají deficit v **retrográdní paměti** pro společenské události, v epizodické i sémantické komponentě. Specificky je porušena zejména schopnost vybavení a znovupoznání data a chronologické řazení v čase. Tyto poruchy lze vztáhnout k prefrontálním deficitům v rámci paměťového procesu (Thomas et al., 2007).

Zrakově-prostorová pracovní paměť je podle řady studií u PN více postižená než verbální paměť. Bradley et al. (1989) zjistili u pacientů s PN specifický deficit zrakově-prostorové pracovní paměti v úloze, ve které bylo třeba cestu na mapě přesměřovat z jiného místa. Zrakově-prostorové paměťové testy jsou zřejmě pro pacienty s PN náročnější, nejen z důvodu deficitu vybavení z paměti, ale také z důvodu zrakově-prostorových deficitů, které jsou další postiženou kognitivní oblastí u PN. Důvodem ve většině testů je také větší složitost vizuálních podnětů, jenž vede k většímu zatížení centrálního exekutivního systému, který je nedílnou součástí paměťových procesů (viz kap. 6.1.).

Owen et al. (1997) zjistili, že pacienti v pokročilejším stadiu nemoci s těžšími motorickými symptomy a s antiparkinsonskou medikací mají deficit ve všech složkách pracovní paměti. Naproti tomu pacienti s mírnými projevy nemoci a s medikací měli deficit pouze v prostorové pracovní paměti. Pacienti v počátečním stadiu PN, kterým ještě nebyla nasazena medikace, neměli deficitní výkon ani v jedné ze složek pracovní paměti. Z toho vyplývá, že deficit pracovní paměti se zhoršuje s progresí PN. Deficit v pracovní paměti koreluje významně s výkonem v testech exekutivních funkcí. Deficity pracovní paměti tak souvisejí pravděpodobně s oslabením centrálního exekutivního systému (Malapani et al., 1994, Robertson et al., 1996). Konkrétně se projevují u PN problémy s iniciací a udržením vhodných strategií v rámci pracovní paměti (Postle et al., 1997, Altgassen et al., 2007, Barnes et al., 2008).

Mediální temporální a hippokampální komponenta paměti, která zajišťuje vstípení, uchování a vybavení s asociativní nápovědou, je u pacientů s PN zachována (Vriezen, Moscovitch, 1990, Owen et al., 1993). **Frontální komponenta paměti**, která odpovídá za vytváření strategií ukládání do paměti a volné vybavení z paměti, je u PN nejvíce porušena (Buytenhuijs et al., 1994, Pillon et al., 1998). Poruchy aktivního vybavení z paměti opět pravděpodobně souvisejí s exekutivními funkcemi a narušením pozornostních zdrojů. Zrakově-prostorová paměť podle některých studií vyžaduje více

kognitivních zdrojů než verbální paměť. Pillon et al.(1997) zjistili, že pacienti v počátečním stadiu PN vykazují podstatně horší výkon ve zrakově-prostorové paměti ve srovnání s kontrolní skupinou, na rozdíl od relativně lepšího výkonu v testech verbálního učení a exekutivních funkcí.

Sahakian et al. (1988) vyšetřili skupinu pacientů s PN v různých stádiích nemoci a skupinu pacientů s mírnou a středně těžkou Alzheimerovou nemocí (AN) testy zrakově-prostorového znovupoznání a učení. Výsledky ukázaly, že poruchy zrakově-prostorové paměti souvisejí s tíží klinických projevů PN. Test zrakově-prostorové pracovní paměti se ukázal u PN jako významně citlivější než testy zrakově-prostorového znovupoznání a učení, které byly u pacientů s mírným stupněm PN lépe zachovalé než u pacientů s AN.

6.3. Zrakově-prostorové funkce u Parkinsonovy nemoci

Proctor et al. (1964) poprvé popsali izolované deficity **zrakově-prostorového učení** u PN. Do této oblasti patří všechny úlohy, které využívají zrakové vnímání včetně znovupoznání tváří, vizuální analýzu a syntézu, vizuální rozlišování, vizuální znovupoznání, prostorovou paměť, vnímání osobního prostoru, prostorové plánování, vizuomotorickou integraci, vizuální pozornost a orientaci.

Vzhledem k množství aspektů zrakově-prostorových funkcí je jejich testování a hodnocení problematické. Mnohé testy jsou velmi závislé na zručnosti (např. Reyova-Osterriethova komplexní figura (ROCF), Wechslerovy kostky), protože jsou časově omezené a motoricky poměrně náročné. Teprve nedávno byly vyvinuty na motorice nezávislé testy bez měření času (např. Judgement of Line Orientation Test (Benton 1994), Spatial Delayed Response) (Foster et al. 2007).

Nejdříve se ve studiích používaly více vizuomotoricky náročné testy jako například kopie komplexní figury. Pacienti s PN mají deficit ve vizuokonstruktivní úloze ROCF, ale normální výkon v třidimensionální konstruktivní úloze bez zatížení motorických funkcí (Cooper et al. 1991).

Boller et al. (1984) začali používat vedle vizuomotorických úloh také vizuálněpercepční testy s minimálními nároky na motorický výkon, ve kterých pacient odpovídal jen „ano“ nebo „ne“. Pacienti s PN mají deficit v obou typech úloh. Zpočátku někteří autoři uvažovali o poruše vnitřních reprezentací, nezbytných pro zrakově-prostorové funkce

(Stern et al. 1984). Ogden et al. (1990) zjistili, že pacienti s PN mají horší výkon v komplexních zrakově-prostorových testech, které vyžadují plánování. Navrhli vysvětlení, že deficity ve zrakově-prostorových úlohách u PN jsou důsledkem oslabení funkcí frontálních laloků. Zrakově-prostorové deficity jsou u PN převážně ve složitějších úlohách vyžadujících změnu mentálního nastavení (Brown, Marsden, 1986), složitější zpracování informací (Ransmayr et al. 1987) nebo plánování (Ogden et al. 1990). Z toho vyplývá, že Zrakově-prostorové deficity u PN pravděpodobně souvisejí s oslabením centrálních zdrojů zpracování informací (Bondi et al. 1993, Farina et al. 2000). Významnou roli zde může mít také **zpomalení zpracování vizuálních informací** (Lieb et al. 1999).

Novější metody umožnily přesnější vymezení zrakově-prostorových funkcí a jejich oddělení od exekutivních funkcí. Motgomery et al. (1993) srovnávali pacienti s PN v časných stádiích, se středně těžce postiženými a zdravé kontrolní subjekty v testu orientace čar (Judgement Line Orientation) a v testu na orientaci v prostoru (Spatial Updating Task). U pacientů s PN byly již od časných stádií nalezeny významné lehké deficity ve vizuálním vnímání. Levin et al. (1990) zadal pacientům s různým stupněm progresu PN a kontrolním osobám šest vizuoprostorových úloh (Bentonův test znovupoznání tváří, orientace čar, modifikovaná verze Hooperovy úlohy vizuální organizace, verbální a neverbální část testu „Ghett Embedded Figures“ a modifikovanou verzi Wechslerových kostek (pouze vzory se čtyřmi kostkami). Pacienti do 4 let trvání nemoci měli srovnatelný výkon se zdravými osobami ve všech testech kromě znovupoznání tváří. Dujardin et al. (2004) zjistili deficit v rozpoznávání výrazů emocí tváří u pacientů s PN na počátku nemoci ještě před nasazením terapie ve srovnání se zdravými osobami.

Uc et al. (2005) zjistili deficity ve vizuální pozornosti a v prostorovém vnímání, které korelovaly s celkovým zhoršením v kognitivních úlohách včetně exekutivních funkcí. Kognitivní výkon pozitivně koreloval s funkčním stavem motoriky s chůzí a posturální stabilitou. Z těchto výsledků vyplývá, že vizuální deficit souvisí s celkovým zhoršením kognitivních funkcí, ale rovněž s poruchami lokomoce. Foster et al. (2007) pomocí úlohy „Spatial Delayed Response“ zjistili, že asymetrie motorického postižení u PN může předpovědět profil kognitivního deficitu u PN. Sledovaní pacienti měli výraznější levostranný motorický deficit, pokročilejší volumetricky verifikovanou degeneraci pravého substantia nigra a výraznější deficit v úloze „Spatial Delayed Response“.

V úlohách vizuálně prostorové paměti mají pacienti s PN deficit na úrovni centrálního exekutivního systému již od počátku nemoci a na úrovni zrakově-prostorového náčrtníku až v pokročilejších stádiích (Kemps et al., 2005).

6.4. Poruchy řeči u Parkinsonovy nemoci

Komunikační schopnosti u PN jsou narušeny pro rigiditu a bradykinesii postihující mimické, žvýkácí a polykácí svaly. Typickými projevy jsou hypomimie, dysartrie, hypotonie, poruchy polykání (Kritchley, 1981, Hunker et al., 1982). Modulace hlasu je u PN často komplikovaná rigiditou a mimovolnými pohyby dýchacího svalstva (Jankovic, Nour, 1986, Rice et al., 2002).

Vlastní **jazykové schopnosti** zůstávají u PN dobře zachované (Borod et al., 1980, Freedman et al., 1984). Illes et al. (1987) ve studii spontánní řeči zjistili, že pacienti s PN tvoří delší věty, protože dělají v řeči více přestávek. Cummings et al. (1988) srovnávali jazykový výkon pacientů s PN bez demence, dementních pacientů s PN a obdobně dementních pacientů s Alzheimerovou nemocí (AN). Všichni byli vyšetřeni částí Bostonské diagnostické baterie afázie. Nedementní pacienti s PN měli snížený obsah spontánní řeči a horší **porozumění komplexním instrukcím** (Grossmann et al., 2002). Deficit porozumění složitějším souvětím je u PN podmíněn dílčími deficity exekutivních funkcí, především nedostatečnou schopností měnit mentální nastavení, oslabenou inhibiční kontrolou a deficitem pracovní paměti (Hochstadt et al., 2006).

Dementní pacienti s AN měli chudší obsah spontánní řeči a výraznější anomii než dementní pacienti s PN. Je možné, že poruchy jazyka a řeči u dementních pacientů s PN mohou být někdy způsobeny koincencí PN a AN. Pro PN je typická především porucha **verbální fluence** (Brown, Marsden, 1988).

Pacienti s PN mají problémy s vyjádřením emocí řečí (prozodie). **Poruchy prozodie** u PN jsou způsobeny poruchami pracovní paměti a zpracováním tempa řeči (Breitenstein et al., 2001). Pacienti s PN mají větší obtíže s prozodickým vyjádřením negativních emocí (Schröder et al., 2006). Řečový projev u PN je nejčastěji posuzován jako smutný nebo bez emocí, nezávisle na motorickém postižení řečového aparátu. To znamená oslabení sociálně lingvistických kompetencí pacientů s PN (Pell et al., 2006).

6.5. Vývoj kognitivního deficitu Parkinsonovy nemoci

6.5.1. Kognitivní deficity u PN bez demence

Klinické a laboratorní výzkumy naznačují, že k poruchám kognitivních funkcí u PN dochází ještě před výskytem motorických komplikací (Glosser et al., 1995, Hubble et al., 1993, Tadaiesky et al., 2008). Podle různých výzkumů se ukazuje, že kognitivní deficit se vyskytuje v počátečních stádiích PN u 20-40% nemocných (Foltynie et al., 2004, Muslimovic et al., 2005, Elgh et al., 2009). Kognitivní deficity jsou však méně nápadné.

Pro časná stádia PN je typické **postižení exekutivních funkcí** (Taylor et al., 1986). Z exekutivní funkcí je postižena zejména **schopnost plánování a řešení problému** (Taylor et al., 1986, Owen et al., 1992, Kliegel et al., 2005), změny nastavení pozornosti (Owen et al., 1992, Cools et al., 2001), v úlohách vyžadujících potlačení nabízejících se habituálních odpovědí (Taylor et al., 1986, Dirnberger et al., 2005) a situacích, kdy je třeba šetřit pozornostní zdroje při výkonu ve dvou úlohách (Brown et al., 1991, Brown et al., 1998). Tento deficit je výraznější, když se pacienti musí spolehnout na vnitřní kontrolu pozornosti, než když mají k dispozici **explicitní klíče regulace chování** (Brown et al., 1988).

Již v časných stádiích nemoci se objevují **poruchy pracovní paměti** (Gabrieli et al., 1996, Tamura et al., 2003, Levin et al., 2005) a **prospektivní paměti** (Kliegel et al., 2005, Katai et al., 2003, Foster et al., 2009). Poruchy paměti vyplývají zejména z obtížného **vybavení**, které se zlepšuje s nápovědou. **Znovupoznání** (rekognice) je obvykle dobře zachováno (Taylor et al., 1986, Lees et al., 1983), ale mírné poruchy mohou být již také přítomny (Whittington et al., 2000). Pacienti s PN mají **poruchy implicitního učení** jak v kognitivních tak motorických úlohách (Wilkinson et al., 2007, Wilkinson et al., 2008).

V časných stádiích PN se mohou vyskytovat i mírné **poruchy zrakově-prostorových funkcí** (Levin et al., 1991). Jazykové schopnosti nebývají narušeny (Foltynie et al., 2004, Muslimovic 2005 et al., Elgh et al., 2009).

V počátečních stádiích PN se vyskytují **izolované deficity** kognitivních funkcí. 50% nemocných s PN bez demence vykazuje izolované poruchy kognitivních funkcí (převážně poruchy paměti 20%, poruchy exekutivních funkcí 30%, globální kognitivní deficit 50%) (Janvin et al., 2003). S délkou trvání nemoci se mohou jednotlivé deficity

prohlubovat a přidávat postižení dalších kognitivních domén. Podle studie Foltynie et al. (2004) existuje více různých profilů kognitivních deficitů u PN. Tito autoři zjistili, že 11% pacientů vykazovalo frontostriální deficit, 8% temporální a 18% současné postižení temporálních a frontostriálních funkcí.

6.5.2. Demence

U pacientů s PN je 6x vyšší riziko rozvoje demence v porovnání se zdravou populací (Aarsland et al., 2005). Demence častěji postihuje nemocné s akineticko rigidní formou PN (Aarsland et al., 2003), nemocné ve vyšším věku (Stern et al., 1993, Hely et al., 1995), s pozdním počátkem nemoci (Hely et al., 1995), nižší úrovní vzdělání (Glatt et al., 1996), muže (Levy et al., 2002) a časným výskytem halucinací (Aarsland et al., 2003). Pro demenci u PN je typický těžký dysexekutivní syndrom s poruchami paměti bez přítomnosti afázie, agnózie a apraxie. Podle Diagnostického a statistického manuálu Americké psychiatrické asociace (DSM-IV) je pro demenci u PN typická přítomnost **dysexekutivního syndromu** a pokles celkového fungování ve srovnání s předchozím stavem. Posouzení kognitivní deteriorace může falešně negativně ovlivnit přechodné zhoršení hybného stavu (tzv. OFF stav), kdy je přítomné celkové zpomalení výkonu, tichá a setřelá řeč i úzkost. Negativní vliv může mít také levodopa samotná, která u některých pacientů může způsobit horší koncentraci pozornosti a výkon rušící dyskineze. Dále je třeba vzít v úvahu možnost deprese (asi ve 40 % nedementních i dementních pacientů). U dementních pacientů s PN je vyšší výskyt polékových psychotických příznaků a delirantních stavů. Instrumentální funkce (řeč, praxe, poznávání) u demence u PN na rozdíl od AN nebývají významně postiženy (Cummings et al., 1988, Huber et al., 1989).

Pro poruchy paměti je typický deficit volného vybavení, který je možný normalizovat při vybavení s kategoriální nápovědou. Záznam a skladování informací je u PN dobře zachován (Pillon et al., 1993). Poruchy paměti u PN nejsou v syndromu demence u PN převažující. Kognitivní profil u dementních pacientů s PN spadá mezi **demence tzv. subkortikálního typu**. Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit demenci u supranukleární obrny, kde je dominantní syndrom závislosti na prostředí a demenci u Huntingtonovy nemoci, kde jsou v popředí těžké poruchy pozornosti. Demenci u PN je někdy možné zaměnit s demencí s Lewyho tělísky, kde je typický těžší průběh demence a zrakově-prostorové deficity nebo s demencí u kortikobazální degenerace, u které jsou

vedle exekutivních funkcí postižené také některé instrumentální funkce – řeč, praxe, nebo zrakově-prostorové funkce (Dubois, Pillon, 1998).

Dementní pacienti s PN mají **snížené tempo kognitivního výkonu** (Berry et al., 1999, Brown et al., 1993). Zpomalení zpracování informací sestává u pacientů s demencí u PN z delší fáze iniciace výkonu a prodloužení samotného motorického výkonu (Brown, Marsden, 1986). Snížená je schopnost tvorby pojmu, pokud úloha vyžaduje pružné reagování na změnu pravidel. Samotné vytvoření pojmu bez nároků na udržení nebo střídání mentálního nastavení je v případě demence u PN zachované (Bowen et al., 1975). Snížená je také schopnost **regulace chování** (Cronin-Golomb et al., 1990, Nelson et al., 1976) a plánování (Owen et al., 1995). Dementní pacienti s PN mají problém se spontánním vytvářením strategií řešení problému. Pokud mají k dispozici externí nápovědu, **explicitní klíče**, jejich výkon se významně zlepší (Brown, Marsden, 1988 b).

7. Behaviorální poruchy u Parkinsonovy nemoci

Nedílnou součástí PN jsou neuropsychiatrické příznaky včetně deprese, úzkosti, apatie, kompulzivního užívání dopaminergní medikace, poruch kontroly impulzů a psychotických příznaků, které významně ovlivňují kvalitu života a každodenní život pacientů (Aarsland et al., 2009).

7.1. Úzkostné poruchy

Příznaky úzkosti jsou u pacientů s PN velmi časté. Prevalence úzkostných poruch je u PN 25 -50% (Stein et al., 1990, Vazquez et al., 1993). Nejčastějšími úzkostnými poruchami u PN jsou **generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha a sociální fobie**. Méně častá je obsedantně-kompulzivní porucha. Příznaky úzkosti u většiny pacientů s PN nesplňují kritéria pro úzkostné poruchy a některé, především **somatické příznaky**, je možné zaměnit s poruchami autonomního nervového systému (pocení, gastrointestinální příznaky apod.) (Berrios et al., 1995, Higginson et al., 2001).

Míra úzkosti pravděpodobně nemusí být závislá na dopaminergní medikaci (Menza et al., 1993, Rondot et al., 1984). Nicméně pacienti s PN dlouhodobě užívající levodopu mívají častěji epizody panické úzkostné poruchy. Podle Vazquez et al. (1993) nemocní

s panickými atakami v anamnéze začínají s dopaminergní léčbou dříve a také mají vyšší dávky levodopy.

Mnozí autoři referují o zvýšené míře úzkosti a o panických atakách v souvislosti s fluktuacemi hybného stavu, tzv. „**non-motorických off stavech**“, kdy je přechodně snížena dopaminergní stimulace (Stein et al., 1990, Vazquez et al., 1993, Seimers et al., 1993). U některých pacientů však byly zaznamenány panické ataky i během lepšího motorického stavu tzv. „on stav“ (Jimenez-Jimenez et al., 1997). Podle Witjase et al. (2002) 66% pacientů s fluktuací hybnosti má příznaky úzkosti a 52% **příznaky iritability**. Provázanost psychického a motorického stavu je pravděpodobně interindividuálně rozdílná, a proto je těžké stanovit v tomto směru nějaké zákonitosti (Seimers et al., 1993).

Úzkost a deprese se u PN vyskytují často současně, především u starších pacientů. Specificita deprese u PN je ve vyšší míře úzkosti a nižší míře sebeobviňujícího myšlení než u primární depresivní poruchy (Cummings et al., 1992). Menza et al. (1993) uvádějí, že 92 % pacientů s úzkostnými poruchami mělo zároveň depresi a 62 % depresivních pacientů s PN trpělo některou z úzkostných poruch.

Vztah mezi **úzkostí a demencí** u PN není plně objasněn. Cash et al. (1978) se domnívají, že vzhledem ke snížení hladiny noradrenalinu u dementních pacientů s PN, jehož vyšší hladina zvyšuje úzkost, je pravděpodobné, že míra úzkosti u demence klesá. Systematický výzkum kognitivních funkcí u pacientů se současným výskytem demence a úzkostných poruch neexistuje. Fleminger et al. (1991) nezjistili žádný rozdíl v kognitivním výkonu pacientů s PN, kteří měli různou míru úzkostných příznaků. Typický profil kognitivních deficitů u PN je na míře úzkosti nezávislý. Z klinické zkušenosti je však patrný negativní vliv aktuální úzkosti na kvalitu kognitivního výkonu. Kognitivní výkon je u některých úzkostných osob v čase méně stabilní a méně vypovídá o skutečné míře kognitivních schopností.

7.2. Deprese

Deprese je nejčastější neuropsychiatrickou poruchou u PN, která významně zhoršuje kvalitu života (Adler 2005). Deprese často předchází nástup motorických projevů PN (12-37 % pacientů) (Taylor 1986). Charakteristiku, prevalenci, průběh a léčbu deprese u PN je, vzhledem k rozsáhlé komorbiditě s dalšími psychiatrickými poruchami a kvůli

rozdílným metodám měření deprese, těžké přesně vymezit. Prevalence deprese u PN je přibližně 50 % (Global Parkinson's disease Survey, 2002). Některé příznaky deprese se u pacientů s PN překrývají s motorickými příznaky nemoci. Častá je koincidence deprese a úzkostných poruch nebo specifických osobnostních charakteristik. Míra depresivních příznaků se pohybuje od dystymie až po těžkou depresivní poruchu se suicidálními pokusy (McDonald et al., 2003, Aarsland et al., 2009).

Mezi nesomatické projevy deprese u PN patří především **smutek, dysforie, podrážděnost, pesimismus** ve vztahu k budoucnosti a **suicidální myšlenky**. Méně časté jsou pocity viny, odmítání sama sebe a pocity selhání, které jsou častější u primární depresivní poruchy (Taylor et al., 1986, Huber et al., 1990).

V etiologii deprese jsou diskutovány jak **psychosociální**, tak **organické faktory**. K psychosociálním faktorům patří vědomí chronického nevléčitelného onemocnění, které negativně ovlivňuje osobní i profesní život pacienta. Deprese bývá výraznější u pacientů s počátkem PN v produktivním věku (Cole et al., 1996, Kostic et al., 1994) a také u pacientů s vyšším vzděláním a vyšším profesním růstem (Brown et al., 1988). Deprese nekoreluje u PN s tíží postižení (Menza et al., 1994, Tandberg et al., 1997). Organicky podmíněné depresivní příznaky jsou spojovány nejen s produkcí dopaminu, ale také dalších neurotransmiterů, zejména serotoninu a noradrenalinu (Brown, Gershon, 1993, Paulu, Jellinger, 1991, Blandini et al., 2000). U nemocných s PN a současným výskytem deprese byla pozorována podobná atrofie subkortikálních jader jako u pacientů s primární depresivní poruchou (Lisanby et al., 1993, Krishnan et al., 1990). S využitím pozitronové emisní tomografie byla pozorována snížená metabolická aktivita v kaudatu, přední temporální kůře a v orbito-frontální kůře u depresivních pacientů s PN ve srovnání s pacienty bez deprese (Mayberg et al., 1990).

U 67 % depresivních pacientů s PN se vyskytují **příznaky úzkosti**. Úzkost je častější u starších pacientů (Schiffer et al., 1988, Stein et al., 1990). Ačkoliv je u pacientů s PN časté sebevražedné myšlení a sebevražedné jednání, realizované sebevraždy nepřesahují incidenci v normální populaci (Cummings et al., 1992). Hlavním rizikovým faktorem deprese u PN je deprese v premorbidním období a závažnost funkčního postižení. Ostatní často zvažované faktory jako například, výskyt v rodině, pohlaví a věk na začátku nemoci, zatímco lateralizace neurodegenerativního postižení se ukázaly jako nevýznamné (Heninger, Charney, 1988, Cummings 1992). Většina studií neprokázala přímý vztah mezi motorickým postižením a depresí (Ehmann et al., 1990, Vogel et al.,

1982, Starkstein et al., 1990). Nicméně někteří autoři referují o větší incidenci deprese u varianty PN s převahou akineze a rigidity, která rovněž lépe reaguje na dopaminergní léčbu, a tak podporuje **biologický podklad deprese** u PN (Starkstein et al., 1998) .

Jiným motorickým fenoménem, který souvisí se změnami nálady je **fluktuace hybného postižení** v závislosti na kolísání účinku dopaminergní medikace („on-off“ stavy) (viz kap. terapie). Některé studie ukazují, že fluktuace motorického stavu souvisí pravděpodobně s kolísáním nálady (Cantello et al., 1986, Friedenberg et al., 1989) Novější výzkumy však tuto souvislost spíše vyvracejí a je pravděpodobnější, že motorický stav je do velké míry nezávislý na průběhu deprese jak po reaktivní, tak biologické stránce (Maricle et al., 1995, Richard et al., 2001).

Velmi problematický je vztah **deprese a demence**. Diferenciální diagnostika deprese a demence je u PN komplikována společnými projevy, zejména oslabením pozornosti, exekutivních funkcí a rozhodování. Deprese může kognitivní deficit u dementiho pacienta prohloubit, ale zároveň se může u depresivního pacienta s PN vyskytnout kognitivní deficit bez demence – tzv. „pseudodemence“ (Starkstein et al., 1990, Hube et al., 1986).

7.3. Mánie

I když u pacientů s PN převažuje deprese, mohou se vyskytnout asi u 1 % pacientů také případy euforie až mánie (Cummings et al., 1991). Patologicky zvýšená nálada souvisí u PN s dopaminergní medikací většinou po 3 -5 letech užívání při navýšení dávky dopaminergní léčby. Někdy se mohou k mánii přidružit také psychotické příznaky (Cannas et al., 2002). Případy pacientů s patologicky zvýšenou náladou byly pozorovány rovněž po zavedení hluboké mozkové stimulace (Kulisevsky et al., 2002).

7.4. Psychotické příznaky

Nejčastěji uváděnými psychiatrickými vedlejšími příznaky antiparkinsonské léčby jsou psychotické poruchy – halucinace a bludy (Cummings et al., 1991, Factor et al., 1995). U pacientů s PN se objevují **polékové halucinace**, většinou vizuální, u 6–38 % jedinců. **Bludy** byly pozorovány ve 3-17 % případů léčených pacientů. Vysoká variabilita výsledků odpovídá variabilitě kritérií pro stanovení diagnózy psychotických poruch. Pro

PN je typický pocit cizí osoby za zády nemocného (Féneleon et al., 2000). Halucinace se mohou manifestovat jako pocit přítomnosti cizí osoby v místnosti, rychle procházející postavy lidí nebo zvířat, až po jasně formované vizuální halucinace postav nebo zvířat (Fenelon et al., 2000). Asi dvě třetiny pacientů si proběhlé psychotické příznaky uvědomují (Aarsland, Karlsen, 1999). U pacientů s PN jsou bludy většinou paranoidní, perzekučního nebo žárliveckého charakteru (Rabey et al., 2009). Výskyt polékových psychotických poruch souvisí s rozvojem kognitivního deficitu (Aarsland et al., 2001). Bludy byly pozorovány u 29 % pacientů s demencí ve srovnání se 7 % pacientů bez demence. Výskyt halucinací souvisí s kombinovanou antiparkinsonskou medikací zahrnující levodopu, agonisty dopaminu, amantadin, anticholinergika. U pacientů s monoterapií levodopou však bylo zaznamenáno výrazně méně halucinací (Lieberman et al., 1997, Bennett, Piercey, 1999, Graham et al., 1997).

7.5. Delirium

Delirium je klinický syndrom, který je projevem akutní etiologicky nespecifické globální dysfunkce mozku. Delirium se projevuje poruchami vnímání (iluze a halucinace), poruchami myšlení (inkoherece a bludy), poruchou emotivity (zvýšená nebo snížená afektivita a patická nálada), poruchou chování (neklid, stupor). Jedná se o přechodný stav, který má tendenci kolísat v čase. U PN se často projevuje při zvýšené zátěži organismu, např. infekční onemocnění (infekce močových cest, pneumonie) nebo předávkování antiparkinsonskou medikací (zejména anticholinergika, agonisté dopaminu). K deliriózním stavům jsou náchylní především nemocní s demencí (Aarsland, Karlsen, 1999).

7.6. Apatie

Apatie je důležitým nemotorickým příznakem PN (Aarsland, Karlsen 1999, Cummings, Benson, 1988), který se projevuje jako nedostatečná reaktivita na emoční podněty. Apatie je klinicky definována jako pokles nebo nedostatek motivace, zájmu a emočního prožívání, které nejsou způsobeny poruchami vědomí, kognitivními nebo afektivními poruchami (Marin, 1991). Apatie postihuje emoce, myšlení a chování, které jsou hodnoceny ve škálách apatie (Marin, 1990). Ačkoliv apatie zasahuje do všech oblastí psychických funkcí, je to především porucha emočního zapojení. **Emoce** jsou

definovány jako epizody masivního synchronizovaného hromadění mentálních a somatických zdrojů, které umožňuje využívat potřebné vnější podněty k realizaci cíleného chování a uspokojování potřeb (Pluck, Brown, 2002). Prevalence apatie u PN je 17-70 % (Aarsland, Karlsen, 1999, Ringman et al., 2002, Pluck, Brown, 2002). Velká variabilita prevalence je důsledkem obtížné diagnostiky a vymezení této poruchy. Apatie se částečně překrývá s depresí, protože mezi příznaky deprese patří podobně jako u apatie také ztráta zájmu a prožívání pozitivních emocí. Deprese však zahrnuje na rozdíl od apatie prožitky řady negativních emocí: smutek, beznaděj, bezmoc, méněcennost a to i ve velmi silné míře. Pro apatii je typické celkové ochuzení prožívání jakýchkoliv emocí, které následně vede k poklesu kognitivní i fyzické aktivity člověka. U depresivního pacienta vedou silně negativně prožívané emoce k sebedevalvujícímu a sebedestruktivnímu myšlení a jednání. Apatie často doprovází syndrom demence (Levy et al., 1998, Pluck, Brown, 2002) a významně koreluje s exekutivní dysfunkcí (Isella 2002, Pluck 2002). U PN je apatie častější než v normální populaci, ale méně častá než u Alzheimerovy nemoci, progresivní supranukleární obrny a frontotemporálních demencí (Robert et al., 2002, Aarsland et al., 2001a, Aarsland et al., 2001b). Ze studií o vlivu dopaminergní medikace na míru apatie u pacientů s PN vyplývá, že na rozvoji apatie se podílí dopaminergní systém odměny (Czernecki et al., 2002, Lieberman et al., 1997, Black et al., 2002).

7.7. Únava

Únava, definovaná jako zahlcující pocit unavenosti, nedostatku energie a pocit vyčerpání, je psychickým i somatickým příznakem PN. Prevalence nadměrné únavy u PN je 40 % a až třetina pacientů uvádí únavu jako svůj nejobtížnější příznak PN (Friedman et al., 1993, Karlsen et al., 1999). Pocit nadměrné únavy se může překrývat s depresí, nicméně na rozdíl od deprese nejsou u tohoto syndromu přítomné jasně vyjádřené negativní emoce (beznaděj, pocit méněcennosti apod.) (Karlsen et al., 1999). Nadměrná únava souvisí rovněž s dopaminergním deficitem (Lou et al., 2003a, Lou et al., 2003b).

7.8. Poruchy spánku

Poruchy spánku tvoří důležitou část poruch u PN. Velmi častá je u pacientů s PN nespavost s převahou častého nočního probouzení. Pacienti mohou být ve spánku rušeni manifestací motorických příznaků PN. Důležitým faktorem ovlivňujícím spánek je deprese, která se také projevuje poruchami spánku (Tandberg et al., 1998, Larsen et al., 2003).

Nadměrná denní spavost je spánková porucha, která souvisí s dopaminergní léčbou a může dosahovat až míry narkolepsie. Pacienty výrazně omezuje v každodenních činnostech a v sociálním kontaktu. Pacient s touto poruchou by rovněž neměl řídit automobil (Brodsky et al., 2003).

Při usínání se dostavuje tzv. NREM spánek (Non Rapid Eye Movement), který se dále dělí na čtyři stádia podle hloubky spánku. Po něm následuje tzv. REM spánek (Rapid Eye Movement) REM spánek je obdobím intenzivní činnosti mozku, které je srovnatelné se stavem bdělosti a je podstatně vyšší než ve spánku NREM. V průběhu spánku se fáze NREM a REM cyklicky střídají. Poruchy spánku jsou velmi různorodé a četné v populaci.

U PN se objevují poruchy spánku vázané na REM spánek - **abnormní chování v REM spánku** (REM behavior disorder, RBD) (Schenck et al., 1986). RBD zahrnují různou pohybovou aktivitu (záškuby, jednoduché pohyby i komplexní chování) a vokalizace (zvuky, řečový projev, smích, pláč, křik). Typické jsou barevné živé sny, často s agresivním nebo sexuálním obsahem. Chování má mnohdy emotivní ráz a známky agrese nebo obrany. Oči jsou přitom zavřené a nemocný se orientuje podle své snové představy o prostoru (Nevšímalová, Šonka 2007). U některých pacientů nebo jejich partnerů může dojít k úrazům nebo poškození okolního prostředí.

RBD se objevuje u řady neurodegenerativních onemocnění postihujících bazální ganglia (Parkinsonova nemoc, mnohotná systémová atrofie, demence s Lewyho tělísky apod.) (Boeve et al., 2001). U nemocných s PN bylo RBD popsáno až u poloviny případů (Jakoubková et al., 2003). RBD může předcházet ostatní neurologickou symptomatiku (Iranzo et al., 2006).

RBD podobně jako psychotické příznaky souvisejí s kognitivním deficitem u PN. U pacientů s RBD bez psychotických příznaků byl pozorován lehčí deficit v exekutivních funkcích. Pacienti s psychotickými příznaky měli těžší deficit jak v exekutivních

funkcích, tak i v paměti a v logickém úsudku (Sinforiani et al., 2006). Vendette et al. (2007) zjistili u pacientů s PN a RBD také deficit v epizodické paměti a zrakově prostorových funkcích. Při dlouhodobém sledování se ukázalo, že u pacientů se kognitivní deficit prohlubuje rychleji a je u nich častější výskyt psychotických příznaků než u pacientů bez RBD (Sinforiani et al., 2008).

7.9. Poruchy kontroly impulzů

Poruchy kontroly impulzů (Impulse Control Disorders, ICD) se projevují jako neschopnost odolávat nutkání provést čin, který může vést k poškození sebe sama nebo druhých osob. V běžné populaci se tyto poruchy objevují v různé intenzitě u 5 % populace, ale u nemocných s PN u 5-10 % případů (Pontone et al., 2006, Weintraub, 2008). V souvislosti s dysbalancí dopaminu v centrálním nervovém systému a její terapií se mohou objevovat různé poruchy chování (Avanzi et al., 2004, Dodd et al., 2005, Driver-Dunckley et al., 2003, Geschwandtner et al., 2001, Klos et al., 2005). Všechny tyto poruchy však mohou mít závažné zdravotní a sociální důsledky. Mezi rizikové faktory pro poruchu kontroly impulzů patří mužské pohlaví, impulzivita, deprese, nižší věk, abusus návykových látek nebo jiná preexistující ICD a dopaminergní terapie.

Při snížení dopaminergní stimulace se objevuje **syndrom deficitu dopaminu**, který vzniká např. při denervaci ventrálního striata (Rodríguez-Oroz et al., 2009). Klinicky se projevuje apatií, dysforií, anxiétou a depresí. Tento stav se zlepšuje navýšením dopaminergní medikace. Příznaky se objevují i u neléčených osob s PN, kteří také projevují známky touhy po okamžitém uspokojení (reward seeking).

U některých pacientů vzniká **syndrom závislosti na dopaminu**, který se projevuje agitací, euforií a nárůstem spotřeby dopaminergní medikace i přes rozvoj invalidizujících mimovolních pohybů (Lawrence et al., 2003). Zvýšená stimulace způsobuje nadměrnou psychomotorickou aktivaci, která se projevuje jako neklid a nespavost, dále mohou být přítomny stavy agrese, hypománie, hypersexuality, impulzivity a živé sny (Weintraub, 2008). Nepříměřená dopaminergní stimulace může vést i k psychotickým komplikacím. U těchto pacientů se při poklesu dopaminergní stimulace objevují abstinenční příznaky jako jsou iritabilita, úzkost, dysforie nebo deprese.

Asi u 4 % pacientů léčených dopaminergní medikací dochází k nadužívání dopaminergní medikace, které může vést až k syndromu závislosti (Lawrence et al., 2003). Tyto psychické komplikace jsou podobné i při užívání jiných psychoaktivních látek, jako jsou amfetaminy nebo kokain (Wise et al., 1987). Mezkortikální dopaminergní systém hraje důležitou roli v systému odměny. Dopaminergní terapie u PN stimuluje systém odměny a může vést k tzv. **hedonistické homeostatické dysregulaci** (Giovanioni et al., 2000, Lawrence et al., 2003). Podkladem závislostního chování jsou změny v dopaminergní aktivaci v nucleus accumbens a v souvisejících oblastech (Robinson 2003), které byly pozorovány také při aplikaci dopaminergní medikace u animálních modelů (Katajamäki et al., 1998, Hoffman et al., 1988). Mnozí pacienti, kteří nadužívají dopaminergní medikaci zažívají při nejvyšším účinku dávky pocity euforie a radosti. Není jasné, jestli schopnost silného prožitku účinku dopaminergní stimulace souvisí se specifickou osobností těchto pacientů a nebo není dispozicí pro rozvoj dopaminové dysregulace (Hutchison 1999, Corr 2000).

Syndrom závislosti na dopaminergní léčbě je obtížně řešitelný. Tito pacienti nedbají pokynů lékaře, užívají léky ve vyšších dávkách podle vlastního uvážení. Vnímání jejich motorického stavu je zkreslené. Cítí se v dobrém stavu až do té doby než se u nich objeví dyskinetický syndrom, který je projevem předávkování dopaminergní medikací. Postupně ztrácejí náhled na vlastní zdravotní stav, a proto klesá i jejich míra spolupráce s lékařem. Kompulzivní užívání dopaminergní medikace je častější u pacientů s časným začátkem PN (Lawrence et al., 2003). Kompulzivní užívání léčby zahrnuje vedle levodopy zejména agonisty dopaminu a dokonce i hlubokou mozkovou stimulaci, kterou může pacient opakovaně vyžadovat, aby byly zvýšeny stimulační parametry. Léčba spočívá v redukci dopaminergní medikace psychofarmakoterapií a psychoterapií.

Další nozologickou jednotkou u PN je **dopaminový dysregulační syndrom**, který může mít řadu klinických projevů mezi něž patří stereotypní chování (punding), patologické hráčství, hypersexualita, kompulzivní nakupování, záchvatové přejídání, euforie a hypomanie.

Stereotypní chování (punding) bylo popsáno při abúsu amfetaminu a jiných psychostimulačních látek (Rylander, 1972). Tato porucha chování se projevuje jako opakující se časově náročné nesmyslné činnosti, manipulace s technickým vybavením, používání, kontrola, třídění, čištění a hromadění předmětů a vedení dlouhých monologů bez patřičného kontextu. Stereotypní chování u PN je pravděpodobně častější než se

uvádí, je méně nápadné než ostatní poruchy často se také diagnostikuje jako obsedantně kompulzivní chování nebo hypománie. Současně se může projevovat motorický neklid a hyperaktivita, která může být maskovaná bezcílnými časově neohrazenými procházkami (Friedman et al., 1994, Fernandez et al., 1999).

U PN se také vyskytuje **hypersexualita** (Brown et al., 1978, Harvey et al., 1988, O'Sullivan et al., 1998, Jiménez-Jiménez 1999) a projevuje se zvýšením libida, kompulzivní masturbací, zvýšením sexuálních požadavků na partnera. Někdy se mohou objevit i parafilie (exhibicionismus, sadomasochismus, fetišismus), které však byly potlačovány před rozvojem PN a pouze se zvýraznily.

Patologické hráčství se u některých pacientů s PN může objevit po zahájení nebo zvýšení léčby levodopou nebo agonisty dopaminu. Může se vyskytovat společně se závislostí na levodopě, alkoholu a s afektivními poruchami.

V terapii ICD se rovněž zkouší redukce dopaminergní terapie, antidepressiva se zpětnou inhibicí vychytávání serotoninu a antipsychotika. V několika případech byla použita hluboká mozková stimulace (Pollack et al., 2002, Funkiewiez et al., 2003; Iansek et al., 2002, Houeto et al., 2002). Předpokladem je však dobrá spolupráce s lékařem (Driver-Dunckley et al., 2003, Molina et al., 2000).

7.10. Osobnost u Parkinsonovy nemoci.

PN je spojována s řadou charakteristických osobnostních rysů jako je pečlivost, opatrnost, stoický klid, serióznost a to jak v premorbidním období, tak i během nemoci. Tyto charakteristiky nejdříve vyplývaly z klinického pozorování pacientů (Todes, Lees, 1985) a později se začaly objevovat studie s psychologickými dotazníky a testy (De Mol et al., 1976, Poewe et al., 1983). Menza et al. (1990, 1993, 1995) vyšli z **Cloningerovy teorie osobnosti**, která předpokládá, že temperamentové dimenze mají neurochemické koreláty - serotonin, dopamin a noreadrenalin. To znamená, že temperamentové dimenze osobnosti jsou neurochemicky regulované. Tito autoři ověřovali Cloningerovu hypotézu u pacientů s PN, tj. s onemocněním se závažnými degenerativními změnami právě dopaminergního systému, který je podle Cloningera klíčový pro regulaci osobnostní dimenze **vyhledávání nového** (Novelty seeking, NS). Dimenze NS odráží individuální rozdíly v behaviorálním aktivačním systému v mozku. Dopaminergní projekce z ventrálně tegmentální oblasti v mozkovém kmeni do striáta a dalších

limbických struktur má rozhodující význam pro neuromodulaci aktivace reakcí na novost a na signály odměny. Cloninger kromě toho předpokládá, že by mezolimbická dopaminergní aktivita mohla být významná pro řízení intenzity těchto reakcí a to je podstatou měření dimenze NS. Později se však objevily studie, které tuto hypotézu o sníženém NS u PN zpochybnily (Jacobs et al., 2001). Dimenze NS byla sice mírně nižší u neléčených pacientů s PN, ale nesouvisela s dopaminergní funkcí ve striatu (Kaasinen et al., 2001).

8. Terapie Parkinsonovy nemoci

Terapeutické možnosti PN se v posledních 20 letech výrazně rozšířily (Truong, Wolters, 2009, Hitzeman, Rafii, 2009, et al., 2009, Fujimoto, 2009, Benabid et al., 2009).

8.1. Farmakoterapie motorických příznaků

8.1.1. Levodopa

Od roku 1970 je základním lékem PN levodopa (L-3,4-dihydroxyfenylalanin, L-DOPA), ze které dekarboxylací v mozku vzniká dopamin. Aby se zabránilo předčasné degradaci levodopy, podává se v kombinaci s periferním inhibítor L-DOPA dekarboxylázy. Pro zajištění stabilní hladiny dopaminu v mozku se používají periferní inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT), které svým působením zvyšují biologickou dostupnost podávané (substituované) levodopy pro striatum.

8.1.2. Agonisté dopaminu

Agonisté dopaminu (AD) (pramipexol, ropinirol, rotigotin) působí na dopaminové receptory striata (zejména D1 a D2 receptory). AD lze použít ve všech stádiích nemoci, pokud pacient není v riziku výskytu psychotických příznaků (významný kognitivní deficit, psychotické příznaky v anamnéze). V pokročilých stádiích nemoci se účinnost AD snižuje. V monoterapii mohou vést AD k oddálení pozdních hybných komplikací a diskutuje se jejich neuroprotektivní efekt.

8.1.3. Anticholinergní preparáty

Pozitivní účinek anticholinergik na motorické příznaky PN, zejména na třes a rigiditu, je vysvětlován potlačením hyperaktivity cholinergních interneuronů striata. V dnešní době se však anticholinergní preparáty (biperiden, procyklidin) pro své četné nežádoucí účinky, zejména na kognitivní a behaviorální projevy u nemocných s PN, používají minimálně a jsou zakázány u osob starších 65 let.

Jediným v současnosti doporučovaným preparátem s anticholinergním efektem je amantadin hydrochlorid a amantadin sulfát, který současně zvyšuje uvolňování dopaminu na synapsích a je antagonistou glutamátových NMDA receptorů.

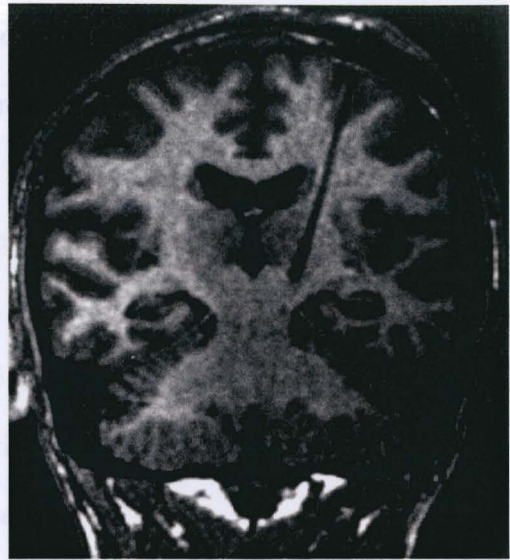
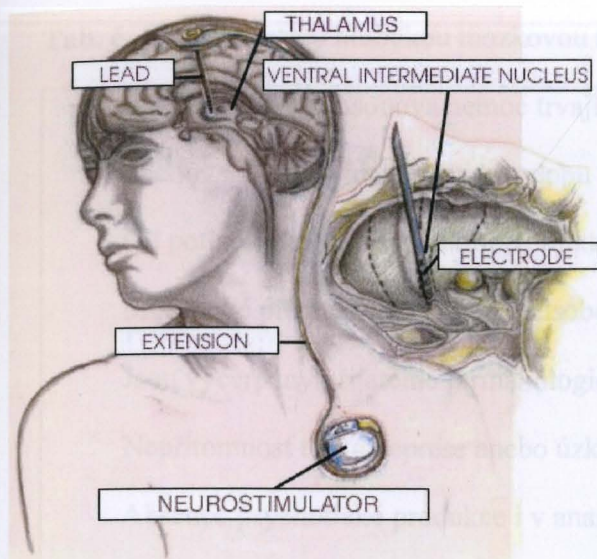
8.1.4. Inhibitory monoaminoxidázy

Selegilin a rasagilin jsou ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy typu B (MAO-B), snižují degradaci dopaminu. V terapii PN mají spíše podpůrný význam v kombinované léčbě. Zkoumá se jejich možný neuroprotektivní efekt u nemocných s PN.

8.2. Hluboká mozková stimulace

Od počátku 70. let minulého století více než 300 pacientů s PN podstoupilo transplantaci nervových tkání nebo kmenových buněk za různých podmínek, ale většinou bez valného klinického účinku. V polovině 20. století se pozvolna začala rozvíjet elektrokoagulační lezionální neurochirurgická léčba, která se ve vybraných indikacích používá dodnes.

Rychlý rozvoj techniky **hluboké mozkové stimulace** (deep brain stimulation, DBS) v posledních letech vede k preferenci této metody pro její menší invazivitu, lepší možnost přesného zaměření a ovlivnění cílových struktur. Pro zaměření cílových struktur se používá syntézy dat z magnetické rezonance a souřadnicový systém. Výkon se provádí v lokální anestezii, protože nalezení optimálního cíle vyžaduje spolupráci s nemocným. Několik dnů po zavedení stimulačních elektrod je do podkoží zaveden kabel, který je spojen se stimulátorem v podklíčkové krajině (Obr. č. 3). V následujících týdnech je aktivován neurostimulátor a postupně se nastavují stimulační parametry.



Obr. č. 3.: Uložení stimulačních elektrod a stimulatoru

Obr. č. 4.: Implantace elektrody v ncl. ventralis intermedius thalami na snímku z magnetické rezonance.

Jako nejlepší cíl pro DBS u PN se jeví **subthalamické jádro (STN)**, jehož stimulací lze dobře ovlivnit třes, rigiditu, akinezi, fluktuace a dyskineze. Stimulovat lze i vnitřní pallidum a ncl. ventralis intermedius thalami (Obr. č. 4). Přesný mechanismus působení DBS není dosud objasněn. Jedna z teorií předpokládá, že při DBS/STN dochází k depolarizační blokáde glutamatergních neuronů a k následné hyperaktivitě GABAergních neuronů v zevním pallidu, která vede k narušení patologické aktivity v okruzích bazálních ganglií. Výsledný efekt je závislý na lokalizaci stimulačních elektrod a stimulačních parametrech (Benabid et al., 2009).

DBS obvykle vede k výraznému snížení dopaminergní medikace, zmírnění pozdních hybných komplikací reagujících na dopaminergní stimulaci. Pro úspěšnou DBS je důležitý výběr kandidátů DBS (viz tab. č. 1), protože zákrok může prohloubit axiální příznaky (dysartrie, posturální instabilita) nereagující na dopaminergní léčbu i kognitivní deficit a může také vyvolat různé behaviorální poruchy (deprese, úzkost, agrese, halucinace, bludy).

Výsledky dosavadního výzkumu naznačují, že v budoucnu bude možná i terapie kmenovými buňkami (Ren, Zhang, 2009).

Tab. č. 1.: Kritéria pro hlubokou mozkovou stimulaci

Idiopatická Parkinsonova nemoc trvající minimálně 3 roky
Zachovaná odpovědávost na levodopu
Cíl potlačit třes, rigiditu, akinezi, fluktuaci anebo dyskineze
Motorické příznaky závažným způsobem interferují s aktivitami nemocného
Jsou vyčerpány přijatelné farmakologické možnosti
Nepřítomnost těžké deprese anebo úzkosti
Absence psychotické produkce i v anamnéze
Nepřítomnost závažného kognitivního deficitu
Podle magnetické rezonance nevýznamné fokální změny v mozku
Předpoklad dobré spolupráce s pacientem i pečovateli
Uspokojivý biologický status
Předpoklad dlouhodobého zlepšení kvality života

8.3. Farmakoterapie poruch chování a demence

Na **anxiózní příznaky** se v akutních stavech používají krátkodobě působící benzodiazepiny (alprazolam, oxazepam) a při dlouhodobé léčbě se preferuje nasazení inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (citalopram, escitalopram, sertralin). V léčbě **depresivní poruchy** lze použít opět SSRI, inhibitory selektivního vychytávání serotoninu a noradrenalinu (venlafaxin) nebo kombinace těchto skupin. V případě výskytu **poruchy kontroly impulzů** redukce dopaminergní terapie, snížení nebo vysazení agonisty dopaminu, SSRI, antipsychotika a DBS.

Akutní neklid případně spojený s psychotickými příznaky u PN je možno ovlivnit benzodiazepiny a tiapridem. Při chronickém výskytu psychotických příznaků jsou kontraindikována klasická antipsychotika a preferuje se quetiapin a případně klozapin.

V posledních letech se ukázalo, že **inhibitory acetylcholinesterázy** (ICHÉ) (donepezil, rivastigmin, galantamin), původně určené pro terapii Alzheimerovy demence mohou do jisté míry ovlivnit rozvoj kognitivního deficitu i u PN (Aarsland 2002, Emre 2004).

IChE mohou také potlačovat psychotické příznaky a sekundárně tak zlepšovat kognitivní výkon (Weintraub 2007).

Nezastupitelné místo v terapii PN má i logopedie, ergoterapie, fyzioterapie a psychoterapie.

9. Vliv hluboké mozkové stimulace na kognitivní funkce

Woods et al (2002) shrnují výsledky studií DBS/STN z let 1998 až 2001 a shledávají, že kromě snížení výkonu ve verbální fluenci a obecného zlepšení deprese, jsou účinky DBS/STN na psychické funkce minimální. Mnozí autoři se domnívají, že většina neuropsychologických studií je značně limitována metodologickými nedostatky (malé soubory pacientů různorodé baterie testů a nezahrnutí kontrolní skupiny pacientů). Je třeba zmínit, že významná kognitivní deteriorace byla pozorována především u starších pacientů (Perozzo et al., 2001, Saint-Cyr et al., 2000). Také pacienti, kteří mají vážnější kognitivní deficity před operací, jsou ve vyšším riziku kognitivního zhoršení po operaci (Ardouin et al., 1999, Hariz et al., 2000).

9.1. Globální kognitivní výkon

Kognitivní výkon měřený skříninkovými škálami demence (Mattisova škála demence, MDRS , Mini Mental state Examination, MMSE) se po operaci až na vyjímečné případy významně nemění (Volkman et al., 2001, Dujardin et al., 2001, Ardouin et al., 1999, Witt et al., 2004). Tyto škály jsou však málo citlivé na detekci lehkých nebo izolovaných kognitivních změn, proto se v současnosti využívá podrobnějších a přesnějších neuropsychologických baterií se zaměřením na specifický profil kognitivního deficitu u PN (Morrison et al 2004, Funkiewiez et al., 2004, Okun et al., 2007) .

9.2. Exekutivní funkce a psychomotorické tempo

Nejvíce změn po zavedení DBS/STN se projevuje v oblasti exekutivních funkcí. Nejčastěji zmiňovaným výsledkem je pokles verbální fluence (Alegret 2001 et al., Ardouin et al., 1999, Dujardin et al., 2001, Pillon et al., 2000, Saint-Cyr et al., 2000, Trepanier et al., 2000, Gironell et al., 2003). Jsou však i studie, kde nebyl tento pokles

ve verbální fluenci zaznamenán (Lopiano et al., 2001, Moro et al., 1999, Perozzo et al., 2001). Podle některých autorů deficit ve verbální fluenci není pravděpodobně způsobený poklesem psychomotorického tempa, protože to se pomocí stimulace spíše zlepšuje (Jahanshahi et al., 2000, Pillon et al., 2000). Pillon et al., (2000) se domnívají, že by se mohlo jednat o deficit na úrovni autoaktivace, protože tato kognitivní úloha patří mezi méně explicitně řízené. Ze starších studií vyplývá, že deficit ve verbální fluenci není pravděpodobně důsledkem samotné stimulace, protože se výkon nemění s vypnutím a zapnutím stimulatoru (Jahanshahi et al., 2000, Funkiewiez et al., 2004), ale že je to spíše efekt chirurgického zákroku, protože byl podobný účinek pozorován také u lesionelních zákroků v oblasti pallida a thalamu (Lombardi et al., 2000, Trepanier et al., 1998, Tröster et al., 1999, Lacritz et al., 2000). Novější studie naznačují, že samotná vysokofrekvenční stimulace může mít negativní vliv na verbální fluenci, ve srovnání s nízkofrekvenční stimulací STN (Wojtecki et al., 2006).

V Reitanově testu psychomotorického tempa Trail Making Test (TMT) v části B, která měří schopnost pružně měnit mentální nastavení, se v různých výzkumech ukázaly značně rozdílné výsledky. Podle některých studií se výkon pacientů po operaci nezměnil (Ardouin et al., 1999, Perozzo et al., 2001). V jiných studiích byla v TMT-B tendence ke zhoršení (Klempířová et al., 2007, Dujardin et al., 2001, Trépanier et al., 2000). V dalších studiích bylo však pozorováno v této úloze zlepšení výkonu (Alegret et al., 2001, Pillon et al., 2000).

Ve Stroopově testu, který měří schopnost inhibiční kontroly, bylo zaznamenáno častěji zhoršení v interferenční části testu (Dujardin et al., 2001, Jahanshahi et al., 2000, Heo et al., 2008, Klempířová et al., 2007). Zatímco v jiných výzkumech zůstal výkon po operaci nezměněn (Ardouin et al., 1999, Pillon et al., 2000).

Jednoduchý reakční čas se operací nemění (Perozzo et al., 2001) nebo se dokonce zkracuje (Dujardin et al., 2001, Frank et al., 2007).

9.3. Zrakově-prostorové funkce

Výkon v testech zrakově-prostorových funkcí je zatím méně prozkoumán v souvislosti s účinky DBS/STN. Byl pozorován deficit v Bentonově testu orientace čar (Alegret et al., 2001). Pokles výkonu v testech na vizuoprostorové funkce je často interpretován jako důsledek oslabení exekutivních funkcí (Pillon et al., 1998).

9.4. Paměť

Velká variabilita výsledků je v oblasti paměti. Mnohé studie neodhalily změny ve verbální ani prostorové dlouhodobé paměti (Ardouin et al., 1999, Morro et al., 1999, Perrozo et al., 2001). Studie, které použili test Grobera a Buschkeho, ve kterém se využívá explicitní kategoriální nápovědy, našli deficit v oddáleném volném vybavení tři měsíce po operaci, který se do roka po operaci vyrovnal (Dujardin et al., 2001, Pillon et al., 2000). Závažnější deficit byl pozorován v Paměťovém testu učení (Auditory Verbal Learning Test, AVLT) (Alegret et al., 2001). V dalších studiích pozorovali všeobecný úbytek mnestického výkonu (Saint-Cyr et al., 2000, Trépanier et al., 2000). Zhoršení paměti vysvětlují převážně jako následek chirurgického zákroku. Saint-Cyr et al. (2000) zároveň pozorovali výraznější zhoršení kognitivních funkcí u pacientů starších 69 let v době operace.

B. Výzkumná část

10. Cíle práce

Parkinsonova nemoc (PN) je idiopatické progresivní neurodegenerativní onemocnění spojené s úbytkem dopaminu v mozku, které se projevuje nejen poruchou hybnosti, ale také deficitem kognitivních funkcí a behaviorálními poruchami. Nejčastěji uváděnými kognitivními problémy u PN jsou deficity exekutivních funkcí. Exekutivní funkce umožňují adaptivně reagovat na nové situace a jsou základem kognitivních, emocionálních a sociálních dovedností. Exekutivní funkce zahrnují procesy v rámci pozornosti, paměti, pracovní paměti, plánování, časové integrace, rozhodování, monitorování a inhibiční kontroly. Terapie PN je založena na dopaminergní farmakoterapii. U některých pacientů je možné k řešení hybných komplikací využít hlubokou mozkovou stimulaci (DBS).

Výzkumná část se dělí na čtyři studie. Jednotlivé studie se zabývají účinky farmakoterapie a hluboké mozkové stimulace subthalamických jader na exekutivní funkce u PN. První tři studie jsou založené na měření exekutivních funkcí a paměti pomocí neuropsychologických testů. Čtvrtá studie pojednává o osobnostních charakteristikách pacientů s PN ve srovnání s pacienty s esenciálním tremorem a zdravými kontrolními osobami.

11. Vliv hluboké mozkové stimulace na exekutivní funkce u Parkinsonovy nemoci

11.1. Úvod do problematiky a cíle

Hluboká mozková stimulace subthalamických jader (DBS/STN) je účinnou metodou terapie pozdních hybných komplikací u Parkinsonovy nemoci (PN) (Benabid, 2003). Ve srovnání s nespornými pozitivními účinky na motorické funkce, není vliv DBS/STN na kognitivní funkce tak jednoznačný. Ve většině studií o vlivu DBS/STN na kognitivní funkce je srovnáván výkon pacientů před implantací elektrod a po různě dlouhém období po implantaci (Saint-Cyr et al., 2000, Jahanshahi et al., 2000, Woods et al., 2002).

Z předchozích studií vyplývá, že se celková kognitivní výkonnost měřená globálními škálami pro posouzení přítomnosti demence po zavedení DBS STN nemění (Dujardin et al., 2001, Moro et al., 1999, Pollak et al., 2002). Při použití specifických testů, které jsou zaměřené na dílčí kognitivní deficity u PN, se však v řadě studií ukázalo zhoršení ve specifických funkčních doménách, zejména v exekutivních funkcích (Saint-Cyr et al., 2000, Dujardin et al., 2001, Funkiewiez et al., 2004).

Deficit exekutivních funkcí je hlavním příznakem typického profilu kognitivního deficitu u PN již od počátečních stádií nemoci. Exekutivní funkce mají klíčový význam v regulaci myšlení, emocí a chování. S progresí deficitu exekutivních funkcí dochází k deficitu i v dalších kognitivních doménách. Z tohoto hlediska jsou změny v exekutivních funkcích nejlepším ukazatelem i mírných změn v kognitivní výkonnosti u PN. DBS/STN je poměrně novou invazivní terapeutickou metodou, která zvyšuje riziko prohloubení kognitivního deficitu jak v důsledku chirurgického zákroku, tak v důsledku chronicky působící elektrické stimulace.

Cílem první studie bylo zjistit účinky zavedení hluboké mozkové stimulace subthalamických jader (DBS/STN) na exekutivní funkce u Parkinsonovy nemoci. Vycházeli jsme z předpokladu, že po zavedení DBS/STN se zhorší výkon v exekutivních funkcích a v exekutivních složkách paměti. Dále pak, že globální kognitivní výkon měřený Mattisovou škálou demence se po zavedení DBS/STN nesníží.

11.2. Soubor a metodika

Soubor pacientů byl vybrán ve spolupráci s lékaři Extrapiramidového centra neurologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha. Do této dílčí studie jsme zahrnuli 36 pacientů (24 mužů, 12 žen) s PN ve stadiu pozdních hybných komplikací s invalidizujícími fluktuacemi hybnosti a/nebo dyskinezemi, kteří byli zařazeni do programu léčby DBS/STN (tab č. 2). Všichni pacienti splňovali kritéria CAPSIT-PD (Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease) pro zařazení do programu DBS/STN (Defer et al., 1999). Žádný z pacientů netrpěl jiným závažným onemocněním. Magnetickou rezonancí mozku nebyly prokázány žádné významné strukturální změny. U všech pacientů byla zachována dobrá odpovědávost na dopaminergní medikaci.

Další podmínkou zařazení do programu DBS bylo alespoň 130 bodů v Mattisově škále demence (MDRS) (Mattis, 1988), nepřítomnost těžké deprese v Beckově škále deprese (BDI-II) (Beck, 1996) a nepřítomnost psychotických příznaků v anamnése ani při diagnostickém rozhovoru v rámci psychologického vyšetření.

Každý pacient byl vyšetřen v průběhu 1 měsíce před operací. První a druhý retest kognitivního výkonu byly provedeny v pooperačním období, kdy se podařilo nastavit parametry stimulace pro optimální ovlivnění stavu hybnosti a byla určena stabilní medikace (tab č. 3).

Neuropsychologické vyšetření bylo zaměřeno především na paměť, pozornost a exekutivní funkce.

Pro testování paměti byly použity subtesty z Wechslerovy škály paměti (WMS-III) (Wechsler, 1997): Logická paměť (LP) a Obrázky rodiny (OR). Subtest LP měří schopnost bezprostředního a oddáleného volného vybavení a znovupoznání sluchově vnímaného textu. Subtest OR měří volné vybavení vizuálně prezentovaných interpersonálních situací a vizuálně prostorovou paměť.

Pozornost a exekutivní funkce byly hodnoceny pomocí Trail Making Testu A a B (TMT) (Reitan, 1992, Preiss et al., 1997, Preiss, Preiss, 2006) a Stroopova testu (ST). TMT-A měří psychomotorické tempo v úloze vizuálního vyhledávání a TMT-B měří schopnost střídat mentální nastavení v úloze s dvojitým typem podnětů. ST měří schopnost inhibice reakce na nežádoucí podněty a inhibice automatického naučeného chování. Ve Victoria version Stroopova testu (Regard, 1981, Spreen, 1998) je v první

části testováno psychomotorické tempo a jednoduchá pozornost (name of color dots, ST-D), v druhé (name color print of noncolor words (ST-W) a ve třetí části (name color print of color words, ST-CW) je testována schopnost potlačit automatickou reakci na nestandardně prezentované podněty a citlivost na interferenci. Iniciace a schopnost sebeaktivace byla měřena pomocí fonemické verbální fluence (VF) s použitím stejných písmen (Preiss, 1997) před DBS i s DBS. Schopnost plánování byla hodnocena testem londýnské věže (TOL) (Shallice, 1982). Výsledný skóre byl stanoven podle rychlosti řešení a počtu chybných pokusů při řešení 12 úloh. Výsledek nebyl započten při překročení časového limitu o 60 sekund v každé úloze..

Pro výpočet vlivu dopaminergní medikace na kognitivní výkon byla použita celková denní dávka čisté levodopy a ekvivalent zahrnující současnou medikaci agonisty dopaminu (pergolid 1mg, pramipexol 0,7mg, ropinirol 5mg = 150mg LDOPA). Pro výpočet vlivu DBS/STN byl použit součin stimulačních parametrů (elektrické napětí, frekvence stimulace, délka trvání jednoho pulzu) (Jech et al., 2006).

Pro srovnání všech 3 stavů byla použita Repeated Measures ANOVA s korekcí pro mnohočetné srovnání - Tukey-Kramer Multiple comparison test. Pro zjištění možného vlivu dopaminergní medikace a parametrů hluboké mozkové stimulace byla použita parciální korelační analýza, která zohlednila vliv věku a délky trvání nemoci.

Tab. č. 2.: Základní charakteristika souboru pacientů s PN před a s DBS/STN

		Průměr	Standardní odchylka	Minimum	Maximum
Věk	Před operací (n=36)	56,86	5,95	41	67
	1.retest (n=36)	59,08	6,34	42	71
	2.retest (n=13)	62,08	5,72	55	70
Trvání PN	Před operací	12,44	3,79	6	23
	1.retest	14,44	3,75	7	24
	2.retest	16,69	4,05	9	24
Trvání léčby	Před operací	9,69	3,76	1	20
	1.retest	11,69	3,83	3	21
	2.retest	14,69	5,11	5	24
Trvání hybných komplikací	Před operací	5,78	2,91	1	12
	1.retest	7,78	3,04	3	15
	2.retest	9,46	3,05	5	16
Počet měsíců od operace	Před operací				
	1.retest	22,75	10,36	9	42
	2.retest	53,31	9,28	41	72
UPDRS-III	Před operací	16,53	7,57	5	36
	1.retest	14,30	6,51	4	27
	2.retest	20,18	11,84	9	48
BDI-II	Před operací	12,78	5,68	0	21
	1.retest	14,11	8,93	3	39
	2.retest	14,69	8,71	5	34

Vysvětlivky:

UPDRS-III - Jednotná škála hodnocení Parkinsonovy nemoci - 3. část (Unified Parkinson's Disease Rating Scale- 3rd part)

BDI-II – Beckova škála deprese 2. revize (Beck Depression Scale, 2nd. revision)

DBS/STN – hluboká mozková stimulace subthalamických jader (Deep brain stimulation of subthalamic nucleus)

Tabulka č. 3.: Přehled léčebných parametrů v souboru pacientů před a s DBS/STN

		Průměr	Standardní odchylka	Minimum	Maximum
LDOPA	Před operací (n=36)	919,29	401,52	0	1925
	1.retest (n=36)	605	428,82	0	1883
	2.retest (n=13)	626,67	619,49	0	2348
LDOPA ekvivalent	Před operací	1310,61	416,49	300	1925
	1.retest	611,25	421,33	0	1883
	2.retest	601,54	600	0	2348
Napětí vpravo [V]	Před operací				
	1.retest	2,63	0,55	1,5	3,7
	2.retest	2,63	0,42	2,1	3,5
Napětí vlevo [V]	Před operací				
	1.retest	2,78	0,42	2	3,6
	2.retest	3,03	0,33	2	4
Trvání impulzu vpravo [μs]	Před operací				
	1.retest	74,17	20,89	60	120
	2.retest	82,5	22,61	60	120
Trvání impulzu vlevo [μs]	Před operací				
	1.retest	74,17	22,09	60	160
	2.retest	82,5	25,98	60	120
Frekvence stimulace vpravo [Hz]	Před operací				
	1.retest	132,22	6,38	130	160
	2.retest	135,00	9,77	130	160
Frekvence stimulace vlevo [Hz]	Před operací				
	1.retest	129,39	21,05	13	160
	2.retest	138,33	12,31	130	170
Celková stimulace vpravo	Před operací				
	1.retest	27203,33	14366,57	11700	69120
	2.retest	28279,62	16497,04	0	60900
Celková stimulace vlevo	Před operací				
	1.retest	27826,00	13555,55	2106	60900
	2.retest	32366,54	15828,637	0	54600

Vysvětlivky:

LDOPA - celková denní dávka čisté levodopy

LDOPA ekvivalent - součet celkové denní dávka čisté LDOPA a LDOPA ekvivalentní dávce agonistů dopaminu

Celková stimulace - součin stimulačních parametrů (elektrické napětí, frekvence stimulace, délka trvání jednoho pulzu) pro pravé a levé subthalamické jádro

11.3. Výsledky

Globální kognitivní výkon

V MDRS není v prvním retestu signifikantní změna. Významný pokles výkonu byl až v 2. retestu ($\alpha=0,05$) (137,54 bodů) ve srovnání se stavem před operací (141,25 bodů) (tab. č. 4.).

V subškále MDRS iniciace byl však významný pokles výkonu v prvním retestu (34,61 bodů) v porovnání s předoperačním stavem (36,08 bodů). Ve druhém retestu ($\alpha=0,05$) byl zřejmý další signifikantní pokles výkonu (32,38 bodů) ve srovnání s prvním retestem.

V testu kategoriální VF v rámci MDRS se výkon v prvním retestu (20,33 slov) významně neměnil v porovnání s předoperačním stavem (22,89 slov). V druhém retestu (16,46 slov) byl však již zřejmý významný pokles ($\alpha=0,05$) v porovnání s předoperačním stavem.

Tabulka č. 4.: Globální kognitivní výkon pacientů s PN před operací a v retestech po operaci

		Průměr	Standardní odchylka	Minimum	Maximum
MDRS celkem	Před operací (n=36)	141,25	2,67	133	144
	1.retest (n=36)	139,81	5,17	123	144
	2.retest (n=13)	137,54*	5,06	126	144
MDRS pozornost	Před operací	36,17	1,11	33	37
	1.retest	36,44	0,74	34	37
	2.retest	36,31	0,75	35	37
MDRS iniciace	Před operací	36,08	1,78	31	37
	1.retest	34,61	3,25	26	37
	2.retest	32,38*	3,73	24	37
MDRS konstrukce	Před operací	5,97	0,17	5	6
	1.retest	6	0	6	6
	2.retest	6	0	0	0
MDRS konceptualizace	Před operací	38,25	1,16	34	39
	1.retest	38,33	1,33	34	39
	2.retest	37,92	1,5	35	39
MDRS paměť	Před operací	24,72	0,7	23	25
	1.retest	24,44	1,56	17	25
	2.retest	24,92	0,28	24	25

Vysvětlivky:

MDRS – Mattisova škála demence (Mantis Dementia Rating Scale)

* –Statisticky významný rozdíl mezi výkonem před operací a v druhém retestu ($\alpha=0,05$)

Paměť

Logická paměť

V bezprostředním vybavení v testu LP byl významný pokles výkonu v prvním retestu ($\alpha=0,05$) (32,44 bodů) ve srovnání se stavem před operací (37,97 bodů) (tab. č. 5). V druhém retestu (33,54 bodů) se výkon významně nelišil jak od prvního retestu, tak od předoperačního stavu.

V oddáleném vybavení v testu LP byl rovněž významný pokles výkonu v prvním retestu ($\alpha=0,05$) (18,58 bodů) ve srovnání se stavem před operací (23,81 bodů) (tab. č. 5). Významný rozdíl nebyl pozorován mezi prvním a druhým retestem.

Znovupoznání v prvním retestu (23,42 bodů) bylo významně horší ($\alpha=0,05$) ve srovnání jak s předoperačním stavem (25,28 bodů), tak i s druhým retestem (25,62 bodů) (tab. č. 5).

Obrázky rodiny (WMS-III)

V bezprostředním vybavení OR nebyl zjištěn žádný významný rozdíl mezi předoperačním stavem a retesty.

V oddáleném vybavení OR byl pozorován významný pokles ($\alpha=0,05$) v prvním retestu (25,08 bodů) v porovnání s předoperačním stavem (29,56 bodů) (tab. č. 5). Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen mezi prvním a druhým retestem.

Testy exekutivních funkcí

Verbální fluence

V testu fonemické VF nastalo signifikantní zhoršení výkonu ($\alpha=0,05$) v prvním retestu (32,42 slov) v porovnání s předoperačním stavem (42,56 slov) (tab. č. 6.). Výkon v druhém retestu (31,77 slov) se od prvního retestu významně nelišil.

Stroopův test

Výkon v STD byl významně horší ($\alpha=0,05$) v prvním retestu (16,33 s) ve srovnání s předoperačním stavem (13,72 s) (tab. č. 6.). V druhém retestu (16,85 s) byl výkon v STD nižší ($\alpha=0,05$) než předoperační, ale nelišil se od prvního retestu.

Výkon v STW byl u pacientů významně horší ($\alpha=0,05$) v prvním retestu (21,03 s) ve srovnání s předoperačním stavem (16,69 s). V druhém retestu (21,62 s) byl nižší ($\alpha=0,05$) než výkon předoperační, ale nelišil se od prvního retestu (tab. č. 6.).

Výkon v STC byl významně horší ($\alpha=0,05$) v prvním retestu (39,89 s) ve srovnání s předoperačním stavem (29,42 s). V druhém retestu (43,00 s) byl výkon nižší ($\alpha=0,05$) než předoperační, ale nelišil se od prvního retestu (tab. č. 6.).

V STC bylo významně více chyb ($\alpha=0,05$) v prvním retestu (1,97 chyb) ve srovnání s předoperačním stavem (1,08 chyb). V druhém retestu byl počet chyb (2,38 chyb) nižší ($\alpha=0,05$) než předoperační, ale nelišil se od prvního retestu (tab. č. 6.).

Trail Making Test

Výkon v TMT-A se po zavedení DBS/STN nezměnil. Výkon v prvním retestu TMT-B se nelišil od předoperačního stavu. Významný pokles ($\alpha=0,05$) byl pozorován až ve druhém retestu (216,77 s) ve srovnání se stavem před operací (122,53 s) (tab. č. 6.).

Londýnská věž

Výkon v prvním retestu TOL se u pacientů významně nelišil od výkonu před operací (70,17 bodů). Výkon byl významně nižší ($\alpha=0,05$) až v druhém retestu (63,08 bodů) v porovnání s předoperačním stavem (tab. č. 6.).

Deprese

Průměrný skóre deprese v BDI-II byl v souboru pacientů s DBS/STN významně neměnil v prvním ani v druhém retestu ve srovnání s předoperačním stavem (tab. č. 2.).

Motorické postižení

Míra hybného postižení v UPDRS III se u pacientů významně lišila ($\alpha=0,05$) pouze mezi prvním (14,30 bodů) a druhým retestem (20,18 bodů) (tab. č. 2.).

Vliv terapie na kognitivní výkon

Před operací celková dávka levodopy korelovala s výkonem v STC ($r=-0,354$, $p=0,037$) a s rozdílem mezi první a třetí částí ST ($r=-0,396$, $p=0,019$). Celková dopaminergní medikace (levodopa ekvivalent) korelovala s počtem chyb v STC ($r=-0,352$, $p=0,038$).

V první a druhém retestu dopaminergní terapie nekorelovaly ani parametry DBS/STN s kognitivním výkonem.

Tabulka č. 5.: Výkon v paměti pacientů s PN před operací a v retestech po operaci

		Průměr	Standardní odchylka	Minimum	Maximum
LP - bezprostřední vybavení	Před operací	37,97	8,51	24	57
	1.retest	32,44 #	8,94	16	48
	2.retest	33,54	4,88	26	43
LP - oddálené vybavení	Před operací	23,81	7,43	10	39
	1.retest	18,58 #	7,53	7	35
	2.retest	20,46	6,81	10	31
LP - znovupoznání	Před operací	25,28	3,09	18	30
	1.retest	23,42 ×	2,94	15	29
	2.retest	25,62	2,29	20	29
OR - bezprostřední vybavení	Před operací	29,64	9,77	15	48
	1.retest	27,03	9,56	10	51
	2.retest	24,77	12,49	12	57
OR - oddálené vybavení	Před operací	29,56	9,216	16	45
	1.retest	25,08 #	9,78	5	48
	2.retest	22,85	13,04	10	57

Vysvětlivky:

LP - Logická paměť (subtest Wechslerovy škály paměti 3. revize)

OR.-.Obrázky rodiny (subtest Wechslerovy škály paměti 3. revize)

– statisticky významný rozdíl mezi výkonem před operací a v prvním retestu ($\alpha=0,05$)

× – statisticky významný rozdíl mezi výkonem v prvním retestu a před operací i v druhém retestu ($\alpha=0,05$)

**Tabulka č. 6.: Výkon v testech exekutivních funkcí pacientů s PN před operací
a v retestech po operaci**

		Průměr	Standardní odchylka	Minimum	Maximum
VF	Před operací	42,56	15,56	17	96
	1.retest	32,42 #	11,06	14	63
	2.retest	31,77	12,74	13	54
ST-D	Před operací	13,72	2,37	9	21
	1.retest	16,33 #	5,40	11	35
	2.retest	16,85	5,26	12	33
ST-W	Před operací	16,69	3,58	11	25
	1.retest	21,03 #	9,60	13	55
	2.retest	21,62	9,39	15	52
ST-C	Před operací	29,42	8,76	14	52
	1.retest	39,89 #	21,13	20	113
	2.retest	43,00	20,6	22	106
ST-C chyby	Před operací	1,08	1,57	0	6
	1.retest	1,97	2,46	0	10
	2.retest	2,38	2,18	0	6
TMT-A	Před operací	48,17	20,36	27	122
	1.retest	57,19	33,09	24	152
	2.retest	60,54	36,67	27	166
TMT-B	Před operací	122,53	68,28	35	320
	1.retest	179,42	160,94	63	715
	2.retest	216,77 *	158,57	59	616
TOL	Před operací	70,17	11,35	46	87
	1.retest	65,72	14,98	13	87
	2.retest	63,08 *	15,7	23	82

Vysvětlivky:

VF - Test verbální fluence (součet písmen N, K, P)

STD - část Stroopova testu - jmenování barvy teček (naming of color dots)

STW - část Stroopova testu - jmenování barvy tisku neutrálních slov (naming of color print of noncolor words)

STC - část Stroopova testu - jmenování barvy tisku slov s významem jiné barvy (naming of color print of color words)

TMT-A - Test cesty část A (Trail Making Test A)

TMT- B - Test cesty část B (Trail Making Test B)

TOL - Londýnská věž (Tower of London Test)

– statisticky významný rozdíl mezi výkonem před operací a v prvním retestu ($\alpha=0,05$)

* – statisticky významný rozdíl mezi výkonem před operací a v druhém retestu ($\alpha=0,05$)

11.4. Diskuse

Globální kognitivní výkon

Pacienti v našem souboru se po operaci v prvním retestu významně nezhoršili ve škále měřící míru globálního kognitivního deficitu ve smyslu demence podobně jako v předchozích studiích (Smeding et al., 2009, Morrison et al 2004, Funkiewiez et al., 2004, Okun et al., 2007, Telecká et al., 2010). V souboru byli však tři pacienti, u kterých se kognitivní deficit prohloubil až do demence. Zhoršení globálního kognitivního výkonu v druhém retestu, v porovnání s předoperačním stavem, vysvětlujeme jako negativní vliv progresu PN.

Paměť

Verbální paměť

Z výsledků vyplývá, že se pacienti po zavedení DBS/STN zhoršili ve verbální deklarativní paměti měřené subtestem LP WMS-III. Vzhledem k tomu, že se výkon v LP zhoršil rovnoměrně v krátkodobé, dlouhodobé paměti i znovupoznání, domníváme se, že se zhoršila především vstřípivost pravděpodobně v důsledku zhoršení pracovní paměti, které bylo po zavedení DBS/STN již dříve pozorováno (Trépanier et al., 2000). LP vyžaduje rychlé zpracování většího množství informací současně. Subtest LP, který nebyl dosud u pacientů s DBS/STN použit, se nám jeví jako velmi vhodná metoda pro posouzení verbální paměti, protože na rozdíl od obecně používaných testů paměti s použitím seznamu slov přináší informaci o schopnosti zapamatovat si komplexní informaci, která je v každodenním životě užívanější.

Zrakově-prostorová paměť

Ve zrakově-prostorové paměti měřené subtestem OR (WMS-III) se pacienti v prvním retestu po operaci zhoršili pouze v oddáleném vybavení. Výkon v druhém retestu se významně nezměnil. Snížení výkonu v oddáleném vybavení ze zrakově-prostorové paměti pravděpodobně souvisí s oslabením exekutivních složek paměti, které se v mestickém procesu nejvíce zatíží právě ve fázi oddáleného volného vybavení, kdy proband již nemůže tolik těžit ze sensorické paměti jako v krátkodobém vybavení. Kvalita oddáleného vybavení závisí více na strategiích použitých při vstřípení informací.

Dřívější práce přinesly rozdílné nálezy paměťových funkcí po DBS/STN. V některých studiích nebyly nalezeny rozdíly ve verbální ani neverbální paměti (Ardouin et al., 1999, Moro et al., 1999). Ve dvou studiích zjistili lehký deficit v oddáleném vybavení tři měsíce po operaci, který se rok po operaci dále neprohluboval (Dujardin et al., 2001, Pillon et al., 2000). V jiných studiích pozorovali všeobecné zhoršení deklarativní verbální i neverbální paměti (Saint-Cyr et al., 2000, Trépanier et al., 2000). Všeobecné zhoršení autoři vysvětlují převážně jako následek chirurgického zákroku. Zároveň v těchto studiích pozorovali výraznější zhoršení kognitivních funkcí u pacientů starších 69 let v době operace (Saint-Cyr et al., 2000). Je však také možné, že některé složky paměti zhoršuje samotná stimulace. Ve studii Halbiga et al. (2004) se ukázalo, že pacienti měli s vypnutým stimulatorem horší výkon v úloze na deklarativní paměť ve srovnání se zapnutým stimulatorem. Autoři se domnívají, že STN má specifickou roli v aktivaci paměťových systémů. Lze se domnívat, že vliv stimulace STN na paměťové funkce může souviset s funkčním zapojením STN do asociačních okruhů mezi bazálními ganglii a temporální kůrou (Temel et al., 2005). Rozdíly ve výkonu v paměti však také mohou být způsobené odlišnou náročností použitých metod v různých DBS/STN studiích. Vizuálně prezentované verbální paměťové testy (Funkiewiez et al., 2004) jsou méně náročné než auditivně prezentované verbální paměťové testy (Trépanier et al., 2000, Saint Cyr et al., 2000, Alegret et al., 2001).

Exekutivní funkce

Kognitivní iniciace

Podobně jako v jiných studiích byl v prvním retestu po zavedení DBS/STN snížený výkon ve VF (Saint-Cyr et al., 2000, Trépanier et al., 2000, Alegret et al., 2001, Dujardin et al., 2001, Funkiewiez et al., 2004). VF testuje zejména schopnost kognitivní iniciace. Je třeba zdůraznit, že VF vyžaduje větší sebeaktivaci v porovnání s jinými testy exekutivních funkcí (Pillon et al., 2000). Pokles výkonu ve VF pozorovaný v kratším odstupu po operaci se dále nezhoršuje, a je považován za důsledek chirurgického zákroku (Arduin et al., 1999, Crosson et al., 1999, Pillon et al., 2000, Funkiewiez et al., 2004). Na kognitivním výkonu se může negativně podílet velikost a lokalizace lézí po zavádění elektrod a to nejen v STN. Význam může mít i definitivní umístění stimulačních elektrod a stimulační parametry (Temel, 2005). Funkiewiez et al. (2004) navrhuje, že by snížený výkon ve VF mohl souviset s nedostatkem sebeaktivace

vyplývající z mírně zvýšené apatie, kterou je možné pozorovat u pacientů po snížení dopaminergní léčby po zavedení DBS/STN (Czerniecki et al., 2005).

Kognitivní inhibice

Ve všech třech částech ST je patrná jednotná tendence k poklesu v prvním retestu po operaci a v druhém retestu se už výkon dále významně nemění. Bylo publikováno, že na inhibici nežádoucích reakcí se podílejí frontální laloky a bazální ganglia (Rieger et al., 2003, Hershey et al., 2004). Z dosavadních výsledků vyplývá, že samotná DBS/STN zhoršuje schopnost řešit konfliktní situace, které jsou náročnější na kognitivní inhibici. Schroeder et al. (2002) pozorovali u pacientů se zapnutým stimulátorem zhoršený výkon v interferenční části ST doprovázený snížením aktivace v pravém ventrálním striatu a v pravém anteriorním cingulu (ACC). Tito autoři navrhuji, že DBS/STN indukuje funkční blokádu kortiko-subthalamických aferentních drah z ACC a vede tak k poškození autoregulačních inhibičních kognitivních funkcí. Jahanshahi et al. (2000) pozorovali se zapnutým stimulátorem zlepšení psychomotorického tempa v první části ST ale v interferenční části ST se výkon kvantitativně nezměnil, pouze vzrostl počet chyb opravených subjektem. Zhoršení výkonu v ST bylo pozorováno i v dalších DBS/STN studiích (Smeding et al., 2005, Witt et al., 2004, Witt et al., 2008, Okun et al., 2009), a to i ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů s PN bez DBS/STN (Morrison et al., 2004, Smeding et al., 2009).

Kognitivní flexibilita

Výkon v TMT a v TOL se po operaci v našem souboru významně nezměnil. V jiných studiích se výkon v TMT po zavedení DBS/STN mírně zhoršil (Trépanier et al., 2000, Saint Cyr et al., 2000), nebo podobně jako v našem souboru pacientů nezměnil (Smeding et al., 2006, Heo et al., 2008). Zhoršení v TOL po operaci nepozorovali ani jiní autoři (Dujardin et al., 2001, Fraraccio et al., 2008).

Nepřítomnost změny v TMT-A, TMT-B a TOL mohla být dána nízkou mírou senzitivity těchto testů zachytit deficit v exekutivních funkcích nezávisle na výrazných poruchách hybnosti. Pacienti mají častěji výraznější deficit ve výkonu v těchto testech již před operací v důsledku pozdních hybných komplikací a proto po operaci může dojít k mírnému zlepšení. Je tedy možné, že absence změny v těchto motoricky náročných testech je spíše tendencí ke zhoršení.

V TMT-B a v TOL bylo pozorováno významné zhoršení až ve druhém retestu, které je možné interpretovat jako důsledek pozvolné deteriorace kognitivní flexibility a zhoršování hybnosti v rámci neurodegenerativního procesu u PN.

Deprese

Průměrný skór deprese v BDI-II se v souboru pacientů s DBS/STN významně nezměnil v prvním ani v druhém retestu ve srovnání s předoperačním stavem. BDI-II je však sebeposuzovací škála, pomocí které není možné zcela objektivně zachytit míru deprese v celé šíři depresivních příznaků.

V celém souboru pacientů s DBS/STN byly v průběhu testování pozorovány častější projevy emoční instability, deprese nebo euforie. Tyto změny v chování a emocích jsme však systematicky nesledovali. Nicméně podobné změny v chování již byly popsány v jiných studiích (Temel et al., 2006, Houeto et al., 2002, Lim et al., 2009).

Motorické postižení

Míra hybného postižení v UPDRS III se u pacientů významně lišila pouze mezi prvním a druhým retestem. UPDRS III měří jen aktuální motorický stav a nezohledňuje kolísání hybného stavu v čase (off stavy, dyskineze), které je typické pro pokročilá stádia PN. To, že se neliší tíže motorického postižení před operací a po operaci je dáno také tím, že UPDRS III bylo měřeno vždy v aktuálně nejlepším možném stavu. DBS/STN má podobné účinky na některé poruchy hybnosti jako dopaminergní terapie, ale hlavním přínosem DBS/STN je kontinuální stabilizace hybného stavu, kterou nelze u těchto pacientů zajistit pomocí samotné dopaminergní medikace.

Vliv terapie na kognitivní výkon

Před DBS/STN čistá levodopa pozitivně ovlivňovala výkon v exekutivně nejnáročnější interferenční části ST. Zároveň jsme našli vztah mezi celkovou dopaminergní medikací, včetně agonistů dopaminu a snížením počtu chyb v interferenční části ST. Z těchto výsledků vyplývá, že zřejmě čistá dávka levodopy usnadnila v našem souboru pacientů kognitivní inhibiční kontrolu v interferenční úloze, zatímco přidaná dávka agonisty dopaminu snížila chybovost, tedy míru nekontrolované kognitivní impulzivity.

Pozitivní vliv dopaminergní medikace na kognitivní výkon je pravděpodobně závislý pouze v určitém rozmezí dávek, které však mohou působit odlišně na motorické a kognitivní funkce, protože při redukci dopaminergní medikace po zavedení DBS/STN se tento vztah již neukázal. Zároveň jsme nezaznamenali vztah mezi stimulačními parametry DBS/STN a kognitivním výkonem v prvním ani druhém retestu.

Potenciální podíl terapie na progresi PN

Dopaminergní terapie a DBS zlepšují řadu motorických příznaků PN. Podle různých studií mají levodopa, léze STN a DBS/STN některé terapeutické mechanismy podobné (Benazzouz et al., 1995, Benabid et al., 2002). Z funkčních zobrazovacích studií však vyplývá, že levodopa (Asanuma et al., 2006, Goerent et al., 2006) a DBS (Goerent et al., 2006, Sestini et al., 2005, Hershey et al., 2003, Phillips et al., 2006, Jech et al., 2001) nenavozují úplně identické změny v mozku. Tyto postupy jsou spojeny s rizikem výskytu podobného spektra nežádoucích účinků i když terapie levodopou je považována za méně rizikovou. Mechanismus vzniku nežádoucích účinků invazivní i neinvazivní terapie není dosud uspokojivě objasněn. Výskyt pozitivních i negativních účinků DBS závisí na délce působení stimulace (Walker et al., 2009, Temperli et al., 2003, Pilon et al., 2000), umístění elektrod (Lee et al., 2006, Paul et al., 2000, Rodriguez Oroz et al., 2001) a parametrech stimulace (Boulet 2006, Temel et al., 2005, Windels et al., 2005, Windels et al., 2003). Symptomatická terapie s cílem ovlivnit primárně motorické symptomy PN zasahuje do progredujícího komplexního neurodegenerativního procesu, který není jen izolovaným postižením několika anatomických a funkčních celků centrálního nervového systému. Chronická DBS/STN nerespektuje cyklus spánku a bdění, vede k anomální produkci neurotransmiterů (Boulet et al., 2006, Windelset al., 2005, Windels et al., 2003, Galati et al., 2006, Stefani et al., 2006, Bruetet al., 2003) a expresi genů (Salin et al., 2002). Tyto děje dále narušují již předem oslabené přirozené kompenzační mechanismy a mohou tak prohlubovat oxidativní stres a následně i progresi nemoci.

Souhrn výsledků

V celkovém hodnocení kognitivního výkonu jsme pozorovali čtyři různé trendy.

1. Postupný pokles kognitivního výkonu v subškále iniciace MDRS
2. Zhoršení výkonu v prvním retestu a následné zlepšení do výchozího stavu v druhém retestu ve znovupoznání v testu LP.
3. Pokles výkonu v prvním retestu a podobný výkon v druhém retestu v ST, fonemické VF, v bezprostředním a oddáleném vybavení v LP a v oddáleném vybavení OR.
4. Pokles kognitivního výkonu až ve druhém retestu v MDRS, kategoriální VF, TMT-B a TOL.

Trendy 2. a 3. zřejmě svědčí pro vliv mikroléze způsobené při zavedení DBS/STN.

Trendy 1. a 4. ukazují na zhoršení výkonu v důsledku vlastní progresi nemoci.

11.5. Závěr

Na základě longitudinálního sledování kognitivního výkonu, se domníváme, že samotný operační zákrok může vést k mírnému zhoršení některých kognitivních funkcí, zejména v kognitivní iniciaci, kognitivní inhibiční kontrole a ve volném vybavení z paměti. Výsledky naší studie ukazují, že stimulační parametry DBS/STN kognitivní výkon významně nezhoršují. Kognitivní flexibilita a globální kognitivní výkon nejsou negativně ovlivňovány chirurgickým zákrokem ani DBS/STN. Jejich pokles považujeme za progresi PN.

12. Specifický vliv hluboké mozkové stimulace subthalamických jader na kognitivní funkce u Parkinsonovy nemoci

12.1. Úvod do problematiky a cíle

Na základě dosavadních poznatků stále nejsou zcela objasněny příčiny změn v kognitivním výkonu po zavedení hluboké mozkové stimulace subthalamických jader (DBS/STN). Současné studie o DBS/STN poskytují dílčí důkazy o vlivech chirurgického zákroku a nebo vlastní mozkové stimulace na kognitivní funkce u PN (Temel, 2005, Perriol et al., 2006, Francel et al., 2004, Wojtecki et al., 2006).

Cílem naší studie bylo pokusit se odlišit možný vliv lézí mozku způsobených při implantaci elektrod a účinky vlastní DBS na kognitivní funkce.

12.2. Soubor a metodika

Vyšetřili jsme 13 pacientů s PN (10 mužů, 3 ženy) léčených DBS/STN. Průměrný věk pacientů v době operace byl 56.6 ± 5.9 let, průměrná délka trvání PN byla 15.6 ± 3.7 let. Průměrná denní dávka L-DOPA se po zavedení DBS/STN snížila o 35%. Neuropsychologické vyšetření bylo provedeno ve třech různých stavech: I. po operaci se zapnutým stimulátorem a s dopaminergní medikací (ON stim/ON med); II. s vypnutým stimulátorem bez dopaminergní medikace (OFF stim/OFF med); III. se zapnutým stimulátorem bez dopaminergní medikace (ON stim/OFF med). Ve všech třech stavech byl zadán Test cesty (Trail Making Test, TMT) (Reitan, 1992, Preiss, Preiss 2006) a Test verbální fluence (VF) (Spreen, 1998, Preiss, 1997). Oba testy měří různé aspekty exekutivních funkcí. TMT-A jsme použili k hodnocení psychomotorického tempa a jednoduché pozornosti. TMT-B testuje schopnost střídání mentálního nastavení v rámci exekutivních funkcí. Pomocí fonemické VF, jsme hodnotili schopnost kognitivní iniciace a rychlost vybavení z lexikální paměti. Ve stavu ON stim/ON med bylo použito písmeno P. K vyloučení efektu zácviky ve stavech OFF stim/OFF med a ON stim/OFF med byla použita písmena N a P ve střídavém pořadí. Ve stavu ON stim/ON med byl globální kognitivní výkon měřen pomocí Mattisovy škály demence (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS) (Mattis, 1988). Pro posouzení deprese jsme použili Beckovu škálu deprese (Beck Depression Inventory II, BDI-II) (Beck, 1996). Závažnost hybného postižení byla hodnocena pomocí motorického skóre

Jednotné škály Parkinsonovy nemoci (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS III) (Fahn et al., 1987).

Pooperační neuropsychologické vyšetření v nejlepším možném klinickém stavu nemocných – ON stim/ON med proběhlo průměrně $25,3 \pm 12,1$ měsíců po implantaci. Stav OFF stim/OFF med a ON stim/OFF med. byl testován $12,9 \pm 4,6$ měsíců po operaci. Pacientům byla vysazena antiparkinsonská medikace 12 hodin před vyšetřením ve stavu OFF stim/OFF med a ON stim/OFF med. Mozkové stimulátory byly vypnuty dvě hodiny před vyšetřením ve stavu OFF stim/OFF med. Za 4 hodiny po vyšetření ve stavu OFF stim/OFF med byly zapnuty stimulátory a po 30 minutách proběhlo vyšetření ve stavu ON stim/OFF med. Deskriptivní statistika a Wilcoxonův test byly provedeny pomocí statistického programu SPSS 11.5 software (SPSS Inc., Chicago, IL).

12.3. Výsledky

Výkon s vypnutým a zapnutým stimulátorem: *OFF stim/OFF med* v.s. *ON stim/OFF med*

Po zapnutí stimulátoru se motorický deficit vyjádřený v jednotkách UPDRS III signifikantně snížil ($p=0,003$, $Z=-2,98$). Výkon hodnocený v TMT-A se při zapnutém stimulátoru signifikantně zlepšil ($p=0,03$, $Z=-2,24$) (tab. č. 7). Při hodnocení v testech TMT-B ($p=0,81$, $Z=-0,25$) a VF ($p=0,61$, $Z=-0,51$) zůstal nezměněn.

Výkon se zapnutým stimulátorem bez medikace a s medikací: *ON stim/OFFmed* v.s. *ON stim/ONmed*

Ve stavu *ON stim/ON med* byl motorický deficit v UPDRS III nižší ($p=0,007$, $Z=-2,68$) ve srovnání se stavem *ON stim/OFFmed*. Ve stavu *ON stim/OFFmed* ve srovnání s *ON stim/ON med* byl zaznamenán lepší výkon v TMT-A na hranici statistické významnosti ($p=0,05$, $Z=-1,59$) (tab. č. 7). Výkon v TMT-B ($p=0,35$, $Z=-0,94$) a VF ($p=0,17$, $Z=-1,37$) se nezměnil.

Tabulka č. 7.: Kognitivní výkon pacientů s PN s vypnutým a zapnutým stimulátorem

Test (n= 13)	ON stim/ON med	OFF stim/OFF med	ON stim/OFF med
TMT-A	70 ± 47	67,2 ± 41	54.3 ± 34*
TMT-B	242 ± 210	179 ± 112	185 ± 133
VF	10.1 ± 4	11 ± 5	12 ± 5
UPDRS-III	15 ± 6**	42 ± 10	19 ± 7**

Vysvětlivky:

TMT – Trail Making Test A a B

VF – Test verbální fluence

UPDRS-III - Jednotná škála hodnocení Parkinsonovy nemoci - 3. část (Unified Parkinson's Disease Rating Scale- 3rd part)

ON stim/ON med - po operaci se zapnutým stimulátorem a s dopaminergní medikací

OFF stim/OFF med - vypnutý stimulátor bez dopaminergní medikace

ON stim/OFF med - zapnutý stimulátor bez dopaminergní medikace

* – statisticky významný rozdíl $p < 0.05$

** – statisticky významný rozdíl $p < 0.01$

12.4. Diskuse

Vliv stimulace na motorický výkon

Ve stavu *ON stim/OFFmed* se v porovnání se stavem *OFF stim/OFFmed* zlepšil motorický skóre vyjádřený v UPDRS III a výkon v TMT-A. Zrychlení psychomotorického tempa v úloze TMT-A odpovídá pozitivnímu efektu DBS/STN na příznaky motorického deficitu u PN. Ačkoliv DBS/STN nevede u pacientů s PN ke zvýšení dopaminu ve striatu (Hilker et al., 2003, Abosch et al., 2003, Strafella et al., AP 2003, Thobois et al., 2003), podobně jako léze ovlivňuje dopa-responzivní příznaky (Benabid et al., 2009). Vlastní mechanismy DBS a lézí jsou částečně odlišné a ne zcela objasněné (Bennabid et al., 2005, García et al., 2005). Z našich i jiných výsledků vyplývá, že samotná stimulace ovlivňuje zejména motorické funkce (Krack et al., 2003, Herzog et al., 2003, Krause et al., 2004, Bennabid et al., 2009).

Vliv stimulace na kognitivní výkon

Výkon v TMT-B se ve stavu *ON stim/OFFmed* v porovnání se stavem *OFF stim/OFFmed* v našem souboru pacientů nezměnil na rozdíl od jiných studií (Pillon et al., 2000, Jahanshahi et al., 2000). Zlepšení v TMT-B v těchto studiích je vysvětlováno zrychlením psychomotorického tempa.

Presvědčivý pozitivní efekt DBS/STN na exekutivní funkce zatím nebyl pozorován (Morrison et al., 2004, Troster et al., 2008). V některých studiích byl naopak pozorován spíše negativní vliv stimulace na kognitivní regulaci (Jahanshahi et al., 2000, Hershey et al., 2004). DBS/STN pravděpodobně narušuje neuronální sítě arteficiálními impulsy, které způsobují přetížení kognitivních neuronálních sítí („neural jamming“) (Benazzouz et al., 2000, Whelan et al., 2003).

VF se v našem souboru, podobně jako v jiných studiích (Pillon et al., 2000, Jahanshahi et al., 2000, Morrison et al., 2004), zapnutím stimulatoru nezměnila. Naopak bylo zaznamenáno i zlepšení VF po vypnutí stimulatoru (Schroeder et al., 2003). Rozdíly ve výkonu v jednoduché kognitivní úloze (TMT-A) a v náročnějších úlohách na exekutivní funkce (TMT-B a VF) je možné vysvětlit odlišným působením DBS/STN na mozkové okruhy odpovědné za motorické a kognitivní funkce (Francel et al., 2004, Wojtecki et al., 2006, Castner et al., 2008, Fimm et al., 2009). Vysokofrekvenční DBS/STN sice pozitivně ovlivňuje motorické funkce, ale způsobuje snížení výkonu v kognitivních funkcích (Wojtecki et al., 2006, Castner et al., 2008). Nabízí se vysvětlení, že pozitivní efekt stimulace na motorický výkon se v exekutivně náročnějších úlohách (TMT-B a VF) v naší studii vzájemně vyrušil s negativním vlivem na kognitivní funkce, a proto se výkon v těchto úlohách nezměnil.

Neměnný výkon v testech exekutivních funkcí (VF a TMT-B) v našem souboru pacientů, ve stavech *OFF stim/OFFmed* a *ON stim/OFFmed*, může být také podmíněn různě dlouho přetrvávajícími efekty stimulace i po vypnutí stimulatorů (Temperli et al., 2003) a/nebo navozením dlouhodobých adaptačních mechanismů (Bacci et al., 2004). Proto nelze vyloučit, že účinek stimulace na kognitivní výkon není zřejmý již bezprostředně po vypnutí nebo zapnutí stimulatorů, ale až s větším časovým odstupem. Pokles výkonu, který jsme u pacientů pozorovali v TMT-B ve stavu *ON stim/ON med*, je možné rovněž interpretovat jako následek chronického působení DBS/STN. Předpokládáme, že úspěšný výkon v TMT-B vyžaduje řízené potlačování habituální odpovědi pokračování v posloupné řadě čísel. Podobný kognitivní mechanismus se

uplatňuje také v interferenční úloze Stroopova testu, ve které byl u pacientů po DBS/STN pozorován zvýšený počet chyb (Jahanshahi et al., 2000). Bylo publikováno, že také ve studiích s potkany byly pozorovány po DBS/STN předčasné reakce v behaviorálních úlohách (Darbaky et al., 2003, Temel et al., 2004, Desbonnet et al., 2004). Z toho vyplývá, že DBS/STN může negativně působit na seberegulační inhibiční exekutivní funkce.

Vliv změny nebo očekávání změny v léčbě na psychomotorické tempo

Pozorovaný trend ve zlepšení výkonu v TMT-A ve stavu *ON stim/OFF med* v porovnání se stavem *ON stim/ON med* je možné interpretovat jako efekt nástupu účinku stimulace po bezprostředně předcházejícím nepříjemném období s vypnutým stimulatorem. Pacienti po zapnutí stimulatoru pociťovali výrazné zlepšení motorických funkcí a také z našeho pozorování bylo zřejmé zrychlení jejich PM tempa a zlepšení nálady. Domníváme se proto, že toto zlepšení samo může být příčinou lepšího výkonu v úloze testující psychomotorické tempo ve srovnání se stabilizovaným tzv. optimálním stavem *ON stim/ON med*, ve kterém se neuplatnilo zlepšení motorického stavu. Dalším faktorem výraznějšího zlepšení psychomotorického tempa mohlo být pacientovo očekávání brzkého ukončení nepříjemné testovací procedury a následného podání dávky levodopy. Jedna pacientka musela být vyloučena ze studie, protože si předčasně vyžádala dávku levodopy.

Vliv dopaminergní medikace na kognitivní výkon

Výsledky srovnání stavů *OFF stim/OFF med* a *ON stim/OFFmed* mohly být zkreslené akutním výkyvem psychického stavu některých pacientů v důsledku vysazení dopaminergní medikace.

Významný podíl na oslabení exekutivních funkcí po zavedení DBS/STN může mít také výrazné snížení dopaminergní léčby (Funkiewiez et al., 2004, Czerniecki et al., 2005). Bylo pozorováno, že řada pacientů pokračuje s užíváním levodopy i přes dosažení uspokojivého efektu na motoriku pomocí DBS/STN pro její pozitivní účinky na náladu (Nutt et al., 2001). Vlivem hedonistické dysregulace a následné závislosti na dopaminergní léčbě dochází ke změnám v motivačním nastavení pacientů (Bearn et al., 2004). Toto jsme pozorovali i u jedné naší pacientky, kterou jsme museli ze studie vyřadit. Pacientka předčasně ukončila testování ve stavu *ON stim/OFF med*, protože již

nedokázala déle vydržet bez levodopy, i když její motorický stav v UPDRS III odpovídal jejímu optimálnímu stavu ON stim/ON med. Tyto změny v motivaci pacientů nebyly v naší studii systematicky sledovány. Přímý vliv dopaminergní medikace na kognitivní výkon nebyl jednoznačně prokázán (Morrison et al., 2004, Lange et al., 1995). Nasazení levodopy přechodně zlepšuje kognitivní výkon, ale progresi kognitivního deficitu významně neovlivňuje (Kulisevsky et al., 2000a). Změny hladiny levodopy v krevní plazmě mohou způsobit přechodné zhoršení nálady a zvýšení úzkosti (Kulisevsky et al., 2007).

12.5. Závěr

Testování pacientů se zapnutým a vypnutým stimulátorem bez dopaminergní medikace ukázalo významné zlepšení psychomotorického tempa vlivem stimulace. Exekutivní funkce se bezprostředně po zapnutí stimulátoru nezměnily. Vliv současného podávání dopaminergní medikace nebyl prokázán.

13. Účinky dopaminergní léčby na exekutivní funkce v pokročilých stádiích Parkinsonovy nemoci bez demence

13.1. Úvod do problematiky a cíle

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění spojené s úbytkem dopaminergních neuronů v substantia nigraa sníženou produkcí dopaminu pro striatum (Braak et al., 2008). Pokles hladiny dopaminu způsobuje nejen poruchu hybnosti, ale také kognitivní deficit a poruchy chování již od časných stádií nemoci (Pillon et al., 1997, Owen et al., 2004). Kognitivní deficity u PN jsou podobné jako u pacientů s poškozením frontálního laloku (Owen et al., 1992). Postižené jsou především exekutivní funkce a exekutivní složky paměti. V souvislosti s rozvojem dopaminergní terapie se také diskutuje, jaký vliv má dopaminergní terapie na kognitivní výkon.

Dopaminergní medikace má pozitivní efekt na motorické funkce (Cools et al., 2006). Kognitivní funkce se mohou v souvislosti s dopaminergní medikací měnit, nebo jsou stabilní v závislosti na použitých metodách (Cools et al., 2001, Gotham et al., 1988) a individuální progresi onemocnění (Kehagia et al., 2009)

Rozdílné účinky dopaminergní léčby na kognitivní funkce vyplývají z jejich omezených možností kompenzovat všechny deficity způsobené progresí PN (Kulisevsky et al., 2000a). Významný podíl na kognitivním deficitu má vedle medikace také délka onemocnění, tíže hybného postižení, přítomnost demence, spánkových poruch a deprese. S progresí nemoci se vytrácí pozitivní účinek levodopy na vytrvalou pozornost a exekutivní funkce (Kulisevsky et al., 2000b).

Bylo prokázáno, že dopaminergní medikace zlepšuje kognitivní výkon v některých testech exekutivních funkcí, které postihují kognitivní flexibilitu závislou na funkčním propojení převážně dorzálního striata a dorzolaterální prefrontální kůry (DLPFC) a to především v časných stádiích PN (Sohn et al., 2000, Cools et al., 2001, Cools, 2006). Naopak kognitivní inhibiční kontrola a rozhodování mohou být v ranných stádiích PN dopaminergní medikací potlačeny v důsledku předávkování relativně neporušeného ventrálního striata s funkčním propojením na ventrální prefrontální kůru (Cools et al., 2002, Cools, 2006).

Z dosavadních studií o účincích levodopy na kognitivní funkce také vyplývá, že zřejmě neovlivňuje udržení mentálního nastavení, což se ukazuje například v méně exekutivně

náročných částech testů pracovní paměti. Jednodušší udržení informací v krátkodobé paměti není závislé na dopaminergní medikaci, na rozdíl od složitější manipulace s informacemi v rámci pracovní paměti (Cools, 2006).

Pacienti v pokročilém stadiu PN s medikací a s fluktuací hybnosti, měli po podání levodopy menší počet dosažených kategorií ve Wisconsinském testu třídění karet (WCST) ve srovnání se stavem bez medikace. Zatímco pacienti bez motorických fluktuací měli výkon ve WCST stabilní (Kulisevsky et al., 1996).

Agonisté dopaminu mají podobně jako levodopa různý vliv na kognitivní výkon (Kulisevsky et al., 1996). Bylo pozorováno zlepšení vytrvalé pozornosti při užívání bromocriptinu (Kimberg et al., 2001) a pracovní paměti při užívání pramipexolu a pergolidu u pacientů s počátečním nižším výkonem ve srovnání s pacienty s počátečním vyšším výkonem (Costa et al., 2009). Nebyl nalezen žádný rozdíl ve výkonu v exekutivních funkcích při srovnání pacientů užívajících samotnou levodopu a levodopu spolu s pramipexolem (Relja, Klepac, 2006). Pramipexol zhoršil výkon v krátkodobé verbální paměti a v testu cesty v části B (TMT-B) ve srovnání s levodopou a stavem bez medikace (Brusa et al., 2003)

Vliv dopaminergní medikace byl dosud převážně zkoumán u pacientů v časných a středně pokročilých stádiích PN (Cools et al., 2001, Cools et al., 2003, Fera et al., 2007, Costa et al., 2009). Přitom potenciální vliv dopaminergní medikace na kognitivní funkce u pacientů s pokročilou PN může být odlišný a mít závažnější důsledky vzhledem k pokročilé neurodegeneraci.

Cílem studie bylo ověřit, jakým způsobem ovlivňuje dopaminergní medikace pozornost a exekutivní funkce u pacientů s PN ve stádiu pozdních hybných komplikací bez demence.

13.2. Soubor a metodika

Do studie bylo zahrnuto celkem 29 pacientů s PN ve stádiu pozdních hybných komplikací, u kterých bylo zvažováno zavedení hluboké mozkové stimulace pro dlouhodobě neuspokojivou farmakologickou kompenzaci hybného postižení. Pacienti neměli kognitivní deficit dosahující míry demence (Mattisova škála demence > 130) (tab. č. 8). Dalším vylučujícím kritériem byla přítomnost těžké deprese (rozhovor, Beck Depression Inventory-II) (tab. č. 8) a výskyt psychotických příznaků.

Pacienti byli kognitivně a motoricky testováni ve třech stavech. První fáze testování proběhla v rámci neuropsychologického vyšetření k vyloučení závažného kognitivního deficitu, který je kontraindikací DBS. Druhá a třetí fáze neuropsychologického vyšetření následovaly za měsíc po první fázi a týden před plánovaným zavedením DBS/STN.

První fáze testování - *ON stav* - proběhla v nejlepším možném hybném a psychickém stavu při zachování aktuální dopaminergní medikace. Kromě jednoho pacienta, který měl agonistu v monoterapii, byli ostatní pacienti léčeni kombinací levodopy, inhibitory katechol-o-methyl transferázy a agonistů dopaminu (pergolid, pramipexol, ropinirol). Žádný z pacientů nebyl léčen retardovanou formou agonisty dopaminu. U některých pacientů byl současně podáván amantadin sulfát.

Druhá fáze testování - *OFF stav* - proběhla 14 hodin po vysazení dopaminergní medikace. Po 90 minutách bylo pacientům podáno 250 mg levodopy a po zlepšení jejich hybného stavu byla provedena **třetí fáze testování - *ON LDOPA 250 stav***. Motorické postižení bylo měřeno Jednotnou škálou Parkinsonovy nemoci-III (UPDRS-III) (Fahn et al., 1987). Kognitivní funkce byly měřeny pomocí Stroopova testu (ST) (Regard, 1981, Mitrushina et al., 2005) Test cesty (TMT) (Reitan, 1992, Preiss, Preiss, 2006, Mitrushina et al., 2005) a verbální fluence (VF) (Preiss, 1997). Ve VF byla mezi stavy *OFF* a *ON LDOPA 250* střídána písmena K a P za účelem omezení vlivu zácviku.

Před statistickou analýzou byli 3 pacienti z 29 vyřazeni z důvodu nedokončení testování ve stavu s vysazenou medikací (tab č. 8). Pro výpočet vlivu dopaminergní medikace na kognitivní výkon byla použita celková denní dávka čisté levodopy a ekvivalent zahrnující současnou medikaci agonisty dopaminu (pergolid 1mg, pramipexol 0,7mg, ropinirol 5mg = 150mg LDOPA). Pro srovnání všech 3 stavů byla použita Repeated Measures ANOVA s korekcí pro mnohočetné srovnání - Tukey-Kramer Multiple comparison test.

Tabulka č. 8.: Charakteristika souboru 26 pacientů s PN

	Průměr	Standardní odchylka	Minimum	Maximum
Věk	58,50	6,52	48,00	76,00
Trvání PN	13,88	4,90	7,00	25,00
Trvání léčby	10,54	4,79	4,00	25,00
Trvání hybných komplikací	6,15	3,76	1,00	15,00
BDI-II	12,15	6,44	0,00	23,00
Mattisova škála demence	141,65	2,83	136,00	144,00
LDOPA	931,62	385,87	0,00	1972,00
LDOPA ekvivalent	1387,96	514,84	300,00	2572,00

Vysvětlivky:

PN - Parkinsonova nemoc

LDOPA - celková denní dávka čisté levodopy

LDOPA ekvivalent - součet celkové denní dávky čisté LDOPA a LDOPA ekvivalentní dávky agonistů dopaminu

BDI-II - Beckova škála deprese (Beck Depression Inventory 2nd. revision)

13.3. Výsledky

Výkon v jednotlivých fázích testování je v tabulce č. 9.

Hybné postižení

Míra hybného postižení podle UPDRS III ve stavu *OFF* (35,96 bodů) se významně lišila ($\alpha=0,05$) od *ON* stavu (18,00 bodů) i *ON LDOPA 250 stavu* (16,84 bodů). *ON* stav a *ON LDOPA 250* stav se od sebe neliší.

Kognitivní inhibiční kontrola

Výkon ve třetí části ST s efektem interference byl významně lepší v *ON LDOPA 250* stavu (27,65) ($\alpha=0,05$) v porovnání s *ON* stavem (33,65 s). Rozdíl mezi výkony v první a třetí části ST byl vyšší v *ON* stavu (19,00 s) ($\alpha=0,05$) než v *ON LDOPA 250* stavu (14,12 s).

V ostatních částech ST nebyl pozorován statisticky významný rozdíl.

Kognitivní flexibilita

Výkon v TMT-A byl lepší ve stavu *ON LDOPA 250* (39,15 s) ($\alpha=0,05$) než ve stavu *OFF* (54,73 s). Nebyl statisticky významný rozdíl mezi výkonem ve stavu *ON* a stavem *OFF*.

Výkon v TMT-B byl lepší ve stavu *ON LDOPA 250* (98,96 s) než ve stavu *OFF* (129,04 s). Nebyl statisticky významný rozdíl mezi výkonem ve stavu *ON* a stavem *OFF*.

Rozdíly mezi výkony v TMT-A a TMT-B nebyly statisticky významné v žádném z testovaných stavů.

Udržení mentálního nastavení

Výkon ve VF se při srovnání všech stavů statisticky významně nelišil.

Tabulka č. 9.: Výsledky výkonu 26 pacientů s PN ve všech stavech

		Průměr	Standardní odchylka	Minimum	Maximum
UPDRS III	ON	18,00	8,42	5,00	36,00
	OFF	35,96 *	8,64	22,00	53,00
	ON LDOPA 250	16,85	6,41	4,00	34,00
STD	ON	14,69	3,59	9,00	23,00
	OFF	14,50	2,55	9,00	21,00
	ON LDOPA 250	13,54	2,69	9,00	19,00
STW	ON	18,04	7,34	11,00	49,00
	OFF	17,23	3,87	12,00	31,00
	ON LDOPA 250	16,12	3,70	11,00	27,00
STC	ON	33,65#	15,49	18,00	90,00
	OFF	29,62	5,84	20,00	42,00
	ON LDOPA 250	27,65	7,41	19,00	44,00
ST C-D	ON	19,00 #	13,21	3,00	67,00
	OFF	15,12	5,03	3,00	23,00
	ON LDOPA 250	14,12	5,92	5,00	29,00
TMT-A	ON	46,27	19,90	24,00	100,00
	OFF	54,73	26,56	24,00	139,00
	ON LDOPA 250	39,15 ×	16,30	24,00	86,00
TMT-B	ON	120,27	79,48	39,00	404,00
	OFF	129,04	45,60	59,00	221,00
	ON LDOPA 250	98,96 ×	55,21	40,00	235,00
TMT B-A	ON	73,96	72,40	1,00	359,00
	OFF	74,73	36,70	22,00	178,00
	ON LDOPA 250	59,73	44,96	4,00	167,00
VF	ON	14,46	3,98	6,00	24,00
	OFF	14,88	4,19	7,00	24,00
	ON LDOPA 250	15,85	4,94	6,00	24,00

Vysvětlivky:

UPDRS-III - Jednotná škála hodnocení Parkinsonovy nemoci - 3. část (Unified Parkinson's Disease Rating Scale- 3rd part)

STD - část Stroopova testu - jmenování barvy teček (naming of color dots)

STW - část Stroopova testu - jmenování barvy tisku neutrálních slov (naming of color print of noncolor words)

STC - část Stroopova testu - jmenování barvy tisku slov s významem jiné barvy (naming of color print of color words)

STC-D - rozdíl mezi částmi STD a STCW Stroopova testu

TMT-A - Test cesty část A (Trail Making Test A)

TMT- B - Test cesty část B (Trail Making Test B)

TMT B-A - rozdíl mezi částí A a B Testu cesty

VF - test verbální fluence (střídavě písmena P a K)

*) – statisticky významný rozdíl mezi stavem OF a stavy ON LDOPA 250 a ON ($\alpha < 0,05$)

#) – statisticky významný rozdíl mezi stavy ON a ON LDOPA 250 ($\alpha < 0,05$)

×) – statisticky významný rozdíl mezi stavy OF a ON LDOPA 250 ($\alpha < 0,05$)

13.4. Diskuse

Hybné postižení

Míra hybného postižení v UPDRS III se u pacientů významně zlepšila vlivem medikace jak v *ON stavu*, tak i ve stavu *ON LDOPA 250*. Důvodem proč není zásadní rozdíl mezi *ON stavem* s celkovou vyšší dopaminergní dávkou a stavem *ON LDOPA 250* bez přidaných agonistů dopaminu, může být skutečnost, že levodopa je neúčinnější dopaminergní lék a nemocní byli testováni ve chvíli, kdy subjektivně vrcholil motorický efekt medikace ve stavu *ON 250*. Zatímco v *ON* stavu pacient nebyl vždy ve svém nejlepším možném hybném stavu, vzhledem k těžko předvídatelné fluktuaci hybného postižení.

Dopaminergní medikace ovlivňuje pozitivně motorické funkce u PN. Podáním levodopy po jejím předchozím vysazení se zlepšuje reakční čas v motorických úlohách, ale nezlepšuje se významně čas celkového provedení úlohy (Haslinger et al., 2001). U pacientů s pozdními hybnými komplikacemi léčených DBS a zároveň levodopou má DBS jednoznačně významnější podíl na zlepšení motorických funkcí. DBS umožňuje výrazné snížení dopaminergní medikace u těchto pacientů (Sturman et al., 2007, Deuchl et al., 2006).

Kognitivní inhibiční kontrola

Z výsledků ST vyplývá, že pacienti s PN podali nejslabší výkon za podmínek s kompletní medikací ve stavu *ON*. Významně lepší výkon byl ve stavu *ON LDOPA 250* ve srovnání s výchozím stavem *ON*.

Výkon v ST funkčně souvisí s aktivací v DLPFC, předním cingulu (ACC) a paracingulární kůře (ACC/preSMA-pre-supplementary motor area). Fera et al. (2007), kteří testovali stav *OFF* a stav *ON LDOPA 250* pozorovali po podání levodopy u pacientů s PN normalizaci snížené aktivity v oblasti DLPFC na úroveň srovnatelnou se zdravými subjekty. Tato aktivace byla výraznější v průběhu interferenční části ST než v průběhu neutrální části ST. Během stavu *OFF* měli pacienti s PN aktivovanou více ACC/preSMA a rovněž významněji více při interferenční části ST ve srovnání s neutrální částí ST (Fera et al., 2007). Nízký výkon ve stavu s běžnou kombinací medikace, pozorovaný v naší studii, je možné vysvětlit mírně negativním vlivem dopaminergní medikace, která patrně nemá v pokročilých stádiích PN kompenzující

účinek na aktivitu DLPFC, jak se ukázalo v jiných studiích s pacienty v méně pokročilých stadiích PN (Farid et al., 2009). Interferenční část ST testuje vedle selektivní pozornosti především míru impulzivity a schopnost odolávat konfliktní situaci. Zvýšená aktivace zjištěná v ACC během *OFF* stavu, odpovídá zvýšenému vnímání inkongruentní stimulace v interferenční části ST spolu s nedostatečným zapojením DLPFC důležitým pro aktivní řešení této úlohy. Přední cingulum (ACC) a orbitofrontální kůra (OFC) souvisejí více s ventrální oblastí striata, které degeneruje pomaleji než jeho dorsolaterální část spojená s DLPFC (Cools, 2006). Okruh ventrálního striata souvisí více s regulací emocí. Okruh dorsolaterálního striata souvisí převážně s regulací kognitivního výkonu. Předpokládáme, že nevýznamný rozdíl v ST mezi stavem *OFF* a stavy s medikací (*ON* a *ON LDOPA 250*) svědčí pro nedostatečnou míru kompenzace dopaminové deplece v dorsálním striatu. Vedle toho významně horší výkon v ST ve stavu s plnou dopaminergní medikací ve srovnání se stavem *ON LDOPA 250* ukazuje možnost předávkování ventrálního striata (Cools, 2006), které mohlo následně vést k vyšší citlivosti k interferenci během interferenční úlohy v ST.

Vzhledem k neměnnému pořadí testování v jednotlivých stavech je také třeba zvážit možnost zácviků v ST v důsledku opakované administrace. Proti efektu zácviků však svědčí skutečnost, že k významným rozdílům nedošlo také v prvních dvou jednodušších částech ST. Jiným argumentem proti zácvikům je také to, že mezi stavy *OFF* a *ON LDOPA 250*, ve kterých byl ST administrován dvakrát v průběhu stejného dne, není významný rozdíl. Významný rozdíl se naopak ukázal mezi časově si vzdálenějšími testovacími stavy.

Kognitivní flexibilita

Zlepšení výkonu v TMT, který testuje kognitivní flexibilitu a psychomotorické tempo ve stavu *ON LDOPA 250* ve srovnání s *OFF* stavem, pravděpodobně souvisí se zlepšením motorického stavu. Nepozorovali jsme signifikantní rozdíl mezi TMT-A a TMT-B, který odpovídá kognitivnímu podílu ve výkonu v TMT. Tento výsledek si vysvětlujeme tím, že dopaminergní medikace neměla u našich pacientů vliv na samotnou kognitivní flexibilitu. Kognitivní flexibilita se zlepšuje po podání dopaminergní medikace u pacientů v časných stadiích PN (Cools et al., 2003). V našem souboru pacientů s pozdními hybnými komplikacemi, s již omezeným účinkem

dopaminergní medikace, nemá pravděpodobně medikace na kognitivní flexibilitu vliv z důvodu pokročilé dysfunkce striato-frontálního systému.

Udržení mentálního nastavení

V naší studii pozorovaný stabilní výkon ve VF je v souladu s hypotézou, že dopaminergní medikace neovlivňuje udržení mentálního nastavení (Cools, 2006), které se z větší části uplatňuje při výkonu v této úloze. Ačkoliv se v některých studiích VF s vysazením levodopy zhoršila (Lange et al., 1995, Gotham et al., 1988), ukázalo se rovněž, že zhoršení bylo především v náročnější verzi VF se střídáním kategorií (Gotham et al., 1988), která klade vyšší nároky na kognitivní flexibilitu. Ukázalo se, že účinek levodopy byl významně vyšší v procesu uspořádání informací než během fáze udržení informací v paměti (Lewis et al., 2005).

Naše studie podobně jako ostatní práce nebere v potaz možný přetrvávající vliv chronické dopaminergní stimulace, individuální změny endogenní produkce a skladovací schopnosti dopaminu (Sossi et al., 2006, Nutt et al., 1995), poruchy transportu dopaminu (de la Fuente-Fernández et al., 2009), změny citlivosti a zastoupení dopaminových receptorů (Sealfon et al., 2000, Braak et al., 2008) a kompenzační změny (neuronální plasticitu) (Lee et al., 2000, Sossi et al., 2002, Sossi et al., 2004, Azdad et al., 2009).

13.5. Závěr

Na základě interpretace našich výsledků a v kontextu se současnými znalostmi má dopaminergní medikace u pacientů s PN ve stádiu pozdních hybných komplikací mírný negativní vliv na schopnost inhibiční kontroly. Kognitivní flexibilita a udržení mentálního nastavení se vlivem medikace nezměnily. Zlepšilo se pouze psychomotorické tempo v souvislosti s pozitivním účinkem dopaminergní medikace na motorické funkce.

14. Osobnostní charakteristiky u Parkinsonovy nemoci a esenciálního tremoru

14.1. Úvod do problematiky a cíle

Parkinsonova nemoc (PN) a esenciální tremor (ET) jsou neurodegenerativní onemocnění s rozdílnou etiopatogenezí, která mohou vést k závažnému postižení hybnosti. V poslední době jsou více zkoumány nemotorické příznaky včetně behaviorálních poruch jak u PN (Schrag et al., 2006, Ardouin et al., 2009), tak u ET (Miller et al., 2007, Woods et al., 2008, Chatterjee et al., 2004, Louis et al., 2005, Louis, 2009). Kromě vyšší incidence deprese, úzkostných a impulzivních poruch, se uvažuje o odlišných osobnostních typech spojených s PN (Poewe et al., 1983, Menza et al., 1990, Menza et al., 2000) a s ET (Chatterjee et al., 2004).

Popis odlišných osobnostních vlastností u těchto onemocnění vychází z Cloningerovy teorie osobnosti (Cloninger et al., 1987, Cloninger et al., 1994). Tato teorie nabízí psychobiologický model temperamentu, pomocí kterého je možné studovat biologickou podstatu některých osobnostních vlastností. Podle Cloningera jsou v rámci osobnosti čtyři nezávislé dimenze temperamentu: vyhýbání se poškození (Harm Avoidance, HA), vyhledávání nového (Novelty Seeking, NS), závislost na odměně (Reward Dependence, RD) a vytrvalost (Persistence, P). Cloningerova teorie dále zahrnuje tři nezávislé dimenze charakteru: sebeřízení (Self-directedness, SD), ochota spolupracovat (Cooperativeness, C) a sebepřesah (Self-transcendence, ST), které jsou závislé na sociálním učení.

Odlišné osobnostní charakteristiky pacientů s PN byly pozorovány v četných klinicky i experimentálně zaměřených studiích (Lit et al., 1968, De Mol et al., 1976, Poewe et al., 1983). U pacientů s PN bylo pozorováno významné snížení temperamentové dimenze NS ve srovnání s pacienty s ortopedickým postižením (Menza et al., 1990, Menza et al., 1993).

Osobnost u pacientů s ET byla doposud méně studována. Chatterjee et al. (2004) zjistili, že pacienti s ET mají vyšší temperamentovou dimenzi HA ve srovnání se zdravými osobami. U PN i u ET je vyšší incidence deprese a úzkostných poruch, které jsou spojené s vyššími skóry v dimenzi HA (Wiborg et al., 2005, Schneier et al., 2001)

Na základě Cloningerovy teorie je temperamentová dimenze NS srovnatelná s exploračním chováním zvířat a má vztah k funkci dopaminergního systému v limbickém systému a striatu. NS odpovídá individuálním rozdílům v aktivačním

systemu chování. Jedince s nízkými skóry v NS Cloninger popisuje jako uvážlivé, klidné, rigidní, pořádné, skromné. Naopak jedinci s vysokými skóry jsou impulzivní, vznětliví, vynalézaví, nepořádní, zvědaví. HA se vztahuje k chování, které snižuje možnost setkání s nepříjemnými podněty a má vztah k serotoninergnímu systému. Jedinci s vysokými skóry v HA jsou opatrní, pečliví, nejistí, pasivní, pesimističtí, unavení. Osoby s nízkými skóry v HA jsou naopak odvážné, uvolněné, optimistické, aktivní (Cloninger et al., 1987, Cloninger et al., 1994).

Cílem této práce bylo srovnat osobnostní charakteristiky pacientů s PN, ET a zdravých osob pomocí Cloningerovy teorie a přispět k dalšímu objasnění psychických podobností a odlišností mezi pacienty s PN a ET.

14.2. Popis souborů a metodika

Pacienti s idiopatickou PN a s ET byli vybráni ve spolupráci s lékaři z Neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Všichni pacienti souhlasili se zpracováním výsledků z jejich vyšetření a s jejich publikací.

Ze souboru byly vyloučeny osoby, které z důvodu zhoršení stavu nebo z jiných závažných důvodů nemohly dokončit vyšetření. Dále do souboru nebyli zařazeni pacienti s podezřením na demenci orientačně zjištěnou pomocí Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, 1975) s méně než 26 body.

Do výzkumného projektu bylo zařazeno 37 pacientů s PN (věk $63 \pm 8,1$ let; 21 mužů, 16 žen). Průměrný věk počátku onemocnění byl $54,6 \pm 8,8$ let, trvání nemoci $8,3 \pm 3,8$ let, stupeň hybného postižení byl $2,7 \pm 0,6$ podle škály Hoehnové a Yahra (Hoehn, Yahr, 1967), průměrná denní dávka levodopy byla 732 ± 436 mg a celková denní dávka dopaminergní léčby (levodopa a agonisté dopaminu přepočítané na ekvivalent levodopy) byla 867 ± 436 mg.

Do souboru pacientů s ET bylo vybráno 26 osob (věk $65,2 \pm 7,7$ let; 13 mužů a 13 žen). Pacienti s ET měli různou symptomatickou léčbu (12 osob (os.) klonazepam, 10 os. metipranolol, 5 os. primidon, 1 os. gabapentin, 2 os. klonazepam a metipranolol, 1 os. klonazepam, metipranolol a primidon, 2 os. bez medikace)

Pacienti vyplnili Zungovu sebesuzovací škálu deprese (SDS) (Zung, 1965) a následně vyplnili Cloningerův temperamentový a charakterový inventář (Temperament and Character Inventory, TCI) (Cloninger, 1994, Preiss et al., 2007)

Do kontrolní skupiny zdravých osob bylo vybráno 36 osob (věk 58 ± 7.0 let, 21 mužů, 15 žen), které odpovídaly rozložením podle věku a pohlaví skupinám pacientů a byly bez psychiatrické a neurologické anamnézy. Zdravé osoby vyplnily pouze TCI.

Pro srovnání osobnostních dimenzí v TCI všech tří skupin byla použita analýza rozptylu (Analysis of variance, One-way ANOVA) s Tukeyovou-Kramerovou korekcí pro mnohočetná srovnání. Pro korelaci osobnostních dimenzí v TCI a ostatních klinických dat byla použita neparametrická Spearmanova korelace.

14.3. Výsledky

Pacienti s PN versus zdravé osoby

Výsledky neukázaly rozdíl v celkových skórech osobnostních dimenzí mezi pacienty s PN a zdravými osobami (tab. č. 10) V podrobnější analýze temperamentové dimenze NS, jsme nicméně našli trend k vyšším hodnotám v subdimenzi impulzivnost (NS2) v souboru pacientů s PN, který však nedosahuje statistické významnosti (rozdíl průměrů 1,02, $p=0,063$, viz tab. č. 11).

Pacienti s ET versus zdravé osoby

Nebyl žádný rozdíl mezi pacienty s ET a zdravými osobami (tab. 10).

Pacienti s PN versus pacienti s ET

Pacienti s PN měli významně vyšší skóry v osobnostní dimenzi NS než pacienti s ET (rozdíl průměrů 3,31, $p=0,026$) (tab. č. 10). Rovněž v subdimenzi impulzivnost (NS2) měli pacienti s PN významně vyšší skóry ve srovnání s pacienty s ET (rozdíl průměrů 1,22, $p=0,040$) (tab. č. 11).

Korelace mezi dimenzemi osobnosti a klinickými proměnnými

Pacienti s Parkinsonovou nemocí

Věk významně koreloval s mírou depresivních příznaků ($r=0,39$, $p=0,018$). Depresivní příznaky také korelovaly s celkovým skórem v HA ($r=0,63$, $p=0,00003$), se subdimenzemi HA, HA1-obavy z budoucnosti ($r=0,59$, $p=0,0001$), HA3-ostých před cizími lidmi ($r=0,63$, $p=0,0003$) a HA4-unavitelnost ($r=0,58$, $p=0,0002$)

Depresivní příznaky negativně korelovaly s SD ($r=-0,49$, $p=0,002$) a subdimenzemi SD1-odpovědnost ($r=-0,51$, $p=0,001$), SD2 - smysluplnost ($r=-0,38$, $p=0,02$), SD3-vynalézavost ($r=-0,49$, $p=0,002$).

Trvání nemoci korelovalo se subdimenzemi NS2 - impulzivnost ($r=0,35$, $p=0,03$) a s NS4 - neukázněnost ($r=0,38$, $p=0,02$). Negativní korelace s trváním nemoci byly dále s dimenzí vytrvalost (P) ($r=-0,42$, $p=0,01$), a se subdimenzí SD, SD5 - dobré praktické návyky ($r=-0,38$, $p=0,02$)

Celková denní dopaminergní dávka korelovala s trváním nemoci ($r=0,52$, $p=0,005$).

Pacienti s esenciálním tremorem

U pacientů s ET míra depresivních příznaků korelovala s celkovým skórem v HA ($r=0,48$, $p=0,01$), subdimenzemi HA1 - obavy z budoucnosti ($r=0,47$, $p=0,02$), HA3 - ostých z cizích lidí ($r=0,48$, $p=0,01$), HA4 - unavitelnost ($r=0,45$, $p=0,02$) a subdimenzí SD, SD2 - smysluplnost ($r=-0,48$, $p=0,01$).

Tabulka č. 10: Výsledky v základních dimenzích TCI

Dimenze TCI	PN (n=37)		ET (n=27)		ZO (n=36)	
	průměr	s. odchylka	průměr	s. odchylka	průměr	s. odchylka
NS	16,7*	5,5	13,4	4,3	15,6	4,3
HA	19,4	7,3	19,2	6,4	17,1	7,3
RD	15,9	3,2	15,0	3,7	13,9	4,4
P	4,9	2,0	5,3	1,5	4,8	2,4
SD	27,8	6,0	27,2	7,0	29,6	6,3
C	31,4	4,8	31,0	5,6	29,4	6,6
ST	14,4	5,0	13,6	4,6	12,8	5,4

Vysvětlivky:

Dimenze TCI – Dimenze Cloningerova Temperamentového a charakterového inventáře

PN – Parkinsonova nemoc

ET – esenciální tremor

ZO – zdravé osoby

NS – vyhledávání nového (Novelty seeking)

HA – vyhýbání se poškození (Harm Avoidance)

RD – závislost na odměně (Reward Dependence)

P – vytrvalost (Persistence)

SD – sebeřízení (Self-directedness)

C – ochota spolupracovat (Cooperativeness)

ST – sebepřesah (Self-transcendence)

* - statisticky významný rozdíl mezi pacienty s PN a ET $p < 0,05$

Tabulka č. 11: Výsledky v subdimenzích NS

	PN (n=37)		ET (n=27)		ZO (n=36)	
	průměr	s. odchylka	průměr	s. odchylka	průměr	s. odchylka
NS1	4,5	2,4	3,9	2,2	4,9	2,5
NS2	4,8*	2,1	3,6	1,9	3,7	1,7
NS3	3,9	2,1	3,2	1,5	3,2	1,7
NS4	3,5	1,8	2,7	1,7	3,8	1,7

Vysvětlivky:

Subdimenze NS – subdimenze vyhledávání nového

PN – Parkinsonova nemoc

ET – esenciální tremor

ZO – zdravé osoby

NS1 – explorační vzrušivost (Exploratory excitability)

NS2 – impulzivnost (Impulsiveness)

NS3 – extravagantnost (Extravagance)

NS4 – neukázněnost (Disorderliness)

* - statisticky významný rozdíl mezi pacienty s PN a ET $p < 0,05$

14.4. Diskuse

Pacienti s Parkinsonovou nemocí a zdravé osoby

Na rozdíl od předchozích studií (Lit 1968 et al., De Mol et al., 1976, Poewe et al., 1983, Menza et al., 1990, Menza et al., 1993, Menza et al., 2000) naše výsledky ukázaly, že v souboru pacientů s PN nebyly nižší skóry v temperamentové dimenzi NS ve srovnání se zdravými osobami. Při podrobnější analýze temperamentové dimenze NS byl nalezen u pacientů s PN naopak trend k vyšším hodnotám v subdimenzi NS2 - impulzivnost ve srovnání se zdravými osobami. Vzhledem k dříve publikovaným opačným výsledkům (Menza et al., 1990, Menza et al., 1993, Menza et al., 2000) je málo pravděpodobné, že by tyto výsledky byly náhodné. Naše studie poprvé nabízí analýzu subdimenzí se statistickou korekcí pro mnohočetná srovnání u pacientů s PN. Korelace mezi subdimenzemi TCI a ostatními klinickými proměnnými dosud nebyla publikována. Významná korelace mezi trváním nemoci a subdimenzemi impulzivnost (NS2) a neukázněnost (NS4) ukazuje, že s postupnou progresí nemoci mají pacienti s PN tendenci k vyšší impulzivnosti a nižší míře organizovanosti (NS4). Pacienti s PN s progresí nemoci rovněž snadněji opouští své cíle, jsou méně vytrvalí (P) a ztrácejí své dobré návyky, které slouží k realizaci plánovaných činností (SD5). Uvedené korelace (NS2, NS4, P, SD5) s trváním nemoci spolu se skutečností, že tyto subdimenze nekorelují s věkem, ukazují, že u pacientů s PN jsou lehké změny v osobnosti, které jsou způsobené progresí neurodegenerativního onemocnění.

V našem souboru pacientů délka trvání onemocnění korelovala s dávkami dopaminergní medikace. Tento výsledek není překvapivý, s trváním nemoci se pacientům navyšují dávky medikace. Pokud však vezmeme v úvahu zároveň korelace délky trvání nemoci se subdimenzemi NS2 a NS4, je možné navrhnout, že existuje určitý vztah mezi dlouhodobým užíváním dopaminergní medikace a vyššími skóry v rámci dimenze NS.

Impulzivnost je osobnostní rys, který vyplývá z emoční instability, která souvisí s poruchami systému odměny. Mezolimbický a mezokortikální dopaminergní systém, který je u PN narušen, hraje důležitou roli v řízení prožívání radosti a odměny (Jentsch et al., 2000). Autostimulační chování, včetně užívání dopaminergních látek jako jsou amfetaminy a kokain, jsou důkazem, který svědčí pro spojení dopaminergního systému s prožíváním radosti a odměny (Jentsch et al., 2000, Riba et al., 2008, Dagher et al., 2009).

Dopaminergní substituční léčba u PN rovněž stimuluje systém odměny v mozku a může vyvolat tzv. „hedonistickou homeostatickou dysregulaci“ (HHD), která je podobná závislosti na psychostimulačních látkách (Giovannoni et al., 2000). HHD je neuropsychologická porucha chování, která je podobná projevům při vysokých skórech NS v TCI. Ačkoliv jsou případy HHD u PN relativně vzácné a v našem souboru nebyly zaznamenány, je možné, že dopaminergní léčba může změnit chování ve směru zvýšené temperamentové dimenze NS. Z výše uvedeného tedy vyplývá, že odlišné výsledky naší ve srovnání s předchozími studii (Menza et al., 1990, Menza et al., 1993) by mohly být vysvětleny významně vyššími dávkami dopaminergní medikace u pacientů s PN v našem souboru. Může to znamenat, že pacienti v našem souboru mohli být více stimulováni a tedy s vyššími skóry v NS než v citovaných studiích. Vyšší skóry v subdimenzi impulzivnost v souboru s PN může být mírný projev HHD, který však nedosahuje míry poruchy chování popsané ve studii Giovannoni et al. (2000).

Denní dávky dopaminergní medikace nekorelují se skóry v NS ani NS2. Z toho vyplývá, že zvýšená impulzivnost v našem souboru pacientů s PN není přímo závislá na výši dávek medikace. Osobnostní rysy jsou trvalejší individuální charakteristiky, proto individuálně nastavené dávky dopaminergní medikace, které se často mění podle potřeb pacienta, nemohou být přímo vztaženy k osobnostní dimenzi NS. Korelace mezi trváním nemoci a zvýšením NS2 a NS4 ukazuje, že u dlouhodobě léčených pacientů s PN nastávají mírné změny v chování způsobené dlouhodobým užíváním dopaminergní léčby. Dopaminergní léčba ovlivňuje systém odměny a náladu (Antonini et al., 2009, O'Sullivan et al., 2009). Domníváme se, že se u pacientů s PN se může projevovat behaviorální syndrom s vyšší mírou impulzivnosti v důsledku dlouhodobého užívání dopaminergní léčby.

Jiným možným vysvětlením zvýšení ve skórech NS2 a NS4 by mohla být progresse kognitivního deficitu u PN, který zahrnuje deficit v kognitivní inhibiční kontrole jako součásti poruch exekutivních funkcí (Downes et al., 1989). Deteriorace exekutivních funkcí spolu s chronickým vlivem dopaminergní medikace na regulaci emocí může zvyšovat incidence impulzivnosti u pacientů s PN.

Pacienti s esenciálním tremorem versus zdravé osoby

Naše výsledky nepodpořily předchozí nálezy o odlišné osobnosti u pacientů s ET ve srovnání se zdravými osobami. U ET byl zaznamenán pouze nesignifikantní trend k nižším skórum v NS a k vyšším skórum v HA, který je v souladu s předchozími studiemi, ve kterých se u těchto pacientů ukázalo zvýšení v HA (Chatterjee et al., 2004) a neuroticismu (Lorenz et al., 2006). Domníváme se, že absence rozdílu mezi pacienty s ET a zdravými osobami může být způsobena vyšší mírou neuroticismu u zdravých osob nebo naopak nižší mírou depresivních a úzkostných projevů u pacientů s ET ve srovnání s předchozími studiemi (Chatterjee et al., 2004, Lorenz et al., 2006).

Pacienti s esenciálním tremorem versus s Parkinsonovou nemocí

V naší studii poprvé nabízíme srovnání osobnosti u PN a ET s využitím Cloningerovy teorie. Pacienti s PN měli překvapivě významně vyšší skóry v NS v porovnání s pacienty s ET. Rozdíl byl opět nejvýraznější v subdimenzi NS2. Je známo, že v patofyziologii ET existuje rovněž dopaminerní deficit, ale jiného typu než u PN (Shahed et al., 2007, Isaias et al., 2008, García-Martín et al., 2009). Pacienti s ET na rozdíl od pacientů s PN neužívají dopaminerní léky. Domníváme se, že neočekávaně vyšší skóry v NS u pacientů s PN v našem souboru, mohou být vysvětleny vyšší behaviorální stimulací v důsledku chronické dopaminerní medikace a progresí nemoci. Předchozí výzkumné práce naznačují, že pacienti s PN a ET by mohli mít podobné osobnostní vlastnosti (Menza et al., 1994, Menza et al., 2000, Chatterjee et al., 2004, Lorenz et al., 2006). U obou onemocnění je vyšší incidence deprese a úzkostných poruch, které jsou spojovány se snížením v NS a zvýšením v HA. U našich pacientů s PN podobně jako u ET byl zaznamenán určitý trend k zvýšeným hodnotám v HA ve srovnání se zdravými osobami.

Srovnání patofyziologie a léčby u PN a u ET může být důležité při hledání psychických odlišností mezi těmito pacienty. PN je spojena se sníženou funkcí nigrostriatálního dopaminového systému (Braak et al., 2004). Patogeneze ET spočívá v mozečkové dysfunkci a v narušení GABAerního systému (Benito-León et al., 2006). Jak už bylo zmíněno, také u ET je dopaminerní dysfunkce (Isaias et al., 2008) a jak bazální ganglia tak mozeček se podílejí na regulaci motoriky, kognitivních funkcí a emocí.

Léčba PN spočívá v dopaminergní substituci, která má především stimulační účinky. Pacienti s nedostatečnou dopaminergní stimulací mohou mít syndrom dopaminového deficitu, který se projevuje zhoršením hybnosti, apatií, dysforií, úzkostí a depresí. Na druhé straně existuje syndrom závislosti na dopaminu s nadměrnou dopaminergní stimulací, který se projevuje neklidem, euforií, impulzivními poruchami a dyskinetickým syndromem (Lawrence et al., 2003).

Obvyklá léčba u ET je GABAergní (gabapentin, benzodiazepiny) a na rozdíl od levodopy má tlumivé účinky. Tato léčba rovněž snižuje úzkost a depresi u pacientů s ET rozdílným způsobem než levodopa u pacientů s PN. Změny v GABAergní stimulaci nejsou spojeny s impulzivními poruchami, ale dlouhodobé užívání benzodiazepinů může způsobit syndrom závislosti. Nejen GABAergní, ale také jiná léčba užívaná u ET, např. neselektivní antagonisté β -adrenoreceptorů, blokátory kalciových kanálů a primidon, mají nespecifický sedativní účinek (Benito-León et al., 2006). U ET není dopaminergní léčba účinná a ani nezpůsobuje dopaminergní hedonistickou dysregulaci, protože u tohoto onemocnění jsou selektivně porušeny jiné dopaminergní systémy než u PN, které způsobují spíše inhibované behaviorální syndromy jako je úzkost a deprese (Isaias et al., 2008) a odpovídají tak vysokému HA a nízkému NS. Je tedy možné uzavřít, že dopaminergní medikace pacienty s PN stimuluje k vyšší impulzivnosti, zatímco GABAergní medikace má na pacienty s ET spíše sedativní účinek.

PN ani ET nemohou být spojovány s jediným izolovaným mozkovým systémem jak bylo navrženo v teorii o odlišné osobnosti u PN jako syndromu dopaminového deficitu (Wolters et al., 2008). Ačkoliv mají pacienti s PN a ET některé podobné příznaky a mohou být podobně fyzicky postiženi (Shahed et al., 2007), při jejich posuzování je třeba vzít v úvahu také jiné faktory, jako je individuální progresse onemocnění, léčba, premorbidní stav, genetické vlivy (Benito-León et al., 2006, Deng et al., 2007, Shahed et al., 2007) a vliv prostředí (Louis et al., 2008).

Dimenze osobnosti a deprese

Pacienti s Parkinsonovou nemocí

Z korelací mezi mírou depresivních příznaků a osobnostní dimenzí HA vyplývá, že pacienti s PN mají s rostoucí tíží depresivních příznaků větší obavy z budoucnosti, jsou méně odvážní a komunikativní v sociálních situacích a jsou náchylnější k únavě. Podle

významně negativní korelace mezi depresivními příznaky a dimenzí SD, mají pacienti s PN slabší sebeřízení s nižším pocitem odpovědnosti a tendenci obviňovat vnější okolnosti z toho, co se jim přihodí. Mají méně dlouhodobých cílů a jsou méně angažovaní v každodenních aktivitách.

Pacienti s esenciálním třesem

Depresivní příznaky u našich pacientů s ET podle očekávání korelovaly opět s dimenzí HA, ale nekorelovaly s SD na rozdíl od pacientů s PN. Pacienti s ET a s depresivními příznaky nemají tendenci k poklesu v sebeřízení a jsou více angažovaní v životě. Ačkoliv míra depresivních příznaků byla v obou souborech podobná, domníváme se, že odlišný profil korelací s osobnostními dimenzemi by mohla souviset s vyšší mírou deficitu v exekutivních funkcích u pacientů s PN nebo s odlišným stylem zvládáním stresu spojeným s chronickým onemocněním.

14.5. Závěr

Z naší studie vyplývá, že pacienti s PN nemají snížené NS, naopak subdimenze impulzivnost byla vyšší než u kontrolních skupin. Domníváme se, že s progresí nemoci a chronickou dopaminergní terapií se zvyšuje impulzivita. Impulzivita může souviset s oslabením kognitivní inhibiční kontroly v rámci exekutivních funkcí.

C. Použitá literatura

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003;60:387-92.
- Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:528-36.
- Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:184-91. a
- Aarsland D, Karlsen K. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep*. 1999;1:61-8.
- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:708-12.
- Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13:42-9. b
- Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:2175-86.
- Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:1255-63.
- Abosch A, Kapur S, Lang AE, Hussey D, Sime E, Miyasaki J, Houle S, Lozano AM. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease does not produce striatal dopamine release. *Neurosurgery*. 2003;53:1095-1102.
- Ackerly SS.: A case of paranatal bilateral fronta lobe defekt observed for thirty years. In: J. M. Warren and K. Akert (eds), *Frontal Granular Cortex and Behavior*. McGraw-Hill, New York, 1964, 192-218.
- Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;11:S23-9.
- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neuronal substrates of parallel processing. *Trend Neurosci*. 1990;13:266-271.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-381.
- Allcock LM, Rowan EN, Steen IN, Wesnes K, Kenny RA, Burn DJ. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:110-5.
- Altgassen M, Phillips L, Kopp U, Kliegel M. Role of working memory components in planning performance of individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2007;45:2393-7.
- Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Saf*. 2009;32:475-88.

- Ardouin C, Chéreau I, Llorca PM, Lhommée E, Durif F, Pollak P, Krack P; groupe évaluation comportementale de la maladie de Parkinson. [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease] *Rev Neurol*. 2009;165:845-56.
- Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, Arnulf I, Benabid AL, Agid Y, Pollak P. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol*. 1999;46:217-23.
- Asanuma K, Tang C, Ma Y, Dhawan V, Mattis P, Edwards C, Kaplitt MG, Feigin A, Eidelberg D. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*. 2006;129:2667-78.
- Avanzi M, Uber E, Bonfa F. Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2004;25:98-101.
- Azdad K, Chávez M, Don Bishop P, Wetzelaer P, Marescau B, De Deyn PP, Gall D, Schiffmann SN. Homeostatic plasticity of striatal neurons intrinsic excitability following dopamine depletion. *PLoS One*. 2009;4:e6908.
- Bacci JJ, Absi el H, Manrique C, Baunez C, Salin P, Kerkerian-Le Goff L. Differential effects of prolonged high frequency stimulation and of excitotoxic lesion of the subthalamic nucleus on dopamine denervation-induced cellular defects in the rat striatum and globus pallidus. *Eur J Neurosci*. 2004;20:3331-41.
- Baddeley AD, Logie RH. Working memory: the multiple component model. In: Miyake A, Shah P, editors. *Models of working memory*. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1999:28-61.
- Barnes J, Boubert L, Harris J, Lee A, David AS. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003;41:565-74.
- Barnes J, Boubert L. Executive functions are impaired in patients with Parkinson's disease with visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:190-2.
- Baunez C, Nieoullon A, Amalric M. In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J Neurosci*. 1995;15:6531-41.
- Baunez C, Robbins TW. Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. Department of experimental Psychology, University of Cambridge, UK. *Eur J Neurosci*. 1997;9:2086-99.
- Beato R, Levy R, Pillon B, Vidal C, du Montcel ST, Deweer B, Bonnet AM, Houeto JL, Dubois B, Cardoso F. Working memory in Parkinson's disease patients: clinical features and response to levodopa. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66:147-51.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck Depression Inventory-II. Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50:7-15.
- Benabid AL, Benazzouz A, Pollak P. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2002;17:S73-S74.
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2009;8:67-81.

- Benabid AL, Chabardes S, Seigneuret E, Pollak P, Fraix V, Krack P, Lebas JF, Grand S, Piallat B. Functional neurosurgery: past, present, and future. *Clin Neurosurg.* 2005;52:265-70.
- Benabid AL, Chabardes S, Seigneuret E. Deep-brain stimulation in Parkinson's disease: long-term efficacy and safety -What happened this year? *Curr Opin Neurol.* 2005;18:623-30.
- Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003;13:696-706.
- Benazzouz A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology.* 2000;55:S13-6.
- Benazzouz A, Piallat B, Pollak P, Benabid AL. Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci. Lett* 1999;189:77-80.
- Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2:666-78.
- Bennett JP, Piercey MF. Jr. Pramipexole-a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol. Sci.* 1990;163:25-31.
- Benton AL, Sivan AB, Hausher K et al. Contributions neuropsychological assessment. A clinical manual (2nd ed.). New York: Oxford University Press. 1994
- Berrios GE, Campbell C, Politynska BE. Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Br J Psychiatry.* 1995;166:789-92.
- Berry EL, Nicolson RI, Foster JK, Behrmann M, Sagar HJ. Slowing of reaction time in Parkinson's disease: the involvement of the frontal lobes. *Neuropsychologia.* 1999;37:787-95.
- Black KJ, Hershey T, Koller JM, Videen TO, Mintun MA, Price JL, Perlmutter JS. A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behavior: prefrontal and limbic effects of a D3-preferring dopamine agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:17113-8.
- Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in disease. *Prog Neurobiol.* 2000;62:63-88.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord.* 2001;16:622-30.
- Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2005;43:967-75.
- Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol.* 1984;41:485-490.
- Bondi MW, Kaszniak AW, Bayles KA, Vance KT. Contributions of frontal system dysfunction to memory and perceptual abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychology,* 1993;7:89-102.

- Borod JC, Goodglass H, Kaplan E. Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal Lobe Battery, and the Boston Naming Test. *J Clin Neuropsychol.* 1980;2:209-215.
- Boulet S, Lacombe E, Carcenac C, Feuerstein C, Sgambato-Faure V, Poupard A, Savasta M. Subthalamic stimulation-induced forelimb dyskinesias are linked to an increase in glutamate levels in the substantia nigra pars reticulata. *J Neurosci.* 2006;26:68-76.
- Bowen DM, Davison AN. Extrapyrarnidal diseases and dementia. *Lancet.* 1975;1:1199-200.
- Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000;247:3-10.
- Braak H, Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 2008;70:1916-25.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318:121-34.
- Bradley VA, Welch JL, Dick DJ. Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989; 52:1228-1235.
- Brand M, Labudda K, Kalbe E, Hilker R, Emmans D, Fuchs G, Kessler J, Markowitsch HJ. Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 2004;15:77-85.
- Breitenstein C, Van Lancker D, Daum I, Waters CH. Impaired perception of vocal emotions in Parkinson's disease: influence of speech time processing and executive functioning. *Brain Cogn.* 2001;45:277-314.
- Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Olanow CW. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord.* 2003;18:668-72.
- Brown AS, Gershon S. Dopamine and depression. *J Neural Transm Gen Sect.* 1993;91:75-109.
- Brown E, Brown GM, Kofman O, Quarrington B. Sexual function and affect in Parkinsonian men treated with L-Dopa. *Am J Psychiatry.* 1978;135:1552-5.
- Brown RG, Jahanshahi M, Marsden CD. Response choice in Parkinson's disease. The effects of uncertainty and stimulus-response compatibility. *Brain.* 1993;116:869-85.
- Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, Der GJ, Marsden CD. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol Med.* 1988;18:49-55.
- Brown RG, Marsden CD. An investigation of the phenomenon of "set" in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1988;3:152-61.
- Brown RG, Marsden CD. Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain.* 1991;114:215-31.
- Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain.* 1988;111:323-45. b
- Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain.* 1988;111:323-345.

- Brown RG, Marsden CD. Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain*. 1986;109:987-1002.
- Brown RG, Soliveri P, Jahanshahi M. Executive processes in Parkinson's disease—random number generation and response suppression. *Neuropsychologia* 1998; 36: 1355–62.
- Bruet N, Windels F, Carcenac C, Feuerstein C, Bertrand A, Poupard A, Savasta M. Neurochemical mechanisms induced by high frequency stimulation of the subthalamic nucleus: increase of extracellular striatal glutamate and GABA in normal and hemiparkinsonian rats. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62:1228-40.
- Brusa L, Bassi A, Stefani A, Pierantozzi M, Peppe A, Caramia MD, Boffa L, Ruggieri S, Stanzione P. Pramipexole in comparison to l-dopa: a neuropsychological study. *J Neural Transm*. 2003;110:373-80.
- Brusa L, Pierantozzi M, Peppe A, Altibrandi MG, Giacomini P, Mazzone P, Stanzione P. Deep brain stimulation (DBS) attentional effects parallel those of l-dopa treatment. *J Neural Transm*. 2001;108(8-9):1021-7.
- Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*. 1996;34:263-72.
- Buytenhuijs, E. L., Berger, H. J., Van Spaendonck, K. P., Horstink, M. W., Borm, G. F., Cools, A. R.: Memory and learning strategies in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 1994;32:335-342.
- Cannas A, Spissu A, Floris GL, Congia S, Saddi MV, Melis M, Mascia MM, Pinna F, Tuveri A, Solla P, Milia A, Giagheddu M, Tacconi P. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease: a rare, insidious and often unrecognized association. *Neurol Sci*. 2002;23:67-8.
- Cantello R, Gilli M, Riccio A, Bergamasco B. Mood changes associated with "end-of-dose deterioration" in Parkinson's disease: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:1182-90.
- Cash R, Dennis T, L'Heureux R, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology*. 1987;37:42-6.
- Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, Crivelli B, Morabito U, Lanotte M, Cossa F, Bergamasco B, Lopiano L. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *Eur Neurol*. 2006;55:136-44.
- Cicchetti F, Drouin-Ouellet J, Gross RE. Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models? *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30:475-83.
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD. The temperament and character inventory (TCI): A guide to its development and use. St. Louis: Washington University Center for Psychobiology of Personality. 1994.
- Cloninger CR, Svrakic DM and Przybeck TR. A Psychobiological Model of Temperament and Character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:975–990.
- Cloninger CR. A Systematic Method for Clinical Description and Classification of Personality Variants. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:573-588.

- Cloninger CR. A Unified Biosocial Theory of Personality and its Role in the Development of Anxiety States: A reply to Comentararies, *Psychiatric Developments*. 1988;2:83-120.
- Cloninger CR. Temperament and Personality. *Curr Opin Neurobiol*. 1994, 4: 266 – 273
- Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, Kogos JL, Youngstrom EA, Watts RL. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8:20-5.
- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex*. 2001;11:1136-43.
- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003;41:1431-41.
- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124:2503–12.
- Cools R, Stefanova E, Barker RA, Robbins TW, Owen AM. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain*. 2002;125:584-94.
- Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30:1-23.
- Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*. 1991;114:2095-122.
- Corkin, S. Tactually-guided maze learning in man: effects of unilateral cortical excisions and bilateral hippocampal lesions, *Neuropsychologia* 1965;3:339 – 351.
- Corr PJ, Kumari V. Individual differences in mood reactions to d-amphetamine: a test of three personality factors. *J Psychopharmacol*. 2000;14:371-7.
- Costa A, Peppe A, Dell'Agnello G, Caltagirone C, Carlesimo GA. Dopamine and cognitive functioning in de novo subjects with Parkinson's disease: effects of ramipexole and pergolide on working memory. *Neuropsychologia*. 2009;47:1374-81.
- Critchley M. Speech disorders of parkinsonism: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44:757-758.
- Cronin-Golomb A. Abstract thought in aging and age-related neurological disease. In Boller F, Grafman J (Eds.), *Handbook of Neuropsychology*, Vol 4. Amsterdam: Elsevier 1990:279-309.
- Crosson B. Subcortical mechanisms in language: lexical-semantic mechanisms and the thalamus. *Brain Cogn*. 1999;40:414-438.
- Cummings JL, Benson DF. Psychological dysfunction accompanying subcortical dementias. *Annu Rev Med*. 1988;39:53-61.
- Cummings JL, Darkins A, Mendez M, Hill MA, Benson DF. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology*. 1988;38:680-4.

- Cummings JL, Darkins A, Mendez M, Hill MA, Benson DF. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology*. 1988;38:680-684.
- Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992;149:443-54.
- Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*. 1993;50:873-880.
- Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*. 2002;40:2257-67.
- Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Welter ML, Mesnage V, Agid Y, Dubois B. Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:775-9.
- Dagher A, Robbins TW. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron*. 2009;61:502-10.
- Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996;351:1413-20.
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*. 1994;264:1102-5.
- Darbaky Y, Forni C, Amalric M, Baunez C. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus has beneficial antiparkinsonian effects on motor functions in rats, but less efficiency in a choice reaction time task. *Eur J Neurosci*. 2003;18:951-6.
- de la Fuente-Fernández R, Sossi V, McCormick S, Schulzer M, Ruth TJ, Stoessl AJ. Visualizing vesicular dopamine dynamics in Parkinson's disease. *Synapse*. 2009;63:713-6.
- De Lancy Horne DJ. Performance on delayed response tasks by patients with parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971;34:192-4.
- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5:525-35.
- De Mol J. Aspects psychodynamiques de la personnalité des parkinsoniens. *Acta psychiatrica Belgova*. 1976;76:599-616.
- Deng H, Le W, Huang M, Xie W, Pan T, Jankovic J. Genetic analysis of LRRK2 P755L variant in Caucasian patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2007;419:104-7.
- Desbonnet L, Temel Y, Visser-Vandewalle V, Blokland A, Hornikx V, Steinbusch HW. Premature responding following bilateral stimulation of the rat subthalamic nucleus is amplitude and frequency dependent. *Brain Res*. 2004;1008:198-204.
- Deuschl G, Elble R. Essential tremor: neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord*. 2009;24:2033-41.
- Dirnberger G, Frith CD, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal-frontal processing. *Neuroimage*. 2005;25:588-99.
- Dobbs AR, Rule BG. Prospective memory and self-reports of memory abilities in older adults. *Can J Psychol*. 1987;41:209-22.

- Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005;62:1377-1381.
- Downes JJ, Roberts AC, Sahakian BJ, Evenden JL, Morris RG, Robbins TW. Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction. *Neuropsychologia*. 1989;27:1329-43.
- Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;61:422-3.
- Dubois B, Pillon B, Legault F, Agid Y, Lhermitte F. Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy. A comparison with Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1988;45:1194-9.
- Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1997;244:2-8.
- Dubois B, Pillon B: Cognitive and behavioral aspects of movement disorders. In Jankovic J, Tolosa E (Eds), *Parkinson's Disease and Movement Disorders* 3rd edn. Baltimore, MD: Williams and Wilkins 1988:837-858.
- Dujardin K, Defebvre L, Duhamel A, Lecouffe P, Rogelet P, Steinling M, Destée A. Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. *J Neurol*. 2004;251:1383-92.
- Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Blond S, Destée A. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001;248:603-611.
- Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:2391-7.
- Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1990;3:3-9.
- 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 Dec;16(12):1278-84.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2509-18.
- Eusop E, Sebban C, Piette F. Aging and cognitive slowing: example of attentional processes-evaluation procedures and related questions *Encephale*. 2001;27:39-44.
- Euteneuer F, Schaefer F, Stuermer R, Boucsein W, Timmermann L, Barbe MT, Ebersbach G, Otto J, Kessler J, Kalbe E. Dissociation of decision-making under ambiguity and decision-making under risk in patients with Parkinson's disease: a neuropsychological and psychophysiological study. *Neuropsychologia*. 2009;47:2882-90.
- Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol*. 1995;65:115-38.
- Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's*

- Disease, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987:153-163, 293-304.
- Farid K, Sibon I, Guehl D, Cuny E, Burbaud P, Allard M. Brain dopaminergic modulation associated with executive function in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:1962-9.
- Farina E, Gattellaro G, Pomati S, Magni E, Perretti A, Cannatà AP, Nichelli P, Mariani C. Researching a differential impairment of frontal functions and explicit memory in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2000;7:259-67.
- Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000;123:733-45.
- Fera F, Nicoletti G, Cerasa A, Romeo N, Gallo O, Gioia MC, Arabia G, Pugliese P, Zappia M, Quattrone A. Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain Res Bull.* 2007;74:75-83.
- Fernandez HH, Friedman JH. Punding on L-dopa. *Mov Disord.* 1999;14:836-38.
- Fleminger S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression. *Psychol Med.* 1991;21:629-38.
- Flowers K. Lack of prediction in the motor behaviour of Parkinsonism. *Brain.* 1978;101:35-52.
- 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;12:189-198.
- Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain.* 2004;127:550-60.
- Foster ER, Black KJ, Antenor-Dorsey JA, Perlmutter JS, Hershey T. Motor asymmetry and substantia nigra volume are related to spatial delayed response performance in Parkinson disease. *Brain Cogn.* 2008;67:1-10.
- Foster ER, McDaniel MA, Repovs G, Hershey T. Prospective memory in Parkinson disease across laboratory and self-reported everyday performance. *Neuropsychology.* 2009;23:347-58.
- Freedman M, Rivoira P, Butters N, Sax DS, Feldman RG. Retrograde amnesia in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 1984;11:297-301.
- Friedenberg DL, Cummings JL. Parkinson's disease, depression, and the on-off phenomenon. *Psychosomatics.* 1989;30:94-9.
- Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology.* 1993;43:2016-8.
- Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry.* 1994;36:350-51.
- Fujimoto K. Management of non-motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2009;256:299-305.
- Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, Chabardes S, Foote K, Benabid AL, Pollak P. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:834-9.

Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Van Blercom N, Xie J, Moro E, Benabid AL, Pollak P. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 524–30.

Fuster JM. *Cortex and Mind: Unifying Cognition*. New York, NY: Oxford University Press, 2003

Fuster JM.: *The Prefrontal Cortex*. Fourth Edition. Elsevier, London, 2008.

Gabrieli JD. Memory systems analyses of mnemonic disorders in aging and age-related diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:13534-40.

Gabrieli JDE, Singh J, Stebbins GT, Goetz CG. Reduced working memory span in Parkinson's disease: evidence for the role of a frontostriatal system in working and strategic memory. *Neuropsychology*. 1996;10:322-332.

Galati S, Mazzone P, Fedele E, Pisani A, Peppe A, Pierantozzi M, Brusa L, Tropepi D, Moschella V, Raiteri M, Stanzione P, Bernardi G, Stefani A. Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2006 ;23:2923-8.

Garcia L, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends Neurosci*. 2005;28:209-16.

García-Martín E, Martínez C, Alonso-Navarro H, Benito-León J, Puertas I, Rubio L, López-Alburquerque T, Agúndez JA, Jiménez-Jiménez FJ. Dopamine receptor D3 (DRD3) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. *Mov Disord*. 2009;24:1910-5.

Gasser T. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 ;22:343-50.

Gauggel S, Rieger M, Feghoff TA. Inhibition of ongoing responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:539-44.

Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJL. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:423-428.

Glatt SL, Hubble JP, Lyons K, Paolo A, Tröster AI, Hassanein RE, Koller WC. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. *Neuroepidemiology*. 1996;15:20-5.

Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on duality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord*. 2000;17:60 – 67.

Glosser G, Clark C, Freundlich B, et al. A controlled investigation of current and premorbid personality: characteristics of Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 1995;10:201–206.

Goerendt IK, Lawrence AD, Mehta MA, Stern JS, Odin P, Brooks DJ. Distributed neural actions of anti-parkinsonian therapies as revealed by PET. *J Neural Transm*. 2006;113:75-86.

Gomez-Beldarrain M, Harries C, Garcia-Monco JC, Ballus E, Grafman J. Patients with right frontal lesions are unable to assess and use advice to make predictive judgments. *J Cogn Neurosci*. 2004;16:74-89.

- Goole J, Amighi K. Levodopa delivery systems for the treatment of Parkinson's disease: an overview. *Int J Pharm.* 2009;380:1-15.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain.* 1988;111:299-321.
- Graham JM, Grünewald RA, Sagar HJ. Hallucinosi in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:434-40.
- Grossman M, Lee C, Morris J, Stern MB, Hurtig HI. Assessing resource demands during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain Lang.* 2002;80:603-16.
- Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, Fuhr P. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24:170-172.
- Hälbig TD, Gruber D, Kopp UA, Scherer P, Schneider GH, Trottenberg T, Arnold G, Kupsch A. Subthalamic stimulation differentially modulates declarative and nondeclarative memory. *Neuroreport.* 2004;15:539-543.
- Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain.* 2004;127: 4-20.
- Harvey NS. Serial cognitive profiles in levodopa induced hypersexuality. *Brit J Psychiatry.* 1988;153:833-36.
- Hely MA, Morris JG, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM, Broe GA, Adena MA. Age at onset: the major determinant of outcome in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1995;92:455-63.
- Henderson L, Dittrich WH. Preparing to react in the absence of uncertainty: I. New perspectives on simple reaction time. *Br J Psychol.* 1998;89:531-54.
- Henik A, Singh J, Beckley DJ, Rafal RD. Disinhibition of automatic word reading in Parkinson's disease. *Cortex.* 1993;29:589-99.
- Heninger GR, Charney DS. Monoamine receptor systems and anxiety disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 1988;11:309-26.
- Heo JH, Lee KM, Paek SH, Kim MJ, Lee JY, Kim JY, Cho SY, Lim YH, Kim MR, Jeong SY, Jeon BS. The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2008;273:19-24.
- Hershey T, Black KJ, Carl JL, McGee-Minnich L, Snyder AZ, Perlmutter JS. Long term treatment and disease severity change brain responses to levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:844-51.
- Hershey T, Revilla FJ, Wernle A, Gibson PS, Dowling JL, Perlmutter JS. Stimulation of STN impairs aspects of cognitive control in PD. *Neurology.* 2004;62:1110-4.
- Herzog J, Volkmann J, Krack P, Kopper F, Pötter M, Lorenz D, Steinbach M, Klebe S, Hamel W, Schrader B, Weinert D, Müller D, Mehdorn HM, Deuschl G. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18:1332-7.
- Higginson CI, Fields JA, Koller WC, Troster AI. Questionnaire assessment potentially overestimates anxiety in Parkinson's disease. *J Clin Psychol Med Sed.* 2001;8:95-99.

- Higginson CI, Fields JA, Tröster AI. Which symptoms of anxiety diminish after surgical interventions for Parkinson disease? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001;14:117-21.
- Hilker R, Voges J, Ghaemi M, Lehrke R, Rudolf J, Koulousakis A, Herholz K, Wienhard K, Sturm V, Heiss WD. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine concentration in parkinsonian humans. *Mov Disord*. 2003;18:41-48.
- Hitzeman N, Rafii F. Dopamine agonists for early Parkinson disease. *Am Fam Physician*. 2009;80:28-30.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-42.
- Hoffman DC, Beninger RJ. Selective D1 and D2 dopamine agonists produce opposing effects in place conditioning but not in conditioned taste aversion learning. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;31:1-8.
- Hochstadt J, Nakano H, Lieberman P, Friedman J. The roles of sequencing and verbal working memory in sentence comprehension deficits in Parkinson's disease. *Brain Lang*. 2006;97:243-57.
- Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, Bonnet AM, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Behavioral disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:701-07.
- Hsieh YH, Chen KJ, Wang CC, Lai CL. Cognitive and motor components of response speed in the stroop test in Parkinson's disease patients. *Kaohsiung J Med Sci*. 2008;24:197-203.
- Hubble JP, Venkatesh R, Hassanein RE, et al. Personality and depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*. 1993;181:657-662.
- Huber SJ, Freidenberg DL, Paulson GW, Shuttleworth EC, Christy JA. The pattern of depressive symptoms varies with progression of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:275-8.
- Huber SJ, Shuttleworth EC, Freidenberg DL. Neuropsychological differences between the dementias of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*. 1989;46:1287-91.
- Huber SJ, Shuttleworth EC, Paulson GW. Dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1986;43:987-90.
- Hunker CJ, Abbs JH, Barlow SM. The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in the orofacial system: a quantitative analysis. *Neurology*. 1982;32:749-54.
- Hutchison KE, Wood MD, Swift R. Personality factors moderate subjective and psychophysiological responses to d-amphetamine in humans. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1999;7:493-501.
- Chao LL, Knight RT. Human prefrontal lesions increase distractibility to irrelevant sensory inputs. *Neuroreport*. 1995;6:1605-10.
- Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, Louis ED. Personality in Essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:958-61.

- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8:464-74.
- Chudasama Y, Baunez C, Robbins TW. Functional disconnection of the medial prefrontal cortex and subthalamic nucleus in attentional performance: evidence for corticosubthalamic interaction. *J Neurosci*. 2003;23:5477-85.
- Iansek R, Rosenfeld JV, Huxham FE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *MJA* 2002;177:142-46.
- Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, Martí MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, Zarei M. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2009;30:1162-71.
- Illes J, Metter EJ, Hanson WR, Iritani S. Language production in Parkinson's disease: acoustic and linguistic considerations. *Brain Lang*. 1988 ;33:146-60
- Ingvar DH. "Memory of the future": an essay on the temporal organization of conscious awareness. *Hum Neurobiol*. 1985;4:127-36.
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006 ;5:572-7.
- Isaias IU, Canesi M, Benti R, Gerundini P, Cilia R, Pezzoli G, Antonini A. Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. *Nucl Med Commun*. 2008;29:349-53.
- Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Appollonio I. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17:366-71.
- Jacobs H, Heberlein I, Vieregge A, Vieregge P. Personality traits in young patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2001;103:82-7.
- Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Benabid AL, Pollak P, Limousin-Dowsey P. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1142-54.
- Jakoubková M, Šonka K, Roth J, Růžička E, Michalčíková B, Jech R, Mečíř P, Nevšímalová S. Spánek při Parkinsonovy nemoci - dotazníkové šetření. *Čes a Slov Neurol Neurochir*. 2001;64/97:268-272.
- Jankovic J, Nour F. Respiratory dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurology*. 1986;36:303-4.
- Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15:126-31.
- Janvin CC, Larsen JP, Salmon DP, Galasko D, Hugdahl K, Aarsland D. Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mov Disord*. 2006;21:337-42.
- Jech R, Urgosík D, Tintera J, Nebuzelský A, Krásenský J, Liscák R, Roth J, Růžicka E. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001;16:1126-32.

- Jellinger KA. The pathology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001;86:55-72.
- Jentsch JD, Roth RH, Taylor JR. Role for dopamine in the behavioral functions of the prefrontal cortikostriatal system: implications for mental disorders and psychotropic drug action. *Prog Brain Res.* 2000, 126:433 - 53.
- Jiménez- Jiménez FJ, Tallón-Barranco A, Cabrera-Valdivia F, Gasalla T, Ortí-Pareja M, Zurdo M. Fluctuating penile erection related with levodopa therapy. *Neurol.* 1999;52:210.
- Jiménez-Jiménez FJ, Vázquez A, Molina JA. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 1997;49:1472.
- Kaasinen V, Rinne JO. Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002;26:785-93.
- Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, Jørgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1999;14:237-41.
- Katai S, Maruyama T, Hashimoto T, Ikeda S. Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:704-9.
- Katajamäki J, Honkanen A, Piepponen TP, Lindén IB, Zharkovsky A, Ahtee L. Conditioned place preference induced by a combination of L-dopa and a COMT inhibitor, entacapone, in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;60:23-6.
- Kehagia AA, Cools R, Barker RA, Robbins TW. Switching between abstract rules reflects disease severity but not dopaminergic status in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2009;47:1117-27.
- Kemps E, Szmalec A, Vandierendonck A, Crevits L. Visuo-spatial processing in Parkinson's disease: evidence for diminished visuo-spatial sketch pad and central executive resources. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11:181-6.
- Kimberg DY, Aguirre GK, Lease J, D'Esposito M. Cortical effects of bromocriptine, a D-2 dopamine receptor agonist, in human subjects, revealed by fMRI. *Hum Brain Mapp.* 2001;12:246-57.
- Kliegel M, Phillips LH, Lemke U, Kopp UA. Planning and realisation of complex intentions in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Nov;76(11):1501-5.
- Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, et al. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11:381-386.
- Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, Kawamura M. Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. *Mov Disord.* 2008;23:547-52.
- Kostić VS, Filipović SR, Lecić D, Momčilović D, Sokić D, Sternić N. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:1265-7.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;349:1925-34.

- Krause M, Fogel W, Mayer P, Kloss M, Tronnier V. Chronic inhibition of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2004;219:119-24.
- Krishnan KR, Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM, Figiel GS, Boyko OB, Ellinwood EH, Nemeroff CB. In vivo stereological assessment of caudate volume in man: effect of normal aging. *Life Sci.* 1990;47:1325-9.
- Kulisevsky J, Avila A, Barbanj M, Antonijuan R, Berthier ML, Gironell A. Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain.* 1996;119:2121-32.
- Kulisevsky J, Berthier ML, Gironell A, Pascual-Sedano B, Molet J, Parés P. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;59:1421-4.
- Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier ML, Barbanj M, Pascual-Sedano B, Gironell A, Estévez-González A. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord.* 2000;15:613-26. a
- Kulisevsky J. Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2000;16:365-79. b
- Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol.* 2004;3:309-16.
- Lange KW, Paul GM, Naumann M, Gsell W. Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1995;46:423-32.
- Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol.* 2006;59:591-6.
- Larsen JP. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 2003;91:329-34.
- Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol.* 2003;2:595-604.
- Le Bras C, Pillon B, Damier P, Dubois B. At which steps of spatial working memory processing do striatofrontal circuits intervene in humans? *Neuropsychologia* 1999;37:83-90.
- Lee CS, Samii A, Sossi V, Ruth TJ, Schulzer M, Holden JE, et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2000;47:493-503.
- Lee KH, Blaha CD, Harris BT, Cooper S, Hitti FL, Leiter JC, Roberts DW, Kim U. Dopamine efflux in the rat striatum evoked by electrical stimulation of the subthalamic nucleus: potential mechanism of action in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2006;23:1005-14.
- Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain.* 1983;106:257-70.
- Levin BE, Katzen HL. Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 2005;96:84-94.

- Levin BE, Llabre MM, Ansley J, Weiner WJ, Sanchez-Ramos J. Do parkinsonians exhibit visuospatial deficits? *Adv Neurol.* 1990;53:311-5.
- Levin BE, Llabre MM, Reisman S, Weiner WJ, Sanchez-Ramos J, Singer C, Brown MC. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology.* 1991;41:365-69.
- Levy G, Schupf N, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Mejia H, Stern Y, Marder K. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2002;51:722-9.
- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10:314-9.
- Lewis SJ, Slabosz A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2005;43:823-32.
- Lezak, MD, Howieson DB, Loring DW.: *Neuropsychological Assessment.* Fourth Edition. Oxford University Press, New York, 2004.
- Lieb K, Brucker S, Bach M, Els T, Lucking CH, Greenlee MW. Impairment in preattentive visual processing in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 1999;22:303-313.
- Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology.* 1997;49:162-8.
- Lisanby SH, McDonald WM, Massey EW, Doraiswamy PM, Rozear M, Boyko OB, Krishnan KR, Nemeroff C. Diminished subcortical nuclei volumes in Parkinson's disease by MR imaging. *J Neural Transm Suppl.* 1993;40:13-21.
- Lit AC. Man behind a mask. An analysis of the psychomotor phenomena of Parkinson's disease. *Acta Neurol Psychiatr Belg.* 1968;68:863-874.
- Lord S, Rochester L, Hetherington V, Allcock LM, Burn D. Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in 'off' state Parkinson's Disease. *Gait Posture.* 2010;31:169-74.
- Lorenz D, Schwieger D, Moises H, Deuschl G. Quality of life and personality in essential tremor patients. *Mov Disord.* 2006;21:1114-8.
- Lou JS, Kearns G, Benice T, Oken B, Sexton G, Nutt J. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mov Disord.* 2003;18:1108-14. a
- Lou JS, Reeves A, Benice T, Sexton G. Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology.* 2003;60:122-3. b
- Louis ED. Behavioral symptoms associated with essential tremor. *Adv Neurol.* 2005;96:284-90.
- Louis ED. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology.* 2008;31:139-49.
- Louis ED. Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Sci.* 2010;289:144-8.
- Lurija AR.: *Higher Cortical Functions in Man.* 2nd. Edition. Basic Books, New York, 1980.

- Lurija AR.: Higher Cortical Functions in Man. Basic Books, New York, 1966.
- Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology*. 1994;44:319-326.
- Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: a posturographic study. *Mov Disord*. 2003;18:652-8.
- Maricle RA, Nutt JG, Carter JH. Mood and anxiety fluctuation in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings. *Mov Disord*. 1995;10:329-32.
- Marié RM, Lozza C, Chavoix C, Defer GL, Baron JC. Functional imaging of working memory in Parkinson's disease: compensations and deficits. *J Neuroimaging*. 2007;17:277-85.
- Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3:243-54.
- Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry*. 1990;147:22-30.
- Mattis S. Dementia rating scale: professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1988.
- Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, Wagner HN Jr, Robinson RG. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1990;28:57-64.
- Mazzone P, Stanzione P, Stefani A, Bassi A, Gattoni G, Altibrandi MG, et al. Contemporary bilateral targeting of Gpi and STN by "Maranello" stereotactic system for deep brain stimulation in Parkinson's disease. In: Proceedings of 11th European Congress of Neurosurgery, Copenhagen (Denmark), September 1999. Bologna, Italy: Monduzzi International 1999:729-734.
- McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2003;54:363-75.
- McNamara P, Obler LK, Au R, Durso R, Albert ML. Speech monitoring skills in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and normal aging. *Brain Lang*. 1992;42:38-51.
- Menza AM, Mark MH. Parkinson's Disease and Depression: The Relationship to Disability and Personality. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* .1994;6:165-169.
- Menza M. The personality associated with Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2000;2:421-6.
- Menza MA, Forman NE, Goldstein HS, Golbe LI. Parkinson's Disease, Personality and Dopamine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1990;2:282-287.
- Menza MA, Mark MH, Burn DJ, Brooks DJ. Personality Correlates of (18F)Dopa Striatal Uptake: Results of Positron-Emission Tomography in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7:176-179.
- Menza, M. A., Golbe, L. I., Cody, R. A. and Forman N. E.: Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology* 1993, 43, 505 - 508
- Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, Jacobson CE 4th, Rodriguez RL, Bowers D. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord*. 2007;22:666-72.

- Milner B, Petrides M, Smith ML. Frontal lobes and the temporal organization of memory. *Human Neurobiol.* 1985;4:137–142.
- Mimura M, Oeda R, Kawamura M. Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12:169-75.
- Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, Bermejo F. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord.* 2000;15:869-72.
- Montgomery P, Silverstein P, Wichmann R, Fleischaker K, Andberg M. Spatial updating in Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 1993;23:113-26.
- Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology.* 1999;53:85–90.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 1994;117:1169–81.
- Morrison CE, Borod JC, Perrine K, Beric A, Brin MF, Rezaei A, Kelly P, Sterio D, Germano I, Weisz D, Olanow CW. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2004;19:165-181a.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Neurology.* 2005;65:1239–45.
- Nakano K. Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev.* 2000;22:5-16.
- Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex.* 1976;12:313-24.
- Nevšimalová S, Šonka K (eds). *Poruchy spánku a bdění.* Galén, Praha, 2007:1-345.
- Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord.* 2004;19:60-7.
- Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:1356-64.
- Nutt JG, Carter JH, Woodward WR. Long-duration response to levodopa. *Neurology.* 1995;45:1613–6.
- O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13:536–39.
- Ogden JA, Growdon JH, Corkin S. Deficits on visuospatial tests involving forward planning in high-functioning Parkinsonians. *Behavioral and Cognitive Neurology.* 1990;3:125–139.
- O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ., Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs.* 2009;23:157-70.
- Owen AM, Beksinska M, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Sahakian BJ, Robbins TW. Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 1993;31:627-644.

- Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW. Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 1997;35:519-532.
- Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW. Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 1997;35:519-532.
- Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*. 1992;115:1727-51.
- Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*. 1992;115:1727-51.
- Owen AM, Sahakian BJ, Semple J, Polkey CE, Robbins TW. Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia*. 1995 ;33:1-24.a
- Owen AM, Sahakian BJ, Summers BA, Hodges JR, Polkey CE, Robbins TW. Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 1995;9:126-140.b
- Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist*. 2004;10:525-37.
- Pagonabarraga J, García-Sánchez C, Llebarria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:1430-5.
- Pahwa R, Paolo A, Troster A, Koller W. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 1998;5:431-441.
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev*. 1995;20:91-127.
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev*. 1995;20:128-54.
- Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Whittingham & Rowland, 1817
- Partiot A, Vérin M, Pillon B, Teixeira-Ferreira C, Agid Y, Dubois B. Delayed response tasks in basal ganglia lesions in man: further evidence for a striato-frontal cooperation in behavioural adaptation. *Neuropsychologia*. 1996;34:709-21.
- Paul G, Reum T, Meissner W, Marburger A, Sohr R, Morgenstern R, Kupsch A. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus influences striatal dopaminergic metabolism in the naive rat. *Neuroreport*. 2000;11:441-4.
- Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1991;50:743-55.
- Pell MD, Cheang HS, Leonard CL. The impact of Parkinson's disease on vocal-prosodic communication from the perspective of listeners. *Brain Lang*. 2006;97:123-34.

- Phillips MD, Baker KB, Lowe MJ, Tkach JA, Cooper SE, Kopell BH, Rezai AR. Parkinson disease: pattern of functional MR imaging activation during deep brain stimulation of subthalamic nucleus-initial experience. *Radiology*. 2006;239:209-16.
- Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klinger H, Bonnet AM, Pollak P, Benabid AL, Agid Y. Neuropsychological changes between “off” and “on” STN or GPi stimulation in Parkinson’s disease. *Neurology*. 2000;55:411–18.
- Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*. 1993;50:374-9.
- Pillon B, Deweer B, Vidailhet M, Bonnet AM, Hahn-Barma V, Dubois B. Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes? *Neuropsychologia*. 1998;36:1-9.
- Pillon B, Ertle S, Deweer B, Bonnet AM, Vidailhet M, Dubois B. Memory for spatial location in 'de novo' parkinsonian patients. *Neuropsychologia*. 1997;35:221-8.
- Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:636-42.
- Poewe W, Gerstenbrand F, Ransmayr G, Ploerer S. Premorbid Personality of Parkinson Patients. *J Neural Transm*. 1983;19:215-224.
- Poewe W, Gerstenbrand F, Ransmayr G, Plöerer S. Premorbid personality of Parkinson patients. *J Neural Transm Suppl*. 1983;19:215-24.
- Poewe W, Karamat E, Kemmler GW, Gerstenbrand F. The premorbid personality of patients with Parkinson's disease: a comparative study with healthy controls and patients with essential tremor. *Adv Neurol*. 1990;53:339-42.
- Poliakoff E, O'Boyle DJ, Moore AP, McGlone FP, Cody FW, Spence C. Orienting of attention and Parkinson's disease: tactile inhibition of return and response inhibition. *Brain*. 2003;126:2081-92.
- Pollak P, Benabid AL, Agid Y. Neuropsychological changes between “off” and “on” STN or GPi stimulation in Parkinson’s disease. *Neurology*. 2000;55:411–418.
- Pollak P, Fraix V, Krack P, Moro E, Mendes A, Chabardes S, Koudsie A, Benabid AL. Treatment results: Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2002;17:75–83.
- Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67:1258-61.
- Postle BR, Corkin S, Jonides J, Smith EE, Growdon JH. Spatial, but not object delayed response is impaired in early Parkinson’s disease. *Neuropsychology*. 1997;11:171-179.
- Preiss M, Kucharová J, Novák T, Stepánková H. The temperament and character inventory-revised (TCI-R): a psychometric characteristics of the Czech version. *Psychiatr Danub*. 2007;19:27-34.
- Preiss M, Preiss J, Panama J.: *Test cesty*. Psychodiagnostika, Bratislava, 1997.
- Preiss M, Preiss J. *Test cesty. Příručka testu pro děti a dospělé*. 2. vydání, Psychodiagnostika, Brno, 2006.
- Preiss, Marek (1997). Verbální fluence, metoda vyšetřování poškození mozku u dětí a dospělých. *Československá psychologie*, 41, 244-249.

- Proctor F, Riklan M, Cooper ST, Teuber HL. Judgement of visual and postural vertical by Parkinsonism patients. *Neurology*: 1964;14, 287 – 293.
- Ptito A, Crane J, Leonard G, Amsel R, Caramanos Z. Visual-spatial localization by patients with frontal-lobe lesions invading or sparing area 46. *Neuroreport*. 1995;6,1781-4.
- Rabey JM. Hallucinations and psychosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:105-10.
- Raskin SA, Borod JC, Tweedy J. Neuropsychological aspects of Parkinson's disease. *Neuropsychol Rev*. 1990;1:185-221.
- Reitan RM. Trail Making Test. Manual for Administration and Scoring. Reitan Neuropsychology Laboratory. Tuscon, Arizona 1992.
- Relja M, Klepac N. A dopamine agonist, pramipexole, and cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;248:251-4.
- Ren Z, Zhang Y. Cells therapy for Parkinson's disease so close and so far away. *Sci China C Life Sci*. 2009;52:610-4.
- Riba J, Krämer UM, Heldmann M, Richter S, Münte TF. Dopamine agonist increases risk taking but blunts reward-related brain activity. *PLoS One*. 2008;3:e2479.
- Rice JE, Antic R, Thompson PD. Disordered respiration as a levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17:524-7.
- Ridenour TA, Dean RS. Parkinson's disease and neuropsychological assessment. *Int J Neurosci*. 1999;99:1-18.
- Rieger M, Gauggel S, Burmeister K. Inhibition of ongoing responses following frontal, nonfrontal, and basal ganglia lesions. *Neuropsychology*. 2003;17:272-282.
- Richard IH, Justus AW, Kurlan R. Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13:35-41.
- Ringman JM, Diaz-Olavarrieta C, Rodriguez Y, Fairbanks L, Cummings JL. The prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in a population with Parkinson's disease in Mexico. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2002;15:99-105.
- Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, Caci H, Borg M, Brocker P, Bedoucha P. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:1099-105.
- Robertson C, Hazlewood R, Rawson MD. The effects of Parkinson's disease on the capacity to generate information randomly. *Neuropsychologia*. 1996;34:1069-1078.
- Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Obeso JA. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 2009;8:1128-39.
- Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockman V, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain*. 2001;124:1777-1790.
- Rondot P, de Recondo J, Coignet A, Ziegler M. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-DOPA. *Adv Neurol*. 1984;40:259-69.

- Růžička, E.; Roth, J.; Kaňovský, P. a kol. Extrapiramidová onemocnění I: Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Praha: Galén, 2000.
- Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir.* 1972;75:203-12.
- Sagar HJ, Sullivan EV, Gabrieli JD, Corkin S, Growdon JH. Temporal ordering and short-term memory deficits in Parkinson's disease. *Brain.* 1988;111:525-39.
- Sahakian BJ, Morris RG, Evenden JL, Heald A, Levy R, Philpot M, Robbins TW. comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain.* 1988;111:695-718.
- Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:2091-108.
- Salin P, Manrique C, Forni C, Kerkerian-Le Goff L. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus selectively reverses dopamine denervation-induced cellular defects in the output structures of the basal ganglia in the rat. *J Neurosci.* 2002;22:5137-48.
- Salthouse TA, Babcock RL, Shaw RJ. Effects of adult age on structural and operational capacities in working memory. *Psychol Aging.* 1991;6:118-27.
- Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev.* 1996;103:403-28.
- Salthouse TA. Theoretical perspectives on cognitive aging. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1991.
- Sealfon SC, Olanow CW. Dopamine receptors: from structure to behavior. *Trends Neurosci.* 2000;23:S34-40.
- Sestini S, Ramat S, Formiconi AR, Ammannati F, Sorbi S, Pupi A. Brain networks underlying the clinical effects of long-term subthalamic stimulation for Parkinson's disease: a 4-year follow-up study with rCBF SPECT. *J Nucl Med.* 2005;46:1444-54.
- Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:67-76.
- Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1982;298:199-209.
- Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep.* 1986;9:293-308.
- Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, Boer S. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 1988;145:1020-2.
- Schneier FR, Barnes LF, Albert SM, Louis ED. Characteristics of social phobia among persons with essential tremor. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:367-72.
- Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;248:151-7.
- Schröder C, Möbes J, Schütze M, Szymanowski F, Nager W, Bangert M, Münte TF, Dengler R. Perception of emotional speech in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21:1774-8.

Schroeder U, Kuehler A, Haslinger B, Erhard P, Fogel W, Tronnier VM, Lange KW, Boecker H, Ceballos-Baumann AO. Subthalamic nucleus stimulation affects striato-anterior cingulate cortex circuit in a response conflict task: a PET study. *Brain*. 2002;125:1995–2004.

Siemers ER, Shekhar A, Quaid K, Dickson H. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1993;8:501-6.

Sinforiani E, Pacchetti C, Zangaglia R, Pasotti C, Manni R, Nappi G. REM behavior disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease: a two-year follow up. *Mov Disord*. 2008;23:1441-5.

Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, Cristina S, Marchioni E, Nappi G, Mancini F, Pacchetti C. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:462-6.

Smeding HM, Esselink RA, Schmand B, Koning-Haanstra M, Nijhuis I, Wijnalda EM, Speelman JD. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD—a comparison of neuropsychological effects. *J Neurol*. 2005;252:176-182.

Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, Schurman PR, Nijssen P, van Laar T, Schmand B. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: A controlled study. *Neurology*. 2006;66:1830–1836.

Sohn YH, Jeong Y, Kim HS, Im JH, Kim JS. The brain lesion responsible for parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Arch Neurol*. 2000;57:1214-8.

Sossi V, de La Fuente-Fernández R, Holden JE, Doudet DJ, McKenzie J, Stoessl AJ, Ruth TJ. Increase in dopamine turnover occurs early in Parkinson's disease: evidence from a new modeling approach to PET 18F-fluorodopa data. *J Cereb Blood Flow and Metab*. 2002;22:232-39.

Sossi V, de la Fuente-Fernandez R, Holden JE, Schulzer M, Ruth TJ, Stoessl J. Changes of dopamine turnover in the progression of Parkinson's disease as measured by positron emission tomography: their relation to disease-compensatory mechanisms. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24: 869–76.

Sossi V, de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Adams J, Stoessl J. Age-related differences in levodopa dynamics in Parkinson's: implications for motor complications. *Brain*. 2006;129:1050-8.

Spreeen, O. & Strauss, E. (1998). *A Compendium of Neuropsychological Tests* (2nd ed.). New York: Oxford.

Stanzione P. Deep brain stimulation (DBS) attentional effects parallel those of l-dopa treatment. *J Neural Transm*. 2001;108:1021-1027.

Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Tesón A, Sabe L, Merello M, Leiguarda R. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13:29-33.

Starkstein SE, Preziosi TJ, Forrester AW, Robinson RG. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:869-73.

Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellecchia G, Van Eimeren T, Rusjan P, Houle S, Strafella AP. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain*. 2009;132:1376-85.

- Stefani A, Fedele E, Galati S, Raiteri M, Pepicelli O, Brusa L, Pierantozzi M, Peppe A, Pisani A, Gattoni G, Hainsworth AH, Bernardi G, Stanzione P, Mazzone P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease patients: biochemical evidence. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):401-8.
- Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 1990;147:217-20.
- Stern Y, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 1993;43:1690-2.
- Stern Y, Mayeux R, Rosen J. Contribution of perceptual motor dysfunction to construction and tracing disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47:983-989.
- Stern Y, Mayeux R. Intellectual impairment in Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1987;45:405-8.
- Stuss DT, Benson DF.: *The Frontal Lobes.* Raven Press, New York, 1986.
- Stuss DT, Kaplan EF, Benson DF, Weir WS, Chiulli S, Sarazin FF. Evidence for the involvement of orbitofrontal cortex in memory functions: an interference effect. *J Comp Physiol Psychol.* 1982;96:913-25.
- Swick D, Turken AU. Dissociation between conflict detection and error monitoring in the human anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:16354-9.
- Tadaiesky MT, Dombrowski PA, Figueiredo CP, Cargnin-Ferreira E, Da Cunha C, Takahashi RN. Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2008;156:830-40.
- Tamura I, Kikuchi S, Otsuki M, Kitagawa M, Tashiro K. Deficits of working memory during mental calculation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2003;209:19-23.
- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1997;54:625-30.
- 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.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE, Kenny FT. Parkinson's disease and depression. A critical re-evaluation. *Brain.* 1986;109:279-92.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain.* 1986;109:845-83.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain.* 1986;109:845-83.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Memory and learning in early Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 1990;2:211-232.
- Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res.* 2002;53:647-54.
- Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol.* 2005;76:393-413.

- Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12:265-72.
- Temel Y, Visser-Vandewalle V, Aendekerk B, Rutten B, Tan S, Scholtissen B, Schmitz C, Blokland A, Steinbusch HW. Acute and separate modulation of motor and cognitive performance in parkinsonian rats by bilateral stimulation of the subthalamic nucleus. *Exp Neurol.* 2005;193:43-52.
- Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, Vingerhoets FJ. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology.* 2003;60:78-81.
- Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Heiss WD. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *J Neural Transm.* 2003;110:1289-301.
- Thobois S, Fraix V, Savasta M, Costes N, Pollak P, Mertens P, Koudsie A, Le Bars D, Benabid AL, Broussolle E. Chronic subthalamic nucleus stimulation and striatal D2 dopamine receptors in Parkinson's disease-A [(11)C]-raclopride PET study. *J Neurol.* 2003;250:1219-23.
- Thomas Antérion C, Vioux H, Borg C, Poujois A, Laurent B. [Assessment of memories for public events in Parkinson's disease] *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2007;5:235-42.
- Tinaz S, Schendan HE, Stern CE. Fronto-striatal deficit in Parkinson's disease during semantic event sequencing. *Neurobiol Aging.* 2008;29:397-407.
- Todes CJ, Lees AJ. The pre-morbid personality of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48:97-100.
- Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE, Saint-Cyr JA. Neuropsychological outcome of GPi pallidotomy and GPi or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2000;42:324-47.
- Trépanier 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.
- Troster AI (Neuropsychological issues in Deep Brain Stimulation and Psychiatric Disorders) in *Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders (Current Clinical Neurology)* by Daniel Tarsy, Jerrold Lee Vitek, Philip Starr, and Michael Okun (2008)
- Truong DD, Wolters EC. Recognition and management of Parkinson's disease during the premotor (prodromal) phase. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:847-57.
- Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology.* 2005;65:1907-13.
- Uslaner JM, Norton CS, Watson SJ, Akil H, Robinson TE. Amphetamine-induced c-fos mRNA expression in the caudate-putamen and subthalamic nucleus: interactions between dose, environment, and neuronal phenotype. *J Neurochem.* 2003;85:105-14.
- Vázquez A, Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz P, García-Urra D. "Panic attacks" in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurol Scand.* 1993;87:14-8.

- Vendette M, Gagnon JF, Décary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J, Panisset M, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2007;69:1843-9.
- Vogel HP. Symptoms of depression in Parkinson's disease. *Pharmacopsychiatry*. 1982;15:192-6.
- Volpato C, Signorini M, Meneghello F, Semenza C. Cognitive and personality features in Parkinson disease: 2 sides of the same coin? *Cogn Behav Neurol*. 2009;22:258-63.
- Vriezen ER, Moscovitch M. Memory for temporal order and conditional associative-learning in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 1990;28:1283-1293.
- Walker RH, Koch RJ, Sweeney JE, Moore C, Meshul CK. Effects of subthalamic nucleus lesions and stimulation upon glutamate levels in the dopamine-depleted rat striatum. *Neuroreport*. 2009;20:770-5.
- Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1491-8.
- Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;64:93-100.
- Whittington CJ, Podd J, Kan MM. Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology*. 2000;14:233-46.
- Wiborg IM, Falkum E, Dahl AA, Gullberg C. Is harm avoidance an essential feature of patients with panic disorder? *Compr Psychiatry*. 2005;46:311-4.
- Wienhard K, Sturm V, Heiss WD. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine concentration in parkinsonian humans. *Mov Disord*. 2003;18:41-8.
- Wilkinson L, Jahanshahi M. The striatum and probabilistic implicit sequence learning. *Brain Res*. 2007;1137: 117-30.
- Wilkinson L, Lagnado DA, Quallo M, Jahanshahi M. The effect of feedback on non-motor probabilistic classification learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2008;46:2683-95.
- Windels F, Bruet N, Poupard A, Feuerstein C, Bertrand A, Savasta M. Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J Neurosci Res*. 2003;72:259-67.
- Windels F, Carcenac C, Poupard A, Savasta M. Pallidal origin of GABA release within the substantia nigra pars reticulata during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci*. 2005;25:5079-86.
- Wise RA. The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacol Ther*. 1987;35:227-63.
- Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Chérif AA. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 2002;59:408-13.
- Witt K, Pulkowski U, Herzog J, Lorenz D, Hamel W, Deuschl G, Krack P. Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Cognitive flexibility but Impairs Response Inhibition in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2004;61:697-700

Wolters ECh, van der Werf YD, van den Heuvel OA. Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J Neurol*. 2008;255:48-56.

Woods SP, Scott JC, Fields JA, Poquette A, Tröster AI. Executive dysfunction and neuropsychiatric symptoms predict lower health status in essential tremor. *Cogn Behav Neurol*. 2008;21:28-33.

Zung WWK.: A self rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63–90.