

Univerzita Karlova v Praze

Filozofická fakulta

Katedra psychologie

Bakalářská práce

Martina Janíková

Psychologické aspekty neurodegenerativních onemocnění mozku

Psychological aspects of neurodegenerative diseases

Praha 2017

Vedoucí práce: MUDr. Gabriela Šivicová

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Gabriele Šivicové za vedení této bakalářské práce.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně, že jsem řádně citovala všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 22.7.2017

.....
Martina Janíková

Abstrakt

Neurodegenerativní onemocnění představují heterogenní skupinu nemocí, při nichž dochází k postupnému zániku jednotlivých skupin neuronů. V závislosti na postižení specifické oblasti se rozvíjejí konkrétní klinické projevy. Nejčastěji se vyskytují motorické poruchy nebo postupný deficit v kognitivní oblasti ústící v různý stupeň demence. Předložená práce je zaměřena na popis psychologických změn a neuropsychiatrických symptomů doprovázejících rozvoj Parkinsonovy choroby a demence s Lewyho tělísky. V empirické části je představen návrh vlastního výzkumu, jehož cílem je zmapovat neuropsychologický profil pacientů s Parkinsonovou nemocí, demencí při Parkinsonově nemoci a demencí s Lewyho tělísky.

Klíčová slova

Neurodegenerativní onemocnění, Parkinsonova choroba, demence s Lewyho tělísky, psychologické aspekty

Abstract

Neurodegenerative diseases are heterogeneous group of disorders that are characterized by the extinction of specific group of neurons. Clinical symptoms evolve as a result of impairment of particular brain regions. The most frequent symptoms are motoric malfunctions and cognitive deficits leading in some cases to dementia. This thesis focuses on description of psychological changes and neuropsychological disorders accompanying Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. An original research proposal aiming at exploration of neuropsychological profil of patients with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies is presented in the empirical part.

Keywords

Neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, psychological aspects

Obsah

Seznam použitých zkratk:	8
LITERÁRNĚ PŘEHLEDOVÁ ČÁST	9
1. Úvod	10
2. Neurodegenerativní onemocnění	11
2.1. Etiopatogeneze	11
2.2. Klasifikace	12
3. Vybrané typy neurodegenerativních onemocnění	13
3.1. Parkinsonova choroba	13
3.1.1. Etiologie a patofyziologie	13
3.1.2. Klinické projevy	14
3.1.3. Psychologické aspekty	17
3.1.3.1. Kognitivní a exekutivní funkce	17
3.1.3.2. Osobnostní a behaviorální charakteristiky	19
3.1.3.3. Afektivní symptomy	22
3.1.3.4. Psychotické symptomy	24
3.1.3.4. Poruchy spánku	25
3.2. Demence s Lewyho tělísky	27
3.2.1 Etiologie a patofyziologie	27
3.2.2. Klinické projevy	28
3.2.3. Psychologické aspekty	28
3.2.3.1 Kognitivní a exekutivní funkce	28
3.2.3.2. Osobnostní a behaviorální charakteristiky	29
3.2.3.3. Afektivní symptomy	30
3.2.3.4. Psychotické symptomy	31
3.2.3.5. Poruchy spánku	31

EMPIRICKÁ ČÁST.....	32
4. Neuropsychologický profil pacientů s demencí u Parkinsonovy choroby a demencí s Lewyho tělísky.....	33
4.1. Úvod.....	33
4.2. Výzkumná otázka.....	33
4.3. Materiály a metody.....	33
4.3.1. Populace a výběr vzorku.....	33
4.3.2. Neuropsychologická baterie.....	34
4.3.3. Další vyšetření.....	34
4.3.3. Průběh výzkumu.....	35
4.4. Analýza dat.....	36
4.5. Diskuze.....	37
5. Závěr.....	38
Seznam použité literatury.....	39

Seznam použitých zkratk:

ANOVA	-	Analýza rozptylu
ANCOVA	-	Analýza kovariance
ATP	-	adenosintrifosfát
AVLT	-	Auditory-Verbal Learning Test
BDI	-	Beckova sebeposuzovací stupnice deprese
CT	-	počítačová tomografie
CNS	-	centrální nervová soustava
DLB	-	demence s Lewyho tělísky
EEG	-	elektroencefalogram
fMRI	-	funkční magnetická rezonance
L-dopa	-	levodopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine)
MANOVA	-	vícerozměrná analýza rozptylu
MCI	-	mírná kognitivní porucha
MKN-10	-	Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize
MMSE	-	Mini Mental State Examination
PN	-	Parkinsonova nemoc
PND	-	demence při Parkinsonově chorobě
RBD	-	porucha chování v REM fázi spánku
REM	-	Rapid eye movement fáze spánku
ROS	-	reaktivní formy kyslíku

LITERÁRNĚ PŘEHLEDOVÁ
ČÁST

1. Úvod

Se zvyšujícím se věkem dožití představují neurodegenerativní onemocnění stále častější příčinu disability populace v celosvětovém měřítku. Podle odhadů by v roce 2025 mohlo být kolem 1,2 miliardy lidí starších 60 let (WHO, 2002). Pravděpodobnost rozvoje mnoha neurodegenerativních onemocnění se přitom výrazně zvyšuje s rostoucím věkem. Je možné, že kolem roku 2050 bude trpět demencí celých 16,2 miliónů lidí (Wancata, Musalek, Alexandrowicz, & Krautgartner, 2003), přičemž mnoho dalších jedinců se bude potýkat s jinými příznaky neurodegenerativních onemocnění. Mezi další závažné příznaky neurodegenerativních onemocnění patří poruchy hybnosti, autonomní dysfunkce a různé neuropsychiatrické potíže. Tyto symptomy se navíc v průběhu nemoci progresivně zhoršují a kumulují. Přítomnost neurodegenerativního onemocnění tedy omezuje schopnost samostatného aktivního života, čímž ovlivňuje jeho kvalitu a zasahuje hluboko do života nejen nemocných, ale i jejich blízkých příbuzných a pečovateli.

Cílem této práce je blíže popsat vybrané typy neurodegenerativních onemocnění se zaměřením na psychologické aspekty, které je doprovázejí.

V literárně přehledové části jsou nejprve uvedeny obecné informace týkající se neurodegenerativních onemocnění a následně jsou podrobněji popsána dvě onemocnění ze skupiny alfa-synukleinopatií: Parkinsonova nemoc a demence s Lewyho tělísky. Obě nemoci vznikají na základě podobných patologických změn, ale odlišuje je věk počátku nemoci, posloupnost rozvoje jednotlivých symptomů i tíže některých projevů. Těžiště práce leží v popisu neuropsychiatrických symptomů, které se u nemocných často objevují, ať již v důsledku degenerativních procesů nebo v souvislosti s vyrovnáváním se s nepříznivou diagnózou. Rozpracovány jsou zejména poruchy v kognitivní oblasti, osobnostní a behaviorální změny, afektivní a psychotické symptomy a poruchy spánku.

V empirické části je představen návrh vlastního výzkumu, který vychází z poznatků uvedených v teoretické části práce a navazuje na výzkumy provedené v České republice i v zahraničí.

2. Neurodegenerativní onemocnění

Neurodegenerativní onemocnění mohou být jednoduše definována jako stavy, při nichž dochází k postupnému zániku specifických skupin neuronů (Beal, Lang, & Ludolph, 2010). „*Patofyziologickou podstatou jsou abnormální depozita jinak správně syntetizovaných a fungujících proteinů, která se stávají pro neurony toxická a spouštějí kaskádu dalších dějů, které končí zánikem postiženého neuronu*“ (Rusina, Matěj et al., 2014, str. 20).

V závislosti na selektivním postižení určité oblasti mozku dochází ke specifickým klinickým projevům. Nejčastěji se vyskytují motorické poruchy nebo postupný deficit v kognitivní oblasti ústící v různý stupeň demence. Objevují se poruchy hybnosti, paměti, pozornosti, řeči, psychomotorického tempa, exekutivních funkcí i další neuropsychiatrické symptomy, které vedou k postupné ztrátě soběstačnosti nemocného. Jednotlivé příznaky se přitom v průběhu onemocnění mnohdy vrství a překrývají, takže je možné setkat se s motorickými poruchami u Alzheimerovy nemoci nebo s demencí v pozdějších fázích Parkinsonovy nemoci (Hardy, & Gwinn-Hardy, 1998).

2.1. Etiopatogeneze

Neurodegenerativní onemocnění představují skupinu heterogenních onemocnění zasahujících různé oblasti CNS (Kaňovský, 2003). Příčina vzniku těchto onemocnění tkví nejčastěji v souhře několika patogenetických vlivů. Rusina, Matěj a kol. (2003, str. 20) zmiňují čtyři hlavní patofyziologické mechanismy neurodegenerací, mezi něž spadá:

- a) apoptóza
- b) produkce volných kyslíkových radikálů (oxidativní stres)
- c) abnormální patologické proteinové agregáty, specifické pro jednotlivá onemocnění
- d) genetické pozadí

Apoptóza představuje selektivní řízenou buněčnou smrt. Je součástí normálních fyziologických procesů, zejména během ontogeneze, ale doprovází také různé patologické děje. Během apoptózy se spouští kaskáda biochemických dějů, které aktivují proteázy ničící molekuly nezbytné k přežití buňky a další, které vedou k buněčné sebevraždě (Friedlander, 2003). Apoptóza může být spuštěna různými faktory, jako jsou poškození DNA, receptory mediované signály, protinádorová léčba a další (Radi, Formichi, Battisti, & Federico, 2014). Hlavní roli ale hraje aktivita mitochondrií a excesivní aktivace glutamatergních receptorů, která vede k přebytečnému výlevu glutamátu, nadměrnému vtoku kalcia do buňky skrze

otevřené iontové kanály a následnému buněčnému poškození či smrti. Vápník se v buňce podílí na řadě fyziologických procesů, ale jeho nadbytečné množství aktivuje různé enzymy, přičemž některé z nich produkují reaktivní formy kyslíku (ROS) (Emerit, Edeas, & Bricaire, 2004), které ve zvýšeném množství vedou k oxidativnímu stresu a porušení buněk (Chong, Li, & Maiese, 2005). Za běžných podmínek je extracelulární glutamát udržován na nízké hladině (přibližně 0,6 mmol/l), aby nedošlo k excitotoxicitě a poškození neuronů. Nadbytečný glutamát je odváděn z extracelulárního prostoru pomocí na sodíku závislých transportních systémů do astrocytů a neuronů. Jakékoli poškození buňky, například poškození mitochondrií a úbytek ATP však může tento cyklus narušit (Emerit et al., 2004).

Oxidativní stres je jedním z hlavních faktorů přispívajících k apoptóze. Objevuje se tehdy, když produkce reaktivních forem kyslíku přesahuje schopnost endogenních antioxidantů odbourávat přebytečné ROS, což vede k poškození buněk a buněčné smrti (Chong et al., 2005). Oxidativní stres poškozuje rovněž přeměnu glutamátu na glutamin v astrocytech, což vede k intracelulární akumulaci glutamátu a jeho následnému vypuštění do extracelulárního prostoru (Emerit et al., 2004).

U mnoha onemocnění se také objevují patologické proteinové agregáty, které sestávají ze špatně sbalených či nesbalených proteinů, jež se hromadí v různých oblastech mozku a narušují jejich funkci (Tutar, Özgür, & Tutar, 2013). Některé proteiny, jako například tau, priony, beta-amyloid, alfa-synuklein a huntington, mohou být pod vlivem genetických, environmentálních a dalších faktorů porušeny a dochází k jejich ukládání ve formě amorfních agregátů, oligomer a amyloidních vláken (Kumar et al., 2016).

Část onemocnění je hereditárního původu a jejich podstatou je mutace v určitém genu či genech vedoucí ke ztrátě či poškození některého proteinu, který v důsledku toho není schopen plnit svou funkci (Rusina, Matěj et al., 2014). Mezi taková onemocnění patří například Huntingtonova choroba, která je způsobena mutací v huntingtin genu (Roos, 2010), ale nalezeny byly například i geny kódující familiární formy Alzheimerovy či Parkinsonovy nemoci (Jack, 2012; Lill, 2016).

2.2. Klasifikace

Podle typu degenerace konkrétního proteinu mohou být onemocnění roztržena do 7 kategorií: 1) Alzheimerova nemoc, 2) Frontotemporální lobární degenerace (tau a non-tau), 3) synukleinopatie, 4) onemocnění s opakováním tripletů, 5) prionová onemocnění, 6) onemocnění motorického neuronu a 7) ostatní neurodegenerativní onemocnění (Rusina, Matěj et al., 2014).

Z genetického hlediska může být většina neurodegenerativních onemocnění roztržena do dvou hlavních skupin: 1) polyglutaminová onemocnění a 2) taupatie a synukleinopatie (Hardy & Gwinn-Hardy, 1998). U polyglutaminových onemocnění dochází k expanzi a opakování tripletu cytozin-adenin-guanin (CAG), což má za následek rozvoj nemocí, jako je Huntingtonova choroba, spinobulbární svalová atrofie nebo některé typy spinocereberálních ataxií. Taupatie a synukleinopatie jsou oproti tomu spojeny s vytvářením a hromaděním patologických proteinů. Zatímco protein tau vytváří v nervové tkáni „smotky“, které nalézáme u Alzheimerovy choroby, progresivní supranukleární obrny, demence při Parkinsonově nemoci a některých typů prionových onemocnění, protein alfa-synuklein tvoří Lewyho tělíska, která jsou přítomna u Parkinsonovy choroby, některých forem Alzheimerovy nemoci, určitých typů demence a prionových infekcí (Horáček & Motlová, 1999).

3. Vybrané typy neurodegenerativních onemocnění

V následující kapitole budou podrobněji popsána dvě onemocnění ze skupiny alfa-synukleinopatií, Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky.

3.1. Parkinsonova choroba

Parkinsonova nemoc (PN) je chronické progresivní onemocnění nervové soustavy (Ulmanová & Růžička, 2007), které vzniká na podkladě postupné degenerace a zániku dopaminergních neuronů v oblasti substantia nigra a striatum (Zigmond & Burke, 2002). Jedná se o druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění po Alzheimerově chorobě (Bartels & Leenders, 2008), které postihuje přibližně 1-3 osoby z 1000 obyvatel, přičemž v populaci starší 65 let se prevalence onemocnění zvyšuje na 9,5:1000 (Lo & Tanner, 2003). Onemocnění je zhruba 1,5 krát častější u mužů než u žen (Wooten, Currie, Bovbjerg, Lee, & Patrie, 2004). Klinické příznaky se manifestují obvykle mezi 40-70 rokem života, nejčastěji v šesté dekádě (Bareš, 2001).

3.1.1. Etiologie a patofyziologie

Parkinsonova choroba je multifaktoriální onemocnění, k jehož rozvoji dochází souhrou genetických a environmentálních faktorů s procesy stárnutí (Bareš, 2001). Neurologickým podkladem motorických symptomů je pravděpodobně úbytek dopaminu v oblasti substantia nigra pars compacta a striata způsobený zánikem dopaminergních neuronů (Zigmond & Burke, 2002). Během onemocnění se v postižené tkáni objevují tzv. Lewyho tělíska, jež vznikají hromaděním alfa-synukleinu, který se váže na další proteiny, především

ubiquitin (Reynolds, Laurie, Mosley, & Gendelman, 2007). Lewyho tělíska se objevují nejprve v prodloužené míše, dorzální části Varolova mostu a v čichovém laloku (Braak, Del Tredici, Rub, de Vos, Jansen Steur, & Braak, 2003). V této fázi bývá onemocnění asymptomatické nebo se objevují příznaky autonomních dysfunkcí (Meco, Pratesi & Bonifati, 1991; Siddiqui, Rast, Lynn, Auchus, & Pfeiffer, 2002) a poruchy čichu (Wolters et al. 2000), které mohou předcházet rozvoji motorických příznaků o řadu let. V pozdějších fázích onemocnění se Lewyho tělíska rozšiřují do středního mozku, především do oblasti substantia nigra, předního mozku a nakonec do neokortexu (Braak et al., 2003).

Příčina těchto změn však není zcela objasněna. Většina případů Parkinsonovy nemoci je idiopatická, avšak vyskytují se i dědičné formy, které mají genetický podklad (Schapira & Jenner, 2011). V současné době bylo identifikováno 26 lokusů asociovaných s Parkinsonovou nemocí, přičemž přibližně 5-10% pacientů trpí monogenetickou formou (Lill, 2016). Tyto autosomálně recesivně nebo dominantně dědičné formy svými příznaky připomínají idiopatickou formu Parkinsonovy choroby, ale liší se některými charakteristikami jako je časný počátek a někdy rovněž rychlost průběhu onemocnění, přítomnost dystonie, hyperreflexie, kolísání závažnosti klinických příznaků během dne (zlepšení ráno po probuzení), nepřítomnost Lewyho tělísek a obtíží v kognitivní oblasti (Zigmond & Burke, 2002).

Mezi další rizikové faktory pro rozvoj Parkinsonovy choroby spadá vystavení exogenním toxinům, jako jsou herbicidy či pesticidy a závažný úraz hlavy se ztrátou vědomí v anamnéze (Dick et al., 2007). Některé studie poukázaly také na roli oxidativního stresu a mitochondriální dysfunkce v rozvoji neurodegenerativních změn (Blesa, Trigo-damas, Quiroga-Varela, & Jackson-Lewis, 2015; Hwang, 2013).

3.1.2. Klinické projevy

Parkinsonova choroba se v raných stádiích manifestuje nejčastěji nespecifickými příznaky jako je obtíže nebo poruchy čichu (Braak et al., 2003). Pacienti si zprvu stěžují zejména na motorickou slabost a ztuhlost, úbytek energie nebo svalové křeče a bolesti (Samii, Nutt & Ransom, 2004). Příznaky se ve většině případů projevují nejprve na jedné straně těla a asymetrie klinických symptomů přetrvává po celou dobu nemoci (Davie, 2008; Sveinbjornsdottir, 2016). Mezi hlavní motorické projevy Parkinsonovy nemoci patří klidový třes, rigidita, bradykineze a v pozdějších fázích onemocnění také posturální instabilita.

Třes je jedním z nejcharakterističtějších a nejsnáze rozpoznatelných rysů onemocnění. Typický parkinsonský třes je klidový, ustupuje při volném pohybu a ve spánku (Jankovic,

2008; Rektorová, 2004). Projevuje se především na rukou a prstech, kde cirkulární pohyby palce a ukazováčku připomínají počítání peněz (Sveinbjorndottir, 2016). Může však zasahovat i jiné části těla, zejména nohy, ale také čelisti nebo rty. Narozdíl od esenciálního tremoru se zpravidla neobjevuje v oblasti krku a neovlivňuje hlas (Jankovic, 2008).

Rigidita je zapříčiněna zvýšeným svalovým tonem agonistů i antagonistů a projevuje se jako rezistence vůči pasivnímu pohybu s končetinami (Rektorová, 2004; Rodriguez-Oroz et al., 2009). Může být asociována s bolestí. Častým průvodním projevem PN bývá bolestivé rameno, které ale může svádět k chybné diagnóze, jako je artróza nebo jiné ortopedické problémy. Rigidita je jednou z příčin vyšší námahy, kterou musí pacienti při pohybu vynaložit, a díky níž se pro ně pouze chůze po rovném povrchu, která pro zdravé lidi představuje snadnou, automatickou aktivitu, stává mnohem více obtížná a unavující (Jankovic, 2008).

Bradikineze zahrnuje obtíže v plánování, iniciaci a vykonávání pohybu. Projevuje se především pomalostí pohybu během běžných činností a delšími reakčními časy. Chůze pacientů je rovněž pomalá s malými krůčky. Dochází k vymizení synkinézy horních končetin a zpomalení repetitivních pohybů rukou, což je možné pozorovat při vyšetření. Obzvláště obtížné je pro pacienty zahájení pohybu, během čehož se mohou projevovat tzv. hezistace (například při startu, před dosažením cíle atd.) (Jankovic, 2008; Rektorová, 2004). Pacienti rovněž ztrácí expresivitu obličeje (hypomimie) a jejich řeč se stává tichá a monotónní (hypofonie) (Rektorová, 2004). Kvůli zhoršené svalové kontrole může být rovněž narušena motorická tvorba řeči a objevit se tzv. hypokinetická dysartrie. Ta se projevuje poruchami fonorespirace, artikulace, prozodie a plynulosti řeči, což vede k narušené výslovnosti souhlásek, špatné práci s dechem, zrychlenému tempu řeči, ztrátě větné melodie a přízvuku, palilalii, neboli nadbytečnému opakování slabik, a hezistaci, tedy zárazům v řeči (Zamišková, Ressler, Dlouhá, & Šigutová, 2010). Kombinace těchto symptomů může na ostatní působit jako ztráta afektivity nebo rozumových schopností a přispívat k dalšímu prohlubování sociální izolace pacientů s PN (Rektorová, 2004). Častým projevem je také zmenšení písma (mikrografie) (Zamišková et al., 2010). Rozdíly v psaném projevu ve srovnání se zdravými jedinci mohou pomáhat rovněž k přesnější diagnostice onemocnění. Drotár s kolegy nechal ve svém výzkumu napsat pacienty s PN a zdravé kontroly větu na tablet. V psaném projevu nebyl patrný žádný zásadní rozdíl, ale významným ukazatelem přítomnosti onemocnění byla trajektorie ruky nad tabletem ve chvíli, kdy se pero nedotýkalo podložky (Drotár, Rektorová, Masarová, Smékal, & Faundez-Zanuy, 2014). V určitých situacích jsou také popisovány motorické abnormality, zejména tzv. paradoxní kineze, které se typicky objevují v důsledku

silného emocionálního podnětu a během nichž je i jinak imobilní pacient schopen pohybovat se téměř normálně (Mazzoni, Shabbott, & Corte, 2012).

Posturální intabilita se většinou rozvíjí až v pozdějších fázích onemocnění. Vzniká v důsledku vyhasínání posturálních reflexů a často vede k pádům a zraněním (Jankovic, 2008).

Mezi další příznaky patří posturální deformity, které vznikají především jako následky rigidity. Zejména v pozdějších stádiích se u některých pacientů objevuje nepřirozené držení těla nebo jeho částí v důsledku flexe určitých svalových skupin. Dochází tak například k napnuté posturice trupu a krku, striatálním deformitám rukou či nohou, může se objevit tzv. Pisa syndrom, tedy výrazná laterální flexe trupu, a další skeletální deformity (Jankovic, 2008).

V pozdějších stádiích choroby se dostávají do popředí další motorické obtíže, zejména fluktuace hybnosti a dyskineze. Fluktuace se vyznačují střídáním “On” stavů, během nichž dochází ke zlepšení symptomatiky, a “Off” stavů, charakteristických zhoršením stavu pacientů. Během “On” stavů je většinou efekt terapeutické látky L-dopa vysoký a mohou se objevovat dyskinézy. Zpočátku jsou “Off” stavy vázané na vyhasínání účinku léku, avšak postupně se doba účinku každé dávky léku snižuje a zhoršení hybnosti se projevuje před každým podáním L-dopy a na konci účinku dávky. V pokročilejších fázích onemocnění dochází u některých pacientů k náhlým a nepředvídatelným omezením hybnosti, které výrazně zasahují do jejich sociálního života (Dostál, 2013; Rektorová, 2004).

Dyskineze jsou mimovolní pohyby objevující se na začátku, vrcholu nebo konci účinku léku. Vznikají obvykle při vysoké hladině L-dopa v krvi a mohou mít choreatický až balistický charakter. “Off” dyskineze mívají dystonický charakter a vznikají naopak při nízké hladině L-dopa, například ráno před první dávkou léku nebo v době špatného hybného stavu. Projevují se zkroucením, křečemi a bolestivostí chodidel či palce (Dostál, 2013; Rektorová 2004).

Dalším motorickým symptomem je akinetický freezing, neboli náhlé blokády již započatého pohybu. Mohou se projevovat v úzkých prostorech, při změnách směru, před dosažením cíle, v otevřených prostorech nebo jako tzv. hezistace při startu, kdy je nemocný neschopen vykročit. U některých pacientů může dojít také k znovuoobnovení primitivních reflexů (Jankovic, 2008).

V současné době je pozornost zaměřována také na různé nemotorické projevy PN. Ty se často objevují ještě před vypuknutím motorických symptomů a mohou tak pomoci včasné a správné diagnostice. Častými příznaky jsou senzorické a vegetativní poruchy jako ztráta čichu, zácpa, slinění a slintání v důsledku potíží s polykáním, zvýšené pocení, kožní maz či seborea, ortostatická hypotenze, sexuální dysfunkce a mikční poruchy (Jankovic, 2008;

Rektorová, 2004). Objevuje se rovněž zvýšená únava (Rektorová, 2004), poruchy spánku a poruchy chování v REM fázi (Davie, 2008).

3.1.3. Psychologické aspekty

Parkinsonova choroba se u většiny pacientů projevuje rovněž poruchami v psychické oblasti. Neuropsychiatrické poruchy mohou rozvoji motorických příznaků předcházet nebo se objevovat až v pozdních stádiích onemocnění. Obecně však vedou ke zhoršené kvalitě života (Lawson et al., 2014; Schrag, 2006) a jsou pacienty s délkou trvání onemocnění nad šest let vnímány jako jedny z nejvíce obtěžujících (Politis et al., 2010).

3.1.3.1. Kognitivní a exekutivní funkce

Kognitivní poruchy u Parkinsonovy choroby vznikají na podkladě strukturních patologických změn v nerovové tkáni. Roli hraje úbytek dopaminergních buněk i další degenerativní procesy, zejména poškozením cholinergních a katecholaminergních vzestupných drah (Dubois & Pillon, 1997). U pacientů s demencí byla nalezena Lewyho tělíska v limbickém systému a neokortexu a u některých byly nalezeny rovněž amyloidní plaky typické pro Alzheimerovu chorobu. Podobné, ale méně závažné změny se objevují i u pacientů s mírnou kognitivní poruchou. U pacientů s demencí byla dále nalazena neokortikální a subkortikální atrofie (Aarsland, Brønne, & Fladby, 2011). Rozvoj kognitivních poruch může ovlivnit i léčba, zejména používání anticholinergik (Rektorová, 2009). Djamshidian se spolupracovníky uvádí, že v časném stádiu Parkinsonovy choroby se objevuje větší úbytek dopaminu v dorzálním než ventrálním striatu. Efektivní dopaminergní léčba tedy může vést zároveň k přehnané stimulaci ve ventrálním striatu a přispívat tak k rozvoji kognitivních změn a psychiatrických symptomů (Djamshidian et al., 2010).

Kognitivní poruchy se u PN mohou v mírné formě objevovat již v časných stádiích nemoci. Přibližně jedna pětina až jedna třetina pacientů s nově diagnostikovanou Parkinsonovou chorobou má mírnou kognitivní poruchu (MCI) (Broeders et al., 2013; Picillo, Kano, & Barone, 2014). U pacientů s MCI se většinou objevuje dysfunkce v jedné či ve dvou oblastech, kdežto pacienti s demencí již vykazují globální kognitivní deficit (Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007). Mírná kognitivní porucha má nejčastěji amnestickou formu, ale může postihovat i jiné kognitivní domény. Charakteristická je subjektivní stížností na poruchu jedné či více kognitivních funkcí a jejím objektivním prokázáním v rozsahu 0,5-1,0 směrodatné odchylky pod zdravým populačním průměrem. Většinou se projevuje více v psychologických testech než v běžném životě, do něhož příliš

nezasahuje a nenarušuje soběstačnost nemocných, avšak představuje zvýšené riziko progresu do demence (Honzák, 2014). Ve studii Pedersena et al. (Pedersen, Larsen, Tysnes, & Alves, 2017) mělo na počátku diagnostikované Parkinsonovy choroby mírnou kognitivní poruchu 20,2% pacientů ze 178. Během následujícího roku se MCI objevila u dalších 9,9% pacientů, po třech letech u 23,2% a po pěti letech již u 28,9% pacientů. V jiné studii stejný tým ukázal, že během tříletého sledování progredovalo do demence 27% pacientů, kteří měli mírnou kognitivní poruchu již v době diagnózy PN, ale pouze 0,7% pacientů s PN bez MCI. Tato asociace byla významná především u pacientů, u nichž byla MCI perzistentní, což znamená, že byla prokázána opakovaně během prvního i s ročním odstupem provedeného testování (Pedersen, Larsen, Tysnes, & Alves, 2013). Stejně tak v další studii progredovalo v průběhu pěti let do demence 39,1% pacientů s MCI diagnostikovanou na počátku nebo v průběhu studie. Po 12 letech trvání choroby se ve studii Butera a kolegů (Buter, van den Hout, Matthews, Larsen, Brayne, & Aarsland, 2008) demence rozvinula u 60 % sledovaných pacientů a během osmi let trvající studie Aarslanda et al. (Aarsland, Andersen, Larsen, Jan, Lolk, & Kragh-Sørensen, 2003) dokonce u 78% nemocných. Lidé s PN přitom mají přibližně šestkrát vyšší pravděpodobnost, že se u nich demence rozvine než ostatní populace (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, Nielse, & Kragh-Sørensen, 2001). V populaci starší 65 let je pravděpodobnost rozvoje demence v následujících letech zhruba pětinašobná ve srovnání se zdravými, stejně starými participanty, přičemž právě demence byla identifikována jako signifikantní prediktor umístění pacientů do ústavní léčby (Hobson & Meara, 2004). Její incidence u pacientů s PN vzrůstá s věkem a délkou trvání onemocnění (Buter et al., 2008).

Dalšími rizikovými faktory pro rozvoj demence u pacientů s PN jsou mužské pohlaví, přítomnost halucinací a spánkových poruch v REM fázi, kouření, hypertenze (Xu, Yang, & Shang, 2016) a nízký dosažený stupeň vzdělání (Glatt et al., 1996). Demence se častěji rozvíjí u akinetické nebo smíšené než tremor dominantní formy PN (Aarsland et al., 2003) a u pacientů, kteří onemocněli v pozdějším věku a jejich motorické symptomy jsou závažnější (Mahieux, Fénelon, Flahault, Manificier, Michelet, & Boller, 1998). Přítomnost kognitivních poruch navíc komplikuje farmakoterapii hybných symptomů tím, že zvyšuje riziko rozvoje lékově navozených psychotických stavů (Rektorová, 2004).

Kognitivní poruchy u Parkinsonovy choroby mívají „subkortikální“ charakter. Typický je tzv. „dysexekutivní syndrom“ s poruchou exekutivních funkcí, paměti a abstraktního myšlení (Rektorová, 2009). Exekutivní funkce, mezi něž spadá zejména schopnost účelného plánování, organizování a vykonávání cílesměrné činnosti, bývají v důsledku poruch dopaminergí regulace v nigrostriální oblasti často poškozeny již v raných stádiích

onemocnění (Williams-Gray et al., 2007). Zdokumentován byl deficit pacientů s PN v testech exekutivních funkcí jako je Wisconsinský test třídění karet (*Wisconsin Card Sorting Test*), Stroopův test (Rodriguez-Oroz et al., 2009) a test Hanojské či Londýnské věže (Owen et al., 1992). Často se objevuje bradyfrenie, která se vyznačuje pomalejším zpracováním informací, delšími reakčními časy a horší kognitivní flexibilitou (Mckinlay et al., 2008; Rodriguez Fernandez & Muñiz Casado, 2011). Pacienti mají potíže s nalezením efektivního řešení problémů, vytvářením účinných strategií a postupů k dosažení cíle, zhoršenou schopností přesouvat pozornost a měnit nebo naopak udržovat mentální nastavení (Fanfrdlová 2005; Preiss & Kučerová, 2006).

U řady pacientů jsou dále přítomny poruchy paměti a pozornosti. Pacienti mají potíže zejména s pracovní a vizuospeciální pamětí (Kemps, Szmalec, Vandierendonck, & Crevits, 2005). Potíže v testech krátkodobé paměti, jako je test opakování číselných řad (*Digit span*) nebo Kalifornský test verbálního učení (*California Verbal Learning Test*) se objevily již u pacientů s nově diagnostikovanou PN (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Ve výzkumu Capusan a kolegů (Capusan, Cosman, & Rusu, 2011) měli pacienti v raných stádiích PN více reprodukčních chyb ve *Word List Memory Task*. Pacienti častěji uváděli slova, jež nebyla na původním seznamu a mezi jednotlivými cykly si zapamatovali menší počet slov než kontrolní skupina. Pacienti mívají horší výsledky také v paměťových úlohách se vzdáleným vybavením. Deficit však může být zmírněn nápovědou (*cued recall*), což naznačuje, že mají spíše než s uchováním informace potíže s jejím vybavením (Pillon, Deweer, & Dubois, 1993). Pacienti s demencí však mohou mít potíže i s vybavením s nápovědou (Higginson, Wheelock, Carroll, & Sigvardt, 2005).

V oblasti verbální fluence je více postižena semantická než fonemická fluence (Henry & Crawford, 2004). Jazykové schopnosti jinak bývají nedotčeny, ale může se vyskytovat dysartrie, která mluvený projev ztěžuje (Zamišková et al., 2010).

Dále se u pacientů objevuje deficit ve vizuospeciálních funkcích (Broeders et al., 2013; Picillo et al., 2014). U pacientů s demencí se rovněž rozvíjí poruchy orientace místem a časem a zhoršují se deficity ve všech kognitivních oblastech (Eigh et al., 2009; Montse, Pere, & Carme, 2010). Závažnější kognitivní problémy jsou rovněž asociované s většími potížemi v denním fungování (Mckinlay & Grace, 2011).

3.1.3.2. Osobnostní a behaviorální charakteristiky

Diagnóza Parkinsonovy choroby a změny zdravotního stavu, které ji doprovázejí, představují samy o sobě závažný zásah do života a ovlivňují tím psychickou pohodu a kondici pacientů. Mnozí výzkumníci však hovoří o odlišnostech v osobnostních charakteristikách

jedinců s PN, které je možné pozorovat dlouho před vypuknutím prvních příznaků onemocnění. Ačkoli mnohé z těchto studií jsou retrospektivní povahy a tudíž mohou podléhat určitým zkreslením, některé rysy pacientů s PN byly popsány opakovaně s vysokou shodou mezi hodnocením pacientů a jejich příbuzných (Hubble et al., 1993; Mendelsohn, Dakof, & Skaf, 1995). Existenci osobnostních rysů asociovaných s pozdějším rozvojem PN navíc potvrzují i prospektivní studie (Bower et al., 2010). Někteří výzkumníci na základě těchto dat hovoří o tzv. premorbidní parkinsonské osobnosti. U pacientů s PN byla popsána vyšší introverze, anankastické rysy, vyšší míra (sebe)kontroly, depresivity a nižší sociální obratnost (Poewe, Gerstenbrand, Ransmayr, & Plörer, 1983). Další odborníci došli k podobným závěrům. Pacienti s PN se často vyznačují emoční a postojovou nepružností, anhedonickými rysy, přehnaně kontrolujícím temperamentem, potlačovanou agresivitou, sníženou mírou afektu a zvýšenou opatrností a svědomitostí (Brusa & Stocchi, 2000; Todes & Lees, 1984). Zajímavé výsledky přinesla studie Bowera et al. (2010), v níž se výzkumníci zaměřili na souvislost pesimistických, úzkostných a depresivních osobnostních rysů s následným rizikem rozvoje PN. 7216 participantů vyplnilo mezi lety 1962 a 1965 Minnesotský multifázický osobnostní dotazník (MMPI), přičemž 6822 z nich bylo průběžně sledováno po řadu let (medián 29,2 let). Parkinsonova choroba se v průběhu rozvinula u 156 z nich. Analýza ukázala, že anxiózní osobnostní rysy byly asociované se zvýšeným rizikem Parkinsonovy choroby a u mužů byl stejný výsledek nalezen i v případě pesimismu. U depresivních rysů tato souvislost potvrzena nebyla. Zvýšená míra úzkostnosti i depresivity u pacientů s PN byla popsána rovněž ve studii Evanse a kolegů (Evans et al., 2006).

Další autoři se zaměřili na osobnostní změny, které rozvoj onemocnění doprovázejí. V jedné studii byli nemocní a jejich partneři požádáni, aby vyplnili test adjektiv (*Adjective Check List*) tak, jak by o nemocných vypovídal v současnosti a před začátkem nemoci. Nemocní s PN se ve srovnání s kontrolní skupinou více změnili a tyto změny byly popisovány převážně jako negativní. Změny byly popsány ve všech pěti dimenzích Big Five (extroverze, přívětivost, svědomitost, neuroticismus a otevřenost). Pacienti se ve srovnání s kontrolami cítili v době vyplňování dotazníku jako více závislí, úzkostní, pomalí, ustrašení, nespokojení, méně schopní, aktivní, asertivní atd. (Mendelsohn et al., 1995). Stejně tak Glosser et al. (1995) nenašel mezi pacienty a kontrolní skupinou rozdíl na premorbidní úrovni, ale až s rozvojem příznaků PN. Pacienti i jejich blízcí vyplnili NEO osobnostní inventář (NEO-PI) retrospektivně, tedy jak na tom byli pacienti v jejich 30 letech a jak na tom jsou nyní. Ve srovnání s kontrolami se objevil signifikantní pokles v dimenzi extraverte a otevřenost, značný, ačkoli ne statisticky signifikantní, pokles v dimenzi svědomitost a naopak nárůst v

dimenzi neuroticismus. Podle vlastního hodnocení i hodnocení jejich příbuzných se pacienti stali méně extrovertní, zvědaví, otevření novým myšlenkám, méně svědomití, organizovaní, zaměřeni na cíl a více neurotičtí (Glosser, Clark, Freundlich, Kliner-krenzel, Flaherty, & Stern, 1995). Hubble se spolupracovníky (1993) se na základě svých výsledků domnívá, že pacienti vykazují výše zmíněné odlišnosti již premorbidně, ale s postupující nemocí se tyto rysy ještě více zvyrazňují.

U pacientů byla dále popsána nižší míra vyhledávání nového a vyšší míra vyhýbání se riziku (Kaasinen et al., 2001). Tyto výsledky korelují s nízkým skóre vyhledávání zážitků a pravděpodobně souvisí se sníženou mírou kouření cigaret a konzumace alkoholu premorbidně, která byla u pacientů s PN opakovaně nalezena (Evans et al., 2006). Pacienti s PN jsou méně často kuřáci a riziko PN negativně koreluje s počtem vykouřených krabiček cigaret za rok. Tento efekt byl potvrzen i u monozygotních dvojčat, což ukazuje, že efekt není způsoben genetickými ani environmentálními faktory, ale kouření má skutečně protektivní vliv (Tanner et al., 2002). Stejná souvislost byla v některých studiích nalezena i u kofeinu a alkoholu. Pacienti s PN významně méně během života konzumovali kofein a/nebo alkohol než kontrolní skupina (Evans et al., 2006; Jiménez-Jiménez, Mateo, & Giménez-Roldan, 1992; Ragonese et al., 2003). V některých studiích však tento efekt potvrzen nebyl (Hernán, Chen, Schwarzschild, & Ascherio, 2003). Rovněž u žen tato souvislost není jednoznačná. Ve výzkumu, který provedl Jiménez-Jiménez a kolegové (1992) mužští pacienti s PN významně méně často kouřili a pili alkohol než zdravé kontroly, ale u žen tento rozdíl nalezen nebyl. V další studii provedené u žen v klimakteriu byla prokázána interakce kofeinu a hormonální substituce. Ženám, které nebyly na hormonální substituční terapii, kofein snižoval riziko PN, ale těm, které hormony užívaly, jej naopak zvyšoval (Ascherio, Chen, & Schwarzschild, 2003).

Spojovacím můstkem mezi těmito „parkinsonskými“ osobnostními rysy a nižším rizikem závislostního chování je zřejmě snížená míra dopaminergní neurotransmise (Evans et al., 2006). U malé části pacientů s PN se však po dopaminergní terapii naopak vyvinul dopaminergní dysregulační syndrom a v jeho důsledku závislostní poruchy. U pacientů léčených antiparkinsoniky byly popsány případy gamblingu, hypersexuality, kompulzivního přejídání, excesivního nakupování a další závislostní chování, jako je například závislost na internetu (Giladi, Weitzman, Schreiber, Shabtai, & Peretz, 2007; Merims & Giladi, 2008). U některých pacientů se rozvinula rovněž závislost na užívaných lécích (Dagher & Robbins, 2009). Impulzivní a kompulzivní chování může souviset i se závažností některých kognitivních symptomů. Pacienti s PN, kteří měli problém s impulzivním a kompulzivním

chováním, měli ve srovnání s kontrolami i pacienti s PN bez tohoto typu chování horší výsledky v testech pracovní paměti, jako je *Digit span* pozpátku (Djamshidian et al., 2010) i v testech prostorové pracovní paměti (Voon et al., 2010).

3.1.3.3. Afektivní symptomy

Mnoho pacientů s PN se potýká rovněž s dalšími non-motorickými symptomy jako je klinicky významná úzkost, deprese, únava a poruchy spánku. Ve studii Shulman a kolegů (Shulman, Taback, Bean, & Weiner, 2001) trpělo 36% participantů depresí, 33% úzkostí, 40% silnou únavou a 47% poruchami spánku.

Depresivní poruchy se vyskytují přibližně u 30-35% pacientů s Parkinsonovou chorobou (Reijnders, Ehrt, Weber, Aarsland, & Leentjens, 2008; Slaughter, Slaughter, Nichols, Holmes, & Martens, 2001). V některých studiích však prevalence deprese dosahuje téměř 50% sledovaných případů (Miller et al., 2007). Častý výskyt depresivních symptomů u pacientů s PN není pravděpodobně zapříčiněn jen reakcí na zhoršený zdravotní stav, ale přispívají k němu také biochemické a degenerativní změny doprovázející Parkinsonovu nemoc (Miller et al., 2007).

Deprese může rozvoji Parkinsonovy choroby také předcházet. Ukázalo se, že úzkostné a depresivní psychiatrické choroby se vyskytovaly častěji u jedinců, u nichž se později rozvinula Parkinsonova choroba (Shiba et al., 2000). Pacienti s depresí a úzkostnými poruchami mají vyšší riziko rozvoje PN (Nilsson, Kessing, & Bolwig, 2001) a naopak pacienti s PN mají vyšší riziko rozvoje afektivních onemocnění než kontrolní skupina, včetně pacientů postižených osteoartritidou. Deprese byla častější u pacientů s PN, kteří nebyli léčeni agonisty dopaminu i ve srovnání s pacienty s multisystémovou atrofií (Fetoni, Soliveri, Monza, Testa, & Girotti, 1999). U pacientek s PN je riziko rozvoje deprese a intenzita symptomů vyšší než u jejich mužských protějšků (Nilsson, Kessing, Sorensen, Andersen, & Bolwig, 2002). Přítomnost deprese přitom koreluje s vážností motorických i kognitivních symptomů a přispívá k disabilitě pacientů (Aarsland et al., 2009; Weintraub, Moberg, Duda, Katz, & Stern, 2004). Diagnostika deprese je o to komplikovanější, že se mnohé její symptomy překrývají s projevy Parkinsonovy choroby. Deprese se projevuje příznaky jako je psychomotorické zpomalení, hypomimie, únava a poruchy spánku, což jsou symptomy, které se často objevují i u Parkinsonovy nemoci (Lemke, 2004; Schrag, 2006). Depresivní symptomy u pacientů s PN se ale mohou jemně odlišovat od symptomů typických pro primární depresi. Častěji se během deprese u PN vyskytuje dysforie, iritabilita a starost o zdraví a naopak pouze sporadicky jsou přítomny pocity viny a selhání. Počet sebevražd je

navzdory vysoké frekvenci sebevražedných myšlenek nízký (Hurwitz & Calne, 2001; Lemke, 2004). Deprese i další afektivní symptomy, jako anxiety a apatie, se ve zvýšené míře vyskytují během „Off“ period a mohou akinetickým stavům předcházet (Bayulkem & Lopez, 2010).

Dalším častým neuropsychiatrickým problémem u pacientů s PN je apatie. Objevuje se až u jedné třetiny pacientů (Kirsch-Darrow, Marsiske, Okun, Bauer, & Bowers, 2011) a může být přítomná už v časných stádiích onemocnění (Poletti, Rosa, & Bonuccelli, 2012). Ve studii zaměřené na přítomnost apatie a deprese u pacientů s PN trpělo apatií 51% pacientů a apatií bez deprese 28,8% pacientů (Kirsch-Darrow, Fernandez, Marsiske, Okun, & Bowers, 2006). Apatie se u PN vyznačuje zejména sníženou motivací k cílesměrné činnosti, nižší intelektuální zvědavostí a spontánním prožíváním emocí (Drijgers, Dujardin, Reijnders, Defebvre, & Leentjens, 2010; Dujardin et al., 2007).

U pacientů s PN byly popsány rovněž různé typy úzkostných poruch jako je generalizovaná úzkostná porucha, sociální fobie nebo panické ataky (Poletti & Bonuccelli, 2012). Úzkost je přítomná až u 43% pacientů s PN s celoživotní prevalencí kolem 49% (Pontone et al., 2009).

Dále se u některých pacientů s PN může objevit alexithymie (Costa et al., 2010; Poletti et al., 2011), která se vyznačuje změnou v regulaci emocí, především neschopností identifikovat a popsat psychické pocity a odlišit je od pocitů tělesných (Costa et al., 2010). V některých studiích byla zejména u nově diagnostikovaných pacientů asociována s výskytem deprese (Poletti et al., 2011).

Výskyt afektivních symptomů v mnoha studiích koreluje rovněž se zhoršenými kognitivními schopnostmi (Fernandez et al., 2015; Norman et al., 2002). Pacienti s PN a depresí mívají oproti stejně nemocným pacientům bez deprese horší výkon téměř ve všech kognitivních oblastech. Nejčastěji je pozorováno zhoršení v oblasti jazykové epizodické paměti, pracovní paměti (Costa, Peppe, Carlesimo, Pasqualetti, & Caltagirone, 2006; Fernandez et al., 2015; Stefanova, Potrebic, & Ziropadja, 2006), sémantické a fonologické fluence (Stefanova et al., 2006), abstraktního myšlení a exekutivních funkcí (Costa et al., 2006; Stefanova et al., 2006). Tento vztah byl popsán i pro depresi, s níž se pacienti léčili ještě před vypuknutím motorických symptomů Parkinsonovy choroby (Klepac, Hajnšek, & Trkulja, 2010). V jedné studii se však souvislost deprese a horších výsledků v kognitivních testech projevila pouze u méně vzdělaných participantů (s délkou formálního vzdělání pod 12 let) (Klepac, Trkulja, & Relja, 2008). Je tedy možné, že se zde v některých případech uplatňuje vliv i jiných faktorů.

Podobná souvislost byla nalezena i v případě apatie. Pluck a Brown (2002) ve své studii porovnali pacienty s PN a pacienty s osteoartritidou, kteří mají také zhoršenou hybnost. Pacienti s PN nejen vykazovali signifikantně vyšší míru apatie, ale ve srovnání s pacienty s osteoartritidou měli horší výkon v kognitivní oblasti. Apatiční pacienti s PN měli ve srovnání s pacienty s PN a nízkou mírou apatie také signifikantně horší kognitivní výkon, a to zejména v testech exekutivních funkcí. Vysoká míra apatie odpovídá především za poškození exekutivních funkcí v oblasti plánování, což vede ke snížené motivaci, zatímco samotná Parkinsonova choroba více postihuje inhibiční kontrolu a projevuje se motorickým zpomalováním (Weintraub et al., 2005). Pacienti s apatií mají dále horší výsledky v testech verbální fluence a epizodické i pracovní paměti (Zgaljardic et al., 2007). Apatie také představuje prediktivní faktor úpadku kognitivních schopností. Ve studii Dujardin et al. (Dujardin, Sockeel, Delliaux, Defebvre, & Deste, 2009) bylo zhoršení výkonu v kognitivních testech po 18 měsících od začátku studie výraznější u pacientů s apatií a více z nich vykazovalo známky demence než ve skupině pacientů bez apatie.

Na souvislost úzkosti a kognitivních schopností nebylo dosud provedeno mnoho studií. Ukázalo se však, že zde může být rozdíl mezi pacienty s levostrannou a pravostrannou symptomatologií. Pacienti s levostrannou symptomatologií a zvýšenou úzkostí, ale nikoli úzkostní pacienti se symptomatologií pravostrannou, měli potíže v testech pracovní paměti (Foster et al., 2010).

Pacienti s alexithymií měli ve výzkumu Costy a kolegů (Costa, Peppe, Carlesimo, Salamone, & Caltagirone, 2007) horší výsledky v testech vyžadujících vizuospeciální zpracování než pacienti s PN bez alexithymie i kontroly s alexithymií.

3.1.3.4. Psychotické symptomy

Psychotické symptomy se objevují až u 40% pacientů s PN (Fénelon, Mahieux, Huon, & Ziegler, 2000; Holroyd, Currie, & Wooten, 2001; Naimark, Jackson, Rockwell, & Jeste, 1996). Většinou se rozvíjejí v pozdějších fázích onemocnění, přičemž právě délka trvání onemocnění, nikoli aktuální věk nebo věk na počátku nemoci, je podstatným prediktorem výskytu halucinací (Fénelon et al., 2000). Mohou se rozvinout v důsledku neurodegenerativních změn, ale může k nim přispívat i antiparkinsonská terapie (Fénelon et al., 2000). U pacientů se objevují nejčastěji halucinace při zachovalém náhledu a jasném vědomí. Je však možné se setkat také s organickým syndromem s bludy nebo deliriem s psychotickými projevy (Poewe, 2003; Rektorová, 2007). Nejčastějším typem halucinací u pacientů s PN jsou halucinace vizuální. Auditivní a jiné jsou méně frekventované a jen zřídka se vyskytují

samostatně, bez přítomnosti vizuálních halucinací (Fénelon et al., 2000; Holroyd et al., 2001; Inzelberg, Kipervasser, & Korczyn, 1998). Ve studii Holroyda a kolegů (2001) mělo 26 (26,5%) pacientů vizuální halucinace a pouze dva z nich měli současně také halucinace auditivní a jeden halucinace gustatorní. Inzelberg, Kipervasser a Korczyn (1998) sledovali 121 pacientů s PN, přičemž samostatné vizuální halucinace byly pozorovány u 29% pacientů a vizuální i auditivní u 8% pacientů. Žádný pacient netrpěl pouze auditivními nebo jinými halucinacemi.

Vizuální halucinace tvoří nejčastěji obrazy lidí či zvířat. Objevují se také tzv. prezence, během nichž má nemocný silný pocit, že je s ním někdo v místnosti přítomen, ačkoli nikoho nevidí, či halucinace, během nichž se pacientovi zdá, že koutkem oka něco či někoho zahlédl (*passage hallucinations*) (Fénelon et al., 2000). Tyto symptomy mohou předcházet rozvoji komplexnějších halucinací. Často se před jejich rozvojem vyskytují rovněž živé sny a poruchy spánku. Zejména denní somnolence představuje prediktivní faktor pro výskyt halucinací (Fénelon et al., 2000). Pacienti s PN a halucinacemi mají také ve srovnání s pacienty bez halucinací kratší REM fáze spánku, objevují se u nich ve zvýšené míře poruchy chování v REM fázi a spánek bývá méně kvalitní (Comella, Tanner, & Ristanovic, 1993; Onofrij et al., 2002). Halucinace jsou nejčastější během večera a v noci. Většinou nejsou vnímány jako ohrožující a oproti halucinacím u schizofrenie nebyvají děsivé či pejorativní. Auditivní halucinace zpravidla doprovázejí halucinace vizuální a jedná se nejčastěji o řeč, hudbu či jiné typy zvuků, například kroky (Fénelon et al., 2000).

Výskyt halucinací souvisí se závažností a délkou trvání onemocnění, přítomností deprese, demence a denní spavosti (Aarsland, Litvan, & Larsen, 2001; Fénelon et al., 2000; Holroyd et al., 2001). Naopak asociace s předchozím psychiatrickým onemocněním v anamnéze nebyla potvrzena (Holroyd et al., 2001).

U menší části pacientů, zejména s demencí, se mohou objevovat také paranoidní bludy a halucinace, které mohou mít podobu přesvědčení o spiknutí, či partnerově nevěře (Georgiev, Danieli, Ocepek, & Novak, 2010; Graham, Grünwald, & Sagar, 1997).

3.1.3.4. Poruchy spánku

Poruchy spánku jsou u pacientů s Parkinsonovou nemocí velmi časté. Mohou být jak důsledkem komplikací vycházejících z motorických symptomů, jako jsou potíže s otáčením na posteli, bolest, dystonie či akineze, nebo psychiatrických symptomů, především deprese a s ní související insomnie, ale objevují se i primární spánkové poruchy. Spánkové poruchy v různých formách postihují až 88% pacientů a podílejí se na zvýšené denní spavosti a s tím i na

sníženém běžném denním fungování (Menza, Dobkin, Marin, & Bienfait, 2010) a snížené kvalitě života (Scaravilli, Gasparoli, Rinaldi, & Polesello, 2003). U pacientů se nejčastěji vyskytují potíže s udržení spánku, které mohou postihovat kolem 77% z nich (Oerlemans & Weerd, 2002).

Dále se u některých pacientů rozvíjí poruchy chování v REM spánku, během nichž se objevují často živé, děsivé sny současně s poruchou svalové atonie. Pacient proto ve spánku sny „přehrává“: vokalizuje a pohybuje končetinami, jimiž mlátí a kope kolem sebe. Dochází tak k narušení spánku jak pacienta, tak i jeho partnera (Menza et al., 2010; Walker, Possin, Boeve, & Aarsland, 2015). Poruchy chování v REM fázi (RBD) se objevují přibližně u poloviny pacientů (Gagnon et al., 2002) a samotnému rozvoji Parkinsonovy choroby nebo jiné alfa-synukleinopatie často předchází (Boeve, 2013). Fulda na základě provedených studií uvádí, že se neurodegenerativní onemocnění vyvinulo přibližně u 46% sledovaných pacientů v průměru po 12 letech od počátku spánkové poruchy. U 51% z nich se přitom vyvinula právě Parkinsonova choroba (Fulda, 2011). Přítomnost poruch chování v REM fázi byla rovněž asociována se zvýšeným rizikem demence. Během čtyř let se ve studii Postuma a kolegů vyvinula demence u 48% pacientů s PN a RBD, ale u žádného pacienta bez RBD (Postuma et al., 2012).

Zhruba u 50% pacientů se rovněž objevuje syndrom spánkové apnoe (Menza et al., 2010). Kolem 20% pacientů trpí syndromem neklidných nohou nebo periodickými pohyby končetin (Ondo, 2015).

Dalším častým symptomem je přetrvávající únava a tendence k dennímu usínání (Tandberg, Larsen, & Karlsen, 1999). Únava se objevuje v důsledku insomnie a výše zmíněných poruch spánku, ale také ji ovlivňuje medikace, průběh nemoci, přidružená psychiatrická symptomatologie i vlastní proces stárnutí.

U pacientů byl také popsán nárůst velmi živých snů, který souvisí především s dopaminergní terapií. Živé sny rovněž byly rovněž asociovány s pozdějším rozvojem halucinací (Menza et al., 2010).

Změny v kvalitě spánku byly pozorovány rovněž na EEG záznamu, na němž byl patrný úbytek K-komplexů a spánkových vřeten (Comella et al., 1993).

3.2. Demence s Lewyho tělísky

Demence s Lewyho tělísky (DLB) představuje druhou nejčastější příčinu demence neurodegenerativní etiologie po Alzheimerově nemoci. Přibližně u 20-35% pacientů s demencí jsou nalezena neokortikální Lewyho tělísky (Ferman & Boeve, 2007), přičemž zhruba 10-15% z nich trpí demencí s Lewyho tělísky (McKeith et al., 2004). Demence s Lewyho tělísky má mnoho shodných rysů s demencí u Parkinsonovy choroby (PND) a často také s Alzheimerovou demencí. Hlavním diagnostickým kritériem rozlišujícím mezi PND a DLB je časová posloupnost rozvoje klinických příznaků. Pokud demence nastupuje až v pozdní fázi onemocnění, diagnostikována je demence u PN. Předchází-li ale demence rozvoji hybných symptomů nebo objeví-li se během 12 měsíců po motorických příznacích, jedná se o DLB (McKeith et al., 2004). Tato podobnost vyvolává kontroverze kvůli tomu, zda je vhodné považovat demenci s Lewyho tělísky za samostatnou diagnostickou jednotku nebo se spíše jedná o kontinuum příznaků v rámci jednoho onemocnění (Rektorová, 2010; Roth, 2010). DLB a PND se však v některých projevech odlišují, a proto se z klinického hlediska zdá jejich samostatné vymezení vhodné (McKeith et al., 2005).

3.2.1 Etiologie a patofyziologie

Podobně jako v případě Parkinsonovy choroby dochází i u DLB k abnormálnímu hromadění alfa-synukleinu. Agregáty alfa-synukleinu se vyskytují v neuronech ve formě Lewyho tělísek, ale také na presynaptických zakončeních (Kramer & Schulz-Schaeffer, 2007). Popsány byly také tzv. Lewyho neurity, které jsou pro DLB typické a spíše než Lewyho tělísky zodpovídají za rozvoj neuropsychiatrické symptomatologie (McKeith, 2002). Ve srovnání s PN i PND se u demence s Lewyho tělísky tyto agregáty objevují ve zvýšené míře v neokortikálních a limbických strukturách, především v CA2 a CA3 oblastech hippocampu. V oblasti substantia nigra se depozita alfa-synukleinu nachází více dorsolaterálně, zatímco u PND více medioventrálně. Objevují se také patologie typické pro Alzheimerovu chorobu, jako jsou beta-amyloidní plaky nebo neurofibrilární klubka. Tau patologie ve striatu se vyskytuje mnohem častěji u DLB než u PND, přičemž u Parkinsonovy nemoci bez demence se prakticky neobjevuje (Jellinger, 2009). V důsledku těchto změn dochází ke ztrátě dendritických trnů v postsynaptické oblasti, poškození synaptické funkce (Kramer & Schulz-Schaeffer, 2007) a úbytku dopaminu a acetylcholinové neurotransmise v kortexu (Mosimann & McKeith, 2003).

3.2.2. Klinické projevy

Demence s Lewyho tělísky začíná obvykle ve vyšším věku, nejčastěji mezi 75. a 80. rokem (Konrád, 2004). Oproti Parkinsonově nemoci mívá rychlejší progresi. Mezi hlavní kritéria pro diagnózu DLB patří progredující demence, fluktuující kognice s variacemi pozornosti a bdělosti (tranzitorní deliria), rekurentní, dobře formované a detailní zrakové haluciance a spontánní motorické příznaky parkinsonismu (Konrád, 2004; Mckeith et al., 2004). Hlavní symptomy jsou spíše neuropsychiatrického rázu, projevy parkinsonismu přítomny být nemusí. Pokud se rozvinou, jsou symetrické povahy, bez třesu, s výraznějším postižením dolních končetin. Dominuje posturální instabilita, postižení chůze a časté pády (Rektorová, 2010; Roth, 2010). Odpovídavost na L-dopa není tak dobrá jako u Parkinsonovy nemoci a signifikantní efekt má pouze přibližně u třetiny pacientů. Objevuje se rovněž zvýšená senzitivita na antipsychotika, která mohou výrazně zhoršovat symptomy parkinsonismu, ale i symptomy psychiatrické (Rektorová, 2010). Dále se u pacientů s DLB, podobně jako u Parkinsonovy choroby, objevují autonomní dysfunkce, jako je ortostatická hypotenze, neurokardiovaskulární instabilita, inkontinence, zácpa či impotence (Mckeith et al., 2005).

3.2.3. Psychologické aspekty

Neuropsychologický profil je v mnohém podobný demenci u Parkinsonovy choroby. Svými symptomy se může překrývat také s Alzheimerovou demencí, zejména tehdy, je-li ve větší míře přítomna patologie alzheimerovského typu (Mckeith et al., 2004).

3.2.3.1 Kognitivní a exekutivní funkce

Demence s Lewyho tělísky se vyznačuje progresivním kognitivním poškozením, které zahrnuje kortikální i subkortikální symptomy. U určité části pacientů se objevuje fluktuace kognitivních schopností, která souvisí s kolísáním pozornosti a bdělosti. Prevalence těchto fluktuací není zcela objasněna a podle různých studií se projevuje u 10 - 80% pacientů (Ferman & Boeve, 2007; Walker et al., 2000). Pacienti během těchto fluktuací přecházejí ze zdánlivě dobré kondice a komunikace do stavů zmatenosti, zhoršené pozornosti a „odpojení“ od okolí, objevuje se nelogické myšlení a řeč se stává nekoherentní (Ferman & Boeve, 2007). Ferman a kolegové (2004) objevili čtyři charakteristiky, které jsou typické pro fluktuace u DLB. Jedná se o denní letargii a ospalost, spánek během dne delší než 2 hodiny, prázdné, dlouhotrvající zírání do prostoru a epizody disorganizované řeči. Tři nebo čtyři z těchto

charakteristik se vyskytovaly u 63% pacientů s DLB, ale jen u 12% pacientů s Alzheimerovou demencí a 0,5% zdravých participantů.

Dále je u DLB významný deficit v oblasti pozornosti a vizuální percepce, čímž se liší od Alzheimerovy demence, kde jsou více vyjádřeny poruchy paměti a pojmenovávání (Ferman & Boeve, 2007). Pacienti s DLB mají oproti stejně staré zdravé populaci horší výsledky v testech vyžadujících pozornost, rychlost výkonu a grafomotorickou odpověď, jako je například Test cesty, v testech vizuospeciálních schopností a testech verbální pracovní paměti (AVLT), a to zejména ve vzdáleném vybavení naučených slov. Ve srovnání s pacienty s Alzheimerovou demencí měli nemocní s DLB opět horší výsledky v Testu cesty a Rey-Osterriethově komplexní figuře, ale lepší výsledky v AVLT nebo Bostonském testu pojmenování (Ferman et al., 2006). K podobným výsledkům dospěli i další výzkumníci. Noe s kolegy (2004) ukázal, že pacienti s DLB měli oproti pacientům s Alzheimerovou demencí horší pozornost, vizuální paměť a vizuokonstruktivní schopnosti. Lepší byli naopak v testech paměti. Ve studii z letošního roku měli pacienti s DLB ve srovnání se zdravými kontrolami horší výsledky v testech vizuálního rozpoznávání, vizuokonstruktivních a vizuospeciálních schopností, exekutivních funkcí, pracovní, epizodické a krátkodobé paměti, přičemž porušené bylo především vybavení (Kemp et al., 2017).

Kromě toho byli pacienti horší v úlohách vyžadujících pohybové a koordinační schopnosti, jako je imitace gest, v jazykových schopnostech a testech sociální kognice, například v rozpoznávání emocí (Kemp et al., 2017). Horší vizuopercepční a vizuokonstruktivní schopnosti pacientů s DLB ve srovnání s kontrolami i pacienty s Alzheimerovou demencí prokázaly i další studie (Calderon et al., 2001; Cormack, Aarsland, Ballard, & Tovée, 2004; Mosimann et al., 2004). Mezi kognitivními schopnostmi pacientů s DLB a PND v některých studiích nebyl nalezen signifikantní rozdíl (Aarsland et al., 2003; Cormack et al., 2004; Mosimann et al., 2004; Noe et al., 2004; Salmon et al., 1996). Výsledky jiných výzkumů naopak naznačují, že pacienti s DLB mají větší poškození v testech vizuální pozornosti, vizuálního rozpoznávání, pracovní paměti a verbální fluence (Downes et al., 1998; Mondon et al., 2007).

3.2.3.2. Osobnostní a behaviorální charakteristiky

Behaviorální změny a psychiatrická symptomatika mohou být prvními projevy demence s Lewyho tělísky a mohou předcházet rozvoji kognitivních a dalších poruch (McKeith & Cummings, 2005). Nebylo však doposud provedeno mnoho studií zabývajících se premorbidní osobností nebo osobnostními změnami doprovázejícími rozvoj DLB. U pacientů

však byla popsána zvýšená agitovanost a iritabilita (Simard, van Reekum, & Cohen, 2000). Galvin s kolegy (Galvin, Malcom, Johnson, & Morris, 2007) našel u pacientů s DLB ve srovnání s pacienty s Alzheimerovou demencí vyšší míru egocentričnosti, ztrátu zájmu o ostatní, rozsáhlejší opouštění dřívějších koníčků a bezcílnou hyperaktivitu. V jiné studii se výzkumníci zaměřili na vztah mezi premorbidními osobnostními rysy a behaviorálními a psychologickými symptomy DLB. Ukázalo se, že vyšší míra úzkostnosti signifikantně negativně korelovala s mírou premorbidní otevřenosti, apatie a přítomnost bludů negativně korelovala s přívětivostí a premorbidní svědomitost pozitivně korelovala s agitovaností (Tabata et al., 2017).

3.2.3.3. Afektivní symptomy

Přítomnost afektivních i psychotických psychiatrických symptomů je pro demenci s Lewyho tělísky typická. Vyskytují se ve větší míře než u jiných neurodegenerativních onemocnění a v mnoha případech jsou hlavní manifestací onemocnění (Ballard et al., 1999; McKeith & Cummings, 2005). Ve studii zaměřené na výzkum depresivních symptomů u demence s Lewyho tělísky a Alzheimerovy demence trpělo depresí 80,2% pacientů s DLB, ale pouze 23,2% pacientů s Alzheimerovou demencí (Yamane, Sakai, & Maeda, 2011). K výsledkům naznačujícím vyšší výskyt deprese u DLB dospěli i jiní autoři. Nejčastěji zastoupeným symptomem mezi pacienty s DLB byla pervazivní anhedonie (Chiu et al., 2017). Popsána byla rovněž apatie, porucha emocionální kontroly a nízká emocionální rezpozivita (Galvin et al., 2007). Podle jedné studie byla nejčastějším psychiatrickým symptomem přítomným u 67,4% sledovaných pacientů s DLB úzkost. Depresí trpělo 61,9% pacientů, apatií 57,6% a agitace spolu s poruchami spánku se objevovala u 55,4% pacientů. Symptomy navíc měly tendenci se v průběhu onemocnění zhoršovat (Borroni, Agosti, & Padovani, 2008). Podobně Simrad se spolupracovníky uvádí přítomnost apatie u 40% sledovaných případů, úzkost u 36,6%, iritabilitu u 25% a velkou depresi u 20,88% (Simard et al., 2000). Tyto symptomy, ač představují korové znaky DLB, mohou správnou diagnostiku onemocnění ztěžovat. Takahasi s kolegy ukázal, že 13,8% pacientům, kteří byli v místní nemocnici hospitalizováni s diagnózou deprese nebo jiných afektivních poruch, byla na základě důkladného vyšetření změněna diagnóza na DLB (Takahashi, Mizukami, Yasuno, & Asada, 2009).

3.2.3.4. Psychotické symptomy

Velmi častým příznakem DLB jsou přetrvávající komplexní a detailně propracované halucinace. Nejčastěji se objevují halucinace vizuální, ale přibližně u 20% pacientů se rozvinou i halucinace akustické. Halucinace bývají barevné, trojdimenzionální obrazy zejména osob či zvířat, méně často neživých objektů (McKeith & O'Brien, 1999). V některých případech se vyskytují halucinace nadpřirozených bytostí. Stejně jako v případě Parkinsonovy choroby, halucinace nebývají děsivé a pacienti k nim většinou zachovávají neutrální postoj. Podle Simard et al. (2000) byly vizuální halucinace přítomny u 51,29% sledovaných pacientů. Podobně Borroni et al. (Borroni et al., 2008) ve svém výzkumu identifikoval přítomnost vizuálních halucinací u poloviny participantů s DLB. V jiném výzkumu byly halucinace přítomny dokonce u více než 70% pacientů (Ballard et al., 1999) a v další studii u 77,5% participantů (Del Ser, McKeith, Anand, Cicin-Sain, & Ferrara, 2000). Vizuální halucinace rovněž souvisí se závažnějším kognitivním deficitem ve všech oblastech (Del Ser, McKeith, Anand, Cicin-Sain, & Ferrara, 2000), ale významně horší jsou především dysfunkce vizuopercepční (McKeith & Cummings, 2005; Mosimann et al., 2004).

Dále se u pacientů objevují bludy, především paranoidní, a bludné misidentifikace (Ballard et al., 1999), během nichž pacient chybně identifikuje známé osoby, například členy rodiny, místa, věci či události. Simard s kolegy uvádí přítomnost bludů u 50,25% sledovaných pacientů a bludných misidentifikací u 44,52% (Simard et al., 2000). Přítomnost bludných misidentifikací byla opět spojena s deficitem ve vizuospeciálních a exekutivních funkcích, zhoršenou pamětí a s vyšší mírou halucinací (Pagonabarraga, Llebarie, García-Sánchez, Pascual-Sedano, Gironell, & Kulisevsky, 2008).

3.2.3.5. Poruchy spánku

Častým symptomem, který rozvoji ostatních příznaků DLB mnohdy předchází, jsou poruchy spánku. U pacientů byly opakovaně popsány zejména poruchy chování vázané na REM fázi (RBD). Poruchy spánku vázané na REM fázi jsou silně asociované s alfa-synukleinopatiemi. Přibližně u 70-90% pacientů s RBD se během následujících 15 let rozvine demence s Lewyho tělísky nebo parkinsonismus, nejčastěji Parkinsonova choroba (Walker et al., 2015). U pacientů se rovněž objevuje zvýšená denní spavost spojená s usínáním v nevhodnou denní dobu (Grace, Walker, & McKeith, 2000).

EMPIRICKÁ ČÁST

4. Neuropsychologický profil pacientů s demencí u Parkinsonovy choroby a demencí s Lewyho tělísky

4.1. Úvod

Parkinsonova choroba představuje druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění (Grace, Walker, & McKeith, 2000) a demence s Lewyho tělísky druhou nejčastější příčinu demence neurodegenerativní etiologie po Alzheimerově nemoci (Checkoway, Lundin, & Kelada, 2011). Symptomy demence s Lewyho tělísky a Parkinsonovy choroby se především v pozdějších stádiích PN značně překrývají. Odlišují se zejména časovou posloupností rozvoje jednotlivých projevů onemocnění (Richard, Papka, Rubio, & Kurlan, 2002), což vede některé autory k pochybám, zda se jedná skutečně o dvě rozdílná onemocnění nebo pouze o variantu nemoci téže etiologie (Rektorová, 2010; Roth, 2010). Ačkoli se zdá odlišení obou onemocnění z klinického hlediska užitečné, nebylo doposud provedeno mnoho studií srovnávajících deficity a charakter kognitivního poškození u Parkinsonovy choroby a demence s Lewyho tělísky. Cílem tohoto výzkumu je proto porovnat neuropsychiatrické symptomy u pacientů s Parkinsonovou chorobou s demencí a bez demence a u pacientů s demencí s Lewyho tělísky.

4.2. Výzkumná otázka

Liší se kognitivní deficit a neuropsychiatrická symptomatika u pacientů s Parkinsonovou chorobou a demencí s Lewyho tělísky?

4.3. Materiály a metody

Navrhovaný výzkum představuje rozsáhlou studii mapující kognitivní a neuropsychiatrické symptomy pacientů s Parkinsonovou chorobou a demencí s Lewyho tělísky. K jejímu uskutečnění by byla nutná úzká spolupráce lékařů a psychologů z několika specializovaných center v České republice.

4.3.1. Populace a výběr vzorku

Participantů by byli zařazeni do studie na základě 1) diagnózy Parkinsonovy choroby z Centra extrapyramidových onemocnění při Neurologické klinice 1.LF v Praze, Centra pro

abnormální pohyby a parkinsonismus v Brně a Centra pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění v Olomouci a 2) diagnózy demence s Lewyho tělísky z Poradny pro poruchy kognitivních funkcí při Neurologické klinice 2. LF UK a FN Motol, Centra pro kognitivní poruchy při 1. neurologické klinice LF MU a FN u sv. Anny v Brně a Centra pro kognitivní poruchy FN Ostrava. Kontrolní skupinu by tvořili stejně staří dobrovolníci, kteří by se léčili ve stejných nemocnicích, ale s odlišnou diagnózou. Za účast ve studii by dostali malou finanční odměnu.

Do studie by nebyli zařazeni pacienti s dalším závažným onemocněním (např. rakovina, cukrovka), historií jiné psychiatrické či neurologické diagnózy nebo s těžkým úrazem hlavy se ztrátou vědomí v anamnéze, či nekompenzovanou vadou zraku. Vyšetření by bylo provedeno v co nejlepším „On“ stavu pacientů s PN a žádný pacient by nebyl testován během epizody zmatenosti. Před začátkem vyšetření by participantů byli seznámeni s průběhem studie a podepsali by informovaný souhlas.

4.3.2. Neuropsychologická baterie

Za účelem zjištění závažnosti kognitivního deficitu u pacientů s PN, demencí s Lewyho tělísky a kognitivního stavu kontrolní skupiny by byl použit Mini Mental State Examination (MMSE). Participantů by dále vyplnili baterii psychologických testů pro ověření úrovně dílčích kognitivních schopností. Použity by byly tyto testy: test opakování číselných řad (*Digit span*) (krátkodobá paměť a pozornost), AVLT (verbální epizodická paměť), sémantická a fonologická verbální fluence (verbální schopnosti a poruchy vybavování), Rey-Osterriethova komplexní figura (vizuální epizodická paměť a vizuospeciální schopnosti), Stroopův test, Wisconsinský test třídění karet (exekutivní funkce) a Test cesty A, B (exekutivní funkce a pozornost). Vyšetření by bylo provedeno v co nejlepším „On“ stavu a trvalo by přibližně 90 minut s desetiminutovou přestávkou v polovině.

4.3.3. Další vyšetření

Vyšetření motorických symptomů u obou skupin nemocných by bylo provedeno pomocí Unifikované škály pro hodnocení Parkinsonovy choroby (MDS-UPDRS) a u pacientů s Parkinsonovou chorobou by probíhalo v „Off“ fázi (alespoň 12 hodin bez klinické medikace) (Fernandez et al., 2015). Participantů nebo jejich pečovatelé by dále vyplnili Dotazník funkčního stavu (FAQ-CZ) pro zhodnocení aktivit běžného života. Přítomnost deprese by byla stanovena za použití strukturovaného klinického interview pro MKN-10 a

kvantifikována pomocí Beckovy sebeposuzovací škály depresivity (BDI-II). Pro zhodnocení jiných neuropsychiatrických symptomů by byl použit Neuropsychiatrický inventář (NPI). Další demografické a anamnestické údaje (věk, pohlaví, vzdělání, délka trvání onemocnění, přítomnost jiných závažných onemocnění v anamnéze, medikace a další) by byly zaznamenány během vyšetření nebo převzaty z klinické dokumentace. Pacienti by byli rovněž vyšetřeni pomocí CT nebo fMRI za účelem zjištění změn na neuronální úrovni a vyloučení jiné diagnózy.

4.3.3. Průběh výzkumu

Vzhledem k tomu, že by výzkum probíhal na různých pracovištích v České republice, bylo by nejprve nutné sestavit tým lékařů a psychologů, kteří by se na něm podíleli. Před zahájením samotného výzkumu by bylo třeba uspořádat setkání všech zúčastněných a domluvit postup při sběru dat. Důležité by bylo stanovit pořadí zadávání jednotlivých testů, vybrat k testování podobné vhodné prostředí apod., aby byl průběh všech vyšetření co možná nejvíce jednotný.

Participantů by byli osloveni a vybráni do výzkumu na základě diagnózy idiopatické PN nebo DLB v jednom z výše uvedených specializovaných pracovišť. Zdraví dobrovolníci by byli nabíráni ve spolupráci s lékaři z jiných oddělení. Jednalo by se o pacienty, kteří se léčí ve stejných nemocnicích, ale s jinou diagnózou. Zařazení do studie by byli po obdržení informací o jejich zdravotním stavu (viz podmínky přijetí výše). Vybírání by bylo se zřetelem na to, aby věkem, poměrem mužů a žen, vzděláním a premorbidním IQ odpovídali ostatním skupinám. Participantů by byli objednáni na vyšetření na konkrétní den a hodinu s ohledem na případné fluktuace v jejich aktuálním zdravotním stavu. Veškerá vyšetření by probíhala v jednom ze zmíněných specializovaných center.

Participantů by po příchodu do ordinace byli seznámeni s účelem výzkumu a délkou trvání testování. Byli by informováni o tom, že veškerá data budou pro výzkumné účely zpracována anonymně i o tom, že je jejich účast ve výzkumu dobrovolná a mohou ji kdykoli ukončit a podepsali by informovaný souhlas. Neuropsychologické vyšetření by prováděl zkušený psycholog, který by nebyl obeznámen s výsledky pacienta v jiných testech. Další vyšetření by prováděl ošetřující neurolog.

Ideální počet účastníků by byl alespoň 200 jedinců, tedy kolem 50 v každé kategorii. Je však možné, že by se jich v některé kategorii nepodařilo tolik zajistit a velmi pravděpodobné je, že by někteří museli být z různých důvodů (např. nedokončení celé testové

baterie, neúplnost dat, nejistá diagnóza apod.) z konečné analýzy vyřazení a participantů by nakonec bylo méně.

4.4. Analýza dat

Participantů by byli rozděleni do čtyř skupin na základě diagnózy a přítomnosti demence: 1) zdraví dobrovolníci, 2) pacienti s PN bez demence (skór nad 25 bodů v MMSE s přihlédnutím k věku a vzdělání, což jsou faktory, které mají na celkové skóre vliv (Štěpánková et al., 2014), 3) pacienti s demencí při Parkinsonově chorobě (skór pod 25 bodů v MMSE), 4) pacienti s demencí s Lewyho tělísky (skór pod 25 bodů v MMSE). Veškeré testování by probíhalo na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Pro porovnání výsledků mezi skupinami by byla nejprve použita *one-way* MANOVA (za předpokladu, že by data splňovala podmínky pro její použití) se skupinou jako nezávislou proměnnou a výsledky v jednotlivých testech jako závislou proměnnou. V případě signifikantních výsledků by byla provedena následná analýza za účelem bližšího prozkoumání charakteru rozdílů mezi skupinami, k čemuž by byl použit Tukey's HSD post-hoc test. Bylo by rovněž možné podívat se na rozdíly mezi skupinami v jednotlivých kognitivních doménách (krátkodobá paměť, verbální epizodická paměť, vizuální epizodická paměť a exekutivní funkce) a v případě signifikantního výsledku ověřit opět post-hoc testem, které testy vedly k rozdílu mezi skupinami.

V dalším kroku by bylo zajímavé zjistit, zda existuje rozdíl mezi vzdáleným a okamžitým vybavením v AVLT. Pro tento účel by byla použita *two-way* ANOVA se skupinou jako *between factor* a vybavením (okamžité x vzdálené) jako *within factor*. V případě, že by někteří participantů dosahovali vysokého skóre v BDI, by bylo možné podívat se rovněž na potenciaální vliv deprese na kognitivní výkon participantů. Porovnány by byly výsledky pacientů, kteří dosahovali v BDI méně než 16 bodů s pacienty se skórem vyšším než 16 bodů (Gottfried, 2015). V tomto případě by byly provedeny samostatné *one-way* ANCOVY. Výsledek v BDI by představoval kovariát pro každý test, v němž by byl nalezen signifikantní efekt skupiny.

K vyhodnocení kvalitativních dat by byl použit chí-kvadrát test nezávislosti. Statistická analýza by byla provedena v SPSS softwaru.

4.5. Diskuze

Cílem tohoto výzkumu by bylo prozkoumat rozdíly v klinické, zejména neuropsychiatrické, symptomatologii mezi pacienty s PN, demencí u Parkinsonovy choroby a demencí s Lewyho tělísky. Jednalo by se o první rozsáhlejší výzkum této problematiky na české populaci. Klinické symptomy zmíněných onemocnění se do značné míry překrývají, a proto by tento typ studie mohl pomoci k lepšímu porozumění specifickým odlišnostem, kterými se onemocnění projevují a zejména k přesnější diagnostice. Především demence s Lewyho tělísky někdy bývá chybně diagnostikovaná jako jiný typ demence nebo afektivní či psychotické poruchy. Nevhodné nasazení léčby přitom může pacientům spíše uškodit než pomoci.

Na základě výsledků zahraničních studií, které porovnávaly klinické projevy obou nemocí, je možné předpokládat, že by se mohly potvrdit dříve nalezené rozdíly v symptomatice, jako je větší poškození v testech vizuální pozornosti, vizuálního rozpoznávání, pracovní paměti a verbální fluence u pacientů s DLB (Downes et al., 1998; Mondon et al., 2007). Je však možné, že by se objevily i některé nové souvislosti. Zajímavé by bylo také zahrnout do studie další typy testů, jako jsou testy čichové či grafomotorické, které se ukázaly jako velmi přínosné při diagnostice Parkinsonovy choroby (Drotár et al., 2014; Haehner, Hummel, & Reichmann, 2011). V další fázi by bylo vhodné zahrnout do studie rovněž pacienty s Alzheimerovou demencí, neboť patologie alzheimerovského typu se u demence s Lewyho tělísky také mnohdy vyskytuje a znesnadňuje diferenciální diagnostiku těchto dvou onemocnění (Jellinger, 2009).

Přínosem, ale zároveň i limitem navrhovaného výzkumu je to, že by probíhal na několika pracovištích a prováděli by ho různí výzkumníci. Bylo by sice vhodné zahrnout do studie pacienty z různých měst v České republice, ale zároveň by bylo obtížné ohlídat, aby byl průběh všech vyšetření zcela totožný. Mohl by se zde uplatňovat vliv experimentátora a rovněž prostředí by mohlo být na jednotlivých pracovištích odlišné.

Vzhledem k délce testování by mohla výsledky ovlivnit i únava participantů.

5. Závěr

Neurodegenerativní onemocnění představují v současné době závažnou zdravotní, ekonomickou a sociální zátěž. S celosvětově vzrůstajícím věkem dožití je pravděpodobné, že se s nimi bude potýkat stále větší procento populace. I přes pokroky v moderní léčbě a diagnostice je však zatím možné průběh těchto onemocnění pouze zpomalit, nikoli je vyléčit. Je proto nezbytné snažit se o hlubší porozumění všem aspektům neurodegenerativních poruch, aby byla péče o pacienty neustále zkvalitňována.

Cílem této práce bylo popsat psychologické aspekty neurodegenerativních onemocnění mozku. Protože se jedná o heterogenní skupinu nemocí s různorodou klinickou symptomatikou, nebylo možné každou z nich v práci tohoto rozsahu obsáhnout. Zaměřila jsem se proto na dvě onemocnění ze skupiny alfa-synukleinopatií, a to na Parkinsonovu chorobu a demenci s Lewyho tělísky. O Parkinsonově chorobě se zpravidla hovoří jako o nemoci postihující zejména motoriku. Její součástí jsou však i změny psychických funkcí a různé psychiatrické symptomy. Stejně tak u demence s Lewyho tělísky se neobjevují jen poruchy v kognitivní oblasti, ale i psychiatrické, neurologické a vegetativní symptomy. V práci byly uvedeny nejčastější psychologické změny, které obě onemocnění doprovázejí. Popsány byly poruchy v kognitivní oblasti, osobnostní a behaviorální změny, afektivní a psychotické poruchy a poruchy exekutivních funkcí a spánku. Některé z těchto symptomů mohou rozvoji dalších klinických příznaků o řadu let předcházet a pacienti v pokročilejším stadiu Parkinsonovy nemoci je vnímají jako jedny z nejvíce obtěžujících. Je proto nezbytné věnovat pozornost i psychologickým projevům neurodegenerativních onemocnění. Snaha o objasnění souvislostí mezi jednotlivými symptomy může pomoci k včasnéjší a přesnější diagnostice a následně i k účinnější léčbě.

Seznam použité literatury

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sørensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based prospective study. *Neurology*, *56*(6), 730-736.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, *60*, 387–392.
- Aarsland, D., Brønnick, K., Alves, G., Tysnes, O. B., Pedersen, K. F., Ehrt, U., & Larsen, J. P. (2009). The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery and Psychiatry*, *80*, 928–930. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.166959>
- Aarsland, D., Brønnick, K., & Fladby, T. (2011). Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *11*, 371–378. <https://doi.org/10.1007/s11910-011-0203-1>
- Aarsland, D., Litvan, I., & Larsen, J. P. (2001). Neuropsychiatric Symptoms of Patients With Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, *13*(1), 42–49. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.1.42>
- Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., & Larsen, J. P. (2003). Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Journal of Neurosurgery and Psychiatry*, *74*, 1215–1220. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.9.1215>
- Ascherio, A., Chen, H., & Schwarzschild, M. A. (2003). Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology*, *60*, 790-795. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000046523.05125.87>
- Ballard, C., Holmes, C., Mckeith, I., Neill, D., O'Brien, J., Cairns, N., Lantos, P., Perry, E., Ince, P., & Perry, R. (1999). Psychiatric Morbidity in Dementia With Lewy Bodies: A Prospective Clinical and Neuropathological Comparative Study With Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry*, *156*(7), 1039–1045. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1039>
- Bartels, A. L., & Leenders, K. L. (2009). Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, *45*(8), 915–921. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.11.010>
- Bareš, M. (2001). Diagnostika a klinické příznaky Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, *1*, 22-24.
- Bayulkem, K., & Lopez, G. (2010). Journal of the Neurological Sciences Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease : Clinical spectrum and classification. *Journal of the Neurological Sciences*, *289*(1–2), 89–92. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.022>
- Blesa, J., Trigo-Damas, I., Quiroga-Varela, A., & Jackson-Lewis, V. R. (2015). Oxidative stress and Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, *9*, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00091>
- Boeve, B. F. (2013). Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder in the Development of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *12*(5), 469–482. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70054-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70054-1). Idiopathic

- Boeve, B. F., Siber, M. H., Parisi, J. E., Dickinson, D. W., Ferman, T. J., Benarroch, E.E., Schmeichel, A. M., ... & Mahowald, M. W. (2003). Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology*, *61*(1), 40-45.
- Borroni, B., Agosti, C., & Padovani, A. (2008). Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): Frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *46*, 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.03.003>
- Bower, J. H., Grossardt, B. R., M., Maraganore, D. M., Ahlskog, J. E., Colligan, R. C., Geda, Y. E., Therneau, T. M., & Rocca, W. A. (2010). Anxious Personality Predicts an Increased Risk of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *25*(13), 2105-2113. <https://doi.org/10.1002/mds.23230>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Streur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* *24*, 197-211.
- Broeders, M., de Bie, R. M. A., Velseboer, D. C., Speelman, J. D., Muslimovic, D., & Schmad, B. (2013). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *81*, 346-352.
- Buter, T. C., van den Hout, A., Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: A 12-year population study. *Neurology*, *70*, 1017-1022. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24>
- Calderon, J., Perry, R. J., Erzinclioglu, S. W., Berrios, G. E., Dening, T. R., & Hodges, J. R. (2001). Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *70*, 157-164.
- Capusan, C., Cosman, D., & Rusu, I. (2011). The deficit of executive functions in early stages of Parkinson's disease. *Human & Veterinary Medicine Bioflux*, *3*(3), 171-177.
- Comella, C. L., Tanner, C. M., & Ristanovic, R. K. (1993). Polysomnographic Sleep Measures in Parkinson's Disease Patients with Treatment-induced Hallucinations. *Annals of Neurology*, *34*, 710-714.
- Cormack, F., Aarsland, D., Ballard, C., & Tovée, M. J. (2004). Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies , Alzheimer's disease , Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19* (June 2003), 371-377.
- Costa, A., Peppe, A., Carlesimo, G. A., Pasqualetti, P., & Caltagirone, C. (2006). Major and minor depression in Parkinson's disease: a neuropsychological investigation. *European Journal of Neurology*, *13*, 972-980. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01406.x>
- Costa, A., Peppe, A., Carlesimo, G. A., Salamone, G., & Caltagirone, C. (2007). Neuropsychological correlates of alexithymia in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*, 980-992.
- Costa, A., Peppe, A., Carlesimo, G. A., Salamone, G., & Caltagirone, C. (2010). Prevalence and Characteristics of Alexithymia in Parkinson's Disease. *Psychosomatics*, *51*(1), 22-28. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(10\)70655-1](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(10)70655-1)
- Davie, C. A. (2008). A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin*, *86*, 109-127. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn013>

- Del Ser, T., McKeith, I., Anand, R., Cicin-Sain, A., & Ferrara, R. (2000). Dementia with Lewy Bodies: Findings from An International Multicentre Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*, 1034–1045.
- Dick, F. D., Palma, G. De, Ahmadi, A., Scott, N. W., Prescott, G. J., Bennett, J., Semple, S., Dick, S., Counsell, C., Mozzoni, P., Haites, N., Bezzina Wettinger, S., Mutti, A., Otelea, M., Seaton, A., Sodervist, P., & Felice, A. (2007). Environmental risk factors for Parkinson's disease and Parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occupational and Environmental Medicine*, *64*, 666–672. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.027003>
- Djamshidian, A., Jha, A., O'Sullivan, S. S., Silveira-Moriyama, L., Jacobson, C., Brown, P., Lees, A., & Averbeck, B. B. (2010). Risk and Learning in Impulsive and Nonimpulsive Patients With Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *25*(13), 2203–2210. <https://doi.org/10.1002/mds.23247>
- Dostál, V. (2013). Pozdní komplikace Parkinsonovy choroby. *Neurologie pro Praxi*, *14*(1), 28–32.
- Drotár, P., Rektorová, I., Masarová, L., Smékal, Z., & Faundez-Zanuy, M. (2014). Analysis of in-air movement in handwriting: A novel marker for Parkinson's disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *117*, 405–411. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.08.007>
- Dubois, B. & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *244*(1), 2-8.
- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Defebvre, L., & Deste, A. (2009). Apathy May Herald Cognitive Decline and Dementia in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *24*(16), 2391–2397. <https://doi.org/10.1002/mds.22843>
- Eigh, E., Domellof, M., Linder, J., Edstrom, M., Stenlud, H., & Forsgren, L. (2009). Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Journal of Neurology*, *16*, 1278–1284. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02707.x>
- Emerit, J., Edeas, M., & Bricaire, F. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *58*, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2003.11.004>
- Evans, A. H., Lawrence, A. D., Potts, J., Macgregor, L., Katzenschlager, R., Shaw, K., Zijlmans, J., & Lees, A. J. (2006). Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery and Psychiatry*, *77*, 317–321. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.065417>
- Fanfrdlová, Z. (2005). Role Neuropsychologického Vyšetření v Rámci Péče o Pacienty s Parkinsonovou Nemocí Léčených Metodou Hluboké Mozkové Stimulace. *Neurologie pro Praxi*, *4*, 221-224.
- Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, *123*, 733–745.
- Ferman, T. J., & Boeve, B. F. (2007). Dementia with Lewy Bodies. *Neurologic Clinics*, *25*, 741–760. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.03.001>
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Petersen, R. C., Knopman, D., Graff-Radford, N., Parisi, J., & Dickson, D. W. (2004). DLB fluctuations Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*, *62*, 181–188.
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Boeve, B. F., Graff-Radford, N. R., Lucas, J. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Ivnik, R. J., Wszolek, Z., Uitti, R., & Dickson, D. W. (2006). Neuropsychological Differentiation of Dementia with Lewy Bodies from Normal Aging and Alzheimer's Disease. *The Clinical Neuropsychologist*, *20*, 623–636. <https://doi.org/10.1080/13854040500376831>

- Fernandez, H. H., See, R. H., Gary, M. F., Bowers, D., Rodriguez, R. L., Jacobson, C., & Okun, M. S. (2015). Depressive Symptoms in Parkinson Disease Correlate With Impaired Global and Specific Cognitive Performance. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *22*(4), 223–227.
- Fetoni, V., Soliveri, P., Monza, D., Testa, D., & Girotti, F. (1999). Affective symptoms in multiple system atrophy and Parkinson's disease: Response to levodopa therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *66*(4), 541-544.
- Friedlander, R. M. (2003). Apoptosis and Caspases in Neurodegenerative Diseases. *The New England Journal of Medicine*, *348*, 1365–1375.
- Gagnon, J. F., Bédar, M. A., Fantini, M. L., Petit, D., Panisset, M., Rompré, S., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, *59*(4), 585-589.
- Galvin, J. E., Malcom, H., Johnson, D., & Morris, J. C. (2007). Personality traits distinguishing dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Neurology* *29*, *68*(22), 1895–901.
- Georgiev, D., Danieli, A., Ocepek, L., & Novak, D. (2010). Othello Syndrome in Patients with Parkinson's Disease. *Psychiatria Danubina*, *22*(1), 94-98.
- Giladi, N., Weitzman, N., Schreiber, S., Shabtai, H., & Peretz, C. (2007). New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset. *Journal of Psychopharmacology*, *21*(5), 501–506.
- Glatt, S. L., Hubble, J. P., Lyons, K., Paolo, A., Tröster, A. I., Hassanein, R. E., & Koller, W. C. (1996). Risk factors for dementia in Parkinson's disease: Effect of education. *Neuroepidemiology*, *15*(1), 20-25.
- Glosser, G., Clark, C., Freundlich, B., Kliner-Krenzel, L., Flaherty, P., & Stern, M. (1995). A Controlled Investigation of Current and Premorbid Personality: Characteristics of Parkinson's Disease Patients. *Movement Disorders*, *10*(2), 201–206.
- Gottfried, J. (2015). Beckova sebezpozovaci škála depresivity pro dospělé: Recenze metody. *Testforum*, *5*, 20-25.
- Grace, J. B., Walker, M. P., & McKeith, I. G. (2000). A Comparison of Sleep Profiles in Patients with Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Diseases. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*, 1028–1033.
- Graham, J. M., Grünewald, R. A., & Sagar, H. J. (1997). Hallucinosi in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *63*, 434–440.
- Hardy, J., & Gwinn-Hardy, K. (1998). Genetic Classification of Primary Neurodegenerative Disease. *Science*, *282*, 1075–1079. <https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1075>
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*, 608–622.
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. A. (2005). Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology Recognition Memory in Parkinson's Disease With and Without Dementia: Evidence Inconsistent with the Retrieval Deficit Hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*(4), 37–41. <https://doi.org/10.1080/13803390490515469>

- Hobson, P., & Meara, J. (2004). Risk and Incidence of Dementia in a Cohort of Older Subjects With Parkinson's Disease in the United Kingdom. *Movement Disorders, 19*(9), 1043–1049. <https://doi.org/10.1002/mds.20216>
- Hobson, P., & Meara, J. (2015). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *Geriatric Psychiatry, 30*(10), 1048–1055. <https://doi.org/10.1002/gps.4261>
- Holroyd, S., Currie, L., & Wooten, G. F. (2001). Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 70*, 734–738.
- Honzák, F. (2014). Mírná kognitivní porucha – víme již více? *Psychiatrie pro Praxi, 15*(1), 15–18.
- Horáček, J. & Motlová, L. (1999). Neurodegenerativní onemocnění: Od molekulární genetiky k léčbě. *Vesmír, 78*, 307-309. Retrieved from: <http://casopis.vesmir.cz/clanek/neurodegenerativni-onemocneni>
- Hubble, J. P., Venkatesh, R., Hassanein, R. E., Gray, C., & Koller, W. C. (1993). Personality and depression in Parkinson's disease. *Journal of Nervous and Mental Disease, 181*(11), 657-662.
- Hurwitz, T. A. & Calne, S. M. (2001). Depression, Anxiety, and Psychosis in Parkinson's disease. *BCM J, 43*(4), 214-218.
- Hwang, O. (2013). Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology, 22*(1), 11–17.
- Checkoway, H., Lundin, J. I., & Kelada, S. N. (2011). Neurodegenerative diseases. *IARC Scientific Publications, 163*, 407–419.
- Chiu, P., Wang, C., Tsai, C., Li, S., Lin, C., & Lai, J. (2017). Depression in dementia with Lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease. *PLoS ONE, 12*(6), 1–12.
- Chong, Z. Z., Li, F., & Maiese, K. (2005). Oxidative stress in the brain: Novel cellular targets that govern survival during neurodegenerative disease. *Progress in Neurobiology, 75*, 207–246. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.02.004>
- Inzelberg, R., Kipervasser, S., & Korczyn, A. D. (1998). Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, 64*, 533–535.
- Jack, C. R. (2012). Alzheimer Disease: New Concepts on Its Neurobiology and the Clinical Role Imaging Will Play. *Radiology, 263*(2).
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 79*, 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Jellinger, K. A. (2009). Significance of Brain Lesions in Parkinson Disease Dementia and Lewy Body Dementia. *Frontiers of Neurology and Neuroscience, 24*, 114–125.
- Jiménez-Jiménez, F. J., Mateo, D., & Giménez-roldan, S. (1992). Premorbid Smoking, Alcohol Consumption, and Coffee Drinking Habits in Parkinson's Disease: A Case-Control Study. *Movement Disorders, 7*(4), 339–344.
- Kaasinen, V., Nurmi, E., Bergman, J., Eskola, O., Solin, O., Sonninen, P., & Rinne, J. O. (2001). Personality traits and brain dopaminergic function in Parkinson's disease. *PNAS, 98*(23), 13272-13277.

- Kaňovský, P. (2003). Diferenciální diagnostika neurodegenerativních chorob doprovázených demenci. *Interní medicína pro praxi*, 5(8), 5-12.
- Kemps, E., Szmalec, A., Vandierendonck, A., & Crevits, L. (2005). Visuo-spatial processing in Parkinson's disease: evidence for diminished visuo-spatial sketch pad and central executive resources. *Parkinsonism and Related Disorders*, 11, 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.10.010>
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 67(1), 33–38. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22.Dissociating>
- Klepac, N., Hajnšek, S., & Trkulja, V. (2010). Cognitive Performance in Nondemented Nonpsychotic Parkinson Disease Patients With or Without a History of Depression Prior to the Onset of Motor Symptoms. *Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(1), 15–26. <https://doi.org/10.1177/0891988709351831>
- Klepac, N., Trkulja, V., & Relja, M. (2008). Nondemented Parkinson Disease Patients. Is Cognitive Performance Associated with Depressive Difficulties? *Cognitive and Behavioral Neurology*, 21(2), 87–91.
- Konrád, J. (2004). Demence s Lewyho tělísky, diagnostika, klinický význam, možnosti léčby, kazuistika. *Psychiatrie pro Praxi*, 1, 9-11.
- Kramer, M. L., & Schulz-Schaeffer, W. J. (2007). Presynaptic Alfa-Synuclein Aggregates, Not Lewy Bodies, Cause Neurodegeneration in Dementia with Lewy Bodies. *Journal of Neuroscience*, 27(6), 1405–1410. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4564-06.2007>
- Kumar, V., Sami, N., Kashav, T., Islam, A., Ahmad, F., & Hassan, I. (2016). Protein aggregation and neurodegenerative diseases: From theory to therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 1105-1120. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.054>
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., Collerton, D., Taylor, J-P., & Burn, D. J. (2014). Parkinsonism and Related Disorders Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(10), 1071–1075. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.004>
- Lemke, M. R. (2004). Depression and Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 251, 24–27. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-1606-6>
- Lill, C. M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Probes*, 30(6), 386–396. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2016.11.001>
- Lo, R. Y. & Tanner, C. M. (2013). Epidemiology In R. Pahwa & K. E. Lyons (Eds.), *Handbook of Parkinson's Disease, Fifth Edition* (pp. 24-39). London, New York: CRC Press.
- Mahieux, F., Fénelon, G., Flahault, A., & Manificier, M. (1998). Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64, 178–183.
- Mazzoni, P., Shabbott, B., & Corte, J. C. (2012). Motor Control Abnormalities in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2, 1–17.
- McKeith, I., & Cummings, J. (2005). Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *The Lancet Neurology*, 4, 735–742.
- McKeith, I. G. (2002). Dementia with Lewy bodies. *British Journal of Psychiatry*, 180, 144–147. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.144>

- Mckeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Mckeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., ... & Brien, J. T. O. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*, 65 <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1>
- Mckeith, I., Mintzer, J., Aarsland, D., Burn, D., Chiu, H., Cohen-mansfield, J., ... & Reid, W. (2004). Dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology*, 3(0), 19–28.
- Mckeith, I., & Oðbrien, J. (1999). Dementia with Lewy bodies. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33, 800-808.
- Mckinlay, A., & Grace, R. C. (2011). Characteristic of Cognitive Decline in Parkinson's Disease: A 1-Year Follow-Up. *Applied Neuropsychology*, 18, 269–277. <https://doi.org/10.1080/09084282.2011.595453>
- Mckinlay, A., Kaller, C. P., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., Anderson, T. J., Fink, J., & Roger, D. (2008). Planning in Parkinson's disease: A matter of problem structure?, *Neuropsychologia*, 46, 384–389. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.018>
- Meco, G., Pratesi, L., & Bonifati, V. (1991). Cardiovascular reflexes and autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 238(4), 195-199.
- Mendelsohn, G. A., Dakof, G. A., & Skaf, M. (1995). Personality Change In Parkinson's Disease Patients: Chronic Disease and Aging. *Journal of Personality*, 63(2), 233-257.
- Menza, M., Dobkin, R. D., Marin, H., & Bienfait, K. (2010). Sleep Disturbances in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 25, 1–8. <https://doi.org/10.1002/mds.22788>.Sleep
- Merims, D., & Giladi, N. (2008). Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 14, 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.09.007>
- Miller, K. M., Okun, M. S., Fernandez, H. F., Jacobson, C. E., Rodriguez, R. L., & Bowers, D. (2007). Depression Symptoms in Movement Disorders: Comparing Parkinson's Disease, Dystonia, and Essential Tremor. *Movement Disorders*, 22(5), 666–672. <https://doi.org/10.1002/mds.21376>
- Montse, A., Pere, V., & Carme, J. (2010). Visuospatial Deficits in Parkinson's Disease Assessed by Judgment of Line Orientation Test: Error Analyses and Practice Effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(5), 592-598. <https://doi.org/10.1076/jcen.23.5.592.1248>
- Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'Brien, J. T., Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 63(11), 2091–2096. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000145764.70698.4E>
- Mosimann, U. P., & Mckeith, I. G. (2003). Dementia with Lewy bodies – diagnosis and treatment. *Swiss Medical Weekly*, 133, 131–143.
- Naimark, D., Jackson, E., Rockwell, E., & Jeste, V. D. (1996). Psychotic Symptoms in Parkinson's Disease Patients with Dementia. *Journal of American Geriatrics Society*, 44, 296–299.
- Nilsson, F. M. (2012). Parkinson's disease and affective disorder: The temporal relationship. *Open Journal of Psychiatry*, 2, 96-109.
- Nilsson, F. M., Kessing, L. V., & Bolwig, T. G. (2001). Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: A register study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104(8), 380–386.

- Nilsson, F. M., Kessing, L. V., Sørensen, T. M., Andersen, P. K., & Bolving, T. G. (2002). Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *106*, 202–211.
- Noe, E., Marder, K., Bell, K. L., Jacobs, D. M., Manly, J. J., & Stern, Y. (2004). Comparison of Dementia With Lewy Bodies to Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease With Dementia. *Movement Disorders*, *19*(1), 60–67. <https://doi.org/10.1002/mds.10633>
- Norman, S., Troster, A. I., Fields, J. A., & Brooks, R. (2002). Effects of Depression and Parkinson's Disease on Cognitive Functioning. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*(1), 31–36.
- Oerlemans, W. G. H., & de Weerd, A. W. (2002). The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease A self-reported, community-based survey. *Sleep Medicine*, *3*, 147–149.
- Ondo, W. G. (2015). Restless Leg Syndrome and Periodic Limb Movements in Parkinson's Disease. In A. Videnovic, B. Hogl (Eds.), *Disorders of Sleep and Circadian Rhythms in Parkinson's Disease* (pp. 159-171). Vídeň: Springer.
- Onofrij, M., Thomas, A., D'Andreamatteo, G., Iacono, D., Luciano, A. L., Di Rollo, A., Di Mascio, R., Ballone, E., & Di Iorio, A. (2002). Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. *Neurological Sciences*, *23*, 91–94.
- Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., Lange, K. W., & Robbins, T. W. (1992). Fronto-striatal Cognitive Deficits at Different Stages of Parkinson's Disease. *Brain*, *115*, 1727–1751.
- Pagonabarraga, J., Llebaria, G., Carcía-Sánchez, C, Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Kulisevsky, J. (2007). A prospective study of delusional misidentification syndromes in Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*, *23*(3), 443-448.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2013). Prognosis of Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, *70*(5), 580–586. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2110>
- Pedersen, K. F., Larsen, P. J., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *88*, 1-8.
- Picillo, M., Kano, O., & Barone, P. (2014). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, *82*, 1384. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000234>
- Pillon, B., Deweer, B, Agid, Y, & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, *50*(4), 374-379.
- Pluck, G. C., & Brown, R. G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *73*, 636–643.
- Poewe, W. (2003). Psychosis in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *18*(2001), 80–87. <https://doi.org/10.1002/mds.10566>
- Poewe, W, Gerstenbrand, F., Ransmayr, G., & Plörer, S. (1983). Premorbid personality of Parkinson patients. *Journal of Neural Transmission*, *19*, 215-224.
- Poletti, M., & Bonuccelli, U. (2012). Personality traits in patients with Parkinson's disease: assessment and clinical implications. *Journal of Neurology*, *259*, 1029–1038. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6302-8>

- Poletti, M., Frosini, D., Pagni, C., Lucetti, C., Del Dotto, P., Ceravolo, R., & Bonuccelli, U. (2011). Alexithymia Is Associated with Depression in de novo Parkinson's Disease. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *80*, 251–253. <https://doi.org/10.1159/000322029>
- Poletti, M., de Rosa, A., & Bonuccelli, U. (2012). Journal of the Neurological Sciences Affective symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *317*(1–2), 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.02.022>
- Politis, M., Wu, K., Molloy, S., Bain, P. G., Chaudhuri, K. R., & Piccini, P. (2010). Parkinson's Disease Symptoms: The Patient's Perspective. *Movement Disorders*, *25*(11), 1646–1651. <https://doi.org/10.1002/mds.23135>
- Pontone, G. M., Williams, J. R., Anderson, K. E., Chase, G., Goldstein, S. A., Grill, S., ... & Marsh, L. (2009). Prevalence of Anxiety Disorders and Anxiety Subtypes in Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *24*(9), 1333–1338. <https://doi.org/10.1002/mds.22611>
- Postuma, R. B., Bertrand, J.-A., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Rios Romenets, S., ... & Gagnog, J.-F. (2012). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Risk of Dementia in Parkinson's Disease: A Prospective Study. *Movement Disorders*, *27*(6), 720–726. <https://doi.org/10.1002/mds.24939>
- Preiss, M. & Kučerová, H. (2006). *Neuropsychologie v neurologii*. Praha: Grada.
- Radi, E., Formichi, P., Battisti, C., & Federico, A. (2014). Apoptosis and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Journal of Alzheimer's Disease*, *42*, 125–152. <https://doi.org/10.3233/JAD-132738>
- Ragonese, P., Salemi, G., Morgante, L., Aridon, P., Epifanio, A., Buffa, D., Scoppa, F., & Savettieri, G. (2003). A Case-Control Study on Cigarette, Alcohol, and Coffee Consumption Preceding Parkinson's Disease. *Neuroepidemiology*, *22*, 297–304. <https://doi.org/10.1159/000071193>
- Reijnders, J. S. A. M., Ehrt, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. G. (2008). A Systematic Review of Prevalence Studies of Depression in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *23*(2), 183–189. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>
- Rektorová, I. (2004). Parkinsonova nemoc: Diagnostika a klinický obraz heterogenního onemocnění. *Česká Geriatrická Revue*, *3*, 24–33.
- Rektorová, I. (2007). Psychiatrické symptomy Parkinsonovy nemoci: Diagnostika a léčba. *Neurologie pro praxi*, *8*(5), 291–294.
- Rektorová, I. (2009). Současné možnosti diagnostiky a terapie Parkinsonovy nemoci. *Neurologia Pre Prax*, *10*, 5–36.
- Rektorová, I. (2010). Demence s Lewyho tělísky a demence u Parkinsonovy nemoci. Nejedná se o stejnou diagnózu! *Neurologie pro praxi*, *11*(5), 351–352.
- Reynolds, A., Laurie, C., Mosley, R. L., & Gendelman, H. E. (2007). Oxidative Stress and the Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders. *International Review of Neurobiology*, *82*, 297–325. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(07\)82016-2](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(07)82016-2)
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., ... & Segalen-Bordeaux, V. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: Features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, *8*(12), 1128–1139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5)

- Rodriguez Fernandez, R., & Muñiz Casado, J. A. (2011). Neuropsychological Deficits in Initial Parkinson's Disease. In A. Quyyum Rana (Ed.), *Symptoms of Parkinson's Disease* (pp 69-82). Rijeka: InTech.
- Roos, R. A. C. (2010). Huntington's disease: A clinical review. *Journal of Rare Diseases*, 5(40), 2–9.
- Roth, J. (2010). Demence s Lewyho tělísky a demence u Parkinsonovy nemoci. Jedná se o stejnou diagnózu! *Neurologie pro praxi*, 11(5), 352-354.
- Rusina, R., Matěj, R. et al. (2014). Praha: Mladá fronta.
- Salmon, D. P., Galasko, D., Lawrence, H. A., Masliah, E., Butters, N., Thal, Leon, J., & Katzman, R. (1996). Neuropsychological Deficits Associated with Diffuse Lewy Body Disease. *Brian and Cognition*, 31, 148–165.
- Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *The Lancet*, 363, 1783-1793.
- Scaravilli, T., Gasparoli, E., Rinaldi, F., & Polesello, G. (2003). Health-Related Quality of Life and Sleep Disorders in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 24, 209–210. <https://doi.org/10.1007/s10072-003-0134-y>
- Shiba, M., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E., ... & Rocca, W. A. (2000). Anxiety Disorders and Depressive Disorders Preceding Parkinson's Disease: A Case-Control Study. *Movement Disorders*, 15(4), 669–677.
- Shulman, L. M., Taback, R. L., Bean, J., & Weiner, W. J. (2001). Comorbidity of the Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 16(3), 507–510.
- Schapira, A. H., & Jenner, P. (2011). Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 26(6), 1049–1055. <https://doi.org/10.1002/mds.23732>
- Schrag, A. (2006). Quality of life and depression in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 248, 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.030>
- Siddiqui, M. F., Rast, S., Lynn, M. J., Auchus, A. P., & Pfeiffer, R. F. (2002). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a comprehensive symptom survey. *Parkinsonism and Related Disorders*, 8(4), 277-284.
- Simard, M., van Reekum, R., & Cohen, T. (2000). A Review of the Cognitive and Behavioral Symptoms in Dementia With Lewy Bodies. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(4), 425–450.
- Slaughter, J. R., Slaughter, K. A., Nichols, D., Holmes, S. E., & Martens, M. P. (2001). Prevalence, Clinical Manifestation, Etiology, and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *Journal of Neuropsychiatry and Cinical Neurosciences*, 13(2), 187–196.
- Stefanova, E., Potrebic, A., & Ziropadja, L. (2006). Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 248, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.031>
- Sveinbjorndottir, S. (2016). The Clinical Symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 1–7. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2014). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78/III(1), 57–63.

- Takahashi, S., Mizukami, K., Yasuno, F., & Asada, T. (2009). Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatrics*, *9*, 56–61. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2009.00292.x>
- Tandberg, E., Larsen, J. P., & Karlsen, K. (1999). Excessive Daytime Sleepiness and Sleep Benefit in Parkinson's Disease: A Community-Based Study. *Movement Disorders*, *14*(6), 922–927.
- Tanner, C. M., Goldman, S. M., Aston, D. A., Ottman, R., Ellenberg, J., Mayeux, R., & Langston, J. W. (2002). Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurology*, *58*(4), 581–588.
- Tutar, Y., Özgür, A., & Tutar, L. (2013). Role of Protein Aggregation in Neurodegenerative Diseases. In U. Kishore (Ed.), *Mental and Behavioural Disorders and Diseases of the Nervous System* (pp. 55–76).
- Ulmanová, O., & Růžička, E. (2007). Parkinsonova nemoc – Základy terapie a diferenciální diagnostiky. *Psychiatrie pro Praxi*, *2*, 60–62.
- Voon, V., Reynolds, B., Brezing, C., Fernandez, H., Potenza, M. N., Dolan, R. J., & Hallett, M. (2010). Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology*, *207*, 645–659. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1697-y>
- Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). Non-Alzheimer's dementia: Lewy body dementias. *The Lancet Neurology*, *386* 1683–1697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00462-6)
- Wancata, J., Musalek, M., Alexandrowicz, R., & Krautgartner, M. (2003). Number of dementia sufferers in Europe between the years 2000 and 2050. *European Psychiatry*, *18*, 306–313. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.03.003>
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2004). Effect of Psychiatric and Other Nonmotor Symptoms on Disability in Parkinson's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, *52*, 784–788.
- World Health Organization (2002). Active aging: A policy Framework. Retrieved from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67215/1/who_nmh_nph_02.8.pdf
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, *130*, 1787–1798. <https://doi.org/10.1093/brain/awm111>
- Wolters, E. C., Francot, C., Bergmans, P., Winogrodzka, A., Booij, J., Berendse, H. W., & Stoof, J. C. (2000). Preclinical (premotor) Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *247*(2), 103–109.
- Wooten, G. F. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(4), 637–639. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.020982>
- Xu, Y., Yang, J., & Shang, H. (2016). Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia. *Translational Neurodegeneration*, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40035-016-0058-0>
- Yamane, Y., Sakai, K., & Maeda, K. (2011). Dementia with Lewy Bodies is associated with higher scores on the Geriatric Depression Scale than is Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, *11*, 157–165. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2011.00368.x>

- Zamišková, G., Ressler, P., Dlouhá, J., & Šigutová, D. (2010). Poruchy řeči u Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro Praxi*, 11(2), 112–116.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Rocco, M., Mattis, P. J., Gordon, J. M. F., ... & Eidelberg, D. (2007). Relationship Between Self-reported Apathy and Executive Dysfunction in Nondemented Patients With Parkinson Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 20(3), 184–192.
- Zigmond, M. J., & Burke, R. E. (2002). Pathophysiology of Parkinson's Disease. In L. Davis, Kenneth, D. Charney, T. Coyle, Joseph, & C. Nemeroff (Eds.), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress* (pp. 1781–1793). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.