

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



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

MUDr. Veronika Majerová

2012

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: *Neurovědy*

Předseda oborové rady: *Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.*

Školící pracoviště: *Neurologická klinika 1. LF UK a VFN*

Školitel: *Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.*

Konzultant: *MUDr. Tomáš Kalinčík, Ph.D.*

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH

ABSTRAKT	3
ABSTRACT	4
OBECNÝ ÚVOD	5
STUDIE A.....	6
POSTIŽENÍ PROSTOROVÉ NAVIGACE U PACIENTŮ S HUNTINGTONOVOU NEMOCÍ	6
STUDIE B.....	8
VALIDITA MONTREALSKÉHO KOGNITIVNÍHO TESTU V DETEKCI KOGNITIVNÍ DYSFUNKCE U PACIENTŮ S HUNTINGTONOVOU NEMOCÍ	8
STUDIE C.....	10
PORUCHY SPÁNKU U PACIENTŮ S NELÉČENOU PARKINSONOVOU NEMOCÍ	10
ZÁVĚR	12
POUŽITÁ LITERATURA	13
SEZNAM PUBLIKACÍ	15
PUBLIKACE IN EXTENSO, KTERÉ JSOU PODKLADEM DISERTACE.....	15
PUBLIKACE <i>IN EXTENSO</i> SE VZTAHEM K TEMATU DISERTACE	15
PUBLIKACE <i>IN EXTENSO</i> BEZ VZTAHU K TEMATU DISERTACE.....	15

ABSTRAKT

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

OBECNÝ ÚVOD

Bazální ganglia (BG) jsou systémem jader zanořených v hloubi mozkových hemisfér. K základním strukturám BG patří především putamen, nucleus caudatus, globus pallidus a substantia nigra¹.

Na BG bylo dlouhou dobu nahlíženo především jako na struktury spojené s primárně motorickými funkcemi. Nejvýznamnější struktura BG, která se výraznou měrou podílí na motorických funkcích, je dorsální část striata a struktury na ni napojené. Především tato oblast striata hraje významnou roli při plánování, iniciaci a řízení pohybů, udržení svalového napětí či koordinaci reflexní pohybové aktivity s volnými pohyby. Na úrovni BG se také vytvářejí složité vzorce specializovaných činností jako jsou profesionální dovednosti².

Dnes je však známo, že BG se podílejí také na řadě non-motorických funkcí: motivaci, afektivních a kognitivních funkcích, chování, zřejmě se účastní i na formování vrozených osobnostních rysů³⁻⁵. Mimo výše uvedené jsou v posledních letech zkoumány vlivy BG na další non-motorické funkce jako jsou mechanismy závislosti, spánek, regulace vegetativního systému, příjem potravy atd⁶⁻⁹. Na regulaci těchto non-motorických funkcí se významně účastní ventrální část striata a struktury na ni napojené.

V mé disertační práci jsem se soustředila na studium některých non-motorických projevů u dvou modelových onemocnění BG – Huntingtonovy nemoci a Parkinsonovy nemoci.

STUDIE A

Postižení prostorové navigace u pacientů s Huntingtonovou nemocí

Úvod:

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění způsobené mutací genu na krátkém raménku 4. chromozomu, kde dochází k patologickému zmnožení počtu CAG tripletů¹⁰. HN je typické neuropsychiatrické onemocnění manifestující se jednak hybným postižením (charakteristické jsou především choreatické dyskineze a porucha volných pohybů), kognitivním deficitem progredujícím do obrazu těžké demence a různorodými neuropsychiatrickými projevy (změny chování, poruchy osobnosti, afektivní poruchy, vzácněji psychotické fenomény aj.)¹¹⁻¹³. HN je neléčitelné onemocnění, symptomaticky je však možné alespoň přechodně pomoci u mnoha příznaků. Potvrzení klinické diagnózy je prováděno genetickým testováním.

Poruchy prostorové navigace byly u HN studovány v omezené míře¹⁴⁻¹⁷. Prostorová navigace je složitý systém kognitivních procesů, které slouží k dosažení cíle a plánování tras. Zahrnuje dva navigační systémy, alocentrický (využívající orientační, většinou visuální, body okolního prostředí) a egocentrický (závislý na vlastní poloze v prostoru)¹⁸. Alocentrická navigace souvisí s funkcí hipokampu^{19, 20}, zatímco egocentrická je spojovaná v některých studiích s funkcí striata²¹⁻²⁴. Striatum je strukturou dominantně postiženou od časných stadií HN.

Cíle práce:

Cílem studie bylo zjistit, zda je postižení prostorové navigace přítomno již v počátečních stádiích onemocnění a zda by postižení egocentrické navigace mohlo sloužit jako časný ukazatel kognitivního postižení u HN.

Hypotézy:

1. Vzhledem k dominantnímu postižení striata v časně fázi HN je egocentrická navigace u pacientů v časném stadiu onemocnění postižena významněji než navigace alocentrická.
2. Postižení egocentrické navigace je časným ukazatelem kognitivního postižení u HN.

Metodika:

U devatenácti pacientů v časném a středně pokročilém stadiu HN byla vyšetřena prostorová navigace pomocí tzv. Blue Velvet Arény²⁵, což je metodika určená k testování lidské navigace v reálném prostoru umožňující selektivní vyšetření její alocentrické a egocentrické složky. Pomocí psychologických testů byla vyšetřena

kognice se zaměřením především na exekutivní funkce. Výsledky byly srovnány s devatenácti zdravými kontrolami, vázanými věkem, pohlavím a vzděláním.

Výsledky:

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

Diskuse:

Výsledky naznačují, že degenerace striata u HN neovlivňuje selektivně egocentrickou navigaci. Je možné, že striatum nemusí být klíčové pro prostorovou navigaci, případně že se podílí na obou navigačních systémech, ale jeho funkční rezerva převyšuje úroveň degenerace v počátečních fázích HN. Dalším vysvětlením by mohla být kompenzace striatální funkce hipokampem.

Závěr:

Naše hypotézy se nepotvrdily - postižení prostorové navigace není časným ukazatelem HN a v průběhu onemocnění se paralelně a bez významného rozdílu rozvíjí postižení jak v egocentrické tak v alocentrické navigaci.

Domníváme se, že striatální okruhy, které degenerují již v počátcích tohoto onemocnění, nejsou přímo asociovány s prostorovou navigací.

STUDIE B

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

Úvod:

Klinická charakteristika HN byla popsána v předchozí studii (studii A). V průběhu HN dochází k poruše kognitivních funkcí progredující do těžké demence. Zpočátku se jedná o izolované kognitivní deficity, a to především poruchy učení, pozornosti a dysexekuci. Postupně se zpomaluje psychomotorické tempo a objevují se poruchy paměti. S progresí nemoci dochází k závažnému a globálnímu úbytku kognitivních funkcí – k demenci¹³.

Pro časný záchyt kognitivní deteriorace a pro monitoraci její progrese se používá řada neuropsychologických testů. Testové baterie však mnohdy bývají extenzivní, administrace trvá dlouhou dobu a testování může být zkresleno únavou pacienta. Proto je velmi významné najít dostatečně senzitivní krátký „bed side“ instrument. V rutinní praxi je běžně používán Mini-Mental State Examination (MMSE)²⁶, vyvinutý především pro detekci kognitivních změn u Alzheimerovy nemoci. Pro tzv. subkortikální demenci je však nevhodný, zejména vzhledem k absenci subtestů pro exekutivní funkce, které jsou dominantně postiženy od časných stadií HN²⁷. Montrealský kognitivní test (MoCA)²⁸ je relativně nově vyvinutý, méně používaný test kognitivních funkcí s obdobnou délkou administrace jako MMSE, který je strukturován z hlediska subkortikální demence mnohem lépe. Je však uváděn do klinické praxe teprve v posledních letech a jeho význam u HN nebyl doposud systematicky zkoumán.

Cíle studie:

Cílem studie bylo zhodnotit souběžnou a diskriminační validitu MoCA testu jako screeningového nástroje pro posouzení kognitivního deficitu u pacientů s HN, ve srovnání s baterií neuropsychologických testů používaných ve výzkumech zabývajících se kognicí u HN.

Hypotézy:

MoCA test dostatečně spolehlivě detekuje přítomnost kognitivního deficitu u pacientů s HN. Výsledky v MoCA testu významně korelují s výsledky baterie neuropsychologických testů používaných v klinické praxi.

Metodika:

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

Výsledky:

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

Diskuse:

Ve srovnání s krátkou kognitivní baterií MoCA test vykazoval robustní psychometrické charakteristiky: dobrou souběžnou validitu, vysokou senzitivitu a specifitu pro detekci kognitivního deficitu u pacientů s HN i skupiny kontrol a přijatelnou vnitřní konzistenci. Optimální screeningový i diagnostický cut off skóre byl určen na hodnotě < 26 bodů pro celkový skóre v MoCA testu, což je v souladu s výsledky původní normativní studie²⁸.

Závěr:

Naše hypotézy se potvrdily. MoCA test vykazuje vysokou senzitivitu při zachování dostatečně vysoké specifity pro diagnostiku kognitivního deficitu u pacientů s HN. Výsledky MoCA testu významně korelovaly s výsledky baterie neuropsychologických testů. Z výsledků studie vyplývá, že MoCA test je vhodným screeningovým nástrojem k hodnocení kognitivní dysfunkce u pacientů s HN.

STUDIE C

Poruchy spánku u pacientů s neléčenou Parkinsonovou nemocí

Úvod:

Parkinsonova nemoc (PN) je pomalu a plynule progresivní onemocnění vznikající na podkladě rozvíjejících se chorobných změn v bazálních gangliích²⁹. PN je jedno z nejčastějších neurologických onemocnění středního a vyššího věku - v celé populaci se vyskytuje asi 1 případ na 1 000 obyvatel, avšak ve věkové skupině nad 65 let věku až 1 na 100 obyvatel³⁰. V České Republice tedy PN trpí asi 10 000 pacientů.

PN se projevuje řadou motorických a non-motorických symptomů. Mezi motorické příznaky se řadí tzv. kardinální tetráda (bradykineze, rigidita, klidový třes a poruchy stoje a chůze), v pozdějších stadiích onemocnění dyskineze a fluktuace hybnosti². Mezi příznaky non-motorické pak patří vegetativní dysfunkce, poruchy spánku, psychické symptomy, senzitivní a senzorické projevy³¹⁻³⁶. Tyto příznaky většinou neodpovídají dobře na dopaminergní terapii, přitom je mimořádně důležité si jich všimnout a snažit se o jejich terapeutické ovlivnění, neboť právě tyto příznaky mohou pacientovi zhoršovat kvalitu života nebo jej i invalidizovat.

Je známo, že poruchy spánku se v průběhu PN vyskytují často, nakolik však jsou vyjádřeny již v časných stadiích onemocnění zůstává nejasné. V této studii jsme hodnotili poruchy spánku u pacientů s nově stanovenou diagnózou PN, tedy ještě před zahájením podávání dopaminergní medikace.

Cíle studie:

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

Hypotézy:

Poruchy spánku se vyskytují již v časných stadiích neléčené PN.

Metodika:

20 dosud neléčených pacientů s PN bylo vyšetřeno pomocí Epworthské škály spavosti (ESS), Pittsburghského indexu kvality spánku (PSQI) a Škály spavosti u Parkinsonovy nemoci (PDSS). U 15 pacientů a 15 zdravých kontrol byla provedena celonoční video-polysomnografie a test mnohočetné latence usnutí (MSLT).

Výsledky:

Při porovnání skupiny pacientů a kontrol bylo PSQI vyšší ($p < 0.05$) a PDSS nižší ($p < 0.001$). Video-polysomnografie prokázala u pacientů nižší efektivitu spánku ($p < 0.01$), delší trvání bdělosti ($p < 0.05$) a vyšší procento paradoxního (rapid eye movement; REM) spánku bez atonie (RWA) v porovnání s kontrolami (průměr 28% vs. 2.9%, $p < 0.001$), zatímco klinicky manifestní porucha chování v REM spánku (RBD) byla zaznamenána pouze u jednoho pacienta. Výskyt RWA koreloval s hybným skórem ($\rho = 0.65$, $p < 0.05$).

Diskuse:

Signifikantní rozdíl celkových PSQI a PDSS skóre svědčí pro zjevnou poruchu spánku u PN v porovnání s kontrolami. Vzhledem k tomu, že žádný z běžných parametrů makrostruktury spánku nekoreloval s intenzitou spavosti hodnocenou ESS či MSLT, může jít o důsledek centrální hypersomie dané základním onemocněním. Signifikantně vyšší procento RWA u pacientů s PN, avšak bez klinické manifestace RBD, je v rozporu s představou, že RBD typicky předchází manifestaci parkinsonismu a představuje časný projev PN³⁷. Vyšší výskyt RWA korelující s hybným skórem však podporují předpoklad, že RWA odráží neurodegeneraci u časné PN.

Závěr:

Naše práce potvrdila hypotézu, předpokládající výskyt poruch spánku již v časných stádiích neléčené PN. Dále jsme u našich pacientů prokázali častou přítomnost RWA, zatímco RBD byla zachycena ojediněle. Vyšší výskyt RWA a jeho korelace s hybným skórem svědčí pro to, že RWA zřejmě odráží neurodegenerativní proces v časně fázi PN.

ZÁVĚR

V disertační práci jsem se zabývala non-motorickými projevy dvou modelových onemocnění BG. Práce byly konkrétně zaměřeny na kognitivní aspekty HN a poruchy spánku u PN.

Za hlavní zjištění považuji výsledky dosažené v první studii (tedy ve studii A, týkající se postižení prostorové navigace u pacientů s HN).

Tato práce má prioritu: jedná se o první práci vyšetřující prostorovou navigaci v reálném prostoru. Hlavní výsledky této studie ukazují, že prostorová navigace neslouží jako časný ukazatel kognitivního deficitu u HN a v progresi kognitivního postižení se u pacientů s HN neobjevuje disproporčně výraznější postižení egocentrické navigace oproti alocentrické.

POUŽITÁ LITERATURA

1. Chesselet MF, Delfs JM. Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends Neurosci* 1996;19:417-22.
2. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of movement disorders. 2nd ed: Saunders, Elsevier Inc.; 2011.
3. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 2000;42:183-200.
4. Ring HA, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:12-21.
5. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev* 1986;4:167-226.
6. Schultz W. Updating dopamine reward signals. *Curr Opin Neurobiol* 2012.
7. Sano H, Yokoi M. Striatal medium spiny neurons terminate in a distinct region in the lateral hypothalamic area and do not directly innervate orexin/hypocretin- or melanin-concentrating hormone-containing neurons. *J Neurosci* 2007;27:6948-55.
8. Lazarus M, Huang ZL, Lu J, Urade Y, Chen JF. How do the basal ganglia regulate sleep-wake behavior? *Trends Neurosci*;35:723-32.
9. Pazo JH, Belforte JE. Basal ganglia and functions of the autonomic nervous system. *Cell Mol Neurobiol* 2002;22:645-54.
10. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 1993;72:971-83.
11. Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* 2000;41:24-30.
12. Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, et al. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology* 2003;61:1702-6.
13. Peavy GM, Jacobson MW, Goldstein JL, et al. Cognitive and functional decline in Huntington's disease: dementia criteria revisited. *Mov Disord* 2010;25:1163-9.
14. Lawrence AD, Watkins LH, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW. Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 2000;123 (Pt 7):1349-64.
15. Brouwers P, Cox C, Martin A, Chase T, Fedio P. Differential perceptual-spatial impairment in Huntington's and Alzheimer's dementias. *Arch Neurol* 1984;41:1073-6.
16. Bylsma FW, Brandt J, Strauss ME. Personal and extrapersonal orientation in Huntington's disease patients and those at risk. *Cortex* 1992;28:113-22.
17. Brandt J, Shpritz B, Munro CA, Marsh L, Rosenblatt A. Differential impairment of spatial location memory in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1516-9.
18. Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O'Keefe J. Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 1998;280:921-4.
19. Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 2002;35:625-41.

20. O'Keefe J, Burgess N, Donnett JG, Jeffery KJ, Maguire EA. Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1998;353:1333-40.
21. Potegal M. The caudate nucleus egocentric localization system. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1972;32:479-94.
22. Wiener SI. Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. *J Neurosci* 1993;13:3802-17.
23. Devan BD, Goad EH, Petri HL. Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze. *Neurobiol Learn Mem* 1996;66:305-23.
24. Cook D, Kesner RP. Caudate nucleus and memory for egocentric localization. *Behav Neural Biol* 1988;49:332-43.
25. Kalova E, Vlcek K, Jarolimova E, Bures J. Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behav Brain Res* 2005;159:175-86.
26. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
27. Wind AW, Schellevis FG, Van Staveren G, Scholten RP, Jonker C, Van Eijk JT. Limitations of the Mini-Mental State Examination in diagnosing dementia in general practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:101-8.
28. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9.
29. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl* 2006;9:15.
30. Marras C, Tanner CM, eds. *Epidemiology of Parkinson's disease*. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 2004.
31. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:2175-86.
32. Appenzeller O, Goss JE. Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. *Arch Neurol* 1971;24:50-7.
33. Adler CH, Thorpy MJ. Sleep issues in Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:S12-20.
34. De Cock VC, Vidailhet M, Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:254-66.
35. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:895-9.
36. Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology* 2002;58:341-6.
37. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-300.

SEZNAM PUBLIKACÍ

(souhrnný IF 19,577)

Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

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

Publikace in extenso se vztahem k tématu disertace

4. Dušek P, Bušková J, Růžička E, **Majerová V**, Srp A, Jech R, Roth J, Šonka K. Effects of ropinirole prolonged-release on sleep disturbances and daytime sleepiness in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2010 Jul;33(4):186-90. **(IF 2,349)**
5. Rusz J, Cmejla R, Růžičková H, Klempíř J, **Majerová V**, Picmausová J, Roth J, Růžička E. Evaluation of speech impairment in early stages of Parkinson's disease: a prospective study with the role of pharmacotherapy. *J Neural Transm.* 2012 Jul 8. [Epub ahead of print] **(IF 2,73)**
6. Rusz J, Cmejla R, Růžičková H, Klempíř J, **Majerová V**, Picmausová J, Roth J, Růžička E. Acoustic assessment of voice and speech disorders in Parkinson's disease through quick vocal test. *Mov Disord.* 2011 Aug 15;26(10):1951-2. **(IF 4,48)**
7. Abouaf L, Panouillères M, Thobois S, **Majerova V**, Vighetto A, Péliesson D, Tilikete C. Saccadic system plasticity mechanisms in Parkinson disease patients. *J Fr Ophthalmol.* 2012 Apr;35(4):242-50. **(IF 0,454)**

Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

8. Volná J, Kemlink D, Kalousová M, Vávrová J, **Majerová V**, Mestek O, Svarcová J, Sonka K, Zima T. Biochemical oxidative stress-related markers in patients with obstructive sleep apnea. *Med Sci Monit.* 2011 Sep;17(9):CR491-7. **(IF 1,699)**
9. **Majerová V**, Mušová Z, Zumrová A, Růžička E, Roth J. Spinocerebelární ataxie typ 7 (SCA 7) – klinická problematika a kazuistika. *Ces Slov Neur Neuchir.* [přijato k tisku] **(IF 0,279)**
10. **Majerova V**, Roth J, Waishaupt J, Bezdíček O, Miler M, Ruzicka E, Mitasova A, Bednarik J, Jura R, Balabanova P, Rusina R. Limbic Encephalitis - Two Case Reports. *Ces Slov Neur Neuchir* 2011 74; 3:335-338. **(IF 0,393)**