

Masarykova univerzita

Lékařská fakulta

**AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM U PACIENTŮ
S PARKINSONOVOU CHOROBU V PRŮBĚHU
REHABILITACE**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce:

Mgr. et Mgr. Petr Pospíšil

Autorka:

Bc. Jana Urbanová

Obor: fyzioterapie

Brno, duben 2009

Jméno a příjmení autora: Jana Urbanová

Název diplomové práce: Autonomní nervový systém u pacientů s Parkinsonovou chorobou v průběhu rehabilitace

Pracoviště: Katedra fyzioterapie a rehabilitace

Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity v Brně

Vedoucí diplomové práce: Mgr. et Mgr. Petr Pospíšil

Rok obhajoby diplomové práce: 2009

Souhrn: Diplomová práce se zabývá autonomními dysfunkcemi u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) v průběhu rehabilitace, přičemž se zaměřuje na hodnocení baroreflexní senzitivity (BRS). K vyšetření BRS byla použita sekvenční analýza při řízeném dýchání dle metronomu s frekvencí 0,33 Hz. Do experimentálního souboru bylo zařazeno 20 pacientů s jednoznačně diagnostikovanou PN. Na základě vyšetření BRS byli rozděleni do dvou souborů dle počtu vzestupných a sestupných sekvencí krevního tlaku. Ve výsledcích se projevilo významné snížení funkce baroreflexu u skupiny s vyšším Hoehn & Yahr skóre.

Klíčová slova: Parkinsonova choroba, autonomní nervový systém, Hoehn & Yahr skóre, baroreflexní senzitivita

Souhlasím, aby práce byla půjčována ke studijním účelům a byla citována dle platných norem.

Author's name and surname: Jana Urbanová

Title of diploma thesis: Autonomic nervous system in Parkinson's disease patients during medical rehabilitation

Department: Department of Physiotherapy and Rehabilitation
Faculty of Medicine, Masaryk University in Brno

Diploma thesis supervisor: Petr Pospíšil, MSc, MEd

Year of diploma thesis defense : 2009

Summary: The diploma thesis deals with autonomic dysfunction in Parkinson's disease patients during medical rehabilitation and focuses on baroreflex sensitivity (BRS) investigation. The sequential analysis with controlled breathing rate according to the metronome 0,33 Hz was chosen to assess BRS. Twenty patients with verified diagnosis of Parkinson's Disease were recruited into this study. On the basis of BRS evaluation we divided the set into two groups according to the number of down- or up- events of blood pressure. The results revealed significant depression of baroreflex function in the group of patients with higher Hoehn & Yahr Scale Score.

Key words: Parkinson's disease, autonomic nervous system, baroreflex sensitivity, Hoehn & Yahr Scale Score

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením
Mgr. et Mgr. Petra Pospíšila a uvedla v seznamu literatury všechny použité
literární a odborné zdroje.

V Brně dne.....

.....

(vlastnoruční podpis)

Poděkování:

Děkuji vedoucímu diplomové práce Mgr. Petru Pospíšilovi za cenné připomínky a rady a za vstřícný přístup po celou dobu zpracovávání tématu. Dále děkuji vedení a pracovníkům Kliniky funkční diagnostiky a rehabilitace Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, zejména Prof.MUDr. Jarmile Siegelové, DrSc., za pomoc při vzniku této diplomové práce, jakožto i všem pacientům za ochotu spolupracovat.

1 ÚVOD	- 10 -
1.1 PARKINSONOVA NEMOC	- 10 -
1.2 AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM	- 12 -
1.2.1 <i>Sympatikus</i>	- 14 -
1.2.2 <i>Parasympatikus</i>	- 14 -
1.2.3 <i>Katecholaminy</i>	- 15 -
1.2.4 <i>Cholinergní receptory a přenos vzruchu</i>	- 16 -
1.2.5 <i>Adrenergní receptory a přenos vzruchu</i>	- 17 -
1.2.6 <i>Neurotrofické faktory autonomního nervového systému</i>	- 17 -
1.2.7 <i>Centrální funkce</i>	- 20 -
1.3 AUTONOMNÍ DYSFUNKCE	- 21 -
1.3.1 <i>Kardiovaskulární dysfunkce</i>	- 22 -
1.3.2 <i>Gastrointestinální dysfunkce</i>	- 24 -
1.3.3 <i>Dysfunkce močového měchýře</i>	- 25 -
1.3.4 <i>Termoregulační dysfunkce a pocení</i>	- 25 -
1.3.5 <i>Ostatní autonomní dysfunkce</i>	- 26 -
1.4 ŘÍZENÍ KARDIOVASKULÁRNÍCH FUNKCÍ AUTONOMNÍM NERVOVÝM SYSTÉMEM	- 27 -
1.4.1 <i>Regulace srdeční frekvence a krevního tlaku</i>	- 27 -
1.4.2 <i>Baroreceptory</i>	- 28 -
1.4.3 <i>Baroreceptorový reflex</i>	- 29 -
1.4.4 <i>Interakce nízkotlakých a vysokotlakých receptorů</i>	- 29 -
1.5 BAROREFLEXNÍ SENZITIVITA	- 31 -
1.5.1 <i>Baroreflexní senzitivita u pacientů s Parkinsonovou nemocí</i>	- 33 -
1.6 CÍLE A PRACOVNÍ HYPOTÉZA	- 35 -
1.6.1 <i>Cíle</i>	- 35 -
1.6.2 <i>Pracovní hypotéza</i>	- 35 -
2 VYŠETŘOVANÉ OSOBY A METODIKA VYŠETŘENÍ	- 36 -
2.1 EXPERIMENTÁLNÍ SOUBOR PACIENTŮ S PARKINSONOVOU NEMOCÍ	- 36 -
2.1.1 <i>Základní antropometrická data experimentálního souboru</i>	- 37 -
2.2 DRUHY A METODY VYŠETŘENÍ	- 38 -
2.2.1 <i>Hoehn and Yahr Scale Score</i>	- 38 -
2.2.2 <i>Montgomery and Asberg Depression Rating Scale</i>	- 39 -
2.2.3 <i>Metodika měření baroreflexní senzitivity</i>	- 40 -
2.3 MATEMATICKO – STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ	- 41 -
3 VÝSLEDKY	- 42 -
3.1 PREZENTACE VÝSLEDKŮ	- 42 -
3.2 HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ	- 45 -

4 DISKUZE	- 46 -
4.1 ZHODNOCENÍ DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ	- 46 -
4.2 HODNOCENÍ BAROREFLEXNÍ SENZITIVITY	- 49 -
4.2.1 Vazoaktivní léky.....	- 49 -
4.2.2 Valsalvův manévr	- 51 -
4.2.3 Technika „neck suction“ (neck chamber technique)	- 52 -
4.2.4 Spontánní fluktuace	- 53 -
4.2.5 Trigonometrická regresivní spektrální analýza	- 57 -
4.3 TOPOGRAFIE LÉZÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU	- 58 -
4.3.1 Sympatické dysfunkce	- 59 -
4.3.2 Parasympatická dysfunkce	- 60 -
4.4 TERAPIE AUTONOMNÍCH DYSFUNKCÍ U PARKINSONOVY NEMOCI.....	- 61 -
4.4.1 Ortostatická hypotenze.....	- 61 -
4.4.2 Obstipace.....	- 63 -
4.4.3 Dysfagie.....	- 64 -
4.4.4 Dysfunkce močového měchýře	- 64 -
4.4.5 Terapie ostatních autonomních dysfunkcí.....	- 65 -
4.5 POSOUZENÍ DOSAŽENÝCH CÍLŮ A PLATNOSTI PRACOVNÍ HYPOTÉZY	- 67 -
5 ZÁVĚR	- 68 -
6 SOUHRN	- 69 -
7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	- 71 -
8 PŘÍLOHY	- 79 -

POUŽITÉ SYMBOLY A ZKRATKY:

Ach - acetylcholin

AD - Alzheimerova choroba

ADL - activities of daily living

ANS - autonomní nervový systém

bFGF- basic fibroblast growth factor

BG - bazální ganglia

BDNF - brain-derived neurotrophic factor

BRS - baroreflexní senzitivita

CNS - centrální nervová soustava

CVLM - caudal ventrolateral medulla

EGF - epidermal growth factor

GABA - kyselina gama-aminomáselná

GNDF - glial cell line-derived neurotrophic factor

HF- high frequency (vysokofrekvenční pásmo)

HRV - heart rate variability (variabilita srdeční frekvence)

HT- hypertenze

H&Y - Hoehn and Yahr skóre

IGF-1 - insulin growth factor

IM - infarkt myokardu

KVR - kardiovaskulární reflexy

LF - low frequency (nízkofrekvenční pásmo)

MADRS - Montgomery and Asberg Depression Rating Scale

MSA – multiple system atrophy

NA - noradrenalin

NF- neurotrofický faktor

NFG - nerve growth factor

n. s. - non significant

NS - nervový systém

NTS - nucleus tractus solitarius
OH - ortostatická hypotenze
PANS - parasympatický autonomní nervový systém
PET - pozitronová emisní tomografie
PN - Parkinsonova nemoc
RAC - ¹¹C- racloprid
RVLM - rostral ventrolateral medulla
SA - sinoatriální
SANS - sympatický autonomní nervový systém
SD - směrodatná odchylka
SF - srdeční frekvence
STK - systolický krevní tlak
TK - krevní tlak
TRS - trigonometrická regresivní spektrální analýza
UPDRS - Unified Parkinson's disease rating scale
VLF - very low frequency (velmi nízkofrekvenční pásmo)
VM - Valsalvův manévr

V seznamu zkratek nejsou uvedeny zkratky běžně užívané, popřípadě zkratky s vysvětlením přímo v textu.

1 ÚVOD

Parkinsonova nemoc se řadí mezi významná neurodegenerativní onemocnění z důvodu její vysoké prevalence. Jejími hlavními příznaky jsou klidový třes, rigidita, hypokinéza a posturální poruchy. Hlavní patologickou známkou PN je ztráta dopaminergních nigrostriatálních neuronů.

Poruchy autonomních funkcí u pacientů s Parkinsonovou chorobou jsou známy už od roku 1817, kdy James Parkinson poprvé tuto nemoc popsal. Manifestují se dysfunkcemi gastrointestinálními, urogenitálními, kardiovaskulárními, sudomotorickými a termoregulačními. Dále mohou být přítomny poruchy spánku, respirační dysfunkce a pupilární abnormality (Chaudhuri, 2001; Siddiqui et al., 2002).

Doposud není přesně známo, jakým stupněm se na patologii těchto dysfunkcí podílí centrální a periferní složka ANS. Wakabayashi et al. (1997) popisuje ztrátu neuronů a přítomnost Lewyho tělísek v sympatických gangliích a protilátky proti sympatickým neuronům. Micielli (2003) uvádí, že Lewyho tělíska byla pozorována v hypotalamu, v sympatickém systému (*n. intermediolateralis* hrudní míchy a v sympatických gangliích) a parasympatickém systému (*nn. dorsales, vagales, sacrales*).

Za základní diagnostické ukazatele kardiovaskulárních funkcí u PN jsou považovány variabilita srdeční frekvence, variabilita srdečního tlaku a baroreflexní senzitivita (Závodná, 2007).

1.1 PARKINSONOVA NEMOC

Parkinsonova nemoc je chronické a pomalu se rozvíjející neurodegenerativní onemocnění. Patří mezi extrapyramidová onemocnění a je nejčastější příčinou tzv. Parkinsonského syndromu. Přesná příčina PN dosud není známa. Většina vědců se přiklání k názoru, že jde o kombinaci genetických vlivů a vnějších faktorů. Patologickým podkladem je postupný zánik neuronů v substantia nigra a pallidu, což vede ke snížení množství dopaminu. Ačkoli

většinou nezkracuje délku života pacientů, přináší se sebou řadu omezení, která snižují jeho kvalitu.

Klinický obraz je dán souborem motorických a non-motorických příznaků. V průběhu nemoci se navíc mohou objevit i příznaky, které nejsou považovány za typické pro PN. První příznaky jsou nespecifické a mohou být mylně diagnostikovány. Mohou se manifestovat např. jako syndrom bolestivého ramene či karpálního tunelu. Pacient může popisovat pokles výkonnosti, poruchy spánku, deprese, tichost a monotónnost hlasu, poruchy vyměšování nebo snížení sexuální výkonnosti. Až při snížení dopaminu na 20% se začnou objevovat příznaky charakteristické pro PN (tremor, rigidita, hypokineze, posturální poruchy). Asi po pěti letech pak přijdou i pozdní komplikace jako následek zhoršení odpovědi na léčbu. V poslední fázi onemocnění se rozvíjí i kognitivní dysfunkce (demence, polékové psychotické stavy), těžké poruchy chůze a vegetativní poruchy (Růžička, 2000).

Léčba PN je velmi složitá. Dosud neexistuje léčebný postup, který by vyléčil PN či alespoň zastavil její progresi. Léčba proto spočívá ve zmírnění příznaků onemocnění a ve zvýšení kvality života pacientů. Jako neoptimálnější postup se jeví kombinace farmakoterapie s nefarmakologickými postupy (rehabilitace, psychoterapie, režimová opatření). Velmi důležitý je aktivní postoj pacienta a nezastupitelná je pomoc a podpora rodinných příslušníků (Růžička, 2000).

Většina lékařů se shoduje v tom, že s nasazením farmakoterapie je vhodné počkat do doby, kdy projevy nemoci pacientům brání v činnostech důležitých pro kvalitní život. Stěžejní roli sehrálo zavedení léčby levodopou a agonisty dopaminu. Farmakoterapie zahrnuje víceméně postupy symptomatické a sestává ze substitučních, kompenzačních a adjuvantních medikamentů. Stejně jako pravidelné podávání léků je i pravidelná pohybová léčba součástí celé terapie. Pacienti by měli docházet na individuální nebo skupinová cvičení pod odborným dohledem a cvičit by měli pravidelně i doma. K tomu je vhodné seznámit

rodinné příslušníky s jednotlivými cviky i možnými problémy (Roth al., 2005).

V případech, kdy selhává farmakologická léčba, je dle individuálního stavu pacienta zvažována možnost neurochirurgického řešení. V současné době se provádějí dva postupy, a to stereotaktická léze a hluboká mozková stimulace. Stereotaktická operace se snaží upravit nerovnováhu mezi inhibičními a excitačními mechanismy řízení pohybu. Pacient není v celkové anestezii, ale komunikuje s operátorem. Při hluboké mozkové stimulaci se zavádějí elektrody k elektrické stimulaci jádra či příslušného spoje, čímž je potlačena funkce příslušné oblasti mozku (http://www.wemove.org/par/par_surt.html).

1.2 AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

Autonomní (vegetativní) nervový systém je soubor nervových vláken a jejich spojení s orgány hladké svaloviny, srdce a žláz. Výraz autonomní vyjadřuje relativní nezávislost funkcí na řízení CNS. Pojem vegetativní udává, že činnost tohoto systému je úzce spojena se zajištěním základních biologických funkcí, udržením života a rozmnožováním. Jeho hlavními funkcemi je jak regulace činnosti jednotlivých orgánů, tak integrace (koordinace) jejich činností navzájem (Trojan, 2004).

Funkčním základem je stejně jako u somatického nervstva reflexní oblouk. Se somatickým systémem také těsně spolupracuje, například v řízení dýchání či kardiovaskulárních funkcí. ANS je na rozdíl od somatického systému rozšířen o neurony v gangliích, která jsou umístěna podél páteře nebo ve stěnách orgánů. Dle lokalizace dělíme neurony v gangliích na pregangliové (myelinizované) a postgangliové (nemyelinizované), jenž vedou vzruchy pomaleji. Přenos vzruchu mezi pre- a postgangliovými neurony a mezi postgangliovými neurony a efektory se děje chemicky za pomoci mediátoru. Mezi pregangliovým a postgangliovým neuronem se uvolňuje acetylcholin (Ach), mezi postgangliovým neuronem a efektořem je to buď noradrenalin (NA) nebo Ach. Dle uvolňovaného mediátorů na synapsích dělíme ANS na část

adrenergní a cholinergní. Kromě těchto dvou mediátorů se na pregangliových i postgangliových vláknech uvolňují také neuropeptidy (somatostatin, enkefalin, substance P, vasoaktivní intestinální peptid) či dopamin, které mají modulační vliv (Trojan, 2004). Další skupinou modulující ANS jsou neurotrofické faktory (Mattson a Wan, 2008).

ANS je výrazně ovlivňován oblastmi CNS a neuroendokrinními systémy, které se spolupodílí na stresových odpovědích. Jedná se zejména o neurální okruhy několika různých oblastí mozku (prefrontální kortex, amygdala, hippocampus) a hypothalamo-hypofyzární neuroendokrinní systém (Berretta, 2005).

ANS má centrální a periferní část, přičemž centrální část dnes není zdaleka tak dobře prozkoumána jako část periferní. Podle funkčních i anatomických kritérií dělíme periferní část na sympatikus, parasympatikus a enterický systém, který je tvořen intramurálními nervovými pleteněmi zažívacího traktu. Účinky sympatiku a parasympatiku se zdánlivě jeví jako protichůdné, ve své podstatě se ovšem doplňují. Za fyziologických podmínek jsou oba systémy v relativní rovnováze nebo-li mají normální vegetativní tonus (= tvorba vzruchů a jejich vysílání k efektorům). Vzruchy jsou vysílány neustále a rovnoměrně, rozdíl je pouze v momentové převaze jednoho ze systémů, což určuje zejména stav efektoru. Porucha vegetativního tonu se nazývá dystonie (Trojan, 2004).

Relativní rovnováha mezi sympatikem a parasympatikem je za klidových podmínek ovlivňována množstvím faktorů zevního prostředí a životního stylu, zejména pravidelnou tělesnou aktivitou a nutričními energetickými faktory. Stěžejní roli hraje také stres (Mattson a Wan, 2008). V klidu mírně převažuje parasympatická aktivita. Naopak, obezita a DM jsou spojeny s relativním zvýšením sympatické aktivity (Vinik et al., 2003).

1.2.1 Sympatikus

Sympatikus je uváděn do činnosti především v krizových situacích, připravuje tělo k boji nebo útěku. Dodává do systémů dostatečné množství energie a kyslíku.

Sympatikus má rozsáhlejší a difúznější větvení než parasympatikus. Je zastoupen téměř ve všech tkáních a orgánech. Z anatomického hlediska jej označujeme jako systém thorakolumbální, jelikož jsou jeho pregangliové neurony uloženy v segmentech C8 - L3 postranních sloupců míšních, v ncl. intermediolaterales. Odtud vystupují společně s vlákny předních kořenů míšních a vedou jako *rr.comunicantes albi* do paravertebrálních ganglií, kde buď končí nebo se přepojují na postgangliové neurony. Jejich vlákna běží k cílovým orgánům podél cév jako *plexus anatomici* (Čihák, 1997; Ganong, 2002).

1.2.2 Parasympatikus

Parasympatický systém není tolik rozsáhlý jako sympatický. Jeho vlákna jsou omezena pouze na vnitřní orgány (zažívací, respirační a urogenitální systém, slinné žlázy, oční bulbus). Kůže, svaly, klouby končetin a tělní stěny nemají parasympatické zásobení.

Parasympatikus je nazýván též systém kraniosakrální, jelikož jsou jeho pregangliové neurony uloženy v mozgovém kmeni (*ncl. Edinger-Westphal*, *ncl. salivatorius superior a inferior*, *ncl. dorsalis n. vagi*) a v sakrální míše (*ncl. intermediolateralis*) segmentů S₂ - S₄. Z kraniálních jader jsou viscerální útvary v hlavě inervovány prostřednictvím *n. oculomotorius*, *n. facialis* a *n.glossopharyngeus*. Hrudník a horní část hrudníku inervuje *n. vagus*. Oproti sympatiku leží parasympatická ganglia v blízkosti orgánů nebo v jejich stěně, a proto jsou nazývána intramurální ganglia (Čihák, 1997).

1.2.3 Katecholaminy

Velmi významnými neurotransmitery ANS jsou katecholaminy. Mají společnou syntetickou cestu. Tyrosin je metabolizován na L-DOPU a následně na dopamin. Dopamin může být metabolizován na noradrenalin (norepinephrine) a adrenalin (epinephrin). Na presynaptické membráně jsou rozkládány monoamino-oxidázou a na postsynaptické membráně katechol-o-methyl transferázou (Phillips, 2008).

Klíčovými inhibičními a excitačními neurotransmitery jsou aminokyseliny. Glutamát je přeměněn na GABU a ta v CNS působí jako inhibitor. Glutamát a aspartát se chovají jako excitační přenašeče (Phillips, 2008).

1.2.3.1 L-DOPAergní systémy

L-DOPA je považována za neurotransmitter a neuromodulátor v CNS. Je pravděpodobně uvolňována neurony, které mohou obsahovat L-DOPU jako konečný produkt a/nebo pochází z vezikulů neobsahujících katecholamin. L-DOPA sama je schopná vyvolat presynaptické a postsynaptické odpovědi. Všechny jsou stereoselektivní a většina z nich má kompetitivního antagonistu (L-DOPA metylester). L-DOPA má jako neurotransmitter významnou roli v regulaci TK, je nazývána matkou katecholaminů a působí neuromodulačně na různé nervové systémy (L-glutamát-excitační neurotransmitter, GABA- inhibiční neurotransmitter a Ach). Ve striatu nehraje L-DOPA, jakožto neuromodulátor a matka katecholaminů, pouze roli prekursoru pro dopamin, ale také násobí své „mateřské“ účinky na presynaptické β -adrenoreceptory k facilitaci uvolňování dopaminu a na postsynaptické D₂ receptory. Rovněž inhibuje uvolňování Ach. To všechno se může podílet na vzniku PN (Yoshimi, 1996).

Poslední poznatky předpokládají L-dopaergní monosynaptický přenos od baroreceptorů k oblasti *nucleus tractus solitarii* (NTS). Navíc GABA, jako

inhibiční neuromodulátor baroreflexu na úrovni NTS, pracuje tonicky jako inhibitor, cestou GABA_A receptorů, a tak způsobuje uvolňování L-DOPY a kardiodepresorické odpovědi na L-DOPU. Zdá se, že GABA způsobuje hypertenzi a tachykardii, přinejmenším částečně - cestou inhibice těchto presynaptických a postsynaptických komponent L-dopa systému NTS. Současně L-dopa uvolňuje endogenní GABu z GABAergních neuronů - pravděpodobně jako vzájemný kompenzační mechanismus pro baroreflex mezi L-DOPA a GABA systémem na úrovni NTS.

Yoshimi (1996) dále předpokládá monosynaptický L-dopaerní přenos z NTS do oblasti *kaudální ventrolaterální prodloužené míchy* (*caudal ventrolateral medulla*- CVLM) a z *n.hypotlamic posterior* (NHP) do oblasti *rostrální ventrolaterální prodloužené míchy* (*rostral ventrolateral medulla* - RVLM). Baroreceptorová informace je potom přenášena L-dopaerně na dráze aortální baroreceptory- NTS - CVLM. V oblasti CVLM mění příchozí excitační impulsy svou aktivitu ve prospěch inhibice sympatiku. Neurony v CVLM jsou neustále inhibičně a tonicky aktivní. Neuronální aktivita v CVLM má tedy za následek snížení vazomotorického tonu. Sympatoinhibiční neurony v CVLM projikují převážně do RVLM, a to nejčastěji prostřednictvím GABA. RVLM obsahuje sympatoexcitační neurony vysílající signály přímo do *n. intermediolateralis* thorakolumbální oblasti míchy. RVLM hraje významnou roli v regulaci TK.

1.2.4 Cholinergní receptory a přenos vzruchu

Cholinergní přenos probíhá na všech pregangliových neuronech, na parasympatických postgangliových neuronech, na sympatických postgangliových vláknech inervujících potní žlázy a krevní cévy v kosterním svalstvu, které vyvolávají dilataci. Hlavním mediátorem je acetylcholin.

Acetylcholin se váže na N-nikotinové a M-muskarinové receptory. Na N-receptorech působí excitačně, ve vysokých dávkách však tlumivě. Tyto

receptory se nacházejí v autonomních gangliích, na nervosvalových ploténkách, v dřeni nadledvin a zčásti v CNS. Oproti tomu M-receptory se vyskytují zejména v srdci, hladkém svalstvu, exokrinních žlázách a v CNS. V srdci vede vazba Ach na M-receptory k hyperpolarizaci, v CNS k depolarizaci.

Cholinergní vzruchová aktivita má vztah k vegetativní složce každodenního života. Podporuje trávení a vstřebávání potravy zvýšením aktivity střevní svaloviny, relaxací pylorického sfinkterů a zvýšením sekreční aktivity. Je také nazýván anabolický nervový systém (Ganong, 2002).

1.2.5 Adrenergní receptory a přenos vzruchu

Hlavním mediátorem adrenergního přenosu je noradrenalin (NA). Působí na většině sympatických postgangliových vláknech (srovnej viz výše), na četných synapsích v CNS, zejména v hypothalamu (Trojan, 2004). Dle citlivosti receptorů vůči adrenalinu a noradrenalinu, je dělíme na dva základní typy- α a β receptory. NA se váže přednostně na α receptory, adrenalin na β receptory. Receptory α jsou všeobecně excitační (výjimkou je nepřímé snížení napětí v trávícím ústrojí), receptory β mají naopak převážně inhibiční funkci (výjimkou je srdce).

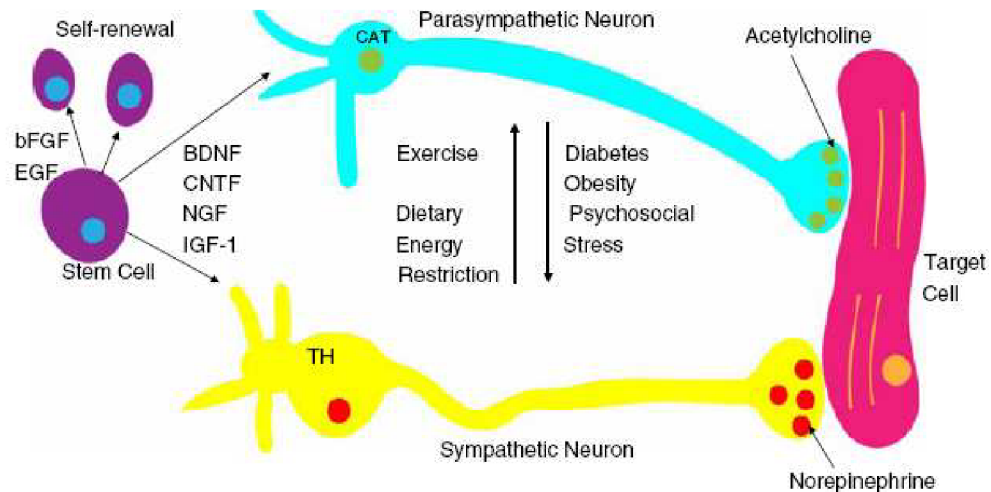
Noradrenergní systém pracuje zejména v krizových situacích jako je stres. Noradrenergní podráždění se projevuje například rozšířením zornice, zvýšením srdeční frekvence a krevního tlaku, což způsobí vazokonstrikci kožních cév. Umožňuje také snížení prahu citlivosti v retikulární formaci a zvýšení hodnot glykémie a volných mastných kyselin, čímž zajistí přísun energie. Kromě aktivace ve stresových situacích hraje také důležitou v regulaci krevního tlaku prostřednictvím zpětné vazby z karotického sinu (Ganong, 2002).

1.2.6 Neurotrofické faktory autonomního nervového systému

Během vývoje hrají neurotrofické faktory (NF) významnou roli v regulaci přežívání neuronů ANS a v utváření synaptických spojů s příslušnými

periferními orgánovými systémy (kardiovaskulární, gastrointestinální, ad). Poslední výzkumy předesílají myšlenku, že neurotrofické faktory mohou také ovlivňovat funkci ANS v dospělosti a částečně zprostředkovávat vlivy zevního prostředí (např. tělesné aktivity nebo metabolické energie) na neurony ANS a jejich cílové buňky (Mattson a Wan, 2008).

Mattson a Wan (2008) uvádějí, že na neuronech ANS jsou přítomny receptory pro rozmanité neurotrofické faktory a že aktivace těchto receptorů může měnit plasticitu ANS. Neurony ANS vznikají z kmenové buňky (stem cell). Kmenové buňky ANS mají schopnost autoproliferace (self-renewal) díky několika růstovým faktorům, mezi něž patří bFGF (basic fibroblast growth factor) a EGF (epidermal growth factor). Diferenciace progenitorových ANS buněk na sympatické nebo parasympatické neurony je stimulována NF (BDNF – brain- derived neurotrophic factor, CTNF glial cell line-derived neurotrophic factor, NGF –nerve growth factor). Funkce parasympatického enzymu (CAT - acetylcholin transferáza) a sympatického enzymu (TH- tyrosin hydroláza) může být rovněž ovlivněna NF, ale i zevními faktory. Tělesná aktivita a snížení dietního energetického příjmu stimuluje parasympatickou aktivitu, zatímco DM a psychosociální stres naopak aktivitu sympatickou (obr. 1). Například bFGF, který je produkován kardiomyocyty, může autokrinně působit na jejich růst. Kardiomyocyty produkují také NFG a IGF-1 (insulin growth factor). NGF stimuluje vývoj presynaptických zakončení a moduluje synaptický přenos mezi sympatickými neurony a kardiomyocyty. Podobně působí i IGF-1. Je možné, že narušení signalizační funkce NF se podílí na patogenezi dysfunkce ANS u některých neurodegenerativních onemocnění jako je PN, Huntingtonova choroba nebo Alzheimerova choroba (AD).



Obrázek 1: Schéma role NF ve vývoji, funkci a plasticitě ANS (podle: Mattson a Wan 2008)

U pacientů s PN byl zaznamenán úbytek BDNF v substantia nigra (Mogi et al., 1999). Maswood et al. (2004) popisuje signifikantní zmírnění dopaminové deplece a zlepšení motorických funkcí u opic s PN při zvýšení hladin BDNF a GDNF v důsledku sníženého dietního energetického příjmu. To, že přísun BDNF a GDNF do mozku chrání dopaminergní neurony a zlepšuje klinický obraz, potvrdil na zvířecích modelech i Hurelbrink a Barker (2001). Potenciální možnosti terapie na podkladě NF s cílem zlepšit funkce ANS u pacientů s PN, AD a Huntingtonovou chorobou jsou ve fázi zkoumání na zvířecích modelech. Momentálně existují přinejmenším tři přístupy, jak podpořit funkci NF ke korekci dysfunkce ANS (Mattson a Wan, 2008). První přístup spočívá v dodávání NF přímo do postižené oblasti NS. Tato metoda byla sledována úspěšnou na zvířecích modelech relevantních s patogenezi neurodegenerativních onemocnění (PN, AD), ale nebyla doposud použita k úpravě dysfunkce ANS (Slevin et al., 2007). Jiný přístup využívá technologie buněčného inženýrství k expresi NF buď přímo do postižených neuronů za pomoci virového vektoru (přenašeče) nebo do buněk, které mohou být následně implantovány do postižené oblasti ANS. Tato metoda byla úspěšně aplikována na zvířecích modelech s akutní nebo chronickou formou choroby. Nejčastěji se k testování používaly NGF a BDNF (Kwon et al., 2007). Posledním způsobem je stimulace tvorby NF neurony ANS nebo jejich cílovými buňkami. Toho může

být dosaženo zvýšenou tělesnou aktivitou, sníženým metabolickým příjmem nebo užíváním specifických léků či produktů z bylin (Mattson a Wan, 2008).

1.2.7 Centrální funkce

Autonomní funkce mají v CNS podobnou hierarchii jako funkce somatické. Jednoduché reflexy jsou integrovány v míše. Složitější reflexy jsou řízeny z prodloužené míchy (regulace dýchání a krevního tlaku), pons Varoli, středního mozku (akomodace čočky). Složité autonomní mechanismy jsou kontrolovány z hypotalamu, často za spolupráce s limbickým systémem a mozkové kůry. Hypothalamus byl nazván Sherringtonem hlavovým gangliem autonomního systému (Ganong, 2002).

V hypotalamu pacientů s PN postmortem byla nalezena snížená hladina dopaminu, noradrenalinu a serotoninu. Rovněž vychytávání ^{18}F -dopa PET (ukazatel monoaminergní dysfunkce *in vivo*) hypothalamem bylo u těchto pacientů značně sníženo. Tato data jsou důkazem narušení funkce hypotalamu u pacientů s PN. Politis (2008) tyto údaje rozšířil svým výzkumem za použití PET (positron emission tomography) při vychytávání ^{11}C -raclopridu (RAC), v němž prokázal úbytek postsynaptických D_2 a D_3 receptorů v hypotalamu pacientů s PN. Tyto postsynaptické změny receptorů mohou být důsledkem ztráty buněk, dysfunkce příslušného regionu nebo případně odpovědí na progresivní redukci dopaminergní sítě v hypothalamu. Pravděpodobnou roli může také hrát dlouhodobá léčba levodopou, ačkoli tato teorie nebyla ve studii Politise (2008) potvrzena. Výsledné hodnoty nekorelovaly signifikantně s věkem pacientů, ani s délkou a závažností nemoci či dávkou levodopy, což nabízí hypotézu, že snížené vychytávání D_2 a D_3 v hypotalamu není závislé na integritě nigrostriatálních funkcí a na dlouhodobé expozici dopaminergní léčbě.

Studie Politise (2008) také ukázala, že pacienti na dopaminergní léčbě, ačkoli měli značně snížené vychytávání RAC hypothalamem, vychytávání RAC v putamen, bylo v normě. Tento rozdílný nález svědčí o vyšší citlivosti

D₂ receptorů v hypothalamu než v putamen vzhledem k progresi PN, pravděpodobně reflektuje přímé postižení hypothalamu Lewyho tělísky.

1.3 AUTONOMNÍ DYSFUNKCE

Dysfunkce ANS u pacientů s PN zaznamenal již James Parkinson v roce 1817. Symptomy dysautonomie se vyskytují u pacientů s PN v rámci samotného neurodegenerativního procesu nebo mohou být navíc vyvolány jako vedlejší efekt farmak interagujících s ANS. Pokud jsou tyto příznaky v popředí a nastupují časně oproti motorickému postižení, je zásadní v diferenciální diagnostice vyloučit multiple systeme atrophy (MSA). Také diabetes mellitus může způsobit výraznou dysfunkci ANS (Ziemssen a Reichmann, 2007). Symptomy dysautonomie jsou variabilní a obvykle nekorelují se závažností onemocnění (Siddiqui, 2002). Postižen bývá gastrointestinální trakt, urogenitální a kardiovaskulární systém, sudomotorický a termoregulační systém. Vyskytují se rovněž pupilární abnormality, poruchy spánku a dechové obtíže. Jejich manifestace závisí na tom, která část ANS je zasažena (Truong, 2008; Siddiqui, 2002). Parasympatické poruchy se projevují: konstipací, suchem v ústech, konstantní srdeční frekvencí, retencí moče a poruchami erekce u mužů, zatímco za příznaky sympatické poruchy je považována ortostatická hypotenze nebo snížené pocení (Ziemssen a Reichmann, 2007).

U PN bývá zasažena jak periferní, tak centrální složka ANS. Byla prokázána přítomnost Lewyho tělísek, někdy spojená se ztrátou neuronů, v preganglionárních strukturách sympatického i parasympatického NS - v intermediolaterálních jádrech míchy, sympatických gangliích, v *n.vagus* a parasympatických sakrálních gangliích. Často se vyskytují i v centrálních strukturách zodpovídajících za autonomní regulaci - *locus coeruleus*, *n. raphei*, *hypothalamus* a v příslušných mesencepahllických a pontinních strukturách. Byla také detekována v dřeni nadledvin a v neurálních pleteních zásobujících srdce, pánev a střevo (Micieli, 2003).

1.3.1 Kardiovaskulární dysfunkce

Ortostatická hypotenze se vyskytuje u 20-50% pacientů s PN a je jedním z nejvíce omezujících příznaků při postižení ANS. Klinicky se projevuje točením hlavy při postavení se ze sedu, únavou, mdlobami, palpitacemi, poruchami zraku a pády. Faktory jako horko, jídlo, alkohol, pohybová aktivita nebo situace spojené se zvýšením nitrohručního tlaku (kašel, defekace) a samozřejmě některé lékové skupiny (např. vazodilatátory) mohou zhoršit pravděpodobně asymptomatickou OH. U pacientů s OH byly zaznamenány abnormální odpovědi TK při Valsalvově manévru a značně snížená BRS. Téměř všichni pacienti s PN a OH mají výrazně redukovanou sympatickou noradrenergní inervaci myokardu levé komory srdeční, což ji odlišuje od pacientů s MSA a OH (Ziemssen a Reichmann, 2007).

Siddiqui (2002) dokládá, že kardiovaskulární reflexy jsou v časných stádiích PN odchylné od norem a že většina dysfunkcí ANS je zpočátku parasympatického charakteru. V pozdějších stádiích nemoci se objevuje sympatické i parasympatické postižení.

1.3.1.1 Vliv lékových skupin na kardiovaskulární funkce

Kardiovaskulární funkce, zejména OH, ale také kardiovaskulární reflexy (KVR) mohou být zhoršeny antiparkinsoniky, a to přednostně levodopou, bromocriptinem a selegilinem. Korchounov et al. (2004) provedl studii zaměřenou na výzkum efektů kombinované farmaceutické léčby na kardiovaskulární dysfunkce u pacientů s PN. Výsledky této studie ukázaly, že u pacientů léčených kombinací levodopy a bromokriptinu, selegilinu, anticholinergik nebo amantadinu se častěji vyskytovaly abnormality KVR, EKG a OH oproti pacientům léčených samotnou levodopou. Nejvýraznější vliv na kardiovaskulární funkční parametry měla kombinace levodopy buď se selegilinem nebo bromokriptinem a naopak nejmenší vliv měla kombinace levodopy s amantidinem nebo ropinirolem. Pozorované změny závisí

na velikosti dávky a jsou částečně reverzibilní při vysazení nástavbového farmaka, a to v časovém horizontu jednoho týdne (Korchounov et al., 2004).

Po vysazení bromokriptinu se v dotyčném souboru pacientů snížila incidence abnormalit EKG, KVR i OH. Bromokriptin jako ergolový agonista dopaminu s α -antagonistickými vlastnostmi potenciálně způsobuje hyposympatikotonický typ OH. Může také vést k relaxaci žil, která rovněž přispívá ke vzniku OH. Bromokriptin dále vyvolává EKG abnormality typu atrioventrikulárních blokád, což může být vysvětleno pre-synaptickou blokádou uvolňování katecholaminů v srdci a perivaskulárních nervových zakončeních (Korchounov et al., 2004).

O ropinirolu jako novém non-ergolovém agonistovi dopaminu existuje zatím poměrně málo informací. Ve studii Korchounova et al. (2004) nezpůsoboval žádné změny EKG či KVR, ale měl patrný vliv na OH. Ke stejnému závěru došel i deMay et al. (1991).

Selegilin může působit dvojitým účinkem: na jedné straně způsobuje změny katecholaminového metabolismu z důvodu inaktivace jednoho ze dvou degradačních enzymů, což vede k hyposympatomimetickému stavu čili ortostatické hypotenzi (Heinonen et al., 1993). Na druhé straně, hlavní metabolity selegilinu - metamfetaminy a amfetaminy mohou mít excitační účinek na převodní srdeční systém (Liu a Varner, 1996). Tento druhý fakt reflektuje vyšší stupeň výskytu excitačních poruch srdečního rytmu u pacientů léčených selegilinem.

Žádné výrazné změny nebyly detekovány u pacientů léčených kombinací levodopy a anticholinergik. Narušení KVR je pravděpodobně dáno anticholinergní supresí parasympatického vlivu na kardiovaskulární systém. Indikátorem obnovy parasympatické aktivity je zlepšení KVR po vysazení tohoto léčiva (Wheeler a Watkins, 1973).

1.3.2 Gastrointestinální dysfunkce

Poruchy enterického nervového systému mohou vyústit v motorické, sekreční, zánětlivé či imunitní dysfunkce. Ztráta enterických neuronů způsobuje abnormální motilitu a potlačení sekretorických funkcí. Nejčastějším příznakem v GIT je konstipace a obtížná defekace. Mezi další symptomy se řadí sialorhea, dysfagie, gastroparéza, nauzea, změny chuti a úbytek na váze (Micieli, 2003).

Dysfagie je často nepoznanou komplikací, která se vyskytuje u většiny pacientů s PN. Ačkoli je často asymptomatická, bývá patrný motorický deficit, rozšiřující se od rtů ke spodnímu esofageálnímu sfinkteru. Jelikož je to původně motorická porucha, reaguje částečně na dopaminergní léčbu (Ziemssen a Reichmann, 2007).

Narušení žaludeční motility se vyskytuje u více než 70% pacientů s PN. Opožděné vyprazdňování žaludku je obvykle spojeno s časným pocitem sytosti, anorexií, pocitem plnosti břicha, nauseou a zvracením. Rovněž farmaka užívaná k léčbě PN mohou navodit gastrointestinální dysfunkci, např. levodopa zpomaluje střevní motilitu.

Dalším velmi častým příznakem je obstipace, která může předcházet samotnému vývoji choroby. Její patofyziologie nebyla uspokojivě definována, ovšem předpokládá se účast centrálních i periferních mechanismů (Ziemssen a Reichmann, 2007).

Abbott et al. (2001) uvádí, že anorektální dysfunkce charakterizovaná nadměrným napínáním a pocitem neúplného vyprázdnění je ještě častější než konstipace. Její příčinou je dyskoordinace abdominopelvicových svalů. Nezbytná je diferenciální diagnóza anorektálních a kolonálních problémů, jelikož například laxativa používaná k léčbě střevní dysmotility mohou někdy zhoršit příznaky anorektální dysfunkce tím, že urychlí přívod stolice do rekta, ovšem neřeší základní defekt ve svalové dyskoordinaci (Ziemssen a Reichmann, 2007).

1.3.3 Dysfunkce močového měchýře

Patologické procesy u PN postihují oblasti v CNS, zodpovídající za kontrolu detrusoru, jako *subst. nigra*, *locus coeruleus*, *hypothalamus* a bazální ganglia. Většina pacientů s PN má problémy typu detrusorové hyperreaktivity, způsobené ztrátou inhibice z BG a ze *subst. nigra*. Nejčastějšími symptomy jsou obtížné vyprazdňování, nokturie, urgentní inkontinence, enuréza a retence moči (Micieli, 2003). Iritační symptomy typu urgentní inkontinence byly zaznamenány u 57-83% pacientů s PN a naopak obstrukční symptomy u 17-27% pacientů. Zatímco iritační příznaky dobře reagují na anticholinergní léky, u poruch obstrukčního typu je nezbytná katetrizace (Ziemssen a Reichmann, 2007).

1.3.4 Termoregulační dysfunkce a pocení

Hypothalamus hraje významnou roli v udržování tělesné teploty. Na této funkci se dále podílí mozková kůra, thalamus, mozkový kmen a spinální mícha.

Funkce periferních potních žláz je regulována SANS (Micieli, 2003). Pacienti s PN si často stěžují na zvýšené pocení na tváři, krku, ramenou, zádech a seboreu na tváři a hlavě (Mano, 1994). Nadměrná exkrece mazu je přičítána hyperaktivitě PANS. U mužů hrají pravděpodobnou roli i androgeny (Micieli, 2003).

Poslední studie ukazují na velmi pravděpodobnou roli centrálního dopaminergního systému v regulaci vazomotorického tonu (Chaudhuri, 2001).

Výrazné pocení může být asociováno rovněž s čichovými, chuťovými nebo vizuálními podněty (Chaudhuri, 2001).

Hypohydróza nebo hyperhydrióza byla zaznamenána u 64% pacientů s PN vzhledem ke 12,5% dobrovolníků z kontrolní skupiny (Swin et al., 2003). Tyto poruchy jsou většinou lokalizované a asymetrické, korelují s dalšími symptomy dysautonomie, ovšem ne s celkovým stadiem PN. Problémy s pocením se objevují většinou v off-fázi a nebo v on-fázi s dyskinézami (Truong, 2008).

1.3.5 Ostatní autonomní dysfunkce

Mezi další dysfunkce postihující ANS u PN patří sexuální dysfunkce, poruchy regulace vizu, poruchy spánku a dýchání (Micieli et al., 2003).

Sexuální dysfunkce se u pacientů s PN vykytují poměrně často. Muži si stěžují na neschopnost udržet erekci a ženy mají problém s dosažením orgasmu. Mezi sexuální dysfunkcí a délkou a závažností PN existuje zřetelná souvislost (Micieli, 2003). Na patofyziologii erektilní dysfunkce se účastní množství faktorů - endokrinní a psychologické faktory, medikace, alkohol, neuropatické a vaskulární mechanismy. Může se také manifestovat na podkladě dopaminergních změn v CNS (Basson, 1996).

Velikost a reaktivita zornic je kontrolována jak sympatickou, tak parasympatickou částí ANS. Signál ke zúžení zornic je přenášen parasympatickými vlákny *n.oculomotorius*, zatímco informace o dilataci pupil zprostředkovává sympatikus. Micieli (1991) zaznamenal u pacientů s PN abnormálně zpomalenou reakci zornic na světlo a bolest. Aplikace farmak ozřejmila fakt, že pupilární dysfunkce vzniká při postižení parasympatického jádra Edingerova-Westphalova ve středním mozku, odkud vychází *n.oculomotorius*, přičemž periferní část ANS zůstává intaktní (Micieli, 2003).

Poruchy spánku a s nimi spojené respirační dysrytmie jsou typické pro pacienty s PN. Spánek, dýchání a ANS jsou úzce propojeny. V *ncl. tractus solitarius* se nacházejí hypnogenické neurony a neurony kontrolující dýchání. U pacientů s PN se vyskytují poruchy spánku typu insomnie, hyposmie, parasomnie. Délka nočního spánku je zkrácena, pacienti obtížně usínají a spánek je rušen častým probouzením. Z poruch dýchání se jedná především o spánkové apnoe, hypopnoe, hypoventilaci, Cheyne-Stokesovo dýchání, dysrytmické dýchání a noční stridor (Micieli, 2003).

1.4 ŘÍZENÍ KARDIOVASKULÁRNÍCH FUNKCÍ AUTONOMNÍM NERVOVÝM SYSTÉMEM

1.4.1 Regulace srdeční frekvence a krevního tlaku

Nervový systém působí na kardiovaskulární funkce dvojitým způsobem - reguluje srdeční frekvenci a kontroluje průsvit cév.

Základní sinusový rytmus vychází ze spontánní aktivity převodního srdečního systému. Srdeční automacie může být dále modulována aktivací sympatického či parasympatického nervového systému. Normální srdeční frekvence (SF) se pohybuje kolem 70 tepů za minutu (Ganong, 2002). Ve fyziologickém stavu SF kolísá: zrychluje se při nádechu a zpomaluje se při výdechu, a to zejména při prohloubeném dýchání. Tato fyziologická sinusová arytmie je primárně dána kolísáním parasympatické signalizace. Během nádechu přiváděné vzruchy z plicních mechanoreceptorů (prostřednictvím X. hlavového nervu) do kardioinhibičního centra v prodloužené míše tlumí tonický vliv vagu, čímž se jeho vliv oslabí a SF vzroste (Ganong, 2002).

Oběhové funkce jsou pod kontrolou prodloužené míchy, hypothalamu a mozkové kůry. V prodloužené míše se nachází vazomotorické centrum, které zodpovídá za regulaci TK. To ovlivňuje srdce jak cestou vagového dráždění (z dorzálního motorického jádra - *n. tractus solitarius* a *n. ambiguus*), tak i sympatického dráždění (z rostrálního ventrolaterálního retikulárního jádra přes sympatické pregangliové neurony *n. intermediolateralis* v postranních sloupcích míšních). Excitačním přenašečem je pravděpodobně glutamát.

Aferentní signály přicházejí z arteriálních a venózních baroreceptorů, z karotických a aortálních chemoreceptorů, ale i z jiných oblastí CNS. Dráhy vedoucí z mozkové kůry (hlavně z limbického systému) zodpovídají za tachykardii vyvolanou emocemi, sexuálním vzrušením či hněvem, tyto se přepojují v hypothalamu. Některé stimuly (hypoxie, CO₂) působí

na vazomotorickou oblast přímo. V neposlední řadě přicházejí do vazomotorické oblasti excitační impulsy z drah bolesti a ze svalů.

Průsvit cév je řízen jak místními, tak celkovými regulačními mechanismy. Celkové regulační mechanismy dělíme na rychlé (krátkodobé) a pomalé (dlouhodobé). Za krátkodobé mechanismy jsou považovány nervové reflexní mechanismy, jedná se především o baroreflex (Ganong, 2002).

1.4.2 Baroreceptory

Speciální sensorická zakončení ve stěnách srdce a cév, reagující na změny napětí, se nazývají baroreceptory. Receptory umístěné ve stěně karotického sinu, aortálního oblouku a v levé srdeční komoře monitorují arteriální cirkulaci (vysokotlaké receptory). Receptory ve stěnách pravé a levé síně a v plicním oběhu zaznamenávají tlakové změny v tzv. nízkotlaké části cirkulace (Ganong, 2002; Opavský, 2002).

Aferentní vlákna z karotického sinu nesou sensorickou informaci do mozkového kmene prostřednictvím glossopharyngeálního nervu, zatímco aortální baroreceptory vysílají signály do *ncl. tractus solitarii* v prodloužené míše prostřednictvím *n. vagus*.

V medulárních centrech dochází k interakci aferentních signálů z různých reflexogenních oblastí v srdci, plicích a cévách a následně modulují baroreflexní odpověď. Výslednou eferentní odpověď modifikují nejen informace z kardiálních mechanoreceptorů, chemoreceptorů, kardiopulmonárních receptorů, ale i dýchání, tělesná aktivita, posturální změny, vzrušení či humorální látky (La Rovere, 1998).

Tlak je snímán baroreceptory jako mechanická deformace nebo rozpětí cévní stěny, přičemž dochází ke změně elektrického vedení v samotných receptorech (La Rovere, 1998). Vysokotlaké baroreceptory reagují především na změnu tlaku, nízkotlaké baroreceptory naopak na objemové změny (Simon, 1977). Vztah mezi deformací cévní stěny a změnou krevního tlaku ovšem není lineární (La Rovere, 1998). Oba typy baroreceptorů (i oba typy baroreflexů)

spolu úzce spolupracují a krátkodobě regulují změny krevního tlaku, a to jak na dynamické bázi (např. při změně polohy těla), tak i kontinuálně ve steady-state (Fráňa, 2007).

1.4.3 Baroreceptorový reflex

Baroreceptorový reflex je pravděpodobně jedním z nejvýznamnějších kardiovaskulárních kontrolních mechanismů regulující srdeční frekvenci a sympatický vliv na krevní cévy při každém úderu srdce (Tank et al., 2000). Zvýšení arteriálního tlaku zvýší aktivitu vysokotlakých baroreceptorů, což způsobí deaktivaci sympatiku, aktivaci parasympatiku a následně snížení srdeční frekvence, periferní rezistence a srdeční kontraktility. Tímto mechanismem se vyrovná změna krevního tlaku. Naopak snížení arteriálního tlaku vede k sympatické aktivaci a snížení vlivu parasympatiku, čímž se krevní tlak zpětně zvýší (Kirchheim, 1976).

Nízkotlaké baroreceptory se aktivují při snížení centrálního objemu krve (snížením preload). To je dáno buď redukcí návratu krve do srdce (zůstatek krve v dolních končetinách po postavení, krevní ztráty atd.) nebo redukcí extracelulárního objemu v důsledku sníženého příjmu či zvýšeného výdeje tekutin nebo nedostatkem příjmu, eventuálně zvýšeným výdejem soli. Nízkotlaké baroreceptory vyvolávají na rozdíl od vysokotlakých excitaci SANS. V důsledku jejich aktivace dochází ke zvýšení systémového TK a ke stimulaci reabsorpce sodíku a vody v ledvinách. Tento vzestup krevního tlaku je spojený se vzestupem krevního objemu, který vede ke zvýšení návratu krve do srdce. Naopak retence soli nebo zvětšení extracelulárního objemu tlumí aktivitu nízkotlakých baroreceptorů, a tím i aktivitu SANS (Romoff et al., 1979).

1.4.4 Interakce nízkotlakých a vysokotlakých receptorů

Sympatikus a parasympatikus spolu úzce spolupracují, v určitých situacích však dochází k dominantnímu působení jednoho ze systémů.

Bezpochybně ale oba baroreflexní systémy rozsáhle vzájemně interagují (Thames a Schmid, 1981).

Jelikož jsou reflexní sympatické odpovědi pomalejší než vagální, jsou změny srdečního rytmu vyrovnávány výhradně parasympatikem, a to zejména u jedinců se srdeční frekvencí pod 75 úderů za minutu. U vyšších srdečních frekvencí je reflexní odpověď částečně přenášena sympatikem, bradykardie ovšem nastupuje později.

Podíl vagálních a sympatických mechanismů na kontrole SA uzlu závisí na jejich tonu za různých podmínek. Za normálního stavu převažuje tonus parasympatiku, např. při cvičení se ale vagální aktivita snižuje a kontrola srdeční frekvence je zprostředkována hlavně sympatickým systémem (La Rovere, 1998).

Vysokotlaké baroreceptory fyziologicky upravují změny krevního tlaku především v rozmezí systolického tlaku mezi 110 mm Hg a 160 mm Hg. Při opakovaných vzestupech krevního tlaku však dochází k tzv. resettingu baroreflexu (při stejném zvýšení systémového TK odpovídá baroreflex menším útlumem aktivity sympatiku). Zda resetting vyvolává mechanická změna receptorů (snížením jejich citlivosti, např. z důvodu narušení cévní stěny) či down-regulace náležitých center v mozkovém kmeni jako důsledek nadměrné stimulace, zatím není jasné. Zřejmě se jedná o kombinaci obou faktorů (Matsukawa et al., 1991).

Nově nastavený baroreflex je i nadále schopen upravovat náhlé změny systémového tlaku, není ale sto vrátit TK do normálu. Pokud zvýšený TK nepůsobí příliš dlouho (a nevyvolá tak mechanické změny na periférii), je možné ressetting baroreflexu alespoň částečně přiblížit zpět k původním hodnotám (Goldstein, 1983).

Pravděpodobná vnitřní frekvence vysokotlakých baroreceptorů má hodnotu asi 0,1 Hz, což znamená, že baroreceptory ovlivňují regulaci TK zhruba každých 10s. Tento rytmus zřejmě není náhodný, jelikož odpovídá době, kdy se

po zástavě oběhu dostavuje ztráta vědomí. Barorecepční okruh (viz příloha I.) tak jako první varuje náležitá centra v mozku při vzniku hemodynamicky závažné arytmie. Pokud funkce baroreceptorů není porušena, je arytmie včas detekována a mozková centra mohou včas zasáhnout proti ní. Pacienti se sníženou baroreflexní senzitivitou (dysfunkcí baroreceptorového okruhu) jsou tak vystaveni vyššímu riziku náhlé srdeční smrti v důsledku maligní dysrytmie (La Rovere, 1998; Siegelová, 2001).

1.5 BAROREFLEXNÍ SENZITIVITA

Baroreflexní senzitivita (BRS) je ukazatelem aktivity ANS. Charakterizuje funkci baroreceptorů při udržování TK a SF. Je definována jako vztah mezi jakkoli navozenou změnou systolického krevního tlaku a následnou reflexní změnou srdeční frekvence (přesněji řečeno délky srdečního cyklu) (RR/STK, ms/mm Hg). Prodloužení R-R intervalu v ms při zvýšení STK o 1 mm Hg je ukazatelem BRS (La Rovere, 1998).

V praxi se používá k vyhodnocování potencionálního vlivu na přežití u pacientů po infarktu myokardu, k detekci autonomní dysfunkce u diabetických pacientů i u pacientů s esenciální hypertenzí (Tank et al., 2000).

U zdravých mužů průměrného věku 38 let se hodnota BRS pohybuje kolem $14,3 \pm 6,5$ ms/mmHg (Kim et al., 1997).

BRS se obecně snižuje, když se autonomní rovnováha posune k sympatiku a naopak se zvyšuje, když převládá parasympatikus.

BRS má svůj cirkadiánní rytmus, zvyšuje se během spánku. Naopak fyzická aktivita nebo duševní činnost způsobují snížení BRS (Sherrer et al., 1990 in La Rovere, 1998).

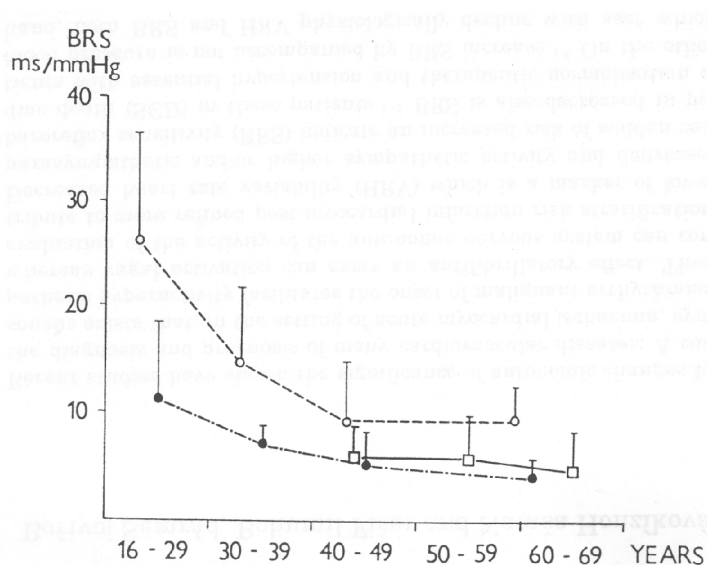
Se zvyšujícím se věkem se také signifikantně snižuje baroreflexní regulace srdečního rytmu, což bylo poprvé popsáno Gribbinem et al. (1971) a později potvrzeno Semrádem et al. (1998) u pacientů po infarktu myokardu (obr. 3). V roce 2000 dále uskutečnil Tank et al. (2000) detailní studii s cílem

získání referenčních hodnot BRS vzhledem k věku (tab.1). Tento faktor má zásadní význam při posuzování prognostické hodnoty BRS.

Tab.1: Vztah mezi věkem a BRS

Věk	BRS
<20 let	28 ± 13 ms/mmHg
20 -29 let	20 ± 11 ms/mm Hg
30 – 39 let	15 ± 8 ms/mm Hg
40 – 49 let	9 ± 4 ms/mm Hg
50 – 59 let	8 ± 5 ms/mm Hg
60 – 69 let	8 ± 3 ms/mm Hg

Výsledky jsou uvedeny jako průměr ± SD. BRS byla měřena vleže na zádech sekvenční metodou (podle: Tank et al., 2000)



Obr. 2: Vztah mezi BRS a věkem. Normotenzní pacienti se středním TK pod 100mm/Hg (kroužky), hypertenzní pacienti se středním TK nad 100 mm/Hg (tečky), pacienti po infarktu myokardu (čtverce). Data jsou udávána jako průměr±SD (podle: Semrád et al., 1998)

Příčinou snižování BRS s věkem je pravděpodobně formace aterosklerotických plátů na stěně aorty a karotickém sinu a snižování pružnosti. Hypertenze (HT) zřejmě nemá vliv na snížení BRS, spíše naopak je nízká BRS rizikovým faktorem pro vývoj HT (Sleight et al., 1991). U hypertoniků byla BRS snížena na $3,0 \pm 0,9$ ms/mm Hg a podobné hodnoty byly pozorovány

i u pacientů se srdečními onemocněními nejrůznějších etiologií. Snížená BRS se tak stává nezávislým predikátorem náhlé srdeční smrti a život ohrožujících arytmií u pacientů s kardiovaskulárními chorobami (La Rovere, 1998). Vztah mezi nízkou BRS a zvýšeným TK u hypertoniků může souviset se zvýšením TK při psychologickém stresu (Al- Kubati et al., 1997).

1.5.1 Baroreflexní senzitivita u pacientů s Parkinsonovou nemocí

Snížená BRS a s ní spojená zvýšená kardiovaskulární úmrtnost byla doložena i u pacientů s PN (Benett et al., 1996; Ben-Shlomo et al., 1995).

U pacientů s PN bylo objeveno poškození významných center regulace TK a baroreflexu. Nicméně, samotná příčina narušení autonomní nerovnováhy není známá. Snížená BRS může znamenat deficit cholinergního systému v periferním autonomním nervstvu, stejně jako i v CNS (Medina, 1997). Je rovněž možné, že autonomní nerovnováha je spojena s ischemií srdečních svalů. Patologická BRS, která signalizovala autonomní nerovnováhu v akutní fázi infarktu myokardu byla shledána citlivým ukazatelem ventrikulárních arytmií a náhlé smrti (La Rovere, 1998). Významnost abnormální BRS u neurologických onemocnění zatím zůstává nejasná. Můžeme ovšem předpokládat souvislost mezi autonomní nerovnováhou a vysokou mortalitou mezi pacienty s PN. Bennet et al. (1996) a Ben-Shlomo et al. (1995) doložili ve svých studiích, že úmrtnost u pacientů s PN vzrůstá díky ischemickým postižením srdce. Tato úmrtnost u pacientů s PN je téměř dvojnásobná než u kontrolní skupiny stejného věku a pohlaví.

Kardiální noradrenergí denervace (Braune, 2001; Takatsu, 2000) a oslabení baroreflexních kardio-vagálních funkcí (Bonucelli, 2003; Oka, 2006) bylo sledováno u *de novo* pacientů s PN, ovšem zda tyto abnormality mohou předcházet PN není doposud objasněno. Braak (2003, 2006) se domnívá, že celý patogenetický proces začíná narušením zranitelných periferních autonomních nervů. Pokračuje alfa-synukleinopatií jader v prodloužené míše a Varolově mostě a dále alfa-synukleinopatií v substantia nigra ve středním mozku a končí

poškozením mozkové kůry a jejich jader. Goldstein (2007) tuto hypotézu dokládá ve své studii na případu pacienta, u kterého byla 4 roky před projevem motorických příznaků PN zaznamenána nízká BRS a rovněž snížená levá komorová myokardiální 6-[¹⁸F] fluorodopaminová radioaktivita, čímž potvrzuje koncept periferně-centrálního postupu patogeneze. Také Orimo et al. (2005) pozoroval zánik noradrenergických zakončení v myokardu před zánikem buněčných těl v sympatických gangliích u pacientů s PN. Výsledky Goldsteinovy studie tedy vedou k závěrům, že kardiální sympatická denervace a snížená BRS mohou být považovány za biomarkery časně autonomní dysfunkce u pacientů s PN.

Oka (2006) dochází ve své studii k podobnému závěru, a totiž, že léze u PN se vyvíjejí nejdříve v dorzálních motorických jádrech X. a IX. hlavového nervu (současně i v *n. olfactorius anterior*). S progresí nemoci dochází postupně i k lézi pontinních tegmentálních struktur (*subcoeruleus* komplex, *locus coeruleus* má pravděpodobně významnou roli v centrální regulaci kardiovaskulárních funkcí a v regulaci sympatických kardiovaskulárních mechanismů).

1.6 CÍLE A PRACOVNÍ HYPOTÉZA

1.6.1 Cíle

Cílem předkládané práce je vyšetření pacientů s PN, určení stupně jejich postižení pomocí klinického hodnocení H&Y skóre a vyšetření baroreflexní senzitivity jako ukazatele autonomních funkcí.

1.6.2 Pracovní hypotéza

Předpokládáme, že u pacientů s vyšším stupněm klinického postižení dle H&Y skóre bude přítomno výraznější postižení ANS ve smyslu zvýšení aktivity sympatiku, což se projeví snížením BRS.

2 VYŠETŘOVANÉ OSOBY A METODIKA VYŠETŘENÍ

2.1 EXPERIMENTÁLNÍ SOUBOR PACIENTŮ S PARKINSONOVOU NEMOCÍ

Do experimentálního souboru bylo zařazeno 20 pacientů s PN. Jejich diagnóza byla stanovena na I. neurologické klinice ve FN u sv. Anny v Brně dle kritérií United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes, 1992). Všichni pacienti jsou členové neziskové Společnosti Parkinson, se kterou jsme navázali spolupráci. Pacienti docházeli na skupinovou rehabilitaci 2x týdně, a to jednou do tělocvičny a jednou na bazén. Předpokládáme také, že jednotliví pacienti prováděli v domácím prostředí samostatnou rehabilitaci.

Charakteristika souboru je uvedena jako průměr \pm směrodatná odchylka ($n=20$). Průměrný věk pacientů v experimentálním souboru byl $67,5 \pm 8,0$ roků; výška $168,9 \pm 9,3$ cm; váha $76,6 \pm 11,2$ kg; BMI $26,7 \pm 2,5$ a délka onemocnění $7,2 \pm 3,9$ roků; počet žen celkem 8 a mužů 12 (tab. 2).

Tab. 2: Základní antropometrická data experimentálního souboru pacientů s Parkinsonovou nemocí doplněná délkou onemocnění

	\bar{x}	SD
VĚK	67,5 let	8,0
VÝŠKA	168,9 cm	9,3
HMOTNOST	76,6 kg	11,2
BMI	26,7	2,5
DÉLKA ONEM.	7,2 let	3,9

Vysvětlivky: BMI - body mass index

\bar{x} - průměr

SD - směrodatná odchylka

Pacienti s interními, metabolickými a dalšími onemocněními, která by mohla ovlivnit validitu výsledků autonomního testování, byli z experimentálního

souboru vyloučení, stejně jako pacienti užívající antiparkinsonika či jiná farmaka s prokázaným vlivem na BRS. Druhy medikace, které výrazně ovlivňují výsledky vyšetření BRS jsou uvedeny v tab. 3.

Tab. 3: Druhy antiparkinsonské medikace výrazně ovlivňující vyšetření HRV

Skupina medikace	Komerční název přípravku
Anticholinergika – biperidin, procyklidin	Akineton, Kemadrin
MAO-B inhibitory - selegilin	Apo-seleg, Jumex, Cogentin, Niar

K zařazení do studie bylo také nutno splnit následující kritéria – stabilní a neměnná medikace měsíc před vyšetřením, měření BRS ve stavu „on“, kdy se symptomy PN projevují jen minimálně nebo vůbec. Dále dodržení standardního denního harmonogramu včetně medikace, absence nadměrně zvýšené tělesné aktivity den před vyšetřením, alespoň 6-hodinová doba kvalitního spánku noc před vyšetřením a ráno před vyšetřením jenom lehká snídaně bez čaje, kávy nebo alkoholu, a to vzhledem k věku vyšetřovaných minimálně dvě hodiny před vyšetřením.

Všichni pacienti byli poučeni o průběhu a případných rizicích vyšetření a podepsali informovaný souhlas (viz příloha II.), který byl schválen etickou komisí Masarykovy Univerzity.

2.1.1 Základní antropometrická data experimentálního souboru

K popisu charakteristiky souboru byly použity základní antropometrické veličiny - věk, tělesná výška, tělesná hmotnost a BMI.

Věk byl získán anamnesticky. Tělesná výška byla odečtena pomocí kalibrovaného metru a tělesná hmotnost zvážena na kalibrované osobní váze. Body mass index (BMI) je hodnota vypočtená z tělesné hmotnosti a tělesné

výšky, kdy se váha v kg dělí druhou mocninou výšky v metrech. Výpočet byl proveden dle následujícího vzorce:

$$\text{BMI} = [\text{hmotnost (kg)}] / [\text{výška (m}^2\text{)}]$$

BMI je používán k určení stupně výživy u člověka a také se považuje za poměrně dobrý ukazatel rizika srdečních a cévních onemocnění. Normální váhové rozpětí se pohybuje mezi 18 - 25. Hodnoty nižší indikují pravděpodobnou podvýživu, hodnoty nad 25 nadváhu a nad 30 obezitu (Placheta, 1999).

2.2 DRUHY A METODY VYŠETŘENÍ

K ověření správnosti pracovní hypotézy byly použity následující hodnotící škály a metody vyšetření.

2.2.1 Hoehn and Yahr Scale Score

Hoehn and Yahr Scale Score (tab. 4) slouží k základnímu určení stadia nemoci. Je součástí rozsáhlejší klinické stupnice - Unified Parkinson's disease rating scale (viz příloha III.), a to jako subškála V. Byla publikována před objevem levodopy (1967), vystihuje tedy tíži postižení bez vlivu dopaminergní medikace. Je nezbytné rozlišovat v jakém stavu bylo vyšetření provedeno. Výhodou tohoto testu je snadná použitelnost, možnost širokého využití a validita pro vyšší stadia PN, u nichž velikost neurálního defektu koreluje s hodnotící stupnicí. Nevýhodou je naopak nízká citlivost, jelikož test může postihnout jen hrubé rozdíly v pacientově stavu (Růžička et al., 2000).

Modifikovaná testovací stupnice je vyjádřena číslicemi 0 - 5 dle symptomatologie PN (Růžička a Roth, 1998).

Tab. 4: Modifikovaná Hoehn and Yahr Scale Score

Stupeň postižení	Klinická symptomatologie
0	bez příznaků nemoci
1	jednostranné příznaky onemocnění
1,5	jednostranné + axilární postižení
2	oboustranné postižení bez poruchy rovnováhy
2,5	oboustranné postižení s mírnou poruchou rovnováhy, schopen vyrovnat stoj při zkoušce zvrácení trupu
3	mírné až středně těžké oboustranné postižení, posturální instabilita, soběstačný
4	těžká nezpůsobilost, ještě schopen chodit nebo stát bez pomoci
5	odkázán na vozík nebo upoután na lůžko, vstává jen s pomocí

2.2.2 Montgomery and Asberg Depression Rating Scale

Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) je dalším často používaným dotazníkem v neurologii, a to nejen u pacientů s PN. Hodnotí především výskyt, případně tíži deprese. Dotazník obsahuje deset otázek a měl by být vyplňován neurologem. První otázka hodnotí objektivně smutek pacienta. Neurolog si všímá nálady pacienta, posmutnělého výrazu v obličeji, odrazu smutku v řeči, případně v držení těla. Boduje se v rozmezí 0-2-4-6 dle tíže smutku a schopnosti se rozveselit, přičemž 0 bodů znamená žádný smutek a naopak 6 bodů extrémní depresivitu a neschopnost se rozveselit. Druhý dotaz směřuje k detekci vlastního vnímání smutku bez hodnocení výrazu pacienta. Zahrnuje povšechný smutek, sklíčenost, pocity beznaděje a potlačitelnost smutku zevními podněty. Třetí otázka se zaměřuje na pocity vnitřního neklidu, blíže specifikovaného jako nervozita či vnitřní napětí, které může přejít až k panice a úzkosti. Boduje se dle frekvence, intenzity, doby trvání a strategie

jejího zvládnání. Ve čtvrtém bodě se zjišťují poruchy spánku z hlediska hloubky a délky v porovnání se zdravým spánkem. V pátém bodě se srovnává pokles chuti k jídlu a potřeba nutit se do jídla vzhledem ke standardním poměrům každého pacienta. Šestý bod posuzuje schopnost soustředit se na konkrétní věc či proces. Skóruje se dle četnosti výskytu, intenzity a tíže narušení myšlenkového procesu. Sedmým bodem je charakteristika celkové životní energie, vůlí začít a pokračovat v denních činnostech. V osmém bodě se zaměřujeme na emoční reakce pacienta (jak kladné, tak záporné) na okolí, společnost a vlastní životní sny a cíle. V devátém bodě se tážeme na pocity či myšlenky méněcennosti, sebeobviňování, výčitky svědomí ad. Poslední bod potom hodnotí suicidiální myšlenky, či případné pokusy o sebevraždu (příloha V, upravená dle Pospíšila, www.cnsforum.com, 2008).

2.2.3 Metodika měření baroreflexní senzitivity

Vyšetření souboru pacientů bylo provedeno na Klinice funkční diagnostiky a rehabilitace ve Fakultní nemocnici u svaté Anny v Brně. Vlastní vyšetření BRS proběhlo neinvazivním způsobem pomocí systému Task Force Monitor, CNSystem Medizintechnik GmbH.

V naší studii byla použita metoda sekvenční analýzy, jelikož není závislá na délce stimulu a může být tudíž použita k vyšetřování dlouhodobé regulace kardiovaskulárního systému.

Pacient během vyšetření ležel na zádech v horizontální poloze, přičemž na něj bylo nainstalováno snímací zařízení. Tento aparát sestává ze snímacích elektrod, pulzního oxymetru, tonometrické manžety na prstech ruky tonometrické manžety na paži. Dýchání probandů bylo řízeno metronomem, který osciloval ve frekvenci 0,33 Hz. Tato frekvence byla ustanovena na základě výzkumů Peňáze a kol. a odpovídá frekvenci 20 dechů za minutu, což se blíží frekvenci spontánního dýchání u pacientů vyšetřovaného souboru (Fišer a Peňáz, 1978).

Časový úsek celého vyšetření trval pět minut. Během této doby byl za pomoci snímacího zařízení měřen a zaznamenáván systolický a diastolický krevní tlak, srdeční frekvence, saturace krve kyslíkem, EKG, délka RR intervalu a nakonec vypočítána baroreflexní sensitivita pomocí zařízení Task Force Monitor, CNSystem Medizintechnik GmbH.

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin na základě vyšetření BRS dle počtu vzestupných a sestupných sekvencí krevního tlaku. Ukazatelem míry poruchy kardiovaskulární regulace baroreflexem nám byly absolutní hodnoty baroreflexu (ms/mmHg). Pacienti vykazující dostatečné množství vzestupných (up events > 7) a sestupných (down events > 7) sekvencí byly zařazeny do souboru „PN I.“ a naopak v případě nižšího počtu vzestupných (up events < 7) a sestupných (down events < 7) sekvencí do souboru „PN II“, jelikož hodnocení BRS není dostatečné (Pospíšil, 2009).

2.3 MATEMATICKO – STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ

K matematicko-statistickému zhodnocení a srovnání potřebných údajů byly použity hodnoty Hoehn & Yahr skóre. Průměrné hodnoty byly srovnány T-testem pro nezávislé vzorky. Výsledné parametry byly shledány statisticky signifikantní na testovací hladině významnosti 0,1% při $p \leq 0,001$.

Pro znázornění významných charakteristik souborů „PN I.“ a „PN II.“ byl použit sloupcový graf ke zobrazení aritmetického průměru a směrodatné odchylky.

Ke statistickému zpracování dat a tvorbě grafů bylo použito programu „StatSoft, Inc. (2008). STATISTICA Cz [Softwarový systém na analýzu dat], verze 8. www.StatSoft.cz“ a programu Microsoft Office Excel a Word 2007, součást produktu Microsoft Office Professional Edition 2003 pro Windows XP Professional.

3 VÝSLEDKY

3.1 PREZENTACE VÝSLEDKŮ

Výsledná data vyšetřovaného souboru jsou uvedena v následujících tabulkách. Tabulka č.5 shrnuje základní antropometrické charakteristiky obou souborů, a to jako průměr \pm směrodatná odchylka. Soubor PN I. tvořilo celkem 10 probandů, z toho 5 mužů a 5 žen, ve věku $65,0 \pm 7,9$ let, o výšce $165,3 \pm 8,8$ cm, hmotnosti $74,3 \pm 10,9$ kg a BMI $27,1 \pm 2,7$. V souboru PN II. bylo rovněž 10 probandů, z toho 7 mužů a 3 ženy, ve věku $69,9 \pm 8,1$ let, o výšce $172,6 \pm 9,7$ cm, hmotnosti $78,8 \pm 11,5$ kg a BMI $26,3 \pm 2,2$.

Tab. 5: Přehled antropometrických údajů jednotlivých skupin u pacientů s PN, uvedeno jako průměr \pm směrodatná odchylka

	PN I. (n=10)	PN II. (n=10)	
VĚK	$65,0 \pm 7,9$ let	$69,9 \pm 8,1$ let	n. s.
VÝŠKA	$165,3 \pm 8,8$ cm	$172,6 \pm 9,7$ cm	n. s.
HMOTNOST	$74,3 \pm 10,9$ kg	$78,8 \pm 11,5$ kg	n. s.
BMI	$27,1 \pm 2,7$	$26,3 \pm 2,2$	n. s.

Vysvětlivky: n.s. – not significant (nesignifikantní)

V tabulkách 6 a 7 jsou uvedena data jednotlivých souborů ke statistické analýze, a to jak u jednotlivých probandů, tak jako průměr souboru \pm směrodatná odchylka. Vyšetřovány byly následující ukazatele - stupeň klinického postižení dle H&Y skóre, stupeň depresivity dle MADRS, systolický a diastolický krevní tlak, srdeční frekvence a baroreflexní senzitivita. Průměrný stupeň (uveden jako průměr \pm směrodatná odchylka) H&Y skóre u souboru PN I. byl $1,5 \pm 0,4$; stupeň MADRS $4,6 \pm 3,9$; systolický krevní tlak $131 \pm 11,4$ mm Hg; diastolický krevní tlak $82 \pm 9,9$ mm Hg; SF $75 \pm 11,7$ cyklů/min a BRS $5,6 \pm 3,2$ ms / mmHg. U souboru PN II. byly vypočítány následující průměrné hodnoty – stupeň H&Y skóre $2,4 \pm 0,5$; stupeň

MADRS $5,1 \pm 4,7$; systolický krevní tlak $119 \pm 11,5$ mm Hg, diastolický krevní tlak $77 \pm 7,1$; SF $69 \pm 11,3$ cyklů/min a pro vyhodnocení baroreflexní senzitivity nebylo získáno dostatečné množství údajů.

Tab. 6: Základní kardiovaskulární údaje, stupeň klinického postižení PN a stupeň deprese u pacientů v souboru PN I.

Soubor I.	H&Y	MADRS	SBP	DBP	SF	BRS
I.	2,5	1	160	90	67	3,7
II.	1,5	-	133	85	91	3,9
III.	1	10	124	81	74	5,6
IV.	1,5	11	117	73	69	3,5
V.	1,5	3	131	72	57	6,7
VI.	1,5	-	132	98	95	3,5
VII.	2	6	122	81	71	5,7
VIII.	1	1	128	86	70	4,4
IX.	1,5	0	124	66	67	14,5
X.	1	5	138	95	89	4,1
Průměr	1,5	4,6	131,0	82,8	75,1	5,6
SD	0,4	3,9	11,4	9,9	11,7	3,2

Vysvětlivky: SBP – systolický krevní tlak (mm/Hg), DBP – diastolický krevní tlak (mm/Hg), SF – srdeční frekvence (počet cyklů/min), BRS – baroreflexní senzitivita (ms/mmHg)

Tab. 7: Základní kardiovaskulární údaje, stupeň klinického postižení PN a stupeň deprese u pacientů v souboru PN II.

Soubor II.	H&Y	MADRS	SBP	DBP	SF	BRS
I.	2	2	127	85	78	0
II.	2,5	1	114	77	70	3,6
III.	3	8	98	68	64	13,3
IV.	1,5	15	115	72	47	0
V.	2	5	109	73	56	0
VI.	2,5	-	143	92	79	8,5
VII.	2,5	-	117	69	83	0
VIII.	2	2	126	82	82	3,8
IX.	3	8	125	78	68	5,1
X.	2,5	0	118	76	63	15,6
Průměr	2,4	5,1	119,4	77,2	69,2	-
SD	0,5	4,7	11,5	7,1	11,3	-

Vysvětlivky: SBP – systolický krevní tlak (mm/Hg), DBP – diastolický krevní tlak (mm/Hg), SF – srdeční frekvence (počet cyklů/min), BRS – baroreflexní senzitivita (ms/mmHg)

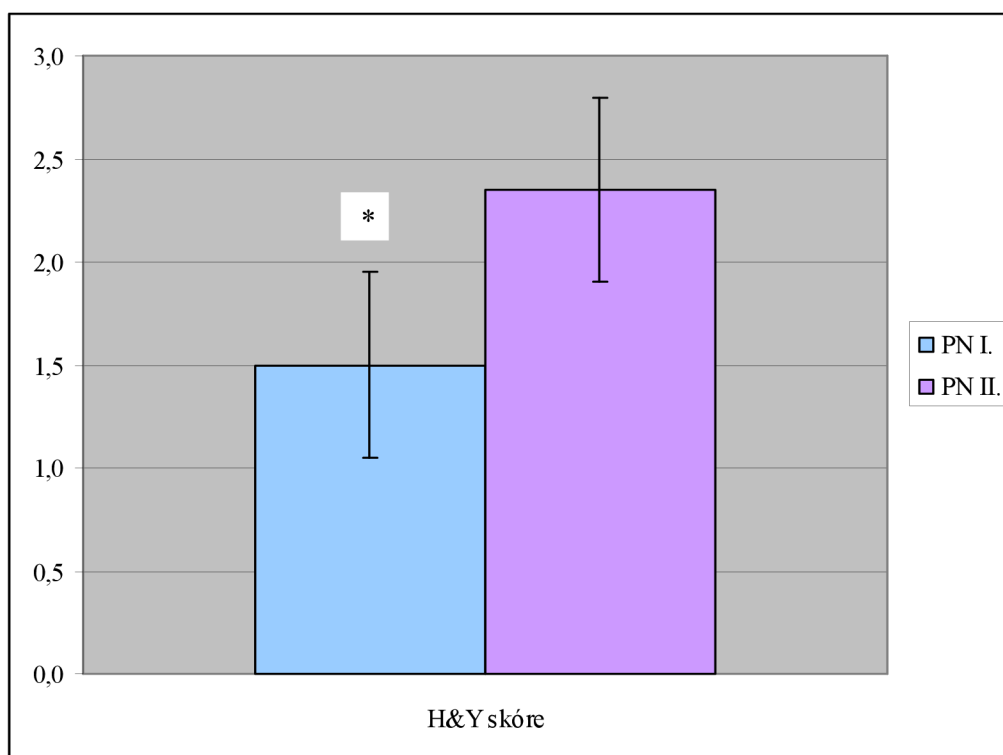
V tabulce 8 je srovnána tíže klinického postižení a BRS mezi jednotlivými skupinami. Délka onemocnění u PN I. byla $6,4 \pm 4,7$ let; u PN II. $7,9 \pm 3,0$ let. Stupeň postižení dle H & Y skóre u PN I. $1,5 \pm 0,4$; u PN II. $2,4 \pm 0,5$. Celková BRS u PN I. $5,6 \pm 3,2$ ms/mm Hg a u PN II. byla nevyšetřitelná.

Tab. 8: Srovnání průměrných hodnot klinického postižení a BRS

	PN I. (n=10)	PN II. (n=10)	
DÉLKA ONEM.	$6,4 \pm 4,7$ roků	$7,9 \pm 3,0$ roků	n.s.
H & Y SKÓRE	$1,5 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,5$	$p^* \leq 0,001$
BRS	$5,6 \pm 3,2$ ms/mmHg	--	--

Vysvětlivky: p^* - hladina významnosti

Grafické znázornění H&Y skóre u jednotlivých souborů je uvedeno níže na obr.3.



Obr. 3: Sloupcový graf ukazující rozdíl H&Y skóre mezi PN I. a PN II (jako průměr \pm SD)

3.2 HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ

Bylo vyšetřeno 20 pacientů s prokázanou PN. Mezi hodnotami věku, výšky, hmotnosti, BMI a ani délkou onemocnění u jednotlivých souborů nebyl nalezen signifikantní rozdíl. Hodnoty systolického tlaku, diastolického tlaku a SF také nevykazovaly mezi jednotlivými soubory signifikantní rozdíl.

Pacienti byli rozděleni do dvou souborů dle počtu vzestupných a sestupných sekvencí krevního tlaku na základě vyšetření BRS. Pacienti s dostatečným množstvím vzestupných (up events > 7) a sestupných (down events > 7) sekvencí byli zařazeni do souboru PN I., pacienti s nižším počtem vzestupných (up events < 7) a sestupných (down events < 7) sekvencí do souboru PN II.

Tíže klinického postižení byla vyčíslena pomocí H&Y skóre. Po statistickém srovnání rozdílu mezi hodnotami H&Y skóre vyšetřenými u souboru PN I. a souboru PN II. t-testem, byl zjištěn signifikantní rozdíl na testovací hladině 0,001. U souboru PN I. byla průměrná hodnota BRS $5,6 \pm 3,2$ ms/mmHg, u souboru PN II. ji nebylo možno vyhodnotit.

4 DISKUZE

4.1 ZHODNOCENÍ DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ

V naší studii bylo ukázáno, že pacienti s pokročilým stupněm onemocnění hodnoceného dle H&Y skóre, měli výraznější dysfunkci ANS ve smyslu zvýšené sympatické aktivity. Pacienti v souboru PN I. ($n = 10$) s průměrným stupněm postižení $1,5 \pm 0,4$ dle H&Y skóre, dosáhli v průměru hodnotu $5,6 \pm 3,2$ ms/mm Hg celkové BRS, což je lehce snížená hodnota oproti zdravým jedincům odpovídajícího věku a pohlaví (Semrád a kol., 1998; Tank et al., 2000). V souboru PN II., čítajícího 10 pacientů, byl naměřen průměrný stupeň postižení $2,4 \pm 0,5$ dle H&Y skóre. Vzhledem ke snížené variabilitě srdeční frekvence a krevního tlaku nebylo možno u pacientů v souboru PN II. zachytit dostatek fluktuací. Rozdíl mezi souborem PN I. a PN II. může být hypoteticky vysvětlen poruchou autonomní regulace a zvýšením sympatického tonu u souboru PN II. s vyšším klinickým postižením.

Na podkladě našich výsledků tedy můžeme shrnout, že vyšší stupeň klinického postižení je zřejmě spojen se zvýšeným sympatickým tonem.

Jiným, v poslední době velmi často používaným vyšetřením k detekci dysfunkce autonomních kardiovaskulárních funkcí je měření variability srdeční frekvence (HRV). Studie s tímto zaměřením se uskutečnily i na Katedře rehabilitace a fyzioterapie ve FN u sv. Anny v Brně. Jejich závěry ukázaly ve výsledcích podobný trend jako při vyšetřování BRS, a totiž že míra dysfunkce ANS, projevující se snížením spektrálního výkonu HRV jeví závislost především na progresi onemocnění. Studie Pospíšila, publikovaná na Sjezdu společnosti rehabilitační a fyzikální medicíny, si kladla za cíl zjistit míru dysfunkce ANS u pacientů s PN v mírném a pokročilém stadiu progresse onemocnění. Do souboru I. byli zařazeni pacienti s průměrným nálezem H&Y skóre 1,25 a do souboru II. s průměrným nálezem H&Y skóre 2,27. Výsledky studie prokázaly statisticky významné snížení výkonu variability srdeční

frekvence ve vysokofrekvenční komponentě (HF), nízkofrekvenční komponentě (LF) i v celkovém výkonu (TP) u souboru II. zahrnující pacienty v pokročilejší fázi PN (Pospíšil et al., 2008).

Téma vyšetřování BRS i HRV ve vztahu k autonomním funkcím, jakožto i jejich klinická aplikace, nabývá čím dál více na významu a věnuje se mu celá řada vědců na celém světě.

Abnormality autonomních kardiovaskulárních funkcí byly popsány jak u PN, tak u jiných extrapyramidálních syndromů. Arteriální baroreflex regulující TK a SF má nezastupitelnou roli v udržování kardiovaskulární rovnováhy (Karemaker a Wesseling, 2008). Důkazy o tom podávají četné prospektivní, randomizované i multicentrické studie jako např. ATRAMI (La Rovere, 1998) u pacientů po IM, které prokázaly, že snížená BRS je nezávislým prediktorem náhlé smrti a život ohrožujících arytmií. Stejně tak bylo zaznamenáno patologické snížení BRS a s tím zvýšená kardiovaskulární mortalita u pacientů s extrapyramidálními onemocněními, včetně PN (Török-Szili, 2001; Oka et al., 2003, 2006; Goldstein, 2007). S výsledky Oka et al. (2006) se shoduje i pozdější studie Friedricha, který za použití TRS prokázal signifikantní snížení BRS s rostoucím stupněm H&Y skóre. Téměř u všech pacientů s délkou onemocnění nad 10 let byla přítomna patologicky nízká BRS (Friedrich et al., 2008).

Linden et al. (1997) se přiklání k názoru, že autonomní dysfunkce se vyskytují pouze u dlouhotrvající idiopatické PN (více než 5 let) a spočívají v redukci sympatických vazokonstrikčních funkcí a ve snížení srdečního výdeje, což souvisí s narušením eferentní části baroreceptorového okruhu. Tuto domněnku potvrdil ve své srovnávací studii se dvěma soubory pacientů průměrného věku 67,6 roků s vyšším H&Y (2,1 vs. 3,3) a průměrnou délkou onemocnění (2,4 roků vs. 10,6 roků). Za použití spektrální analýzy zjistil signifikantní snížení změny systolického krevního tlaku a snížení Mayerových vln (LF výkonu) u pacientů s vyšším stupněm H&Y skóre a delší dobou onemocnění oproti pacientům s nižším H&Y skóre a kratším trváním nemoci.

Tento nálezn vypovídá o narušené baroreflexní kontrole. Pacienti s dobou trvání nemoci méně než pět let měli výsledné hodnoty srovnatelné s probandy v kontrolní skupině.

Van Dijk et al. (1993) ve své prozatímní analýze srovnával na základě krátkodobého vyšetření HRV skupinu pacientů s PN s kontrolní skupinou probandů podobného věku (65,1 vs. 64,8 let), přičemž se zaměřil na detekci možných faktorů ovlivňujících funkci ANS. Výsledkem bylo nepříznivé působení věku, anti-parkinsonské medikace a klinické závažnosti onemocnění. Naopak doba trvání onemocnění významně se zhoršením autonomní odpovědi neinteragovala.

Oproti těmto nálezům demonstrovaly nedávné histopatologické studie Braaka a kolektivu postižení významných autonomních center již v časných stádiích u PN i u dalších extrapyramidálních onemocnění (Braak et al., 2004).

Při hodnocení BRS spektrální analýzou prokázal Goldstein et al. (2003), že kardiovagální výkon byl signifikantně snížený u pacientů s PN, trpících současně ortostatickou hypotenzí.

Zatímco Rodriquez et al. (1996) popsal snížení spektrálního výkonu srdeční frekvence a STK ve všech frekvenčních pásmech u pacientů s PN, pozdější studie Friedricha et al. (2008) poukazuje na patologické snížení relativního výkonu pouze v LF pásmu bez patologických změn hodnot HF pásma. Totožné výsledky prokázal i Oka et al. (2006). S dalšími poznatky přišel o rok později Moak, kdy demonstroval, že relativní výkon v LF pásmu reprezentuje funkci baroreflexu na podkladě korelace BRS s relativním výkonem LF pásma. Relativní výkon LF pásma by tedy mohl být citlivým ukazatelem autonomní kardiovaskulární dysfunkce, jelikož snížení relativního výkonu LF pásma je přítomno u pacientů s OH a parasympatickou dysfunkcí. Nicméně, klinická souvztažnost patologií sympatického a parasympatického systému by měla být ještě více zkoumána a objasněna (Moak et al., 2007).

4.2 HODNOCENÍ BAROREFLEXNÍ SENZITIVITY

Měření BRS hraje významnou roli při vyhodnocování kardiální autonomní neuropatie, a to zejména u kardiovaskulárních onemocnění a u neurodegenerativních onemocnění.

Baroreceptory zaznamenávají změny tlaku jak kontinuálně ve steady-state, tak i dynamicky při náhlých změnách tlaku. Vzhledem k tomuto poznatku může být baroreceptorová aktivita vyhodnocována:

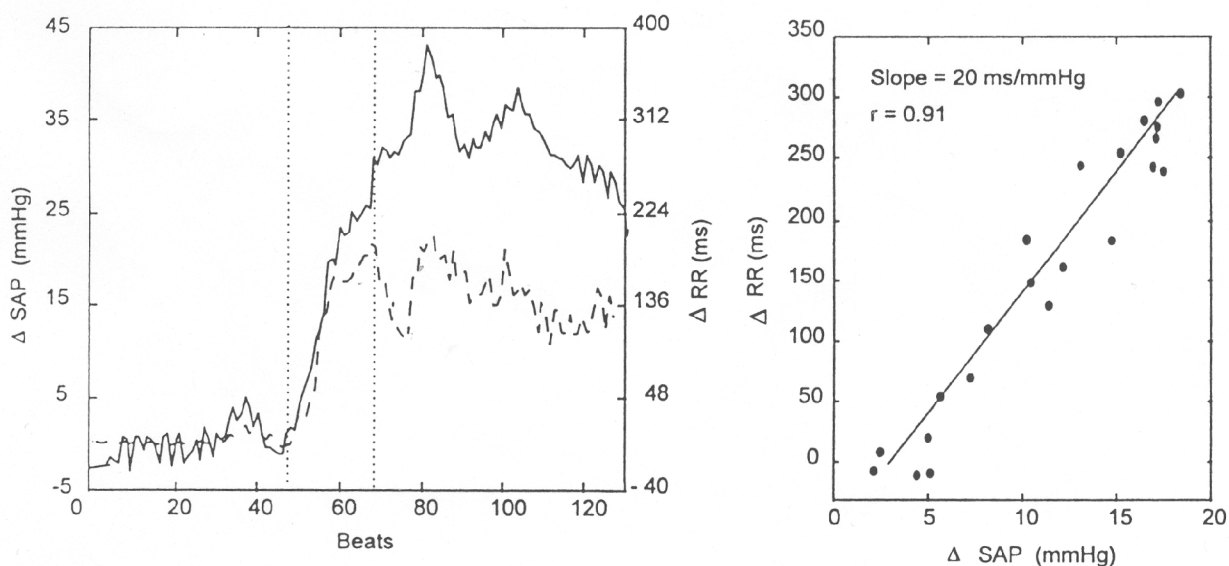
- 1) při excitaci událostí (mechanické nebo farmakologické manipulace za použití vazoaktivních léků jako je fenylefrin nebo nitroprusid sodný; technika „neck suction“; Valsalvův manévr),
- 2) analýzou spontánních fluktuací arteriálního STK a RR za více či méně determinovaných podmínek jako např. spontánní dýchání, řízené dýchání, změna polohy těla (Fráňa, 2007; La Rovere, 1998).

Získané výsledky se přitom mohou podstatně lišit.

4.2.1 Vazoaktivní léky

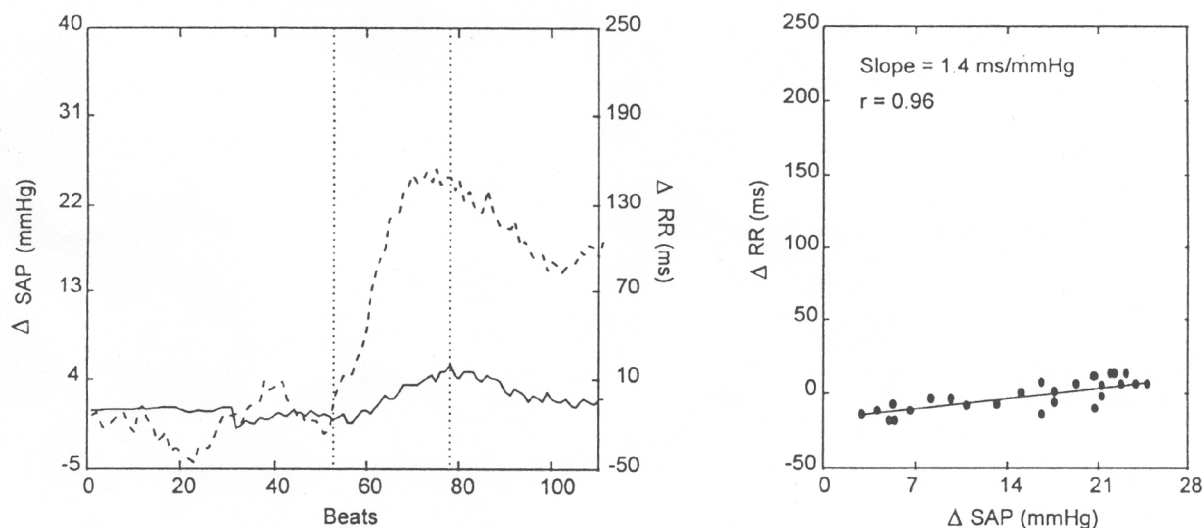
Aplikace vazoaktivních látek je v současnosti nejvíce používanou metodou pro vyhodnocování baroreflexní regulace srdečního frekvence. Byla vynalezena oxfordskou vědeckou skupinou pod vedením Smytha v 60.-tých letech minulého století. Spočívá ve sledování reflexní odpovědi srdeční frekvence na fyziologickou aktivaci či deaktivaci baroreceptorů při změnách krevního tlaku navozených aplikací vazoaktivních látek (Smyth et al., 1969). Ke zvýšení krevního tlaku se nitrožilně podává malé množství fenylefrinu, což je čistý α -adrenoreceptorový stimulant, zbavený přímého vlivu na srdeční kontraktilitu a na CNS (oproti dříve používanému angiotensinu). Měří se doba, za kterou dojde k prodloužení R-R intervalu, jako rychlost nástupu vagální odpovědi nebo-li reflexní bradykardie. Vztah mezi vrcholem systolického tlaku a hodnotou srdeční periody je lineární. Sklon regresní křivky vyjadřuje absolutní

zvýšení R-R intervalu při vzestupu STK o 1mm Hg. Příklad je uveden na obr. 3, kde činí zvýšení STK 20mm Hg a je doprovázeno přiměřenou změnou R-R intervalu. V souladu s tím je sklon regresní křivky 20ms/mm Hg a představuje reflexní odpověď danou primárně zvýšením aktivity v eferentní části *n. vagus*.



Obr.4: Příklad citlivé BRS. Vlevo změny STK (tečkovaná čára) a RR –intervalu (plná čára). Vpravo sklon regresní křivky (podle: La Rovere, 1998)

Pro srovnání je na obr. 5 znázorněna nedostatečná BRS. Zvýšení STK je doprovázeno pouze mírným prodloužením R-R intervalu a regresní křivka má tudíž sklon 1,4 ms/mm Hg. Reprezentuje odpověď charakteristickou pro oslabené vagální reflexy.



Obr. 5: Příklad nedostatečné BRS, charakterizované oslabenými vagálními reflexy (podle: La Rovere, 1998)

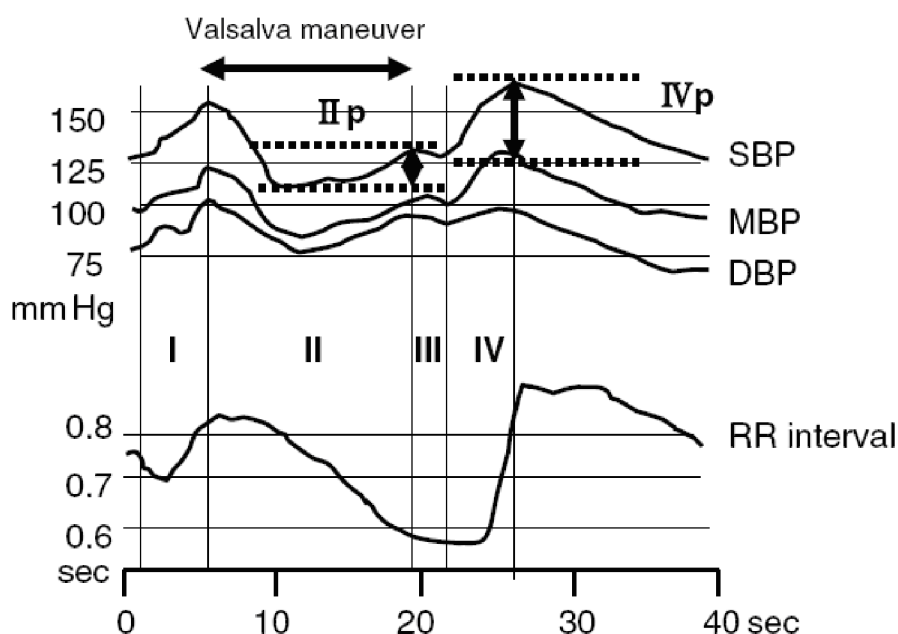
Této metodě je vyčítáno zejména to, že přímý účinek vazoaktivních látek na TK zabraňuje vyhodnocení baroreflexní regulace arteriálního tlaku. Jiné kritiky ji zamítají proto, že alteruje aferentní procesy, jelikož při ní dochází k současné aktivaci reflexů z kardiopulmonální oblasti. Navíc dochází k disturbanci baroreceptorového přenosu vzhledem k vazokonstrikčnímu účinku fenylefrinu na hladkou svalovinu vláken ve stěně artérií (La Rovere, 1998).

4.2.2 Valsalvův manévr

Dalším, velmi často používaným testem autonomních funkcí je Valsalvův manévr. Jedná se o metodu neinvazivní a fyziologičtější než aplikace fenylefrinové injekce (Oka et al., 2003). Poskytuje kvantitativní informace o komplexní reflexní odpovědi na vzestup či pokles TK. Baroreflex je v tomto případě vyvolán náhlým přechodným vzestupem nitrohruďního a nitrobřišního tlaku. K hodnocení BRS se nejvíce používá čtvrtá fáze Valsalvova manévru (Palmero et al., 1981). Druhá fáze (IIp) je charakteristická snižováním STK a následným mírným zvýšením STK na jejím konci jako reakce na samotný stimulus (vydechování do náústku při tlaku 40mm Hg po dobu 15s). Ve IVp po ukončení tohoto stimulu STK nadměrně stoupá. BRS vyhodnotíme výpočtem sklonu křivky (slope) z lineárního vztahu mezi STK a R-R intervalem.

Vycházíme z reakce R-Rintervalů pět úderů před vrcholem STK ve IVp. Ve IIp se R-R interval zkracuje, což je způsobeno útlumem PANS a excitací SANS. Naopak, prodloužení R-R intervalu ve IVp je navozeno čistě PANS aktivací. Vzestup STK v pozdní IIp VM indikuje vazomotorickou funkci (vaskulární sympatickou funkci), kdežto ve IVp VM je vzestup STK indikátorem zejména kardiální sympatické funkce (kontrakce srdeční svaloviny).

Nicméně, pacienti s neurologickým postižením spojeným se svalovým oslabením, rigiditou či ataxií, nejsou schopni podstoupit Valsalvův manévr z důvodu slabosti orálního svalstva nebo omezených dýchacích pohybů (Oka et al., 2003).



Obr. 6: Změny TK a RR intervalu během Valsalvova manévru. Ukázka současného záznamu systolického TK (SBP), diastolického TK (DBP), středního TK (MBP) a RR intervalu (podle: Oka et al., 2006)

4.2.3 Technika „neck suction“ (neck chamber technique)

Tato metoda umožňuje lokální aktivaci nebo deaktivaci karotických baroreceptorů při aplikaci měřitelného pozitivního nebo negativního pneumatického tlaku na oblast krku. Vytvoření podtlaku v krční oblasti vede ke zvýšení transmurálního tlaku, což baroreceptory zaznamenají jako zvýšení TK. U zdravého jedince následuje aktivace parasymptiku a reflexní snížení TK.

Maximální prodloužení RR intervalu je obvykle pozorováno po třech úderech od spuštění „neck suction“ a značí reflexní odpověď.

Technika neck suction je přednostně závislá na stupni stimulace a na její délce (udává se od jednoho úderu do 5-10 s). Podtlak se aplikuje v jednotlivých krocích a jeho magnituda je vymezena od -7 do -40 mm Hg. Každý krok se obecně 3x opakuje a pořadí jednotlivých kroků je nahodilé.

Předností této techniky je možnost analýzy dynamického chování baroreceptorů.

Ve srovnání s jinými metodami je tato technika ceněna zejména proto, že stimulace je z velké části cílena na jednu baroreceptorovou oblast (aktivace je „čistá“). Např. při Valsalvově manévru participuje na změnách baroreceptorové aktivity několik proměnných faktorů - nitrohrudní tlak, žilní návrat, plicní a systémový tlak, ionotropismus a levo-pravý komorový stres. Odlišení autonomních účinků od mechanických je tudíž při jejich komplexním působení velmi obtížné. Oproti metodě aplikace vazoaktivních léků umožňuje „neck suction“ díky své specifitě pozorovat jak odpověď srdečního rytmu, tak i TK.

Nevýhodou této metody je obtížnost použití a časová náročnost sběru dat. Konstrukční aparát je navíc pro pacienta nepříjemný a vědomí stimulu může vyvolat emocionální reakci (La Rovere, 1998).

4.2.4 Spontánní fluktuace

Baroreflexní receptory jsou nepřetržitě aktivovány malými odchylkami systolického arteriálního tlaku. Spontánní fluktuace arteriálního tlaku a RR intervalu mohou tedy rovněž poskytovat informaci o kardiovaskulární kontrole. Hlavní výhodou této metody je, že není závislá na délce stimulu a tudíž může být použita k vyšetřování dlouhodobé regulace kardiovaskulárního systému (La Rovere, 1998).

Fluktuace krevního tlaku a RR intervalů probíhají ve třech základních pásmech:

1) HF (high-frequency, v rozmezí 0,15 - 0,5 Hz) - vysokofrekvenční pásmo odráží parasympatické funkce a je přenášeno respirační aktivitou (Oka et al., 2003). Determinuje změny v autonomní modulaci srdečních cyklů. Závisí na dechové frekvenci a dechovém objemu a proto bývá také nazýváno „respirační vlnou“ (Placheta, 2001). Zvyšující se dechový objem zvýrazňuje aktivitu HF složky a naopak zvyšující se dechová frekvence ji redukuje a posouvá doprava (Fráňa, 2007). Má také zásadní podíl na vzniku respirační sinusové arytmie (Placheta, 2001).

2) LF (low-frequency, v rozmezí 0,02 - 0,05 Hz) - nízkofrekvenční pásmo – je ovlivňováno zejména sympatickým systémem, zvláště pak jeho vazomotorickým centrem (Oka et al., 2003). Jelikož koreluje nejen s pomalými oscilacemi TK, ale i s vagovou stimulací, nemělo by být jednoznačně považováno za ukazatel sympatické aktivity (Fráňa, 2007). Kromě sympatiku na ni působí i faktory termální, neurohumorální a vaskulární (Oka et al., 2003).

Moak et al. (2007) ve své nedávné studii poukázal na fakt, že relativní výkon v LF pásmu reprezentuje funkci baroreflexu a je sensitivním ukazatelem autonomních kardiovaskulárních abnormalit.

3) VLF (very low-frequency, v rozmezí 0,02 – 0,05 Hz) – velmi nízkofrekvenční pásmo souvisí s termoregulační sympatickou aktivitou cév, s hladinou cirkulujících katecholaminů a s aktivitou renin-angiotenzinového systému. Představuje až 95% celkového spektrálního výkonu, ovšem jeho interpretace je dodnes značně nejasná (Fráňa, 2007).

Pro analýzu spontánních fluktuací byly navrženy a schváleny dva základní přístupy. První z nich je založen na analýze v časové doméně a druhý ve frekvenční doméně (La Rovere, 1998).

Příkladem postupu v časové doméně je **sekvenční analýza**, BRS se zde stanovuje v průběhu času. K její realizaci je nutný speciální počítačový program, jenž automaticky vybírá sekvence, ve kterých se u minimálně tří po sobě následujících srdečních cyklech vyskytne vzestup či pokles systolického TK

a s ním korespondující změna RR intervalu. Sklon regresní křivky vycházející ze vztahu mezi systolickým tlakem a srdečními intervaly odráží index citlivosti srdečního baroreflexu. Validita tohoto přístupu byla ověřována na zvířatech se sino-aortální denervací, u nichž sekvence téměř vymizely (Bertinieri, 1985 in La Rovere, 1998).

Sekvenční analýza za klidových podmínek byla použita i v naší studii, a to při kontrolovaném dýchání s frekvencí 0,33 Hz. Tato frekvence byla ustanovena na základě výzkumů Peňáze a Fišera a odpovídá frekvenci 20 dechů za minutu, což se blíží frekvenci spontánního dýchání u pacientů vyšetřovaného souboru (Fišer a Peňáz, 1978). Tento postup byl zvolen proto, že se jedná o zavedenou metodiku pracoviště, ale také jelikož je vhodná ke srovnání výsledků u různých pacientů. Vyšetřování BRS sekvenční metodou za klidových podmínek ovšem není příliš vhodné u pacientů s autonomní dysfunkcí, protože fluktuace TK jsou nepatrné a tak chybí dostatek signifikantních korelací s RR intervaly (Oka et al., 2003). Tento fakt potvrdil i náš výzkum, jelikož v jeho průběhu nastaly problémy s nedostatečným množstvím hodnot BRS u pacientů s vyšším stupněm H&Y skóre. Tento praktický výstup se shoduje i s výstupem Oka, který při použití této metodiky získal hodnoty pouze u 54% vyšetřovaných pacientů s PN (Oka et al., 2003). Szili-Török musel zase provést 60-minutový kontinuální záznam kardiovaskulárních signálů, aby získal dostatek sekvencí pro analýzu. Nezbytnost dlouhodobého záznamu znamená riziko pro přenos neměnných signálů a pro klinickou praxi je poměrně nepraktický (Friedrich et al., 2008).

Oka et al. (2003) proto navrhnul sekvenční metodu s hlubokým (řízeným dýcháním), jelikož toto zvyšuje kolísání TK díky navozeným změnám v žilním návratu a nitrohruďním tlaku. BRS tak může být vyhodnocena sekvenční metodou při hlubokém dýchání i u pacientů s autonomní dysfunkcí (Oka et al., 2003). Nedostatkem tohoto postupu je ovšem to, že během hlubokého dýchání je variabilita srdeční frekvence ovlivňována četnými faktory a tudíž nelze jednoznačně říci, že korelace mezi fluktuacemi RR intervalů a respiračně

navozenými oscilacemi TK jsou zprostředkovány baroreceptorovým reflexem. Např. nervová propojení v CNS způsobují nadměrný převod signálů z respiračního centra k medulárním vagálním eferentním neuronům, což inhibuje vagální aktivitu při nádechu (Levy, 1966 in Oka et al., 2003). Srdeční frekvence také kolísá v závislosti na lokálním nitrosrdečním nebo sinonodálním stretchovém reflexu (Koizumi et al., 1974 in Oka et al., 2003). A v neposlední řadě mají na variabilitu SF vliv Hering-Breuerův (navozen rozepnutím plic a hrudní stěny při nádechu) a Bainbridgův reflex (zvýšení centrálního žilního objemu navodí změny kardiálního plnění, což mechanicky stimuluje kardiopulmonární struktury a tím se zvyšuje srdeční frekvence) (Bainbridge, 1915 in Oka et al., 2003).

Spontánní fluktuace RR-intervalu a TK ve frekvenční doméně využívá **spektrální analýza**. Vychází z předpokladu, že každá spontánní oscilace TK vyvolá oscilaci srdečních intervalů v obdobné frekvenci díky baroreflexní aktivitě. Obvykle počítáme se dvěma základními oscilačními frekvencemi, a to s frekvencí okolo 0,1 Hz (v rámci LF pásma- 0,04-0,15 Hz) a s frekvencí vyvolanou řízeným dýcháním (respirační aktivitou) v pásmu HF (0,15-0,40 Hz). BRS je potom vyjádřena jako podíl amplitudy RR oscilace v jednotlivých pásmech a amplitudy oscilace systolického tlaku.

Pagani a spol. (1988 in La Rovere, 1998) označuje tyto dvě hlavní domény jako „alfa-HF“ a „alfa-LF“. Za předpokladu, že vztah mezi systolickým tlakem a RR intervalem je lineární, můžeme „alfa-HF“ a „alfa-LF“ vypočítat jako odmocninu poměru mezi spektrálním výkonem srdečních intervalů a spektrálním výkonem systolického tlaku. Pro potvrzení předpokladu linearity je nutné, aby koherence mezi systolickým tlakem a RR intervaly byla ve stanoveném frekvenčním pásmu větší než 0,5. Nicméně domněnka, že veškeré oscilace RR intervalů v požadované frekvenční doméně jsou generovány baroreflexem, může způsobit nárůst hodnot BRS.

Přesnější metodou kvantifikace BRS v požadovaném frekvenčním pásmu je vzájemná spektrální analýza (Fišer a spol., 1978). Tzv. modulus nebo-li zesílení určíme jako podíl hustoty vzájemného spektra mezi systolickým tlakem a RR intervaly a mezi výkonem spektrální hustoty systolického tlaku. BRS je potom dána průměrem modulu v oblasti, kde se předpokládá vliv baroreflexu, což je zejména v LF pásmu. Při tomto postupu se počítá s vlivem koherence mezi systolickým TK a RR intervaly (Fráňa, 2007).

Zatímco spektrální analýza využívá k vyhodnocení BRS specifické rytmy RR intervalu a systolického krevního tlaku, sekvenční analýza se nevztahuje ke specifickým rytmům, ale virtuálně zaznamená všechny typy fluktuací skryté ve variabilitě signálů. Může tak zachytit i jiné kolísající komponenty, např. VLF složku. Hodnoty spektrální analýzy jsou navíc obvykle získávány při poloze vleže na zádech a tudíž odrážejí pouze tento autonomní stav. Naproti tomu, technika časové domény může poskytnout 24-hodinový záznam, který zachytí stav ANS v různých podmínkách, včetně cvičení (La Rovere, 1998).

Vzhledem k rozdílnosti přístupů jednotlivých měření se mohou hodnoty BRS získané jinými metodami, lišit. Stanovit jejich spolehlivost čili určit, zda číselný výsledek odpovídá činnosti baroreceptorů a nikoli náhodným či arteficiálním oscilacím TK a RR, je rovněž nesnadné. Doposud nejsou dána jednoznačně definovaná kritéria pro úspěšnost měření. Využitelná jsou pouze určitá doporučení (např. minimální změna STK a RR intervalu či minimální počet srdečních cyklů pro sekvenční analýzu, minimální koherence ve frekvenčním pásmu u spektrálních metod atd.), která ovšem většinou vycházejí z empiricky získaných poznatků. Všeobecně tedy můžeme shrnout, že střední hodnota BRS u zkoumané skupiny závisí na metodě měření, kritériu spolehlivosti a algoritmu vyhodnocení (Fráňa, 2007).

4.2.5 Trigonometrická regresivní spektrální analýza

Trigonometrická regresivní spektrální analýza (TRS) se řadí k novodobým metodám vyhodnocování BRS. Ve srovnání s tradičními

technikami kombinuje odpovídající statistické prvky s časově proměnnými klinickými signály nahodilého charakteru. Umožňuje využít k analýze krátké segmenty, dokonce i u pacientů se sníženou variabilitou biosignálů. K analýze tudíž postačuje 2- minutový klidový záznam RR intervalů a TK. BRS je potom počítána s využitím spektrální analýzy (Ziemssen et al., 2008).

4.3 TOPOGRAFIE LÉZÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU

Ačkoli přesná topografie lézí CNS zodpovědných za narušení baroreflexu, není doposud známá (Goldstein et al., 2003), potencionálními kandidáty jsou *locus coeruleus*, C1 buňky v *RVLM*, *ncl.dorsalis* vagálního nervu a *NTS*, které je hlavním terminálním místem baroreceptorové aference (Wakabayashi a Takahashi, 1997).

Oka (2006) prezentoval ve své studii k podobné poznatky, a totiž, že léze u PN se vyvíjejí nejdříve v dorzálních motorických jádrech X. a IX. hlavového nervu (současně i v *n. olfactorius anterior*). S progresí nemoci dochází postupně i k lézi pontinních tegmentálních struktur (*subcoeruleus* komplex, *locus coeruleus* má pravděpodobně významnou roli v centrální regulaci kardiovaskulárních funkcí a v regulaci sympatických kardiovaskulárních mechanismů).

Braak et al. (2003,2006) se domnívá, že celý patogenetický proces začíná narušením zranitelných periferních autonomních nervů. Pokračuje alfa-synukleinopatií jader v prodloužené míše a Varolově mostě a dále alfa-synukleinopatií v substantia nigra ve středním mozku a končí poškozením mozkové kůry a jejich jader. Goldstein (2007) tuto hypotézu dokládá ve své studii na případu pacienta, u kterého byla 4 roky před projevem motorických příznaků PN zaznamenána nízká BRS a rovněž snížená levá komorová myokardiální 6-[¹⁸F] fluorodopaminová radioaktivita, čímž potvrzuje koncept periferně-centrálního postupu patogeneze. Výsledky Goldsteinovy studie tedy vedou k závěrům, že kardiální sympatická denervace a snížená BRS mohou být považovány za biomarkery časně autonomní dysfunkce u pacientů s PN.

4.3.1 Sympatické dysfunkce

Současné studie doložily, že sympatická noradrenergická dysfunkce má klinický význam pro PN, jelikož vede k ortostatické hypotenzi (OH). Ta se vyskytuje u 20-50% pacientů s PN a má podíl na pádech a náhodných úrazech (Senard, 1997; Micielli, 2003). Hodně autorů (Yoshita, 1998; Braune, 1999; Orimo, 1999) došlo k závěru, že narušení SANS je způsobeno postganglionálními lezení, zatímco patogeneze dysfunkcí parasympatického systému zůstává doposud neobjasněna. Je možné, že PANS zůstává u pacientů s PN relativně nepostižený. Studie Ludina (1987) i Carmelina (1987) dokládají, že baroreflex u pacientů v časných stádiích PN a bez OH není významně narušený. Benarroch (2003) in Goldstein (2006) uvádí, že *n. ambiguus*, z něhož vedou kardiogagální eferentní vlákna navozující bradykardii, není postiženo ztrátou buněk u pacientů s PN.

O větším narušení SANS svědčí také výsledky studie Oky (2006) srovnávající odchylky BRS v jednotlivých fázích VM. U pacientů v časném stadiu PN byla BRS narušena pouze ve fázi II, zatímco ve fázi IV korelovala data kontrolní skupiny s daty pacientů. To naznačuje, že sympatická aktivita ovlivňující *nodus sinoatriale* je snížena, aniž by byly zasaženy parasympatické funkce.

Výsledky Orimovy studie (1999) ukázaly, že u pacientů s PN je také snížena myokardiální absorpce MIBG (metaiodobenzylguanidinu - fyziologické analogum NA, je transportován do sympatických nervových zakončení a jeho absorpce je kvantitativně podobná absorpci norepinephrinu) oproti kontrolní skupině. Ačkoli myokardiální absorpce MIBG klesá u pacientů s PN postupně s progresí choroby, bývá signifikantně snížena již ve stadiu, kdy ještě není dysfunkce ANS patrná (Braune, 2001). Studie Kima et al. (2008) navíc odhaluje další významný klinický aspekt kardiální sympatické denervace, a totiž že tato koreluje se závažností určitých motorických symptomů (zejména se řečí a axiálními symptomy). Shoduje se tak s poznatky Allocka et al. (2006), který

podotýká, že pokročilá dysfunkce ANS může být spojena s progresí onemocnění, zejména u pacientů s posturální instabilitou a poruchami chůze. Zhodnocení autonomní dysfunkce, motorického handicapu a kardiální absorpce MIBG má proto zásadní význam pro objasnění abnormalit MIBG u pacientů s PN (Kim et al., 2008)

4.3.2 Parasympatická dysfunkce

Braak et al. (2003) uvádějí, že patologické procesy u PN začínají v *n. olfactorius anterior* a v prodloužené míše, kde se nachází dorzální motorické jádro *n. vagus*. PN se tedy v časných stádiích manifestuje zejména hyposmií a autonomní dysfunkcí. Periferní autonomní systém je u PN rovněž zasažen. Patologické studie Kupskeho (1987) a Wakabayshiho (1997) demonstrovali přítomnost Lewyho tělísek v *plexus submucosis* a *plexus myentericus*.

Shibata et al. (2009) ve své studii poukazuje na současný výskyt postižení jak sympatického, tak parasympatického ANS. Navíc, vzhledem k disproporcionalitě změn kardiálních autonomních parametrů a stupni motorického postižení, předpokládá, že vývoj kardiální autonomní dysfunkce probíhá nezávisle na dopaminergních neurodegenerativních procesech zodpovědných za motorické symptomy. Jeho data rovněž udávají, že kardiální parasympatická dysfunkce hraje hlavní roli ve výskytu ortostatické hypotenze. Tato studie je založena na měření srdeční variability v klidu při normálním dýchání, což se považuje za spolehlivý ukazatel kardiální parasympatické funkce. Co je ovšem příčinou parasympatické dysfunkce, není ještě známo. Z fyziologického pohledu by se hypoteticky mohlo jednat o ztrátu funkce nebo hypertonu kardiálního parasympatického systému.

Postižení PANS ve své studii i Goldstein et al. (2005), který demonstroval u pacientů s PN a OH sníženou parasympatickou aktivitu na příkladu snížené reflexní kardiovagální odpovědi při VM.

4.4 TERAPIE AUTONOMNÍCH DYSFUNKCÍ U PARKINSONOVY NEMOCI

Pravidelné aerobní cvičení má četné pozitivní fyziologické účinky. Může vést jak k funkčním, tak i morfologickým změnám. Mussqay et al. (2003) prokázali ve své studii vliv pravidelné pohybové aktivity na funkční adaptaci autonomního kardiovaskulárního regulačního systému ve smyslu zvýšené schopnosti modulovat jeho reaktivitu v závislosti na proměnlivosti vnějších vlivů.

4.4.1 Ortostatická hypotenze

V terapii OH mají stěžejní postavení režimová opatření. Nejčastějším doporučením pro pacienty s OH je nabádání ke zvýšené opatrnosti při vstávání a k úpravě prostředí, kde se pacient nejvíce pohybuje (Řasová, 2004).

Důležitá je instruktáž o omezování horizontální polohy během dne, jelikož tato působením tlakové natriureazy urychluje sodíkové ztráty a také výrazně ovlivňuje snižování intravaskulárního objemu. To je hlavní příčinou nočních objemových ztrát a deteriorace ranní OH. Proto se pacientům doporučuje zvýšit polohu hlavy a horní části trupu přes noc o 30 - 40°. Elevovaná poloha hlavy a trupu pozitivně působí na redukci horizontální hypertenze, čímž dochází k eliminaci tlakové natriurezy a v některých případech i ke zvýšení ledvinné sekrece (Reuter, 2002). K vyrovnání hladiny sodíku v organismu se doporučuje zvýšení příjmu soli či užívání sodíkových tablet (Olanow, 1998).

Dále je nutné pacienty upozornit na hypotenzní efekt některých jídel, určitých cvičení a teplého počasí. Z hlediska stravovacích návyků by si pacienti měli denní příjem jídla rozdělit do menších a častějších porcí, alkohol by měl být téměř eliminován. Důvodem je fakt, že se u pacientů s dysfunkcí ANS během jídla výrazně snižuje TK, a to díky vazodilataci ve splachnické oblasti provázené nedostatečnou kompenzační vazokonstrikcí v ostatních částech cévního řečiště (Olanow, 1998). Pacienti by se měli také vyhýbat potravinám

způsobující konstipaci, jelikož tlak na stolici se sebou nese pro pacienty s OH jisté riziko - v podstatě je tento manévr totožný s VM (Řasová, 2004)

Velmi příznivě ovlivňuje TK léčebná tělesná výchova. Nejvíce doporučovanými formami jsou izometrická cvičení a hydrokinezioterapie, nicméně ke zvyšování krevního tlaku dochází skoro při každém aerobním cvičení. Izometrické kontrakce je vhodné provádět například před změnou horizontální polohy do vertikální (stisk pěstí). Během cvičební jednotky by se pacienti měli vyhnout častému a rychlému střídání poloh. Určité činnosti, jako například hra na dechové hudební nástroje nebo zpěv by měly být prováděny pouze v poloze vsedě (Řasová, 2004).

Efektivním doplňkem jsou elastické kompresivní punčochy až ke tříslům, jejich nedostatkem je ovšem špatná tolerance pacienty. Naopak kolenní kompresivní punčochy, ač lépe snášené, nepřispívají k požadovanému efektu.

Vyšší opatrnost je nutná v horkém počasí, zcela nevhodné jsou také horké koupele. Vzhledem k narušené sympatické vazokonstrikci, není možno kompenzovat vazodilataci způsobenou teplem (Řasová, 2004).

Farmakologická léčba OH je vhodná pouze pro symptomatické pacienty, a to proto, že kapacity cerebrálních autoregulačně - adaptačních mechanismů jsou vysoce individuální. Někteří pacienti s dysfunkcí ANS tolerují nízký arteriální tlak a nevykazují přitom symptomy cerebrální hypoperfuze. Před indikací medikamentózní léčby by měl být detekován výskyt symptomů OH a konkrétní pacientův cyklus TK z hlediska času a frekvence, protože tento se během celého dne mění. Cílem samotné farmakoterapie je zvýšit vaskulární rezistenci, i intravaskulární objem a upravit obraz případně se vyskytující anemie (Olanow, 1998). Nejčastěji používaným farmakem s těmito charakteristikami je mineralokortikoid fludrocortisone, který umožňuje retenci sodíku a vody a současně urychluje vylučování draslíku a vodíku (Hynie, 2001).

Další farmakologickou skupinou indikovanou k léčbě OH u PN jsou sympatomimetika, jelikož mají schopnost zvýšit periferní vaskulární rezistenci.

Nejčastěji aplikovanými sympatomimetiky jsou např. midodrin nebo fenylefrin. Možnou alternativou je erythropoetin, zvyšující počet červených krvinek a zároveň i reabsorpci sodíku v ledvinách (Olanow, 1998).

Při indikaci léčiv typu Mirapexin, Requip či Permax ze skupiny agonistů dopaminu, Jumexu (selektivní inhibitor typu B) nebo apomorfinu (Apo-go) je potřeba zvýšené opatrnosti, jelikož snižují TK (Nestrašil, 2005).

4.4.2 Obstipace

Příčinou dlouhotrvajících obstipací bývá u nemocných s PN velmi často léčba anticholinergiky (Akineton, Kemadrin) či amantadinem (Viregyt K), které snižují motilitu střev a zhoršují vyprazdňování.

V léčbě má stěžejní místo prevence, a to z hlediska dietního i pohybového. Cílem diety je zjemnění a zvětšení stolice. Důležité je dodržovat pitný režim (až 8 sklenic vody za den, plus jednu sklenici vody nalačno). Doporučuje se také zařadit vody s obsahem síranu hořečnatého typu Šarátice nebo Mlýnský pramen. Strava by měla obsahovat zvýšené množství vlákniny (neloupané ovoce, syrová zelenina, ořechy, švestky, celozrnné pečivo). Naopak potraviny jako např. bílé pečivo, banány, bílou rýži či černý silný čaj je lépe z jídelníčku vyřadit. Pacienti by dále měli chodit na stolicí pravidelně a nucení na stolicí nepotlačovat (Nestrašil, 2005).

Neméně významným preventivním opatřením je zvýšení tělesné aktivity. Vhodnými pohybovými formami pro pacienty s PN jsou plavání, turistika, jízda na kole či léčebná tělesná výchova se zaměřením na cyklické pohyby pro využití gravitace ke stimulaci střevní pasáže. Obdobný pozitivní efekt na peristaltiku má i masáž břicha (Řasová, 2004).

Pokud preventivní opatření nezabrání poruchám vyprazdňování, je možné přidat do stravy změkčovače stolice jako např. Lactulosa nebo Dupralac. Vzhledem k možným zpožděným účinkům Lactulosity by měli pacienti pokračovat ve výše uvedených preventivních opatřeních a o tomto faktu by měli být dostatečně informováni (Olanow, 1998).

Jinou možností je preskripce medikamentů ze skupiny prokinetik, které stimulují motilitu střevní, např. cisapridu (Prepulsid) nebo domperidonu (Motilium). Při tomto typu léčby by ovšem měli být pacienti monitorováni kvůli možnému zhoršení symptomů PN během léčby (Hynie, 2001).

Ve stavech těžké konstipace během „off“ fáze účinně působí apomorfin, ale také průplach klysmatem (Růžička, 2003).

4.4.3 Dysfagie

Pro prevenci a léčbu dysfagie mají zásadní význam dietní opatření. Diety obsahují převážně potraviny, které usnadňují polykání a následný posun sousta do jícnu. Vzhledem k výraznému snížení příznaků dysfagie v „on“ fázích, se nabízí jako nejlepší možnost léčby úprava dopaminergní medikace s cílem prodloužení „on“ fází. Pacienti jsou následně instruováni, aby přijímali potravu zejména v této „on“ fázi (Olanow, 1998).

Chirurgická řešení typu gastrostomie či jejunostomie bývají až poslední metodou volby a ve skutečnosti nejsou nezbytná u pacientů s PN (Siddiqui, 2002).

4.4.4 Dysfunkce močového měchýře

Základními opatřeními u pacientů s dysfunkcí močového měchýře jsou snížení tělesné hmotnosti u obézních, vyvážený pitný režim přes den s minimálním příjmem tekutin ve večerních hodinách a snížení příjmu kofeinu z důvodu jeho diuretických účinků. Pozitivně působí také normalizace napětí svalů pánevního dna v rámci kinezioterapie. Na místě je i zařazení behaviorální terapie formou zapisování doby močení s cílem prodloužení jednotlivých intervalů mezi močením. Podstatou behaviorální léčby je obnovení tlumivého vlivu CNS na proces mikce (Reuter, 2002).

Pokud režimová opatření nejsou dostatečná pro změnu stavu, je na místě aplikace anticholinergik, např. oxybutyninu nebo propiverinu, která zvyšují

objem močového měchýře, snižují nucení na moč a frekvenci mikce. Efektivně působí i na enuresis nocturna (Hynie, 2001).

Zatímco iritační příznaky typu hyperaktivity detrusoru dobře reagují na anticholinergní léky, u poruch obstrukčního typu je nezbytná katetrizace (Ziemssen a Reichmann, 2007). K uvolnění příčně pruhovaného svalstva při hyperreflexii se efektivně využívá také farmak jako např. diazepam nebo baclofenu (Rektor, 2004).

U poruch opačného typu provázených hypoaktivitou detrusoru by bylo teoreticky možné aplikovat adrenergní antagonisty, ovšem tyto mohou u nemocných s PN způsobit vážnou ortostatickou hypotenzi (Rektor, 2004).

4.4.5 Terapie ostatních autonomních dysfunkcí

Vzhledem k multifaktoriální etiologii sexuálních dysfunkcí je před započítím léčby nezbytné správně identifikovat příčinu poruchy. Farmakologická léčba u sexuálních dysfunkcí jen zřídka zabírá. V případě prokázaných endokrinních poruch je možná substituce chybějícího hormonu (prolaktinu, testosteronu, luteinizačního hormonu nebo hormonů štítné žlázy). Deprese se obvykle léčí pomocí antidepresiv. Tricyklická antidepresiva nebo MAO inhibitory ale na druhé straně mohou impotenci také vyvolat. Na sexuální dysfunkce vyvolané úzkostí nebo stresem působí efektivně nízké dávky anxiolytik (Olanow, 1998).

Jinou možností terapie impotence jsou intrakavernózní injekce, které působí na principu krátkodobé vasodilatace s relaxací hladkého svalstva cév, přičemž se násobí arteriální přítok a redukuje se odtok krve z vén. K tomu se dnes využívá vazodilatantium alprostradil a a spasmolytikum papaverin (Růžička, 2000).

Psychologická, případně sexuologická odborná péče by měla být součástí komplexní léčby pacientů s PN (Havránková, 2006).

Poruchy termoregulace se v krajních případech řeší aplikací botulotoxinu, případně extirpací axilárních potních žláz či sympatektomií.

Medikamentózní pole nabízí aplikaci beta-adrenergních blokátorů, ale prvořadně se zaměřuje na úpravy dávkování levodopy (Olanow, 1998).

Pro léčbu poruch spánku jsou stěžejní režimová opatření. Ke zdárnému úspěchu je nezbytný pravidelný spánkový režim, což znamená každodenní uléhání a vstávání ve stejnou dobu (včetně volna) a eliminaci krátkých zdřímnutí během dne. Pravidelná pohybová aktivita v ranních hodinách může oproti večernímu cvičení (3-4 hodiny před spaním) zvýšit kvalitu spánku. Vhodné je denně před spaním zařazovat regulérní rituál, který může pomoci navodit spánek. Samozřejmostí je ergonomická a pohodlná matrace (Řasová, 2004).

Nedílnou součástí terapie poruch spánku jsou dietní opatření. Čtyři až šest hodin před ulehnutím by pacienti měli vyloučit pití kávy či silných čajů s obsahem kofeinu. Těžká jídla v pozdních hodinách by také mohla narušit kvalitu spánku, stejně jako cigarety a ostatní nikotinové výrobky s prokázaným stimulačním účinkem.

Antidepresiva, anxiolytika či hypnotika jsou základními farmakologickými skupinami při poruchách spánku. Nicméně, při každé poruše spánku je vždy fundamentální zjistit pravou příčinu dysfunkce a druh poruchy spánku (Řasová, 2004).

4.5 POSOUZENÍ DOSAŽENÝCH CÍLŮ A PLATNOSTI PRACOVNÍ HYPOTÉZY

Cílem mé práce bylo vyšetření pacientů s PN a určení stupně jejich postižení pomocí klinického hodnocení H-Y skóre a vyšetření baroreflexní senzitivity jako ukazatele autonomních funkcí. Tento cíl byl naplněn. Po náležitém vyšetření a analýze výsledků jsem dospěla k závěru, že pacienti s vyšším stupněm H&Y skóre, tudíž v pokročilejší fázi onemocnění, měli výraznější dysfunkci ANS, a to na podkladě snížení BRS.

V pracovní hypotéze jsem předpokládala, že u pacientů s vyšším stupněm klinického postižení dle H&Y skóre bude přítomna výraznější dysfunkce ANS ve smyslu zvýšení aktivity sympatiku, což se projeví snížením BRS. Tato hypotéza byla potvrzena. U pacientů v souboru PN II. s vyšším stupněm H&Y skóre ($2,4 \pm 0,5$) oproti pacientům v souboru PN I. s hodnotou H&Y skóre $1,5 \pm 0,4$, nebylo možno při vyšetření zaznamenat dostatečný počet vzestupných či sestupných sekvencí nutných k vyhodnocení. Z toho jsme usoudili, že u pacientů s nedostatečným počtem fluktuací, je pravděpodobně výraznější autonomní dysfunkce, která se projevila snížením BRS. Rozdíl mezi souborem PN I. a PN II. může být hypoteticky vysvětlen poruchou autonomní regulace a zvýšením sympatického tonu u souboru PN II. s vyšším klinickým postižením.

5 ZÁVĚR

Vyšetření baroreflexní sensitivity ukázalo snížení funkce baroreflexu u pacientů v pokročilejší fázi Parkinsonovy nemoci. Vyhodnocením průměrných hodnot tíže onemocnění dle H&Y skóre jsme zjistili statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma soubory.

Pacienti byli rozděleni do dvou souborů. Ukazatelem míry poruchy kardiovaskulární regulace baroreflexem nám byly absolutní hodnoty baroreflexu (ms/mmHg). Pacienti vykazující dostatečné množství vzestupných (up events > 7) a sestupných (down events > 7) sekvencí byly zařazeni do souboru „PN I.“ a naopak v případě nižšího počtu vzestupných (up events < 7) a sestupných (down events < 7) sekvencí do souboru „PN II“. Pacienti v souboru PN I. s průměrným stupněm postižení $1,5 \pm 0,4$ dle H&Y skóre, dosáhli v průměru hodnotu $5,6 \pm 3,2$ ms/mm Hg celkové BRS, což je lehce nižší hodnota než u zdravých jedinců odpovídajícího věku. Oproti tomu, v souboru PN II., kde byl naměřen průměrný stupeň postižení $2,4 \pm 0,5$ dle H&Y skóre, nebylo možno zachytit dostatek fluktuací vzhledem ke snížené variabilitě srdeční frekvence a krevního tlaku. Můžeme tedy shrnout, že pokročilejší fáze Parkinsonovy nemoci jsou provázeny výraznější dysfunkcí ANS ve smyslu zvýšené sympatické aktivity, projevující se také významným snížením baroreflexní funkce.

6 SOUHRN

Parkinsonova nemoc se řadí mezi významná neurodegenerativní onemocnění. Poruchy autonomních funkcí se mohou projevovat již v počátečních stádiích PN. Doposud není přesně známo, jakým stupněm se na patologii těchto dysfunkcí podílí centrální a periferní složka ANS. Má se ovšem za to, že je postižena jak sympatická, tak parasympatická část ANS.

Cílem mé práce bylo vyšetření pacientů s PN, určení stupně jejich postižení pomocí klinického hodnocení H-Y skóre a vyšetření baroreflexní senzitivity jako ukazatele autonomních funkcí. Předpokládala jsem, že u pacientů s vyšším stupněm klinického postižení dle H&Y skóre bude přítomna výraznější dysfunkce ANS, což se projeví snížením BRS.

U 20 pacientů s jednoznačně diagnostikovanou PN bylo provedeno krátkodobé (5 min) neinvazivní vyšetření BRS systémem Task Force Monitor, CNSystem Medizintechnik GmbH, a to vleže na zádech při dýchání řízeném metronomem ve frekvenci 0,33 Hz. Ukazatelem míry poruchy kardiovaskulární regulace baroreflexem nám byly absolutní hodnoty baroreflexu (ms/mmHg). Pacienti vykazující dostatečné množství vzestupných (up events > 7) a sestupných (down events > 7) sekvencí byly zařazeny do souboru „PN I.“ a naopak v případě snižujícího se počtu vzestupných (up events < 7) a sestupných (down events < 7) sekvencí do souboru „PN II“. Charakteristiky souboru PN I. jsou uvedeny jako průměr ± SD (n=10): věk 65, 0 ± 7,9 let; výška 165,3 ± 8,8 cm; hmotnost 74,3 ± 10,9 kg; BMI 27,1 ± 2,7; 5 mužů, 5 žen; délka onemocnění 6,4 ± 4,7 let; H&Y skóre 1,5 ± 0,4. Charakteristiky souboru PN II. (n= 10): věk 69,9 ± 8,1 let; výška 172,6 ± 9,7 cm; hmotnost 78,8 ± 11,5 kg; BMI 26,3 ± 2,2; 7 mužů, 3 ženy; délka onemocnění 7,9 ± 3,0; H&Y skóre 2,4 ± 0,5. Všichni pacienti splňovali podmínky vyšetření.

Mezi skupinou PN I. a PN II. byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl v hodnotách H&Y skóre. Pacienti v souboru PN I. s průměrným stupněm

postižení $1,5 \pm 0,4$ dle H&Y skóre, dosáhli v průměru hodnotu $5,6 \pm 3,2$ ms/mm Hg celkové BRS, což je lehce nižší hodnota než u zdravých jedinců odpovídajícího věku. Oproti tomu, v souboru PN II., kde byl naměřen průměrný stupeň postižení $2,4 \pm 0,5$ dle H&Y skóre, nebylo možno zachytit dostatek fluktuací vzhledem ke snížené variabilitě srdeční frekvence a krevního tlaku. Můžeme tedy shrnout, že pokročilejší fáze Parkinsonovy nemoci jsou provázeny výraznější dysfunkcí ANS ve smyslu zvýšené sympatické aktivity, projevující se také významným snížením baroreflexní funkce.

7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. ABBOTT, R.D. – PETROVITCH, H.- MASAKI, K.H. et al. Frequency of bowel movements and future risk of Parkinson's disease, *Neurology*, 2001, 57, p.456-62.
2. AL- KUBATI, M.A.A.- FIŠER, B. – SIEGELOVÁ, J. Baroreflex sensitivity during psychological stress, *Physiol Res*, 1997, 46, 27-33.
3. ALLCOCK, L.M. – KENNY, R.A. – BURN, D.J. Clinical phenotype of subjects with Parkinson's disease and orthostatic hypotension: autonomic symptom and demographic comparison, *Mov Disord*, 2006, 21, p.1851–5.
4. BASSON, R. Sexuality and Parkinson's disease, *Parkinsonism Related Disorders*, 1996, 2, p.177-85.
5. BENETT, D.A.- BECKETT, L.A.- MURRAY, A.M. et al. Prevalence of Parkinsonian Signs and Associated Mortality in a Community Population of Older People, *N Engl J Med*, 1996, 334, p.71-76.
6. BEN-SHLOMO, Y. – MARMOT, M.G. Survival and Cause of Death in Cohort Patients with Parkinsonism: Possible Clues to Aetiology? *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 1995, 58, p. 293 -299.
7. BERRETTA, S. Cortico- amygdala circuits: Role in the conditioned stress response. *Stress*, 2005, 8, 221–232.
8. BONUCELLI, U.- LUCETTI, C. et al. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease, *Arch Neurol*, 2003, 60, p. 1400-1404.
9. BRAAK, H. - RUB, U. - GAI, W.P. Idiopathic Parkinson's disease : possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*, 2003, 110, p. 517-536.
10. BRAAK, H. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology, *Cell Tissue Res*, 2004, 318, p. 121-134.
11. BRAAK, H. - de VOS, R.A. - BOHL, J. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged fro Parkinson's disease-related barin pathology, *Neurosci Lett*, 2006, 396, p. 67-72.
12. BRAUNE, S. The role of cardiac metaidobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res*, 2001, 11, p. 351-355.
13. BRISTOW, J.D. – HONOUR, A.J. – PICKERING, G.W. et al. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure, *Circulation*, 1969, 39, p. 48-54.

14. CAMERLINGO, M. et al. Parasympathetic assessment in Parkinson's disease, *Adv Neurology*, 1987, 45, p. 267-9.
15. CHAUDBURI, K.R. *Autonomic dysfunction in movement disorders*, Current opinion in Neurology, 2001, 14/4, s. 505-511.
16. ČIHÁK, R. *Anatomie 3*, 1. vyd, Praha: Grada Publishing, 1997, 672s., ISBN 80-7169-140-2.
17. FAHN, S. - ELTON, R.L. Unified Parkinson's Disease Rating Scale, *Recent Development in Parkinson's Disease*, Vol. 2 MacMillan, 1987, New York, s. 153 – 163.
18. FIŠER, B. – HONZÍKOVÁ, N. - PEŇAZ J. Power spectral of spontaneous variations of indirectly recorded blood pressure, heart rate and acral blood flow, *Automedica*, 1978, s. 143 - 147.
19. FRÁŇA, P. *Hodnocení krátkodobých změn srdeční frekvence a krevního tlaku u pacientů s esenciální arteriální hypertenzí*. MU LF, Brno, 2007.
20. FRIEDRICH, C. et al. Baroreflex sensitivity and power spectral analysis in different extrapyramidal syndromes, *J Neural Transm*, 2008, 115, p.1527-1536.
21. GANONG, W.F. *Přehled lékařské fyziologie*, Praha: Nakladatelství H+H, 2002, ISBN: 80-85787-36-9.
22. GERYLOVOVÁ, A. - HOLČÍK, J. *Úvod do statistiky. Text pro semináře*, 1. vydání. Brno: LF MU, 2000. ISBN 80-210-2301-5
23. GOLDSTEIN, D.S. Arterial baroreflex sensitivity, plasma catecholamines, and pressor responsiveness in essential hypertension, *Circulation*, 1983,68, p.234-240.
24. GOLDSTEIN, D.S. et al. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson's disease with orthostatic hypotension: independence from Levodopa treatment. *Hypertension*, 2005, 46, p. 1333-9.
25. GOLDSTEIN, D.S. et al. Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson disease, *Clin Auton Res*, 2007,17, p.118-121.
26. GRIBBIN, B. - PICKERING, E.G. - SLEIGHT, P. - PETO, R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man, *Circ Res*, 1971, 29, p.424-431.
27. HAVRÁNKOVÁ, P. - ROTH, J. Současná terapie Parkinsonovy nemoci, *Medical Tribune*, 2006, ročník 2, č.3, s. 6.
28. HEINONEN, E.H. et al. Effects of monoamine oxidase inhibition by selegiline on concentrations of noradrenaline and monoamine metabolites in CSF, *J Neural Transm*, 1993, 5, p. 193-202.

29. HONZÍKOVÁ, N. - FIŠER, B.- HONZÍK, J. Noninvasive determination of baroreflex sensitivity in man by means of spectral analysis, *Physiol Res*, 1992, 41, s. 31-37.
30. HUGHES, A.J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases, *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1992 Mar, 55(3), p.181-4.
31. HURELBRINK, C.B. – BARKER, R.A. Prospects for the treatment of Parkinson's disease using neurotrophic factors, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2001, 2, 1531–1543.
32. HYNIE, S. *Farmakologie v kostce*, 2. vydání, Triton: Praha, 2001, 520 s. ISBN 80-7254-181-1.
33. KAREMAKER, J.M. – WESSELING, K.H. Variability in cardiovascular control: the baroreflex reconsidered, *Cardiovasc Eng*, 2008, 8, p.23–29.
34. KIM, J.S. et al. Cardiac sympathetic denervation is correlated with Parkinsonian midline motor symptoms, *Journal of the Neurological Sciences*, 2008, 270, p. 122- 126.
35. KIM, S.Y. – EULER, D.E. Baroreflex sensitivity assessed by complex demodulation of cardiovascular variability, *Hypertension*, 1997, 29, p. 1119-1125.
36. KIRCHHEIM, H.R. Systemic arterial baroreceptor reflexes, *Physiol Rev*, 1976, 56, p.100-176.
37. KORCHOUNOV, A. - KESSLER, K.R. - SCHIPPER, H.I. Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease, *Acta Neurol Scand*, 2004, 109, 45-51.
38. KUPSKY, W.J. et al. Parkinson's disease and megacolon: concentric hyaline inclusions (Lewy bodies) in enteric ganglion cells, *Neurology*, 1987, 37, p. 1253-5.
39. KWON, B. K. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene transfer with adenoassociated viral and lentiviral vectors prevents rubrospinal neuronal atrophy and stimulates regeneration-associated gene expression after acute cervical spinal cord injury, *Spine*, 2007, 32, 1164–1173.
40. LA ROVERE, M.T.- BIGGER, J.T.Jr.- MARCUS, F.I. Relation between Baroreflex Sensitivity and Cardiac Vagal Tone in Humans, *Am J Physiol*, 1994, 266, H21-H27.
41. LA ROVERE, M.T. – PINNA, G.D. – MORTARA, A. Assessment of Baroreflex Sensitivity. In MALÍK, M. *Clinical guide to autonomic nervous tests*. Printed in Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1998, s. 257-281.

42. LA ROVERE, M.T. – BIGGER, J.T.Jr. – MARCUS, F.I. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction, *ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators, Lancet*, 1998, 351, p. 478-484.
43. LINDEN, D. – DIEHL, R.R. – BERLIT, P. Sympathetic cardiovascular dysfunction in long-standing idiopathic Parkinson's disease, *Clinical Autonomic Research*, 1997, 7, 311-314.
44. LIU, W. – VARNER, K.J. Characterization of the sympathetic nerve responses to amphetamin: role of central alpha 2-adrenergic receptors, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, 28, p. 712-22.
45. LUDIN, S.M. et al. Autonomic disturbances and cardiovascular reflexes in idiopathic Parkinson's disease, *J Neurol*, 1987, 235, p. 10-15.
46. MANO, Y. – NAKAMURO, T. – TAKAYNAGI, T. et al. Sweet function in Parkinson's disease, *J Neurol*, 1994, 241, 573-576.
47. de MAY, C. – ENTERLING, D. – MEINEKE, I. – YEULET, S. Interactions between domperidone and ropinirole, a novel dopamine D2-receptor-agonist, *Br J Clin Pharmacol*, 1991, 32, p. 483-8.
48. MATTSON, M.P. – WAN, R. Neurotrophic factors in Autonomic Nervous System Plasticity and Dysfunction, *Neuromol Med*, 2008, 10, 157-168.
49. MATSUKAWA, T.- GOTOH, E.- HASEGAWA, O. et al. Reduced baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity during blood pressure elevation in essential hypertension, *J Hypertens*, 1991, 9, p. 537-542.
50. MEDINA, A.- BODICK, N. et al. Effects of Central Muscarinic -1 Receptor Stimulation on Blood Pressure Regulation, *Hypertension*, 1997, 29, p. 828-834.
51. MICIELI, G. – TASSORELLI, C. – MARTIGNONI, E. et al. Disordered pupil reactivity in Parkinson's disease, *Clin Auton Res*, 1991, 1, p. 55-58.
52. MICIELI, G. – TOSI, P. – MARCHESELLI, S. – CAVALLINI, A. – Autonomic dysfunction in Parkinson's disease, *Neurol Sci*, 2003, 24, s. 32-34.
53. MOAK, J.P. et al. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation, *Heart Rhythm*, 2007, 4, p.1523–1529.

54. MOGI, M. et al. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease, *Neurosci Letters*, 1999, 270, 45-48.
55. MUSSGAY, L. et al. Does aerobic exercises modulate baroreflex sensitivity in patients with anxiety and somatization disorders?, *Homeostasis in Health and Disease*, 2003, vol. 42, Is. 6, 277-287.
56. NESTRAŠIL, I. Poruchy autonomních funkcí u Parkinsonovy nemoci, *Parkinson*, 2005, 17, s.9-12.
57. OKA, H. et al. Evaluation of Baroreflex Sensitivity by the Sequence Method Using Blood Pressure Oscillations and R-R Interval Changes during Deep Respiration, 2003, 50/4, p. 230-243.
58. OKA, H.- MOCHIO, S.- ONOUCHI, K. et al. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease, *J Neurol Sci*, 2006, 241, p. 59-61.
59. OLANOW, C. – KOLLER, W. – Management of Parkinson's disease, *Neurology*, vol. 50(3), supplement 3, 1998, s.1 – 102.
60. ORIMO, S. – OZAWA, E. – NAKADE, S. (123) metaidobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67, p. 189-194.
61. ORIMO, S. – AMINO, T. – ITOH, Y. et al. Cardial sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuroathol (Berl)*, 2005, 109, p. 583-588.
62. OPAVSKÝ, J. *Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie*. Praha: Galén, 2002, ISBN: 80-7262-194-7.
63. PALMERO, H.A.- CAEIRO, T.F.- IOS, D.J. et al. Baroreceptor reflex sensitivity index derived from Phase 4 of the Valsalva maneuver, *Hypertension*, 1981, 3(6 Pt 2)II, p. 134-137.
64. PHILLIPS, I. The autonomic nervous system, *The Optician*, 2008, Jun 27, p.32-33.
65. PLACHETA, Z. *Zátěžové vyšetření a pohybová léčba : ve vnitřním lékařství*. 2001. vyd. Brno : Vydavatelství MU, Brno Kraví Hora, 2001. 179 s. ISBN 80-210-2614-6.
66. PLACHETA, Z. – SIEGELOVÁ, J. - ŠTEJFA, M. *Zátěžová diagnostika v ambulanci a klinické praxi*, 1. vyd., Praha: Grada Publishing, 1999, 286s., ISBN 80-7169-271-9.
67. PLACHETA, Z. - BRÁZDOVÁ, Z. - KYASOVÁ, M. - MÜLLER, I. - PÁČ, L. - SIEGELOVÁ, J. - SYNEK, S. - ZAJÍČEK. *Pokyny pro vypracování magisterské diplomové práce*. Brno: Vydavatelství MU, 2005. ISBN: 80-210-2431-3.

68. POLITIS, P. et al., *Evidence of dopamine dysfunction in hypothalamus of the patients with Parkinson's Disease: An in vivo ¹¹C-raclopride PET*, *Experimental Neurology*, 2008, 214, p.112-116.
69. POSPÍŠIL, P. – KONEČNÝ, L.- SROVNALOVÁ, H. – REKTOROVÁ,I.- SIEGELOVÁ,J. Vztah dysfunkce autonomního nervového systému ke klinickému hodnocení postižení u Parkinsonovy nemoci, *In XV. sjezd společnosti rehabilitační a fyzikální medicíny (sborník abstrakt)*. Luhačovice: Společnost rehabilitační a fyzikální medicíny (sborník abstrakt), 2008, s. 38 ISBN 978-80-254-1238-1.
70. POSPÍŠIL, P.- KONEČNÝ, L. - KATZER,L. – TARASOVÁ,M.- URBANOVÁ, J. – SIEGELOVÁ, J. Baroreflexní sensitivita v různých stádiích klinického postižení Parkinsonovou nemocí. Brno: klinika funkční diagnostiky a rehabilitace, FN u sv. Anny v brně, 2009.
71. REUTER I. - ENGELHARDT, M. – Exercise training and Parkinson's disease, *The Physician and Sportsmedicine*, 2002, vol. 30, no. 3, s. 43-50.
72. RODRIGUEZ, M. – SABATE, M. – TRONCOSO, E. Time and frequency domain analysis for the assessment of heart autonomic control in Parkinson's disease, *J Neural Transm*, 1996, 103, p. 447–454.
73. ROMOFF, M.S.- KREUSCH, G.- CAMPESE, V.M. et al., Effect of sodium intake on plams acatecholamines in normal subjects, *J Vlin Endocrinol Metab*, 1979,48, p.26-31.
74. ROTH, J., SEKYROVÁ, M., RŮŽIČKA, E. et al. *Parkinsonova nemoc-3.rozšířené vydání*. Praha: Maxdorf, 2005.
75. RŮŽIČKA, E. – ROTH, J. *Parkinsonova nemoc. Diagnostický a léčebný standard*. Praha: Psychiatrické centrum Praha, 1998.
76. RŮŽIČKA, E. – ROTH, J. – KAŇOVSKÝ, P. et al. *Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Extrapyramidová onemocnění I*. Praha: Galén, 2000, 65 s.
- 77.ŘASOVÁ K. *Fyzioterapie u neurologicky nemocných*. Praha: CEROS, 2007, ISBN: 978-80-239-9300-4.
78. SEMRÁD, B. – FIŠER, B. – HONZÍKOVÁ, N. Ageing and cardiac autonomic status. In MALIK, M. *Clinical guide to cardiac autonomic tests*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1998, s. 285-300.
79. SENARD, J.M.- RAI, S. et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63, p. 584-9.

80. SHIBATA et al.- Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with sympathetic denervation in Parkinson's disease, *Journal of Neurologic Sciences*, 2009, 276, p. 79-83.
81. SIDDIQUI, M. F. – Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A Comprehensive symptom survey, *Parkinsonism and related Disorders*, 2002, vol. 8, issue 4, s. 277-284.
82. SIEGELOVÁ, J. Baroreflexní senzitivita In Placheta Z. - Siegelová J. - Štejfa M. a spol.: Zátěžová diagnostika v ambulantní a klinické praxi. Grada Publishing Praha, 2001, 1.vyd., s. 174 – 175.
83. SIEGELOVÁ, J. et al. Komponenta srdeční frekvence a komponenta krevního tlaku baroreflexní senzitivity u esenciální hypertenze – abstrakt, *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, Praha : Česká spol. tělovýchovného lékařství, 2000, 9, 134-135. ISSN 1210-5481.
84. SIEGELOVÁ, J. et al. Krátkodobá variabilita krevního tlaku a baroreflexní senzitivita u esenciální hypertenze – abstrakt, *Cor Vasa*, Praha : Praha Publishing Ltd.,1999, 41, Suppl. 50-51. ISSN 0010-8650. 1999.
85. SIMON, A.C. – SAFAR, M.E. – WEISS, Z.A. et al. Baroreflex sensitivity and cardiopulmonary blood volume in normotensive and hypertensive patients, *Br Heart J*, 1977,39, p.799-805.
86. SLEIGHT, P. Baroreceptors and Hypertension. In PERSSON, P.B. – KIRCHHEIM, H.R. *Baroreceptor Reflexes*, Berlin: Springer, 1991, 271-292.
87. SLEVIN, J. T. et al. Unilateral intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: response to 1 year of treatment and 1 year of withdrawal, *Journal of Neurosurgery*, 2007, 106, 614–620.
88. SMYTH, H.S.- SLEIGHT, P.- PICKERING, G.W. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method for assessing baroreflex sensitivity, *Circ Res*, 1969, 24, p.109-121.
89. TAKATSU, H.- NISHIDA, H.- MATSUO, H. et al. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's Disease: Clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG, *J Nucl Med*, 2000, 41, p. 71-77.
90. TANK, J. et al. Reference Values of Indices of Spontaneous Baroreceptor Reflex Sensitivity, *AJH*, 2000, 13, p. 268-275.
91. THAMES, M.D. – SCHMID, P.G. Interaction between carotid and cardiopulmonary baroreflexes in control of plasma ADH, *Am J Physiol*, 1981, 241, p. 431-434.

92. TÖRÖK-SZILI, T. - KÁLMÁN, J. – PAPRIKA, D. et al.- Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease, *Neurobiology of Aging*, 2001, 22, p. 435-438 .
93. TROJAN, S. aj. *Lékařská fyziologie*, 4. vydání, Praha: Grada, 2004, 772 s., ISBN-10: 80-247-0512-5.
94. TRUONG, D.D. – BHIDAYASIRI, R. – WOLTERS, E. – Management in non-motor symptoms in advanced Parkinson disease, *Journal of Neurological Sciences*, 2008, 266, 216-228.
95. van DIJK, J.G. et al. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationship with age, medication, duration and severity, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1993, 56, 1090-1095
96. VINIK, A. I. – MASER, R. E. – MITCHELL, B. D. et al. Diabetic autonomic neuropathy, *Diabetes Care*, 2003, 26, 1553–1579.
97. WAKABAYASHI, K.- TAKAHASHI, H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease, *Eur Neurol*, 1997, 38 (suppl 2), p. 2-7.
98. WHEELER, T. – WATKINS, P.Y. Cardiac denervation in diabetes, *BMJ*, 1973, 4, p. 584-6.
99. YOSHIMI, M.- YOSHIO, G. et al. Neurobiology of L-DOPAergic systems, *Progres in Neurobiology*, 1996, vol.49, pp. 415-454.
100. YOSHITA, M.- HAYASHI, M.- HIRAI, S. Decreased myocardial accumulation of ¹²³I-meta-iodobenzyl guanidine in Parkinson's disease, *Nucl med Commun*, 1998, 19, p. 137-142.
101. ZÁVODNÁ, E. *Fyziologické a patofyziologické změny citlivosti baroreflexu u člověka*, LF MU, Brno, 2007.
102. ZIEMSEN, T. et al., Influence of ECG sampling frequency on spectral analysis of RR intervals and Baroreflex sensitivity using the EUROBAVAR data set, *J Clin MonitComput*, 2008, 22,159–168.
103. ZIEMSEN, T. – REICHMANN, H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease, *Parkinsonism and Related disorders*, 2007,13, 323-332.
104. http://www.wemove.org/par/par_surt.html, 20.1.2008
105. www.cnsforum.com, 30.6.2008

8 PŘÍLOHY

- I. Schématické znázornění regulace krevního tlaku baroreflexem
- II. Informovaný souhlas pacienta s účastí ve výzkumné studii
- III. Unified Parkinson's Disease Rating Scale
- IV. Další škály pro hodnocení tíže Parkinsonovy nemoci
- V. Montgomery and Asberg Depression Rating Scale