

Masarykova univerzita

Lékařská fakulta

**FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ PACIENTŮ S PARKINSONOVOU
CHOROBOU**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce:

Mgr. et Mgr. Petr Pospíšil

Autorka:

Bc. Kateřina Hlobílková

Obor: fyzioterapie

Brno, duben 2007

Jméno a příjmení autora: Kateřina Hlobílková

Název diplomové práce: Funkční vyšetření pacientů s Parkinsonovou chorobou

Pracoviště: Klinika funkční diagnostiky a rehabilitace

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Vedoucí diplomové práce: Mgr. et Mgr. Petr Pospíšil

Rok obhajoby diplomové práce: 2007

Souhrn: Diplomová práce se zabývá spektrální analýzou variability srdeční frekvence (HRV) a ucelenou rehabilitací u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN). Výsledky získané vyšetřením osob s PN a současným kardiovaskulárním onemocněním byly srovnány s odpovídajícími parametry naměřenými u skupiny zdravých osob a u skupiny osob s kardiovaskulárním onemocněním odpovídajícího pohlaví a věku. Ve srovnání se zdravými jsme zjistili snížení ve všech částech spektra HRV. Ve srovnání s osobami s kardiovaskulárním onemocněním jsme zjistili snížení celkového výkonu a výkonu ve vysokofrekvenční části spektra. Z našich výsledků usuzujeme na větší vliv PN na parasympatetickou složku autonomního nervového systému.

Klíčová slova: Parkinsonova choroba, autonomní nervový systém, variabilita srdeční frekvence, spektrální analýza, ucelená rehabilitace

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

Author's name and surname: Kateřina Hlobílková

Title of diploma thesis: Functional examination in Parkinson's disease patients

Department: Clinic of Functional Diagnostics and Rehabilitation

St. Anna Faculty Hospital in Brno

Diploma thesis supervisor: Petr Pospíšil, MSc, MEd

Year of diploma thesis defense : 2007

Summary: This diploma thesis is engaged in spectral analysis of heart rate variability (HRV) and comprehensive rehabilitation in Parkinson's disease (PD) patients. The results acquired from PD patients with concomitant cardiovascular diseases were compared to similar parameters of the results acquired from the group of gender and age matched cardiovascular disease patients and the group of healthy subjects. Significant decrease of all parameters of HRV was found when compared PD group to the group of healthy subjects. In comparison of PD group to the group of cardiovascular patients, significant decrease of total power and high frequency power in the first group was found. We conclude that PD has bigger impact on parasympathetic part of the autonomic nervous system.

Key words: Parkinson's disease, autonomic nervous system, heart rate variability, spectral analysis, comprehensive rehabilitation

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:

Na tomto místě bych ráda poděkovala panu Mgr. Petru Pospíšilovi za vedení, konzultace a podporu při psaní této diplomové práce. Dále děkuji vedení a pracovníkům Kliniky funkční diagnostiky a rehabilitace Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně za pomoc při vzniku této diplomové práce.

OBSAH

1	ÚVOD	11
1.1	ZÁKLADNÍ POZNATKY O PARKINSONOVĚ NEMOCI.....	11
1.1.1	ANATOMIE, FYZIOLOGIE A FUNKCE EXTRAPYRAMIDOVÉHO SYSTÉMU	12
1.1.2	HISTORIE, SOUČASNOST, INCIDENCE PARKINSONOVY NEMOCI.....	15
1.2	PŘEHLED DOSAVADNÍCH POZNATKŮ	18
1.2.1	CITACE AUTORŮ	18
1.2.2	PATOGENEZE, ETIOLOGIE	19
1.2.2.1	PATOGENEZE.....	19
1.2.2.2	ETIOLOGIE.....	21
1.2.3	KLINIKA, DIAGNOSTIKA	22
1.2.3.1	DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA PARKINSONOVY NEMOCI .	22
1.2.3.2	AUTONOMNÍ DYSFUNKCE U PACIENTŮ S PARKINSONOVOU CHOROBU	27
1.2.3.3	POMOCNÁ VYŠETŘENÍ, DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA.....	31
1.2.3.3.1	SKUPINA ON. PARKINSON PLUS	32
1.2.3.3.2	DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA.....	32
1.2.4	MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA	34
1.2.4.1	HISTORIE.....	34
1.2.4.2	PRINCIPY A STRATEGIE LÉČBY.....	35
1.2.5	CHIRURGICKÁ TERAPIE, TERAPIE KMENOVÝMI BUŇKAMI.....	39
1.2.5.1	CHIRURGIE LEZIONÁLNÍ.....	39
1.2.5.2	CHRONICKÁ STIMULACE.....	40
1.2.5.3	NEUROTRANSPLANTACE.....	40

1.2.6	REHABILITAČNÍ LÉČBA.....	42
1.3	CÍLE A PRACOVNÍ HYPOTÉZA	44
2	VYŠETŘOVANÉ OSOBY A METODIKA	45
2.1	VYŠETŘOVANÉ OSOBY	45
2.1.1	SOUBOR EXPERIMENTÁLNÍ	45
2.1.2	KONTROLNÍ SOUBORY	49
2.2	METODY A PROSTŘEDKY VYŠETŘENÍ	50
2.2.1	ANTROPOLOGICKÉ HODNOTY	50
2.2.2	KRÁTKODOBÉ VYŠETŘENÍ VARIABILITY SRDEČNÍ FREKVENCE	50
2.2.2.1	METODIKA VYŠETŘENÍ VARIABILITY SRDEČNÍ FREKVENCE	53
2.2.2.2	HODNOCENÉ PARAMETRY	53
2.2.2.3	FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ.....	54
2.2.3	HOEHN AND YAHR SKÓRE	55
2.3	MATEMATICKO – STATISTICKÉ ZHODNOCENÍ.....	56
3	VÝSLEDKY.....	58
3.1	PREZENTACE VÝSLEDKŮ	58
3.2	HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ	61
3.2.1	SPEKTRÁLNÍ VÝKON V NÍZKOFREKVENČNÍM PÁSMU	61
3.2.2	SPEKTRÁLNÍ VÝKON VE VYSOKOFREKVENČNÍM PÁSMU	63
3.2.3	SÍLA SPEKTRÁLNÍ DENZITY PRO NÍZKOFREKVENČNÍ PÁSMO	65
3.2.4	SÍLA SPEKTRÁLNÍ DENZITY PRO VYSOKOFREKVENČNÍ PÁSMO	67
3.2.5	POMĚR VYSOKOFREKVENČNÍHO A NÍZKOFREKVENČNÍHO SPEKTRÁLNÍHO VÝKONU	69

3.2.6	DÉLKA RR INTERVALU.....	71
3.2.7	CELKOVÝ SPEKTRÁLNÍ VÝKON	73
4	DISKUSE	76
4.1	ZHODNOCENÍ DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ	76
4.1.1	REHABILITACE U PARKINSONOVY CHOROBY	84
4.1.2	HODNOTÍCÍ ŠKÁLY PRO PARKINSONOVU CHOROBU.....	93
4.2	POSOUZENÍ DOSAŽENÝCH CÍLŮ A PLATNOSTI PRACOVNÍ HYPOTÉZY.....	96
5	ZÁVĚRY	98
6	SOUHRN.....	101
7	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	104
8	PŘÍLOHY	108

POUŽITÉ SYMBOLY A ZKRATKY

ACE	angiotenzin konvertující enzym
ADL	activities of daily living – aktivity denního života
ANS	autonomní nervový systém
ATP	adenosintrifosfát
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervová soustava
COMT	enzym katechol-O-methyltransferáza
CT	computer tomography – počítačová tomografie
EKG	elektrokardiografie
EMG	elektromyografie
EOG	elektrookulografie
GABA	gama-aminomáselná kyselina
GIT	gastrointestinální trakt
HF	spektrální výkon ve vysokofrekvenčním pásmu
HRV	heart rate variability – variabilita srdeční frekvence
ICHS	ischemická choroba srdeční
KV	soubor osob s kardiovaskulárním onemocněním
L-DOPA	L-3,4-dihydrofenylalanin; levodopa
LF	spektrální výkon v nízkofrekvenčním pásmu
MAO	monoamin oxidáza
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MRI	magnetická rezonance
MSA	multisystémová atrofie
p	statistická významnost
PEP	positive expiratory pressure
PET	pozitronová emisní tomografie

PKV	soubor osob s Parkinsonovou chorobou a kardiovaskulárním onemocněním
PN	idiopatická Parkinsonova nemoc
PSD Hi	síla spektrální denzity pro vysokofrekvenční pásmo
PSD Lo	síla spektrální denzity pro nízkofrekvenční pásmo
Ratio Lo/Hi	poměr nízkofrekvenční a vysokofrekvenční složky výkonu
REM	rapid eye movement
SD	směrodatná odchylka
SPECT	Single photon emission computed tomography – jednofotonová emisní tomografie
TP	total power, celkový spektrální výkon
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale, jednotná hodnotící škála pro určení tíže Parkinsonovy choroby
\bar{x}	průměr
Z	soubor zdravých osob

Poznámka: V seznamu nejsou uvedeny symboly a zkratky, všeobecně známé nebo používané jen ojediněle s vysvětlením v textu.

1 ÚVOD

Parkinsonova nemoc je rozšířené neurodegenerativní onemocnění postihující poměrně značnou část populace (viz. níže) a to nejen v postproduktivním věku. Farmakoterapie a chirurgická léčba tohoto onemocnění jsou na vysoké úrovni, avšak zásadní a nenahraditelná je při léčbě Parkinsonovy nemoci léčebná rehabilitace. Je to terapeutická metoda bez nežádoucích vedlejších účinků a komplikací, působí na pacienty pozitivně jak po stránce tělesné tak psychické, pomáhá co nejdéle udržet funkční zdatnost a nezávislost nemocných s PN.

Cílem mé diplomové práce je prokázat a výsledky testů variability srdeční frekvence doložit míru postižení autonomního nervového systému jako celku i jednotlivých jeho složek (sympatiku a parasympatiku) u osob s diagnózou Parkinsonovy nemoci. Vzhledem k tomu, že pacienti s Parkinsonovou chorobou velmi často trpí současně kardiovaskulárním onemocněním, které taktéž ovlivňuje HRV, budou výsledky vyšetření srovnávány jak se zdravou populací, tak s osobami s kardiovaskulárním onemocněním bez PN.

1.1 ZÁKLADNÍ POZNATKY O PARKINSONOVĚ NEMOCI

Parkinsonova nemoc (častěji se však setkáváme s méně konkrétní diagnózou parkinsonský syndrom) patří mezi onemocnění extrapyramidového systému, konkrétně mezi hypertonicko-hypokinetické (akineticko-rigidní) syndromy. Parkinsonský syndrom je nejčastější a nejvýznamnější ze všech extrapyramidových syndromů. Parkinsonova nemoc je charakterizována třemi kardiálními symptomy: svalovou ztuhlostí (rigiditou), pohybovým zpomalením (bradykinesou) a klidovým třesem. U parkinsonských syndromů, které jsou různé geneze, se k uvedené symptomatologii přidružují mnohé další příznaky nasvědčující širšímu postižení nervové soustavy (Tichý, 1998). Jednotlivé

případy tohoto syndromu se liší v etiologii, podstatou je však vždy porucha nigro-striatálních okruhů s poruchou dopaminergního přenosu. Dopamin může být v nedostatku, nebo je ho dostatečné množství, ale jsou poškozeny či zablokovány dopaminové receptory.

Parkinsonovu nemoc lze také zařadit do skupiny chorob označovaných jako „movement disorders“, jež jsou definovány jako skupina chorob a syndromů s poruchami motoriky a patologickými procesy postihujícími mozkové podkorové struktury, které se podílejí na centrálním řízení hybnosti (Rektor, Rektorová, 2003).

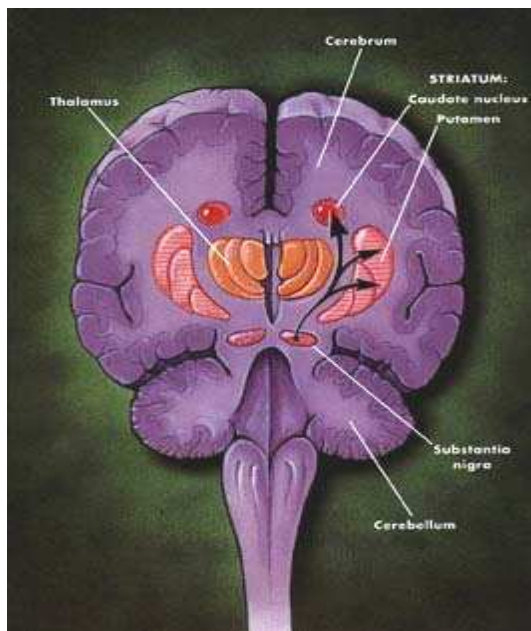
1.1.1 ANATOMIE, FYZIOLOGIE A FUNKCE EXTRAPYRAMIDOVÉHO SYSTÉMU

Samotný pojem „extrapyramidový systém“ je dodnes diskutabilní, avšak v klinice je nadále používán (Rektor, Rektorová, 2003). Nemá samostatnou funkci odpovídající za specifické motorické činnosti, pracuje vždy v součinnosti s dalšími komponentami tvořícími motorický systém. Podílí se na regulaci svalového tonu, spouštění automatických a opakujících se pohybů, na řízení volní motoriky a účastní se významně také kognitivních funkcí. Extrapyramidový systém obsahuje kortikální a subkortikální struktury účastnící se řízení motoriky, vyjma primárního motorického kortexu, pyramidové dráhy a mozečku.

Hlavní částí extrapyramidového systému jsou bazální ganglia (viz. Příloha II) – část telencefala, útvary šedé hmoty umístěné v mozku po obou stranách thalamu, od nějž jsou odděleny pruhem bílé hmoty – vnitřním pouzdrem, capsula interna. K bazálním gangliím řadíme: nucleus caudatus a putamen (společně nazývané striatum), globus pallidus (pallidum), nucleus subthalamicus (corpus Louisi), substantia nigra a nucleus ruber (poslední dvě jmenované struktury se nacházejí již v mezencefalu). Navíc se k nim počítá klastrum,

jehož úloha je zcela nejasná a kmenové struktury – area tegmentalis ventralis a nucleus pedunculoponticus, které jsou s bazálními ganglii propojené (viz. Obr. 1).

Do bazálních ganglií přicházejí senzorycké a motorické podněty z premotorické kůry a thalamu. Z nucleus caudatus vedou dráhy do putamen a globus pallidus (cholinergní), odtud vede strionigrální dráha do substantia nigra, a významné spoje do nucleus caudatus, putamen a globus pallidus (dopaminergní). Vývodné dráhy z bazálních ganglií vedou k motorickým jádrům thalamu a k nucleus ruber a retikulární formaci kmene. Funkčně se bazální ganglia dělí na neostriatum (obsahující nucleus caudatus a putamen) a na paleostriatum (obsahující globus pallidus), k němuž je přiřazena i substantia nigra (Káš, 1997).



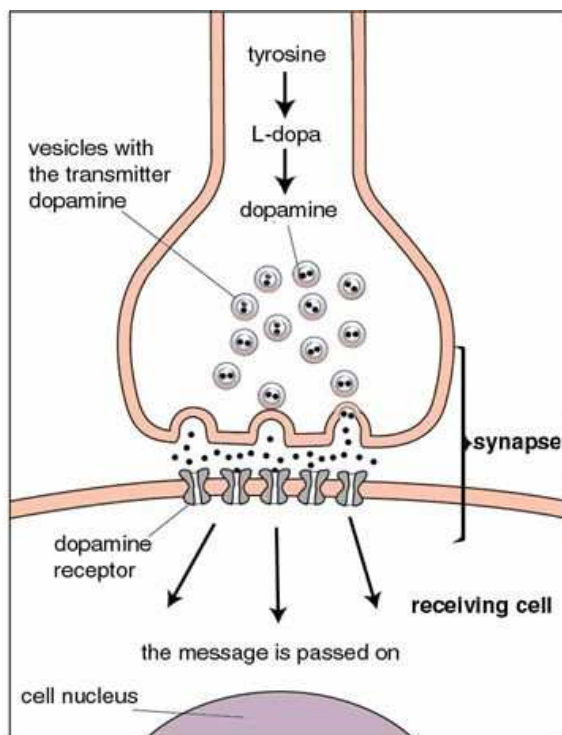
Obr.1* Schéma bazálních ganglií, transverzální řez mozkiem. (převzato ze stránek Society of Neuroscience, Lydia Kibiuk, 1997)

* zdroj obrázku:
http://www.sfn.org/skins/main/images/brainbriefings/parkinson.jpg&imgrefurl=http://www.sfn.org/index.cfm?pagename%3DbrainBriefings_parkinsonsAndDopamine&h=372&w=266&sz=18&hl=cs&start=101&bnid=141JrNyFZ91mfM:&tbnh=122&tbnw=87&prev=/images%3Fq%3Dparkinson%26start%3D90%26gbv%3D2%26ndsp%3D18%26svnum%3D10%26hl%3Dcs%26sa%3DN

Hlavním úkolem bazálních ganglií je řízení pohybů, tj. příjem aferentních vzruchů především z kůry a smyslů, vypracování časoprostorových impulsů, které řídí eferentní výkonná motorická centra. Proto jsou bazální ganglia velmi rozsáhle propojena navzájem, ale i s mozkovou kůrou a motorickými neurony. Bazální ganglia tvoří tedy ústředí koordinace úmyslných i neúmyslných pohybů. Striatum se účastní řízení celkových pohybů a pallidum reguluje svalový tonus. Ze substantia nigra jdou dopaminergní vlákna do striata, kde navazují cholinergní neurony a na ně dále GABAergní neurony, které mají vlastní inhibiční působení na motoriku (Hynie, 1995).

Modely funkčních okruhů kortex – bazální ganglia – thalamus – kortex jsou simplifikací, jsou však teoretickým podkladem pro funkční chirurgii „movement disorders“. Ve shodě s teoretickými modely jsou inhibiční zákroky na thalamu u tremoru, vnitřním pallidu u dyskinezií a nucleus subthalamicus u všech hlavních symptomů Parkinsonovy nemoci, včetně dyskinezií.

Jednotlivé buňky nervového systému mezi sebou komunikují prostřednictvím synapsí. Přejímání informace, již představují výkyvy elektrického napětí na membránách nervových buněk, z jedné buňky na druhou je umožněno uvolněním specifické látky - transmiteru - do synaptické šterbiny. Takto uvolněný transmitter je zachycen na membráně druhé nervové buňky prostřednictvím bílkovinné struktury zvané receptor. Spojení transmiteru s receptorem umožní přenos informace z jedné nervové buňky na druhou (viz. Obr. 2). Charakter přenosu, tj. útlum či vzruch, je závislý na vlastnostech transmiteru. Celkem bylo v extrapyramidovém systému zatím identifikováno nejméně osm neurotransmiterů (nejznámější jsou: dopamin v nigrostriatálních drahách, acetylcholin ve striatu, inhibující GABA a glutamát, který zřejmě zajišťuje spojení s kortexem). Substitute nebo potencování účinků deficitních nebo inhibice hyperfunkčních transmiterů jsou běžně užívanými terapeutickými metodami.



Obr.2** Schéma působení neurotransmiteru v synaptické štěrbině

1.1.2 HISTORIE, SOUČASNOST, INCIDENCE PARKINSONOVY NEMOCI

V roce 1817 londýnský praktický lékař James Parkinson ve své knize „An Essay on the Shaking Palsy“ poprvé uceleně popsal do té doby zřejmě neznámé či velmi vzácné onemocnění. Nemoci se dostalo pojmenování po jejím objeviteli. V roce 1913 našel Lewy v mozcích pacientů zemřelých na Parkinsonovu nemoc typická tělíska mikroskopických rozměrů, která se u zdravých osob či u osob zemřelých na jiná onemocnění prakticky nikdy nevyskytují. Tato tělíska byla podle něho nazvána Lewyho tělíska. V roce 1919 Tretjakov jako první popsal poškození jader středního mozku – substantia nigra – v mozcích pacientů zemřelých na Parkinsonovu nemoc. Tento nález poprvé ukázal na možnou souvislost mezi Parkinsonovou nemocí a těmito jádry (Roth, 1999).

** zdroj obrázku: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2000/press-sv.html

Parkinsonova nemoc přináší postupem doby svého trvání pacientům různá nepříjemná omezení a potíže, obvykle však nezkracuje délku života pacienta. Je to chronické pomalu se rozvíjející onemocnění, které dodnes nelze vyléčit, lze však léčit a tím potlačit příznaky nemoci (Roth, 1999). Studie publikovaná v časopise *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (Helly et al., 1999), která prezentovala výsledky výzkumu provedeného v australské Sydney, však prokazují, že průměrná doba trvání nemoci do smrti byla 9,1 roku. PN podstatně přispěla ke smrti 30 pacientů z celkového počtu 126, nejčastější příčinou smrti byla pneumonie (vlivem imobility a zvýšeným rizikem aspirace). Dalšími příčinami smrti byly: ve 13% kardiovaskulární onemocnění (riziko vyšší než u běžné populace), 12% karcinom (není prokázán rozdíl od běžné populace), 10% CMP, 3% PN, 4% ostatní (utnutí, krvácení do GIT, herpetická encefalitida, peritonitida, renální selhání), 2% neznámá příčina. Dále byla zkoumána komorbidita, ve které byla prokázána: demence, cerebrovaskulární onemocnění, ICHS, CMP, karcinomy (které mohou souviset s pokročilým věkem). Pacienti s touto nemocí relativně méně trpí vysokým krevním tlakem, cukrovkou a jsou často nekuřáci. PN nepřispívá k úmrtí žádného pacienta mladšího 50 let.

Výskyt Parkinsonovy nemoci v populaci (prevalence) se pohybuje mezi 84 až 187 postiženými na 100 000 obyvatel. Incidence vzrůstá s věkem. U osob starších 60 let postihuje až 1% této populace. Znamená to, že v naší populaci každý 1000. člověk trpí Parkinsonovou nemocí, ve věkové kategorii nad šedesát let až každý 100. člověk (Tichý, 1998). Výskyt nových případů za rok (incidence) je 5 až 24 osob na 100 000 obyvatel. Poslední studie provedená ve Spojených státech udává incidenci PN 10,9 případů na 100 tis. obyvatel v celé populaci, u osob nad 50 let však incidence vzrostla na 49,7 na 100 tis. obyvatel. Zdá se, že výskyt nemoci se v posledních 50 letech nezvyšuje. Rozdíl výskytu Parkinsonovy nemoci mezi muži a ženami je malý, nicméně se jeví lehká

převaha postižení u mužů. Nebyl pozorován žádný rozdíl ve výskytu Parkinsonovy nemoci podle těchto parametrů: společenská vrstva, vzdělání, strava, zaměstnání, kontakt se zvířaty, očkování, životní standard, příjem alkoholu. Parkinsonova nemoc obvykle začíná ve středním věku, průměrný věk pacientů při počátcích onemocnění se pohybuje okolo 50 až 60 let. Asi 10% případů PN začíná před 40. rokem věku, jestliže nemoc začne mezi 21. - 40. rokem, nese označení „young onset“ (YOPD) nebo také „early onset“ (EOPD). Vyskytují se i případy, kdy nemoc začíná před 20. rokem věku – juvenilní PN – označována jako JPD („juvenil Parkinson's disease“), provedená studie prokázala JPD u 4 ze 380 nemocných s PN. (Adams et al – *Parkinson's Disease Epidemiology*. brainexplorer.org 1997. [cit. 20.dubna 2007] Dostupné na World WideWeb:http://www.brainexplorer.org/parkinsons/Parkinsons_Epidemiology.shtml)

Za největší rizikový faktor PN je považován rostoucí věk, v mnohem menším rozsahu pak pohlaví a pozitivní rodinná anamnéza. Jako protektivní faktor se ukazuje kuřáctví (které však pro další obrovská zdravotní rizika nelze doporučit jako strategii jak předcházet PN), konzumace kofeinu a u žen hormonální substituční terapie.

Epidemiologické studie prokazují vzrůstající riziko rozvoje PN ve spojení s venkovským životem, konzumací pramenité vody, pesticidy, herbicidy (Olanow, Koller, 1998).

Otázka dědičnosti Parkinsonovy nemoci není zatím vyřešena.

1.2 PŘEHLED DOSAVADNÍCH POZNATKŮ

1.2.1 CITACE AUTORŮ

Na téma autonomních dysfunkcí u pacientů s PN a jejich ovlivňování různými terapeutickými metodami bylo již publikováno mnoho, zejména ve formě odborných článků v lékařských časopisech a také online přístupných dokumentech. Předmětem výzkumu jsou souvislosti mezi onemocněním Parkinsonovou nemocí a postižením autonomního nervového systému, ovlivnění autonomních dysfunkcí medikací či rehabilitací, mnoho studií je zaměřeno výhradně na variabilitu srdečního rytmu a PN.

Dysautonomie byla zahrnuta do obrazu PN již od prvního popsání nemoci Jamesem Parkinsonem v roce 1870. Od doby popsání ortostatické hypotenze objevující se u degenerací CNS Bradburym a Agglestonem v roce 1925 a později Shyem a Dragerem v roce 1960, jsou degenerativní nebo primární poruchy autonomního nervového systému spojovány s hypokinetickými pohybovými obtížemi („movement disorders“) jaké se objevují u parkinsonismu. MSA a idiopatická PN jsou hlavními „movement disorders“ spojovanými s autonomní dysfunkcí (Chaudhuri, 2001).

V roce 2002 byly v časopise „Parkinsonism and related Disorders“ publikovány výsledky studie zkoumající souvislost ve výskytu PN a jednotlivých projevů autonomní dysfunkce. Analýza dat této studie zkoumající výskyt autonomních dysfunkcí u skupiny pacientů s PN (24 mužů a 20 žen) v porovnání s kontrolní skupinou pacientů odpovídajícího věku bez PN (6 mužů a 18 žen) prokázala častější hypersalivaci (52,3% vs 12,5%), dysgrafii (29,6% vs 4,2%), obstipaci (20,4% vs 0%), ortostatickou hypotenzi (65,9% vs 29,2%). Závaveň bylo prokázáno, že antiparkinsonská medikace – L-dopa a agonisté dopaminu mohou způsobovat ortostatickou hypotenzi, což se ale děje až při jejich vyšších dávkách (Siddiqui et al., 2002).

V roce 2003 byla publikována studie prokazující vztah mezi variabilitou srdeční frekvence a PN. Do studie bylo zapojeno 30 pacientů se souvislou standardizovanou pohybovou aktivitou ve třech stádiích PN, získané výsledky byly srovnávány s kontrolní skupinou pacientů bez PN. Bylo prokázáno, že variabilita srdeční frekvence (heart rate variability – HRV) se u nemocných s PN snižuje, což může být následkem redukované motorické aktivity, ne jen projevem kardiovaskulární autonomní dysfunkce (Devos et al., 2003).

1.2.2 PATOGENEZE, ETIOLOGIE

1.2.2.1 PATOGENEZE

Parkinsonova nemoc je neurodegenerativní onemocnění. Předpokládá se, že 40% nemocných nevyhledá lékařskou péči, protože parkinsonskou symptomatiku považují za normální projev stáří (Rektor, Rektorová, 2003).

Podkladem nemoci je snížení tvorby dopaminu – specifického transmitteru extapyramidového systému. Dopamin dle chemické struktury patří mezi biogenní aminy, což jsou jednoduché molekuly vzniklé modifikací aminokyselin, jejichž další modifikací dochází k jejich inaktivaci. Dopamin je v mozku tvořen v jádru zvaném substantia nigra, odkud je výběžky neuronů transportován do jiné oblasti bazálních ganglií – do striata, odkud je uvolňován do synapsí. Nedostatek dopaminu vede ke snížené funkci striata a následné poruše regulace hybnosti. S nedostatkem dopaminu se pojí i relativní nadbytek jiných transmitterů (serotoninu, glutamátu, kyseliny gama-aminomáselné), které jsou přítomny v buňkách tohoto systému, což se může také projevit na porušené funkci bazálních ganglií.

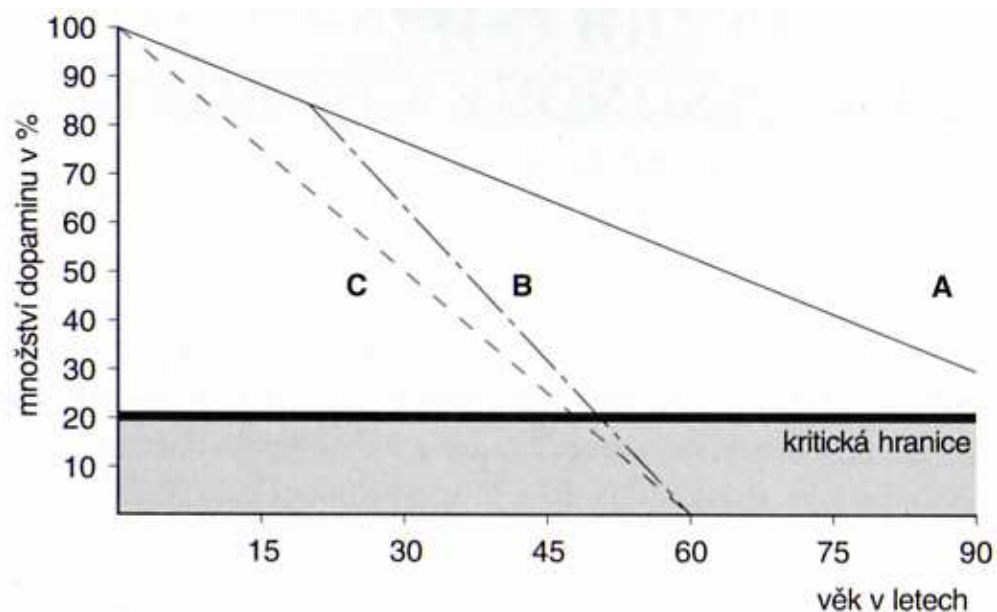
Aby se Parkinsonova nemoc projevila, musí být minimálně 50% buněk substantia nigra, které vyrábějí dopamin, zničeno a dopamin ve striatu musí

poklesnout minimálně o 80% (Roth, 1999). Dnes se odhaduje, že od prvotního startu ztratit dopaminu k prvním obtížím, je období 3 až 5 let.

Deficit dopaminu se vyvíjí v dlouhé preklinické fázi (tzv. asymptomatický striatální deficit dopaminu). V této fázi jsou v dopaminergním systému uplatňovány dva kompenzační mechanismy, které se snaží deficit dopaminu nahradit:

1. presynaptická kompenzace: hyperprodukce dopaminu ve zbývajících dopaminergních buňkách substantia nigra.
2. postsynaptická kompenzace: supersenzitivita postsynaptických dopaminergních receptorů.

Při poklesu dopaminu ve striatu pod 20% původního množství již tyto kompenzační mechanismy nestačí a projeví se parkinsonská symptomatika (viz. Obr. 3)



Obr. 3 Kritická hranice: při poklesu celkového množství dopaminu ve striatu pod 20% se projeví Parkinsonova nemoc (Berger, Kalita, Ulč, 2000)

- A – změny způsobené fyziologickým stárnutím nedosahují kritické hranice
- B – dosud neznámý podnět způsobí urychlené změny - snížení množství dopaminu ve striatu pod kritickou hranici (akutní či chronická intoxikace neznámého původu?)
- C – urychlené snižování dopaminu ve striatu je přítomno již od narození (vrozená dispozice)

U PN je konstantním nálezem zánik neuronů a makroskopicky zřejmá depigmentace v pars compacta substantia nigra. Přežívající neurony obsahují málo nebo žádný melanin. Často jsou v nich nebo i v jiných neuronech CNS nalezena Lewyho tělíska (Lewy bodies).

1.2.2.2 ETIOLOGIE

Otázka proč nemoc vzniká není dodnes plně zodpovězena. Je známo mnoho o mechanismech, které nemoc způsobují, ale spouštěcí moment je stále nejasný. V současné literatuře (Roth, 1999) jsou zmiňovány tři základní představy o vzniku Parkinsonovy nemoci a to:

1. exotoxický model (ze zevního prostředí přichází látka toxická pro buňky tvořící dopamin v bazálních gangliích)
2. endotoxický model (látka toxická pro neurony je tvořena přímo v mozku)
3. genetický model (dispozice pro nemoc je geneticky zakódována a přenáší se z generace na generaci)

Pro exotoxický model svědčí objev látky v zevním prostředí zvané MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) – látky toxické pro buňky bazálních gangliích, selektivně destruuující substantia nigra. MPTP je přítomna v mnoha chemických produktech, např. v některých umělých hnojivech, v průmyslových zplodinách atd. Postupně bylo zjištěno, že samotný MPTP nepůsobí jako jed, ale že je v mozku, po proniknutí hematoencefalickou bariérou, metabolizován na látku poškozující buňky produkující dopamin. Je to mitochondriální protoxin, který inhibuje mitochondriální komplex I dýchacího řetězce s blokadou ATP produkce, vedoucí k zániku buňky. Otrava MPTP se považuje za ideální experimentální model Parkinsonovy nemoci na zvířatech. Fakt, že Parkinsonovou nemocí onemocní pouze někteří lidé, je vysvětlován jejich zvýšenou sensitivitou k tomuto toxinu. Možný význam tohoto exotoxinu

podporují epidemiologické geografické studie, které zjišťují vyšší výskyt PN v industriálních zemích, zejména v oblastech s intenzivní zemědělskou výrobou.

Podstatou hypotézy endotoxického modelu je možná zvýšená tvorba látek v metabolismu mozku, které působí jako jed. V popředí jsou již řadu let diskuse o degeneraci neuronů v důsledku oxidativního stresu. Má jít o důsledek složitého procesu s poruchou metabolismu železa, jehož koncentrace je v substantia nigra vysoká (Rektor, Rektorová, 2003).

Genetický model je založen na faktu, že asi 10% případů Parkinsonovy nemoci je soustředěno v rodinách. Častěji tomu tak bývá u osob, u nichž se nemoc vyskytla v mladším věku – před 50. rokem (tzv. young onset). V žádném případě se nemoc nedědí podle pravidel klasické dědičnosti (studie na dvojčatech přinesly naopak spíše protikladné důkazy). Výzkumy v oblasti dědičnosti poukazují na možný mitochondriální typ dědičnosti, proti němuž však svědčí fakt, že přenos mitochondriální dědičné informace je možný pouze přes ženy. Je možné, že se genetickou cestou dědí informace o detoxikační schopnosti organismu a za určitých okolností pak může dojít ke vzniku Parkinsonovy nemoci. Další teorie mluví o tom, že riziko vzniku PN je podmíněno multigeneticky (existence susceptibilních – vnímavých – genů pro rozvoj PN). U velmi malého procenta pacientů je PN způsobena mutací jednoho genu, v této souvislosti byly objeveny již dva genetické lokusy, nazvané PARK 1 a PARK 2 (Rektor, Rektorová, 2003).

1.2.3 KLINIKA, DIAGNOSTIKA

1.2.3.1 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA PARKINSONOVY NEMOCI

První obtíže pacientů trpících PN jsou obvykle necharakteristické – bolesti ramen a zad, pocity tíže končetin, pocit ztráty výkonnosti, poruchy spánku, zácpa, tichost a monotónnost hlasu, zhoršení písma, deprese, pocit snížení sexuální výkonnosti atd (Roth, 1999). Diagnóza PN je založena především na

cílené anamnéze a klinickém neurologickém vyšetření (viz Příloha I). V anamnéze a objektivním vyšetření se zjišťuje přítomnost jednotlivých „kardinálních“ motorických příznaků onemocnění, jež se skládají do obrazu parkinsonského syndromu (hypokineze, rigidita, klidový třes, případně posturální poruchy). Nález jediného příznaku může sice značit časné stadium PN, ale teprve jsou-li přítomny dva příznaky, diagnóza je pravděpodobná. Dále se pátrá po známkách, jež by mohly zpochybnit diagnózu PN a svědčit pro jinou formu parkinsonského syndromu (PN je podkladem syndromu asi v 80% případů, zbývajících 20% je tvořeno vzácnějšími neurodegenerativními onemocněními a sekundárními parkinsonskými syndromy různého původu). Ke klinickému potvrzení diagnózy PN přispívají některé typické rysy (asymetrie příznaků, přítomnost klidového třesu), charakteristický pomalu progresivní průběh onemocnění a zejména reakce na dopaminergní léčbu.

Při stanovování diagnózy záleží na časovém faktoru. V časných fázích, kdy nejsou ještě plně vyvinuty charakteristické příznaky onemocnění, je větší nebezpečí diagnostické chyby. Klinická diagnóza PN by se proto měla považovat vždy za předběžnou, dokud nejsou příznaky vyjádřeny po tak dlouhou dobu, že by se již musely projevit případné rysy vedoucí k alternativní diagnóze (alespoň 2-3 roky). Definitivní potvrzení diagnózy může přinést jen histopatologické vyšetření (Gelb et al., 1999).

Kardinální motorická trias hypokineze – třes – rigidita bývá u naprosté většiny nemocných vyjádřena od časného stadia onemocnění, ačkoli jednotlivé příznaky jsou zastoupeny v různém poměru. Posturální poruchy, jež se rovněž přiřazují k hlavním motorickým projevům PN, se objevují později v průběhu onemocnění.

► **Hypokineze** pacienta funkčně omezuje ze všech příznaků nejvýrazněji, působí obtíže při všech běžných denních činnostech. Základními rysy hypokineze jsou zmenšení rozsahu a amplitudy pohybů, jejich celková chudost,

zpomalený průběh pohybů (bradykineze) a jejich ztížený start (akineze). Při náhlém pokusu o zastavení z chůze nemocní přepadávají dopředu (propulze). Hypokinetické projevy na končetinách bývají alespoň na začátku vyjádřeny jednostranně nebo asymetricky. Zmenšení písma (mikrografie), změna výrazu obličeje (hypomimie, maskovitá tvář), snížený souhyb horní končetiny při chůzi či monotónní nemelodická řeč (aprozodie) mohou být počátečními hypokinetickými projevy PN. Výraznější hypofonie a hypokinetická dysartrie tvoří spolu s tachyfémií (zrychlením artikulace) a palilalií (nutkavým opakováním poslední slabiky nebo slova) poruchu řeči typickou pro pokročilá stadia. Za formu hypokineze nebo za samostatný příznak jsou pokládány náhlé zárazy v pohybech – akinetický freezing. Jsou to situace, kdy pacienti uprostřed pohybu ztuhnou a nejsou schopni pohybu žádným směrem. Něco podobného se občas stává při ulehnutí, kdy pacient drží hlavu několik centimetrů nad polštářem a není schopen dokončit pohyb a položit hlavu na polštář (příznak fiktivní podušky). V noci mají mnozí pacienti potíže s neschopností přetočit se ze strany na stranu, změnit polohu, což obvykle velmi špatně psychicky nesou a tato potíž znesnadňuje normální průběh spánku. Přesné mechanismy vedoucí k těmto obtížím opět nejsou dokonale známy, nedostatek dopaminu se projevuje nejen v selhání vlastního výkonu pohybu, ale i v jeho plánu, přípravě, představě, jak bude pohyb vypadat.

► Typický parkinsonský **třes** je převážně klidový akrální tremor končetin o frekvenci 4-6Hz (někteří autoři uvádí frekvenci v rozmezí 3-8 kmitů za sekundu – Káš, 1997), který ustupuje při volném pohybu postižené končetiny, po dosažení cíle se znovu objeví a mizí ve spánku. Je to pravidelný, rytmický, oscilující pohyb vytvářený postupnou repetitivní kontrakcí agonistů a antagonistů. Třes se zvyrazňuje stresem, v emočně vypjatých situacích, únavou, pohybem druhostranné končetiny (Fromentův manévr), třes ruky se zpravidla akcentuje při stožení a chůzi. Typický parkinsonský třes se vyskytuje

zejména na horních končetinách, připomíná počítání peněz mezi prsty. U pacientů s PN se může objevit i třes posturální (statický), zvláště při delším setrvání končetiny ve statické poloze, který může být považován za variantu klidového třesu. Třes bývá prvním příznakem, zejména u esenciální Parkinsonovy nemoci. Dlouhou dobu bývá jednostranný. V průběhu onemocnění se charakter třesu může měnit, nikdy však nepostihuje hlavu (kromě třesu přeneseného z končetin) a hlasivky. Celkově se příznak třesu vyskytuje u 80-90% nemocných s PN.

Mechanismem vzniku třesu je součet mnoha funkčních změn v oblasti bazálních ganglií. Při zjednodušené představě se nedostatek dopaminu v bazálních gangliích projevuje nedostatečnou inhibicí těchto struktur, převáží zde aktivační vliv acetylcholinu, kterého je dostatek, což má za následek nepřiměřenou aktivitu buněk majících přímý vliv na kontrolu pohybů, což se přenáší do pohybového projevu ve formě rytmických výkyvů, tedy třesu.

► Svalové bolesti a křeče způsobené rigiditou se mohou objevit již jako počáteční projevy PN. **Rigidita** se projevuje zvýšením klidového napětí a ztuhlostí svalů, které kladou odpor při aktivním i pasivním pohybu příslušného segmentu (tzv. fenomén olověné trubky, pacienty popisováno jako pocit pohybu v hluboké vodě). Je to patologické zvýšení svalového tonu současně agonistů a antagonistů. Hmatatelné zárazy v průběhu pasivního pohybu působené náskoky svalů, které naopak fixují tělesný segment, jsou známy jako fenomén ozubeného kola. Při sakadovaném vedení pasivního pohybu jsou hmatné zvýšené náskoky svalových šlach (elementární reflexy posturální). Rigidita se zvýrazňuje pohybem druhostranné končetiny (Fromentův manévr). Rigidita je nejvíce vyjádřena na svalech ohýbajících končetiny a trup, proto je držení těla charakterizováno převahou těchto svalů. Typické bývá, že třes a rigidita se alespoň zpočátku často manifestují asymetricky – hemiparkinsonská symptomatika (Tichý, 1998).

Flekční držení trupu a šouravá chůze drobnými kroky jsou téměř patognomické projevy PN. Poruchy rovnováhy ve stoji a pulze při chůzi, vedoucí až k pádům, významně omezují funkční schopnosti pacienta zvláště v pozdních stádiích PN. Na startu chůze se projevuje hezitace (pacient podupává na místě, ale není schopen vykročit), v průběhu chůze pak může docházet k festinaci (zrychlování a zkracování kroků).

Parkinsonský syndrom je obvykle provázen různými vegetativními projevy – zvýšenou salivací, zvýšenou potivostí, mastnou kůží v důsledku hyperprodukce kožního mazu, ortostatickou hypotenzí, sklonem k obstipaci často podpořeným protiparkinsonskou medikací atd. Udává se také výskyt sexuálních poruch a to nejčastěji – ztráta chuti k pohlavnímu životu častější u žen a erektilní dysfunkce u mužů.

Parkinsonský syndrom provázejí i psychické poruchy – zpomalené myšlení, zhoršená paměť, emoční labilita se sklonem k afektům. Při déle trvající nemoci může dojít i k demenci (Káš 1997). Dalším doprovodným znakem je často deprese. Nebylo dosud zcela vyřešeno, jaký je vztah mezi reaktivní (psychosociální) depresí a depresí biochemického charakteru (související s onemocněním). Prevalence udávaná pro depresi u PN je 40%. Hlavním problémem v diagnostice deprese je fakt, že se charakteristické příznaky deprese a PN vzájemně překrývají (motorická zpomalenost, hypomimie, maskovitý vzhled obličeje, poruchy spánku, únava, váhový úbytek, ztráta energie a zájmu). Deprese u PN pravděpodobně není jen reakcí na chronické progredující invalidizující onemocnění – pacienti s PN trpí depresí častěji než ostatní postižení pacienti s odpovídajícím funkčním deficitem, deprese ve 12-27% předchází motorické symptomy parkinsonismu, chybí přesná korelace mezi incidencí deprese a tíží motorického postižení.

Rektor a Rektorová (2003) přičleňují k výše zmíněným základním příznakům PN ještě poruchy senzitivní a sensorické a poruchy spánku. Ze

senzitivních příznaků se nejčastěji vyskytují: parestezie, bolest, pocity chladu, tepla, pocity vnitřního třesu, neklidu, napětí, u starších osob bolesti kloubů a chodidel. Senzitivní příznaky jako projev klinické manifestace nejsou časté – mezi 0,5 a 2,2 % ze všech známých úvodních příznaků, v pokročilejších stádiích PN se objevují až u 33 – 50% pacientů. Nejčastějším senzitivním příznakem bývá bolest a to různého charakteru. Poruchami spánku trpí až 96% pacientů v průběhu onemocnění. Až 70% pacientů si stěžuje na fragmentaci spánku nebo na insomnií obecně. Obtížné usínání může souviset s depresí, ale i s antiparkinsonskou medikací. Mezi další poruchy spánku u PN řadíme: živé barevné sny a noční můry, noční akinezi, bolestivé noční nebo ranní dystonie, bolestivé noční křeče (krampy), syndrom neklidných nohou, periodické pohyby dolních končetin ve spánku, poruchy chování vázané na REM spánek, nykturii, parasomnie, halucinace.

Zvláštním příznakem parkinsonského syndromu jsou tzv. paradoxní kinézy – nemocný, přestože je velmi málo pohyblivý, je v emočně vypjatých situacích – ve strachu, radosti, úzkosti – schopen prudších pohybů – poposkočení, dokonce i tance. Příznakem mohou být i některé hyperkinézy – blefarospasmus (křečovitě sevření víček), stočení očí vzhůru (okulogyrní krize) u postencefalického parkinsonismu apod. Při usínání se u některých osob může objevit neklid dolních končetin, nutící do pohybu a chůze (tzv. akatizie).

1.2.3.2 AUTONOMNÍ DYSFUNKCE U PACIENTŮ S PARKINSONOVOU CHOROBU

Autonomní dysfunkce jsou častou komplikací PN. Úporná obstipace a močová inkontinence byly hlavními příznaky popsanými u pacientů Jamesem Parkinsonem v roce 1817 (Olanow, Koller, 1998).

Celková prevalence autonomních dysfunkcí u pacientů s PN je 76 – 93%. Častější postižení je u pacientů s oboustrannou těžkou hypokinezi a rigiditou než

u pacientů s unilaterálními příznaky. Trvání a stupeň postižení přímo koreluje s intenzitou autonomních poruch (Rektor, 2004).

► **Ortostatická hypotenze** se vyskytuje přibližně u 20% pacientů s PN léčených L-dopou. Za ortostatickou hypotenzi se označuje pokles systolického tlaku o více než 20 mmHg nebo diastolického tlaku o více než 10 mmHg nastávající po vertikalizaci. Po vertikalizaci dochází k snížení venózního návratu a poklesu plnění srdečních komor, což má za následek snížení srdečního výdeje a pokles tlaku. Tyto hemodynamické změny aktivují kompenzatorní procesy, jež jsou iniciovány baroreflexem. Zvýší se sympatický tonus a poklesne parasympatická aktivita vagu, dojde k uvolnění vazopresinu z neurohypofýzy. Tyto mechanismy zvýší periferní rezistenci, venózní návrat k srdci, a tím srdeční výdej limitující výraznější pokles tlaku (Rektor, 2004). V případě selhání kterékoli součásti tohoto kompenzačního mechanismu dojde k projevům ortostatické hypotenze s cerebrální hypoperfuzí (presynkopální až synkopální stavy, závratě, celková slabost, únava, duševní zpomalenost, bolesti hlavy a šije apod.).

U pacientů s PN je snižená HRV, byla prokázána ztráta cirkadiálního rytmu s absencí fyziologického snížení srdeční frekvence a krevního tlaku během noci (tzv. non-dipper fenomén). To podmiňuje vyšší noční tlakovou diurézu s následnou ztrátou tekutin a zvýrazněním ortostatických obtíží zejména v ranních hodinách (Rektor, 2004). Variabilita srdeční frekvence se snižuje dříve u pacientů s PN ve srovnání se zdravou populací. Srdeční frekvence je ovlivňována mnoha faktory: věkem, medikací, dechovou frekvencí, ortostatickou zátěží a pohybovým cvičením. Snížení srdeční variability u nemocných s PN může být tedy také následkem redukované pohybové aktivity, či pohybových komplikací způsobených medikací L-dopa, které postihnou během prvních pěti let léčby PN nejméně polovinu pacientů (Devos et al., 2003).

Dosud nebyla publikována žádná studie, která by se zabývala HRV u pacientů s PN a zároveň brala v potaz velmi častou komorbiditu parkinsoniků kardiovaskulárním onemocněním. Není tedy úplně jasné, do jaké míry je snížení parametrů HRV způsobeno neurodegenerativním onemocněním m. Parkinson a jak velký podíl má na snížení HRV kardiovaskulární onemocnění. O vlivu medikace na HRV je známo mnoho, nebyla však dosud učiněna studie, která by se zabývala tím, nakolik je HRV u nemocných s PN ovlivněna antiparkinsonskou medikací a jak významnou zde hraje roli farmakoterapie přidružených kardiovaskulárních onemocnění. Tyto otázky jsem se snažila zodpovědět v navazující speciální části mé diplomové práce.

► Nejčastějším symptomem autonomní dysfunkce u pacientů s PN je **obstipace**, prevalence se pohybuje mezi 44 – 70%. Příčinou bývá chronická dopaminergní a anticholinergní medikace, snížení motility tenkého a tlustého střeva a porucha mechanismu defekace zahrnující obtížnou volní kontrakci anu a často abdominopelvicou dyssinergii (tzn. že během defekace nedochází k poklesu anální kontrakce, naopak může dojít k jejímu zvýšení – Chaudhuri, 2001). Lewyho tělíčka – známka neuronální degenerace u PN – byly nalezeny v myenterickém plexu střeva, jež je jeho parasympatickým zásobením (Olanow, Koller, 1998). Kromě obstipace bývá častá nausea, reflexní ezofagitida či nespecifické subjektivní příznaky zpomaleného vyprazdňování žaludku.

► Zvýšené slinění (**hypersalivace** či ptyalismus nebo také sialorea) postihuje pacienty zejména v posledních stadiích PN. Zhoršení je často popisováno při podávání dopaminových agonistů. Příčinou hypersalivace je nejen nadprodukce slin, ale pravděpodobně i hromadění slin v ústech při snížené frekvenci polykání.

► **Poruchy termoregulace** jsou udávány téměř dvěma třetinami pacientů s PN, nejčastěji ve smyslu zvýšeného pocení (hyperhidróza). Většinou se objevují během „off – period“ nebo během „on – period“ s intenzivními

dyskinezemi. Bylo prokázáno, že porucha pocení je více vyjádřena na postiženější straně. Předpokládá se, že u parkinsoniků s poruchami pocení se jedná o dysfunkci centrální (zejména hypotalamu) i periferní části (postganglionální sympatické neurony) termoregulačního systému (Olanow, Koller, 1998).

► Časté jsou u parkinsoniků také **urologické obtíže** – nedostatek dopaminu v bazálních gangliích vede ke snížení centrální inhibice, a tím ke zvýšení aktivity detruzoru. Následkem toho vzniká „neurogení“ močový měchýř projevující se častějším a náhlým pocitem nucení na močení – polakisurií, má spolupodíl i na frekventnějším nočním močení – nykturii (Rektor, 2004).

► Literatura udává (Rektor, 2004), že 50 – 70% pacientů s PN trpí **sexuálními poruchami** – u mužů je nejčastější erektilní dysfunkce, následovaná ztrátou sexuální apetence a libida, u žen jsou to poruchy vaginální lubrikace spolu se snížením sexuální apetence a libida. Kromě vlastního onemocnění se na sexuálních problémech mohou podílet i nežádoucí účinky některých léků, přítomnost deprese a další psychologické a sociální faktory.

► Více než 75% pacientů s PN si ztěžuje na **poruchy spánku** a rozvrat spánkového cyklu (Olanow, Koller, 1998). Problémy činí nemožnost usnout nebo vytrvat ve spánku, fragmentace spánku. Potíže s usínáním či spánkem může způsobovat deprese, anxieta, vlastní hybná porucha charakteru tremoru, noční či ranní dystonie, dále akatizie (neustálé měnění polohy jako časný příznak PN), syndrom neklidných nohou (restless leg syndrom), bolestivé krampy dolních končetin, ale i například nemožnost najít správnou polohu pro spánek, bolesti zad, noční akineze apod. Během dne naopak poruchy nočního spánku způsobují zvýšenou denní spavost (excessive day-time sleepiness) nebo až spánkové ataky (sleep attacks) – náhlá nezdolitelná ospalost bez uvědomění si vlastního usnutí (Olanow, Koller, 1998).

1.2.3.3 POMOCNÁ VYŠETŘENÍ, DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Pomocná vyšetření mají význam zejména při diferenciální diagnostice. Praktický význam mají zobrazovací techniky (CT, MRI, SPECT, PET) pro lokalizaci atrofických procesů. Z elektrofyziologických metod lze pomocí polyelektromyografie analyzovat detailně tremor. Další hojně využívané jsou: elektroencefalografie, evokované potenciály, transkraniální magnetická stimulace.

Biochemická vyšetření mají zásadní význam pro odlišení Wilsonovy nemoci a hypoparathyreózy.

V počátku je důležitá diferenciální diagnostika Parkinsonovy choroby proti onemocněním ze skupiny Parkinson plus (viz. níže) nebo proti esenciálnímu tremoru. Dále se diagnostikuje porucha vegetativní inervace hladkého svalstva pomocí EMG z análního sfinkteru a provádějí se testy na ortostatickou hypotenzi (např. Schellongův nebo tilt – table test) a měření variability R-R intervalu pro zjištění adaptační schopnosti srdeční frekvence při změně polohy těla. Schelongův test spočívá v měření krevního tlaku vleže a ve stoji. Elektrookulografie (EOG) pomáhá rozlišit PN od progresivní supranukleární paralýzy.

Relativně nejspolehlivější metoda vychází z faktu, že asi 80% nemocných ze skupiny Parkinson plus nereaguje pozitivně na dopaminergní terapii, anebo reagují pouze přechodně v počátcích onemocnění. Odečítá se proto klinická odpověď na tabletu L-dopového preparátu (L-dopa test), dlouhodobou odpověď na L-dopu a event. i na jednorázově podaný apomorfín (apomorfínový test), tedy na preparáty, které jsou účinné u PN.

Mezi nově zavedené diagnostické metody PN patří testování nervus olfactorius, diagnostika dysartrie a dysfagie, apraxie, sledování odpovědi na podání růstového hormonu apod. (Kashmere et al., 2002)

Nejčastějšími onemocněními, které byly zaměňovány za PN, jsou multisystémová atrofie, progresivní supranukleární obrna a vaskulární parkinsonismus (Kashmere et al., 2002).

1.2.3.3.1 SKUPINA ONEMOCNĚNÍ PARKINSON PLUS

Mezi onemocnění označované jako Parkinson Plus patří progresivní supranukleární obrna, multisystémová atrofie, choroby označované jako MSA-p (multisystémová atrofie – Parkinson, časná striatonigrální degenerace) a MSA-c (multisystémová atrofie – cerebellum, časná olivopontocerebelární atrofie) a kortiko – basilární gangliová degenerace. Označení Parkinson Plus nesou pro společné znaky s PN jak v patogenezi, tak v projevech onemocnění. (Borgeat, F. – van Praag, H. – Dinan, T. – Dubois, B. – Lovestone, S. – Jennum, P. – Cuesta, M. – Landowski, J. – Olsen, J. *Parkinson's-Plus Disorder and the Differentiation of Parkinson's Disease from other Disorders*. brainexplorer.org [cit.3.března2007]Dostupné na WorldWideWeb: http://www.brainexplorer.org/parkinsons/Parkinsons_Diagnosis.shtml)

1.2.3.3.2 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

PŘÍČINY PARKINSONSKÉHO SYNDROMU

I. Parkinsonova nemoc (esenciální parkinsonismus, paralysis agitans) – relativně časté onemocnění, častěji se vyskytuje u mužů, objevuje se ve věku 50 – 60 let. Lze říci, že čím dřívější je počátek nemoci, tím dramatičtější je její průběh. Podstatou je degenerace a později i destrukce dopaminergních neuronů v substantia nigra s následným úbytkem dopaminu ve striatu. Choroba se dlouho rozvíjí jednostranně (zejm. tremor). Od počátku se nemoc projevuje psychickými změnami – typické jsou depresivní a anxiózní stavy. Pacient si obvykle stěžuje na zvýšenou únavnost. Později se přidává pohybová neobratnost

při jemné práci a drobných sebeobslužných úkonech (oblékání, zapínání knoflíků, zavazování tkaniček apod.), což pacientovi snižuje životní komfort.

II. Jiná degenerativní onemocnění postihující různé systémy v CNS a extrapyramidové struktury, s parkinsonskými projevy. Vyskytují se vzácně. Jsou to:

- **Olivopontocerebelární degenerace** s mozečkovými a extrapyramidovými syndromy

- **Shy-Dragerův syndrom** – mnohočetná systémová atrofie s posturální hypokinezi a akineticko-rigidním syndromem

- **Alzheimerova nemoc**

- **Progresivní supranukleární obrna** – m. Steele-Richardson-Olszewski

III. Vaskulární parkinsonismus - při postižení bazálních ganglií cévní chorobou – drobné i větší mozkové ischemické infarkty, lakunární stav apod. Často se používá název aterosklerotický parkinsonismus.

IV. Postinfekční parkinsonismus – postencefalitický parkinsonismus, dříve častá choroba, dnes se vyskytuje vzácně.

V. Toxicky vyvolaný parkinsonismus – dříve byla známá jen intoxikace kyslíčnickem uhelnatým a manganem, dnes se k těmto dvěma přidává ještě parkinsonský syndrom po psychiatrické léčbě vyššími dávkami neuroleptik. Neuroleptika fenotiazinového typu ve vysokých dávkách blokuje dopaminergní receptory a vyvolávají tak tzv. iatrogenní parkinsonismus. Podobný účinek může mít i reserpin, metyldopa, benzodiazepin nebo flunarizin ve velmi vysokých dávkách (Káš 1997).

VI. Posttraumatický parkinsonismus se objevuje u opakovaných úrazů hlavy (zejména u boxerů). Součástí bývá také změna psychiky, poruchy paměti, prefrontální syndrom a bradypsychismus.

VII. Parkinsonský syndrom může rovněž provázet **nádory** lokalizované v oblasti bazálních ganglií a normotenzní hydrocefalus.

1.2.4 MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA

1.2.4.1 HISTORIE

Již v roce 1867 se Ordenstein úspěšně pokusil o léčebné ovlivnění příznaků Parkinsonovy nemoci beladonou, přípravkem rostlinného původu. V roce 1921 použil Avezzu v léčbě Parkinsonovy nemoci skopolamin a Kleemann v roce 1929 vysoké dávky atropinu. Obě látky se obdobně jako beladona vyskytují v přírodě.

Teprve v roce 1946 byl na trh uveden první lék vyrobený synteticky. Byl to biperidin – lék s výrazným anticholinergním účinkem, který jako první lék v historii byl schopen výrazně snížit především třes.

V roce 1958 objevil farmakolog a biochemik Carlsson, že látka dopamin se vyskytuje ve velkém množství v bazálních gangliích. Na podkladě jeho prací se podařilo v roce 1960 Ehringerovi a Hornykiewiczovi ve Vídni prokázat, že Parkinsonova nemoc je způsobena nedostatkem dopaminu v substantia nigra. V přímé návaznosti na tento objev se Birkmayer ve Vídni a Barbeau v Montrealu pokusili v roce 1961 o léčebné použití L-dopa. Objev přinesl radikální změnu v pohledu na léčbu onemocnění i představy o funkcích mozku.

Po několika letech zkušeností s léčbou L-dopa vystupují do popředí nevýhody této léčby – zejména její vedlejší účinky. V roce 1965 a 1967 byly objeveny a zkoumány dvě látky – benserazid a karbidopa – které se počátkem 70. let ukázaly být velmi účinné v potlačování vedlejších účinků navozených L-dopa. Preparáty kombinující L-dopa s těmito látkami se ukázaly být léky vysoce účinnými a až do současnosti jejich účinnost žádný lék sám o sobě nepřekonal.

Další terapeutickou možností je využití léku podobného účinku jako L-DOPA, avšak jiného složení – bromokriptinu – preparátu s agonistickým účinkem na dopaminové receptory. Po objevení bromokriptinu následoval objev

selegilinu – léku, který zpomaluje chemický rozpad dopaminu v mozku. Dalším objevem zásadního významu byla látka methylyfenyltetrahydropyridin, nazývané ve zkratce MPTP (Roth, 1999).

1.2.4.2 PRINCIPY A STRATEGIE LÉČBY

Neexistuje sice zatím léčebný postup, jímž by bylo možno onemocnění trvale zastavit nebo je dokonce vyléčit, ale jednotlivé příznaky se daří účinně a dlouhodobě potlačovat. PN nemá vliv na předpokládanou délku života. Nejúčinnější léčba spočívá v kombinaci farmakologických postupů s nefarmakologickými (režimová opatření, rehabilitace, cvičení a pohybová reedukace). Farmakologická léčba postihuje biologický základ chorobných projevů, ale sama o sobě nevede k návratu ztracených funkčních schopností. Schéma současně platného postupu při léčbě PN je přiloženo v Tab. 1.

Tabulka 1. Současná terapie Parkinsonovy nemoci (Rektor, Rektorová, 2003)

A. Terapie působící na dopaminergní systém:
1. Prekursor dopaminu (DA): L-dopa
2. Agonisté DA receptorů
3. Léky inhibující odbourávání DA: 3.1. Inhibitory MAO
3.2. Inhibitory COMT
B. Působící na cholinergní systém: Anticholinergika
C. Působící na excitační aminokyseliny: Amantidin
D. Chirurgická terapie 1. Lezionální
2. Stimulační
3. Transplantační
E. Komplementární postupy:
1. Rehabilitace
2. Adjuvantní terapie (léčba poruch vegetativního systému, spánku, senzitivních příznaků, psychiatrických symptomů a syndromů apod.)
3. Neuroprotektce (zatím ve stadiu výzkumu)

Přípravky, jež jsou dnes používány k léčbě PN lze rozdělit do tří základních skupin (viz. Tab. 2).

Tabulka 2. Přípravky k léčbě PN (Růžička, 2004)

Léky tlumící základní příznaky PN	levodopa
	agonisté dopaminu
	anticholinergika
	amantidin
	inhibitory COMT
Léky s předpokládanými neuro- protektivními účinky	selegilin
	agonisté dopaminu
	amantidin
	inhibitory COMT
Léky ovlivňující vedlejší příznaky a komplikace PN	domperidon
	antidepresiva
	anxiolytika, sedativa a hypnotika
	atypická neuroleptika

► **Levodopa (L-dopa):** základní lék PN, dodnes má klíčovou úlohu v léčbě. Chemický název tohoto léky je L-3,4-dihydroxyfenylalanin. L-dopa je agonista D1 a D2 receptorů s poměrně krátkým poločasem rozpadu (1 – 3 hodiny), přirozená látka, z níž běžně v těle člověka a dalších živočichů, působením enzymu dopa-dekarboxylázy, vzniká dopamin. Nejvyšší hladina nastupuje kolem 90 minut po podání. L-dopa sama vzniká z tyrosinu, esenciální aminokyseliny nacházející se v živočišných i rostlinných bílkovinách. Na rozdíl od dopaminu proniká snadno hematoencefalickou bariérou. Absorpce probíhá v tenkém střevě a je ovlivněna mnoha faktory: pH žaludku, žaludečním vyprazdňováním, aktivním transportem z tenkého střeva do krve a transportem přes hematoencefalickou bariéru do CNS. Na obou bariérách existuje kompetice mezi aminokyselinami v potravě a L-dopa o přenašečové systémy. Původně bylo k příznivému ovlivnění hybnosti nutno dodávat velké dávky, protože většina podané L-dopy se spotřebovávala v krevním oběhu mimo mozek.

Nadbytečný dopamin vzniklý mimo mozek působil řadu oběhových a zažívacích obtíží. Těmto nežádoucím vedlejším účinkům léčby L-dopou se podařilo zabránit až přidávkem látek, jež blokují enzymatickou přeměnu L-dopy dopa-dekarboxylázou mimo mozek. Většina podané L-dopy se v tom případě dostává až ke svému cíli, je možno podávat menší dávky a k nežádoucím účinkům nedojde. Dnes se v léčbě PN používají již výlučně kombinované preparáty L-dopy s inhibitory dopa-dekarboxylázy benserazidem (preparát Madopar) nebo karbidopou (preparát Nakom, Isicom, Sinemet). Léčba levodopou může vyvolat různé vedlejší projevy a komplikace. Časné vedlejší účinky, jako je ortostatická hypotenze, nauzea, tachykardie, se nejčastěji objevují na počátku léčby L-dopou a jsou způsobeny účinkem dopaminu v tělním krevním oběhu mimo mozek. Na počátku léčby totiž většinou není dostatečně benserazidem nebo karbidopou blokována dopa-dekarboxyláza mimo mozek. Vzniklý dopamin pak dráždí receptory zažívacího traktu, srdce, cév a též centrum zvracení. Prvních 3 – 5 let léčby pacient prožívá tzv. „honey moon“ s L-dopa. Po 5 – 7 letech se však pozitivní léčebný efekt L-dopy snižuje a přibývají vedlejší účinky. Proto se L-dopa nenasazuje v iniciálních fázích onemocnění, ale teprve s objevením se obtěžujících příznaků. Nasazuje se ve velmi nízkých dávkách, které se velmi pomalu zvyšují. L-dopa se nesmí nikdy náhle vysadit, v takovém případě hrozí úplné ztuhnutí těla. Vedlejšími účinky jsou choreatické či atetoidní dyskinézy, zejména cirkumorálně v obličeji, po pěti letech jsou hybné a psychické komplikace přítomny u více než 50% pacientů. Až u 75% pacientů se v pozdním stadiu nemoci objevuje výrazná posturální instabilita, někdy i s pády, náhlé zamrznutí na místě (freezing) a porucha iniciace chůze nebo jiné činnosti (start hesitation, motor block), které neodpovídají na léčbu.

Léčebný efekt L-dopy se po určité době snižuje v důsledku její kolísavé hladiny v krvi (tzv. wearing off), čemuž lze předcházet rozdělením denní dávky na více částí či užitím přípravků s retardovaným uvolňováním.

► **Agonisté dopaminu:** jsou to látky, jež pronikají hematoencefalickou bariérou a účinkují na receptory (nejvíce na D2 receptory) podobně jako dopamin. U nás dostupné léky této skupiny jsou: bromokriptin (Parlodel, Medocriptine, Serocryptine), tergurid (Mysalfon), pergolid (Permax), dihydroergokryptin (Almirid) a pramipexol (Mirapexin). Vlastní účinek agonistů dopaminu na příznaky PN je při samostatném použití zpravidla slabší než účinek levodopy a tak zatím převládá podávání v kombinaci. Hlavní léčebné využití agonistů je při kolísání stavu hybnosti. Některé studie naznačují, že časné podávání agonistů dopaminu může mít neuroprotektivní účinek u nemocných s PN. Při podávání těchto látek je poněkud větší nebezpečí nežádoucích duševních projevů.

Zvláštní místo mezi agonisty dopaminu zaujímá **apomorfin**, známý již od konce minulého století jako prostředek na vyvolání zvracení, svým účinkem na mozkových receptorech se nejvíce blíží přirozenému dopaminu. Léčebnému využití apomorfinu u PN bránily jeho zvracivé a další vedlejší účinky včetně hypotenze, které se dnes daří odstranit předchozím podáváním domperidonu (Motilium). Apomorfin nelze podávat perorálně, po subkutánní aplikaci má však neobyčejně rychlý nástup účinku, takže se nabízí k akutnímu řešení hybných komplikací PN. Osvědčeným způsobem léčby, který má navíc výhodu vyrovnané stimulace receptorů a umožňuje dlouhodobé řešení závažných hybných komplikací, je dlouhodobá podkožní infuze apomorfinu přenosnou minipumpou. Tato léčba je však prozatím vyhrazena pro nejtěžší pacienty s jinak neřešitelným závažným kolísáním stavu nebo mimovolnými pohyby. Podle některých autorů by se mělo zvažovat zahájení kontinuální léčby apomorfinem před možnou chirurgickou léčbou. Apomorfin podávaný kontinuálně pumpou umožňuje až 85% redukci frekvence a délky trvání dyskinezí a 65% redukci tíže dyskinezí – efekt po 18 týdnech (Rektor, Rektorová, 2003).

► **Anticholinergika:** jejich využití je založeno na představě nerovnováhy mezi jednotlivými neurotransmitery, kde při nedostatku dopaminu dochází k relativnímu nadbytku acetylcholinu. Po podání anticholinergika se funkční rovnováha mezi přenašeči obnoví na nižší úrovni, a tím dojde ke zmírnění příznaků. Léčebné využití anticholinergik je omezeno jejich nežádoucími vedlejšími účinky. Působení anticholinergik na jiné orgány než mozek může vést k poruchám zraku (rozmazané vidění, zhoršená akomodace), zažívacím obtížím (sucho v ústech, obstipace), poruchám močení, poruchám srdeční činnosti. U starších nemocných nebo u pacientů, kteří již trpěli duševním úbytkem, mohou anticholinergika vyvolat poruchy paměti, zmatenost a další nežádoucí psychické projevy.

1.2.5 CHIRURGICKÁ TERAPIE, TERAPIE KMENOVÝMI BUŇKAMI

Chirurgické metody používané pro léčbu příznaků parkinsonismu byly nejdříve cíleny na motorický kortex. Teprve Meyers ve 30. letech minulého století s úspěchem chirurgicky ošetřil bazální ganglia pro neovlivnitelný tremor. V roce 1958 provedl Reichert první stereotaktickou operaci u osoby nemocné Parkinsonovou nemocí.

K chirurgickému zákroku jsou indikováni pacienti, u kterých nelze medikamentózně dosáhnout dostatečného efektu léčby anebo léčbu netolerují pro výrazné nežádoucí účinky.

1.2.5.1 CHIRURGIE LEZIONÁLNÍ

Je dodnes nejpřístupnější technikou, zejména pro relativní ekonomickou nenáročnost. Nejčastější je stereotaktická thalamotomie, indikovaná u kontralaterálního tremoru. Efekt tohoto zákroku není trvalý, ale recidivující tremor je méně výrazný. Pallidotomie je indikována zejména u nemocných

s akinezií a rigiditou a léky indukovaných těžkých dyskinezií. Bilaterální lezionální chirurgie je zatížena řadou nežádoucích účinků, ke kterým patří dysfagie, dysartrie a poruchy kognitivních funkcí.

1.2.5.2 CHRONICKÁ STIMULACE

Chronická stimulace nebo-li DBS (deep brain stimulation) se provádí pomocí elektrod zavedených stereotakticky do bazálních ganglií, spojených pod kůží hlavy se stimulačním pacemakerem umístěným subkutánně na hrudníku. Vysokofrekvenční stimulací nad 100 Hz se indukuje funkční inhibice cílové tkáně k ovlivnění parkinsonských symptomů. V současnosti je nejprogresivnější chirurgickou metodou. Stimulace thalamu blokuje třes, vnitřního pallida dyskineze a rigiditu. Oboustranná stimulace ncl. subthalamicus zlepšuje hypokinezi a dovoluje snížení antiparkinsonské medikace. V současnosti se studuje možný neuroprotektivní efekt stimulace ncl. subthalamicus.

Nežádoucí psychiatrické komplikace se mohou objevit u 20 – 30% implantovaných pacientů a jsou to především: kognitivní a behaviorální poruchy typu iritability, apatie, perseverace, deprese, mánie, abulie, poruchy paměti a pozornosti.

1.2.5.3 NEUROTRANSPLANTACE

Poprvé byla provedena intracerebrální transplantace nadledvinkové tkáně v r.1982, tato metoda však byla po roce 1989 opuštěna pro slabé výsledky a vysokou mortalitu (cca 12%). V roce 1990 byla ve Švédsku zavedena současná technika stereotaktické implantace embryonálních mezencefalických dopaminergních neuronů. I přes velké množství odoperovaných pacientů je metoda stále považována za experimentální.

Bylo prokázáno dlouhodobé přežívání transplantované tkáně a přetrvávající antiparkinsonský efekt navzdory postupující progresi onemocnění. Dle

hodnotících škál hybných projevů UPDRS dojde k 30 – 50% zlepšení a asi 50% redukci celkové denní doby „off“ stavu. Dle americko-kanadské studie došlo u 15% pacientů k rozvoji těžkých dyskinezi nereagujících na farmakologickou léčbu. Při dvojitém slepém pokusu provedeném v USA u pacientů s transplantovanými fetálními buňkami byl prokazatelný benefit jen u mladších pacientů (ve věku 60 let a méně), u ostatních byly zjištěny výrazné nežádoucí účinky. Navíc je zde otázka nutnosti imunosuprese, obtížného získávání dostatečného množství dopaminergních neuronů, vysoká cena a etické problémy spojené s užíváním velkého množství potratových plodů (potřeba 4 – 8 potratových plodů k oboustranné transplantaci jednoho pacienta).

Ve stadiu výzkumu je zatím také metoda užití epitelových buněk retiny pro transplantaci – tento derivát oční tkáně totiž přirozeně produkuje a uvolňuje dopamin.

Další experimentální metodou je endogenní dodávání růstového faktoru – konkrétně neurotrofního faktoru gliálních buněk (GDNF – glial cell-derived neurotrophic factor), který stimuluje prorůstání (tzv. sprouting) dopaminergních neuronů v modelu na zvířatech. Tento hormon však nemá schopnost docestovat na místo určení, je proto nutné jeho přesné zacílení do striata.

Perspektivou neurotransplantace, která by mohla některé z výše uvedených problémů pomoci vyřešit je neurotransplantace kmenových buněk. Kmenové buňky jsou nezralé buňky s vysokým stupněm plasticity a pluripotentností (tj. schopností se diferencovat do různých tkání za specifických experimentálních podmínek). Současné výzkumy zjistily, že vývoj a diferenciaci kmenových buněk kostní dřeň mohou být přeprogramovány například směrem k vývoji v dopaminergní nervovou buňku.

Existuje možnost pomocí technik terapeutického klonování získat embryonální kmenové buňky, které jsou geneticky shodné s vlastními buňkami pacienta a tím odpadá nutnost imunosuprese, která s sebou nese řadu závažných

nežádoucích účinků. Jádro ze somatické buňky je přeneseno do vajíčka po odstranění vlastního genetického materiálu tohoto vajíčka. Za specifických podmínek použije vajíčko genetickou informaci somatické buňky pro tvorbu blastocely (osmibuněčný útvar). Lidské vajíčko začíná růst do stadia blastocely, jako by bylo oplodněno jaderným materiálem spermie. Blastocela pak produkuje embryonální kmenové buňky, které by mohly být později naprogramovány pomocí dosud neznámé technologie tak, aby se staly např. nervovými buňkami.

1.2.6 REHABILITAČNÍ LÉČBA

Cvičení je důležitou podpůrnou terapeutickou metodou při léčbě PN a je jednou z nejprínosnějších aktivit, kterých se pacient účastní. Přestože nebyl odhalen přímý vliv pohybové léčby na kardinální symptomy nemoci (bradykineze, tremor, posturální instabilita, rigidita), může zpomalit nástup komplikací jako je omezení mobility a funkční aktivity. Cvičení by mělo zahrnovat jak aerobní prvky, tak posilování s nízkými váhami. Důraz by měl být kladen na extenzorové svalové skupiny, které působí proti flekčnímu držení charakteristickém u PN (Olanow, Koller, 1998).

Vytrvalostní zátěž, z nichž je pro parkinsoniky vhodná zejména chůze a plavání, patří k nejvíce doporučovaným aktivitám u nemocných a oslabených osob. Nevyžaduje vysokou intenzitu, přiměřeně zatěžuje transportní systém i oxidační energetický metabolismus a příznivě je ovlivňuje (Placheta et al., 1999).

Dynamická zátěž, k níž patří i činnosti habituální, rekreační a pracovní, střídá intenzity, uplatňuje nejen vytrvalost, ale i další pohybové schopnosti (obratnost, rychlost) a působí na nemocné i příznivým psychogenním vlivem. Proto je při rehabilitačním cvičení parkinsoniků značně využívána v mnoha svých podobách.

Dalším druhem zátěže, který je pacienty s PN přijímán velmi pozitivně, jsou koordinační aktivity (např. cvičení s overballem, tyčí s prvky obratnosti, zručnosti, reakce). Takto je zatěžován především neuromuskulární systém, některé funkce kardiopulmonálního systému a v neposlední řadě i psychika (Placheta et al., 1999).

Využívány jsou také prvky kompenzačního cvičení – především strečinku zkrácených svalových skupin a cvičení svalové ohebnosti – flexibility.

Protože únava je jedním z důležitých projevů pozdních stadií PN, mohou si pacienti z rehabilitačních technik naučit koncentrovat energii, což jim pomůže v běžném denním životě zachování energie pro nejdůležitější ADL.

Více o rehabilitační léčbě viz. kapitola 4.1.1.

1.3 CÍLE A PRACOVNÍ HYPOTÉZA

Cílem mé diplomové práce je:

- Hodnocení parametrů variability srdeční frekvence jako ukazatele činnosti autonomního nervového systému u pacientů s rozvinutou Parkinsonovou nemocí.
- Srovnání těchto hodnocených parametrů s výsledky získanými vyšetřováním kontrolních souborů skládajících se z pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a ze zdravých osob.

Pracovní hypotéza 1: Předpokládáme, že pacienti s rozvinutou Parkinsonovou nemocí budou mít celkově snížené všechny ukazatele variability srdeční frekvence v porovnání se souborem zdravých osob, jako následek postižení autonomního nervového systému Parkinsonovou nemocí.

Pracovní hypotéza 2: Předpokládáme, že pacienti s rozvinutou Parkinsonovou nemocí budou mít celkově snížené všechny ukazatele variability srdeční frekvence v porovnání se souborem pacientů s odpovídajícím kardiovaskulárním onemocněním.

2 VYŠETŘOVANÉ OSOBY A METODIKA

2.1 VYŠETŘOVANÉ OSOBY

2.1.1 SOUBOR EXPERIMENTÁLNÍ

Do vyšetřovaného experimentálního souboru bylo zahrnuto 8 pacientů s jednoznačně klinicky stanovenou diagnózou PN (I. Neurologická klinika FN u sv. Anny v Brně). Diagnostická kritéria PN jsou doložena v příloze 1 (Příloha I.). Délka trvání onemocnění PN byla od 1,5 roku do 13 let, průměrně 6 ± 4 let. Věk vyšetřovaných se pohyboval mezi 62 až 90 lety, v průměru byl věk $73,38 \pm 9,8$ let. Z osmi pacientů byly 2 ženy a 6 mužů. Průměrné Hoehn & Yahr skóre bylo $2,4 \pm 0,7$; do studie byli zařazeni jen pacienti s Hoehn & Yahr skóre ≤ 3 . Dalším kritériem výběru do experimentálního souboru bylo přidružené kardiovaskulární onemocnění, pacienti byli vedeni na I. Interní klinice FN u sv. Anny v Brně. 6 z 8 pacientů trpělo m. hypertonicus, jeden stavem po infarktu myokardu a 2 měli diagnostikovanou ischemickou chorobu srdeční (jeden z pacientů měl tedy dvě diagnostikovaná kardiovaskulární onemocnění).

Všichni vyšetřovaní probandi měli stabilní medikaci, která nebyla upravována alespoň 3 měsíce před vyšetřením. Z deseti možných skupin antiparkinsonské medikace (viz. Tab. 3) nebyl nikdo medikován léky spadajícími do skupin ovlivňujících autonomní nervový systém a námi vyšetřovanou variabilitu srdeční frekvence – anticholinergiky a inhibitory monoamin oxidázy typu B (v tabulce označeny barevně), ani vysokými dávkami L-dopa. Pacienti byli vyšetřováni v „on“ stavu, bez vysazení medikace.

Všichni vyšetřovaní byli informováni o průběhu studie a podepsali informovaný souhlas. Studie byla schválena etickou komisí Lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

Tab. 3: Dělení antiparkinsonské medikace do skupin (upraveno dle: Havránková, Roth, 2006)

Číslo skupiny	Skupina medikace	Komerční název přípravku
skupina I.	L-dopa + carbidopa/benserazid	Isicom, Nakom, Madopar, Sinemet CR, Madopar HBS, Stalevo*
skupina II.	agonisté dopaminu non ergoloví – pramipexol, ropinirol, piribedil	Mirapexin, ReQuip
skupina III.	agonisté dopaminu ergoloví (deriváty ergotu) – pergolid	Permax, Hizest
skupina IV.	agonisté dopaminu (deriváty ergotu) – bromocriptin	Parlodel, Medocriptine, Serocryptine
skupina V.	anticholinergika – biperidin, procyklidin	Akineton, Kemadrin
skupina VI.	MAO-B inhibitory - selegilin	Jumex, Apo-seleg, Niar, Cogentin, Selegilin-Ratiopharm
skupina VII.	inhibitory COMT – entacapon, tolcapone	Comtan, Stalevo*, Tasmar
skupina VIII.	neuroprotektivní efekt (agonista dopaminu) – amantadin	Viregyt K, PK Merz
skupina IX.	agonisté dopaminu – apomorphine	v ČR neregistrovány
skupina X.	agonisté dopaminu (deriváty ergotu) – lisuride, cabergoline	v ČR neregistrovány

vysvětlivky: * přípravek je zařazen do více skupin

V tabulce číslo 4 je přehledně uvedena základní charakteristika experimentálního souboru (Tab. č. 4).

Tab. 4: Charakteristika experimentálního souboru (n=8)

Pacient	Stupnice Hoehn & Yahr	Délka trvání choroby (roky)	Skupina medikace	Kardiovaskulární onemocnění
1	1	1,5	II.	m. hypertonicus
2	2	9	I., III.	m. hypertonicus
3	3	13	I., III.	m. hypertonicus
4	3	3	I.	m. hypertonicus, stp. IM
5	3	4	I., VII., VIII.	ICHS
6	3	4	I., II.	m. hypertonicus
7	2	10	I., VII.	ICHS
8	2	3	I.	m. hypertonicus
\bar{x}	2,38	5,94	-	-
SD	0,74	4,14	-	-

vysvětlivky: stp. IM – stav po infarktu myokardu

V tabulce číslo 5 je přehledně uvedena antropometrická charakteristika experimentálního souboru (Tab. č. 5).

Tab. 5 Antropometrická charakteristika experimentálního souboru (n=8)

pacient	hmotnost [kg]	výška [cm]	BMI	věk [roky]	pohlaví
1	83	187	24,74	62	♂
2	66,3	177	21,16	66	♂
3	78	182	23,55	64	♂
4	71	164	26,4	74	♂
5	69,9	174	23,09	79	♂
6	76	176	24,54	70	♂
7	74	167	26,53	82	♀
8	54	164	20,08	90	♀
\bar{x}	71,53	173,88	23,77	73,38	-
SD	8,76	8,41	2,3	9,77	-

vysvětlivky: BMI – body mass index

2.1.2 KONTROLNÍ SOUBORY

K výše popsanému experimentálnímu souboru byly vytvořeny dva soubory kontrolní odpovídající věkem a pohlavím.

První kontrolní soubor byl složen z 8 pacientů s odpovídajícím kardiovaskulárním onemocněním (stav po infarktu myokardu, ischemická choroba srdeční, hypertenze), bez dalšího onemocnění interferujícího s vyšetřením variability srdeční frekvence. Kontrolní soubor odpovídal souboru experimentálnímu počtem osob ($n=8$), z čehož byly také 2 ženy a 6 mužů. Průměrný věk osob v první kontrolní skupině byl 70 ± 6 let.

Druhý kontrolní soubor tvořilo 8 zdravých jedinců, obě pohlaví byla zastoupena stejně jako u dvou výše popsaných souborů (2 ženy a 6 mužů). Průměrný věk osob ve druhé kontrolní skupině byl 72 ± 5 let. Vyšetřovaní neměli žádné onemocnění ani medikaci interferující s vyšetřením variability srdeční frekvence. Základní charakteristiky uvedeny níže (Tab. č. 6).

Tab. 6 Souhrnná charakteristika všech souborů

	n [počet osob ve skupině]	věk [roky]
PKV	8 (6 ♂ + 2 ♀)	73 ± 9
KV	8 (6 ♂ + 2 ♀)	70 ± 6
Z	8 (6 ♂ + 2 ♀)	72 ± 5

vysvětlivky: PKV – soubor nemocných s PN a kardiovaskulárním onemocněním
KV – soubor osob pouze s kardiovaskulárním onemocněním
Z – soubor zdravých osob

2.2 METODY A PROSTŘEDKY VYŠETŘENÍ

2.2.1 ANTROPOLOGICKÉ HODNOTY

Pro interpretaci výsledků zátěžových testů je potřeba znát tělesné parametry vyšetřovaných osob. Nejběžněji zjišťovanými parametry jsou kalendářní věk, tělesná výška, tělesná hmotnost a výpočet body-mass-indexu (BMI).

BMI udává poměr hmotnosti k druhé mocnině výšky, užívá se k posouzení míry obezity. Průměrné hodnoty jsou u mužů i u žen přibližně 18 – 25. (Placheta, Siegelová, Štejfá, 1999) Vzorec pro výpočet BMI je následující:

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

2.2.2 KRÁTKODOBÉ VYŠETŘENÍ VARIABILITY SRDEČNÍ FREKVENCE

Srdeční rytmus kolísá periodicky i v klidu, což je způsobeno střídavými změnami tonizace vegetativního nervstva zásobujícího srdce – vagu a sympatiku. Poruchy funkce některého z regulačních faktorů mohou vést k patofyziologickým projevům, ovlivňujícím negativně variabilitu srdečního rytmu (Placheta et al., 2001).

Pro oscilace intervalů mezi po sobě následujícími srdečními stahy se ujal název variabilita srdeční frekvence (vžitá je anglická zkratka HRV), přesnější by snad byla „variabilita srdečních period“ či „variabilita intervalu RR“ – v praxi se však používá takřka výhradně HRV (Stejskal, Salinger, 1996).

Teoretickým základem spektrální analýzy HRV je vzájemně provázaná eferentní aktivita sympatiku i vagu, která je na úrovni sinusového uzlu během každého srdečního cyklu modulována jak centrálními, tak i periferními oscilátory. Tyto oscilátory generují rytmické fluktuace eferentních nervových podnětů a projevují se v pomalých a rychlých oscilacích srdeční periody.

Analýza těchto oscilací potom umožňuje zpětně usuzovat na stav a funkci jak centrálních oscilátorů, tak i na vegetativní eferentní aktivitu a snad i na působení humorálních faktorů (Stejskal, Salinger, 1996).

K v současnosti nejpoužívanějším metodám hodnocení HRV patří metody spektrální analýzy, vyšetřované na základě krátkodobého sběru dat (300 až 600 tepů, což při 60 tepech za minutu odpovídá 5 minutovému záznamu EKG). Krátkodobé vyšetření HRV má tu výhodu, že může být mnohem snadněji provedeno ve velmi přísně standardizovaných podmínkách; v laboratoři s konstantní teplotou, bez hluku a dalších vnějších stimulů, které by mohly ovlivnit kardioaskulární autonomní stav (Malik, 1998). Spektrální analýza umožňuje kvantifikovat aktivitu vegetativního systému. Krátkodobý záznam lze analyzovat také pomocí metody časové domény, která je jednodušší a interpretačně méně náročná, poskytuje však i méně přímých informací (Stejskal, Salinger, 1996).

K metodám spektrální analýzy patří metody neparametrické (rychlá Fourierova transformace) a parametrické (autokorelační metoda). Rychlá Fourierova transformace analyzuje data jako součet sinusoid. Autokorelační metoda popisuje spektrální komponenty jakožto vzájemné korelace sekvencí intervalů RR s posunem jedné ze sekvencí po časové ose (Kautzner, 1998). Obě metody poskytují výsledky umožňující rozbor jednotlivých komponent HRV. Jednotlivé komponenty se získají převedením intervalů RR vyjádřených číselně v milisekundách do „spektrálního obrazu“ v rozmezí frekvence od 0 do 0,5 Hz (Placheta et al., 2001). Jediným podkladem pro vyhodnocení HRV mohou být pouze stahy sinusového původu, je potřeba eliminovat ventrikulární i supraventrikulární extrasystoly a všechny artefakty.

Analýza krátkodobých vyšetření umožňuje identifikovat tři hlavní spektrální komponenty (Placheta et al., 2001):

1. VLF (ms^2) – spektrální výkon ve velmi nízkofrekvenčním pásmu ($<0,04\text{Hz}$)
2. LF (ms^2) – spektrální výkon v nízkofrekvenčním pásmu ($0,04 - 0,15\text{Hz}$)
3. HF (ms^2) – spektrální výkon ve vysokofrekvenčním pásmu ($>0,15\text{Hz}$)

Ačkoliv měření jednotlivých komponent je vyjadřováno v absolutních jednotkách (tj. v ms^2), jak LF, tak i HF komponenty lze popsat i v normalizovaných jednotkách. Ty popisují relativní podíl té které spektrální komponenty na celkovém spektru po odečtení VLF komponenty (Kautzner, 1998).

Komponenta HF je ovlivněna výhradně vagovou tonizací srdce, frekvence oscilací kolem 250 až 300 mHz odpovídá dechové frekvenci, proto i komponenta HF nese název „respirační vlna“ (Stejskal, Salinger, 1996). Složka LF je ukazatelem sympatické modulace, může však snad být částečně ovlivněna i stimulací vagu. Výkon komponenty VLF není zatím přesně definován a bývá vztahován k vlivu různých faktorů – např. termoregulační sympatické aktivitě cév, hladině cirkulujících katecholaminů, oscilacím v renin – angiotenzinovém systému (Placheta et al., 2001). Přestože komponenta VLF tvoří většinu celkového výkonu a může obsahovat klinicky velmi relevantní informace, bývá analyzována poměrně vzácně (Stejskal, Salinger, 1996).

Hlavnímu ukazateli VSR jsou:

1. TP (ms^2) – Total Power – celkový spektrální výkon
2. PSD (ms^2/Hz) – Power of Spectral Density – síla spektrální denzity vyjadřující míru variability intervalů RR.

2.2.2.1 METODIKA VYŠETŘENÍ VARIABILITY SRDEČNÍ FREKVENCE

Pacienti byli vyšetřováni dle protokolu interní modifikace testu HRV prováděné na KFDR Fakultní nemocnice u svaté Anny. VSR je sledována při reakci kardiovaskulární soustavy na řízené dýchání.

Vyšetření má dvě části trvající pět minut. V první fázi pacient leží na zádech v horizontální poloze a pomocí elektrod, manžety na paži, pulzního oxymetru a manžety na prstech ruky je snímána srdeční frekvence, systolický a diastolický krevní tlak (monitorován jak z manžety na paži, tak z prstových arterií), saturace krve kyslíkem, EKG záznam, vypočtena baroreflexní sensitivita, délka RR intervalu, a provedena spektrální analýza variability srdeční frekvence. Ve druhé fázi trvající také pět minut pacient ve stejné poloze koriguje dýchání dle metronomu pracujícího frekvencí 0,33 Hz, což znamená řízené dýchání 20 dechů za minutu. I v průběhu druhé fáze jsou snímány stejné parametry. Získané výsledky jsou hodnoceny kardiologem.

2.2.2.2 HODNOCENÉ PARAMETRY

Metodou spektrální (frekvenční) analýzy byly hodnoceny tyto ukazatele krátkodobého záznamu: Low Frequency (LF [ms^2]) – spektrální výkon v nízkofrekvenčním pásmu (0,04 – 0,15 Hz), High Frequency (HF [ms^2]) – spektrální výkon ve vysokofrekvenčním pásmu ($> 0,15$ Hz), Power of Spectral Density Low (PSD Lo [ms^2/Hz]) – denzita spektrálního výkonu pro nízkofrekvenční pásmo, Power of Spectral Density High (PSD Hi [ms^2/Hz]) – síla spektrální denzity pro vysokofrekvenční pásmo, Ratio LF/HF – poměr nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního spektrálního výkonu, TP (ms^2) – celkový spektrální výkon, RR interval (ms) – průměrná délka intervalu RR.

2.2.2.3 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ

Mezi faktory ovlivňující výsledky vyšetření patří vlastnosti pacienta jako jeho výška, hmotnost, druh onemocnění, délka trvání onemocnění, pohybová anamnéza atd. Velký vliv na spektrální výkon má i věk, se kterým HRV klesá. Rozdíly v pohlaví pravděpodobně HRV neovlivňují (Stejskal, Salinger, 1996).

Dalším faktorem jsou užívané léky, zejména jejich hlavní a vedlejší účinky, jež mohou například ovlivnit reakci kardiovaskulární soustavy na zátěž a tím zkreslit výsledky provedeného testu. Mezi farmaka ovlivňující výsledky zátěžových vyšetření patří: ACE-inhibitory, α - a β -blokátory, nitráty a nitroglycerin, blokátory kalciových kanálů, digitalis, diuretika, periferní vazodilatancia, antiarytmika, bronchodilatancia, sympatomimetika, antihyperlipidemika, tricyklická antidepresiva, výše zmíněné dvě skupiny antiparkinsonik ovlivňujících autonomní nervový systém (Tab. č. 3), L-dopa ve velkých dávkách, z dalších látek nikotin a alkohol (Placheta et al., 1999).

Faktory prostředí, zahrnující teplotu, relativní vlhkost, tlak a proudění vzduchu a denní doba, mají také vliv na výsledky prováděného testu.

Metodické podmínky, ke kterým řadíme protokol, druh zatížení, technickou a funkční úroveň přístrojového vybavení, zkušenosti personálu, polohu těla, variabilitu měřených parametrů atd., posuzujeme také jako faktory ovlivňující výsledky vyšetření (Placheta et al., 1999). Variabilita srdeční frekvence je podstatně ovlivněna dýcháním. Jednou z hlavních komponent HRV je respirační sinusová arytmie, stupeň respirační arytmie lze použít jako určitý neinvazivní index parasympatické kontroly srdečního rytmu. Na druhé straně však skutečnost, že dýchání ovlivňuje podstatnou měrou HRV, komplikuje vlastní analýzu HRV. Aby bylo možno oddělit vliv dýchání na HRV, bylo zavedeno vyšetřování při kontrolovaném dýchání pomocí metronomu. Přitom platí, že čím nižší dechová frekvence, tím výraznější respirační arytmie, a tedy i síla vysokofrekvenčního vrcholu spektra HRV. Kontrolované dýchání však může

u některých jedinců představovat poměrně značný psychický stres, který sám o sobě vede k podstatnému ovlivnění autonomního nervového systému a HRV. Všeobecně se intenzita takto navozeného stresu jeví jako nízká (Kautzner, 1998).

Všechny faktory, které mohou ovlivnit výsledky vyšetření, se snažíme v co největší míře redukovat, abychom získali validní porovnatelná data od jednotlivých pacientů. Pacienti jsou poučeni, že by měli jíst naposled nejméně 4 hodiny před vyšetřením (u osob starších 60 let 2 hodiny), v posledních osmi hodinách před vyšetřením by neměli pít kávu, čaj ani alkohol, 24 hodin před vyšetřením by se měli vyvarovat nadměrné fyzické i psychické zátěže, noc před vyšetřením by měla přinést alespoň 6 hodin kvalitního spánku. Pacienti s PN jsou vyšetřováni v „on“ stavu bez vysazení obvyklé medikace. Je potřeba také vyloučit depresi, která by výsledek vyšetření mohla ovlivnit. Deprese byla u všech vyšetřovaných pacientů vyloučena pomocí mezinárodního dotazníku pro hodnocení deprese – Montgomery – Asberg depression rating scale (MADRS), který v originálním anglickém znění přikládám do příloh (Příloha V.).

2.2.3 HOEHN AND YAHR SKÓRE

Hoehn and Yahr Scale score bývá užíváno jako samostatný vyšetřovací dotazník, přestože je oficiálně součástí dotazníku UPDRS (viz. kapitola 4.1.2). Je označován jako nejjednodušší a nejpopulárnější skóre k určení pokročilosti PN. Jméno nese po dvou lékařích, kteří tento dotazník vymysleli a v roce 1967 poprvé použili (Goetz et al., 2004). Různé stupně nemoci jsou klasifikovány I – V. Stupeň I označuje unilaterální symptomatiku. Stupeň II znamená bilaterální postižení bez posturální instability. Stupeň III značí posturální instabilitu. IV. stupeň znamená značný handicap, ale zároveň zachovalou schopnost samostatné chůze. Stupeň V označuje vozíčkáře nebo pacienta schopného chůze jen s dopomocí. Nevýhodou tohoto skóre je jeho nedostatečná citlivost ke

změnám pacientova funkčního stavu. Sledované symptomy nejsou jedinými faktory, které ovlivňují pacientův funkční stav.

Výhodou tohoto skóre je možnost jeho širokého použití a všeobecná platnost, navíc bylo studiemí prokázáno, že vyšší stadia PN dle Hoehn & Yahr skóre odpovídají tíži neuronální ztráty (Goetz et al., 2004). Co bývá tomuto dotazníku vytýkáno je fakt, že má tendenci označovat posturální instabilitu jako primární index tíže onemocnění.

Hoehn and Yahr skóre příkládám v jeho oficiálním českém překladu do příloh (součást UPDRS, příloha III, IV).

2.3 MATEMATICKO – STATISTICKÉ ZHODNOCENÍ

Ke statistickému zpracování a srovnání vybraných parametrů spektrální analýzy variability srdeční frekvence (LF [ms^2] – spektrální výkon v nízkofrekvenčním pásmu (0,04 – 0,15 Hz), HF [ms^2] – spektrální výkon ve vysokofrekvenčním pásmu (> 0,15 Hz), Power of Spectral Density Low [ms^2/Hz] – síla spektrální denzity pro nízkofrekvenční pásmo, Power of Spectral Density High [ms^2/Hz] – síla spektrální denzity pro vysokofrekvenční pásmo, Ratio LF/HF – poměr nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního spektrálního výkonu, TP [ms^2] – celkový spektrální výkon, R-R interval [ms] – průměrná délka intervalu R-R intervalu) u experimentálního i kontrolních souborů bylo po otestování rozložení pomocí testu normality Kolmogorov – Smirnov použito párového t-testu pro závislé vzorky. Rozdíly průměrných hodnot byly považovány za statisticky signifikantní na testovací hladině významnosti 0,05 při $p \leq 0,05$. Pro statistické hodnocení ukazatelů LF, PSD Lo, HF, PSD Hi a TP byly použity hodnoty přirozeného logaritmu.

Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí programu „StatSoft, Inc. (2004). STATISTICA Cz [Softwarový systém na analýzu dat], verze 7. www.StatSoft.cz“.

K tvorbě tabulek a grafů bylo použito programu Microsoft Office Excel a Word 2003, součást produktu Microsoft Office Professional Edition 2003 pro Windows XP Professional.

3 VÝSLEDKY

3.1 PREZENTACE VÝSLEDKŮ

Prezentovaná data jsou uvedena jako průměr \pm směrodatná odchylka přirozeného logaritmu změřené hodnoty, v neupravené formě jsou uvedeny jen hodnoty naměřené pro délku RR intervalu a poměr LF/HF.

Spektrální výkon v nízkofrekvenčním pásmu (Low Frequency – LF) byl u experimentálního souboru osob s PN $3,45 \pm 1,13 \ln \text{ms}^2$ (viz. tab. č. 7). U kontrolního souboru osob s odpovídajícím kardiovaskulárním onemocněním byla hodnota LF $4,63 \pm 1,65 \ln \text{ms}^2$ (viz. tab. č. 8), u kontrolní skupiny zdravých osob byla hodnota LF $6,36 \pm 1,08 \ln \text{ms}^2$ (viz. tab. č. 9).

Spektrální výkon ve vysokofrekvenčním pásmu (High Frequency – HF) byl u experimentálního souboru $3,21 \pm 2,15 \ln \text{ms}^2$ (viz. tab. č. 7). U kontrolního souboru kardiovaskulárních pacientů byla hodnota HF $4,95 \pm 1,35 \ln \text{ms}^2$ (viz. tab. č. 8). U kontrolního souboru zdravých osob byla hodnota HF $7,13 \pm 0,88 \ln \text{ms}^2$ (viz. tab. č. 9).

Síla spektrální denzity pro nízkofrekvenční pásmo (Power of Spectral Density Low – PSD Lo) byla u experimentální skupiny $6,62 \pm 0,91 \ln \text{ms}^2/\text{Hz}$ (viz. tab. č. 7). U kontrolní skupiny kardiovaskulárních pacientů byla hodnota PSD Lo $7,50 \pm 1,48 \ln \text{ms}^2/\text{Hz}$ (viz. tab. č. 8). U kontrolního souboru zdravých osob byla hodnota PSD Lo $9,09 \pm 0,82 \ln \text{ms}^2/\text{Hz}$ (viz. tab. č. 9).

Síla spektrální denzity pro vysokofrekvenční pásmo (Power of Spectral Density High – PSD Hi) byla u experimentálního souboru $5,54 \pm 2,56 \ln \text{ms}^2/\text{Hz}$ (viz. tab. č. 7). U kontrolního souboru kardiovaskulárních pacientů nabyly PSD Hi hodnot $7,44 \pm 1,29 \ln \text{ms}^2/\text{Hz}$ (viz. tab. č. 8), u kontrolního souboru zdravých osob byla hodnota PSD Hi $9,17 \pm 0,56 \ln \text{ms}^2/\text{Hz}$ (viz. tab. č. 9).

Poměr nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního spektrálního výkonu (Ratio LF/HF) byl u experimentálního souboru $2,93 \pm 3,48$ (viz. tab. č. 7); u

kontrolního souboru kardiovaskulárních pacientů byla hodnota Ratio LF/HF $2,35 \pm 4,42$ (viz. tab. č. 8); u kontrolního souboru zdravých osob nabýval Ratio LF/HF průměrně $0,61 \pm 0,34$ (viz. tab. č. 9).

Průměrná délka intervalu RR byla u experimentálního souboru $728,63 \pm 113,21$ ms (viz. tab. č. 7); u kontrolního souboru kardiovaskulárních pacientů $920,38 \pm 190,55$ ms (viz. tab. č. 8); u kontrolního souboru zdravých osob $1029,13 \pm 148,52$ ms (viz. tab. č. 9).

Hodnota celkového spektrálního výkonu (Total Power – TP) u experimentálního souboru byla $4,28 \pm 1,50$ ms² (viz. tab. č. 7); u kontrolního souboru kardiovaskulárních pacientů $5,73 \pm 1,14$ ms² (viz. tab. č. 8); u kontrolního souboru zdravých osob byly hodnoty TP $7,58 \pm 0,86$ ms² (viz. tab. č. 9).

Přehled vyšetřovaných parametrů HRV u jedinců experimentálního souboru je uveden v tabulce č. 7.

Tab. 7: Přehled vyšetřovaných parametrů HRV u experimentálního souboru

Pacient	LF ln[ms ²]	HF ln[ms ²]	PSD Lo ln [ms ² /Hz]	PSD Hi ln [ms ² /Hz]	Ratio LF/HF	RR interval [ms]	TP [ms ²]
1	4,29	2,89	7,11	5,71	4,06	764	4,51
2	4,84	4,93	7,70	7,80	0,91	934	5,58
3	4,74	5,40	7,65	8,28	0,52	866	5,82
4	1,61	0,10	4,93	1,10	4,55	648	1,79
5	3,09	6,03	6,68	7,97	0,05	747	6,08
6	3,53	2,77	6,55	5,39	2,13	790	3,91
7	2,48	2,83	5,96	5,31	0,71	895	3,37
8	3,04	0,69	6,40	2,77	10,50	617	3,14
\bar{x}	3,45	3,21	6,62	5,54	2,93	782,63	4,28
SD	1,13	2,15	0,91	2,56	3,48	113,21	1,50

Přehled sledovaných parametrů HRV u jedinců kontrolního souboru kardiovaskulárních pacientů je uveden v tabulce č. 8.

Tab. 8: Přehled vyšetřovaných parametrů HRV u kontrolního souboru kardiovaskulárních pacientů

Pacient	LF ln[ms ²]	HF ln[ms ²]	PSD Lo ln [ms ² /Hz]	PSD Hi ln [ms ² /Hz]	Ratio LF/HF	RR interval [ms]	TP [ms ²]
1	4,14	5,83	7,14	8,74	0,19	1070	6,00
2	6,13	5,30	9,08	7,83	2,30	1067	6,49
3	4,63	5,08	7,61	7,96	0,64	1165	5,58
4	3,18	4,84	6,22	7,60	0,19	960	5,02
5	6,75	7,29	9,19	9,16	0,59	972	7,75
6	1,61	3,66	4,75	6,20	0,13	793	3,81
7	5,28	4,79	8,06	6,78	1,63	704	5,75
8	5,35	2,77	7,97	5,28	13,13	632	5,42
\bar{x}	4,63	4,95	7,50	7,44	2,35	920,38	5,73
SD	1,65	1,35	1,48	1,29	4,42	190,55	1,14

Přehled sledovaných parametrů HRV kontrolního souboru zdravých osob je uveden v tabulce č. 9.

Tab. 9: Přehled vyšetřovaných parametrů HRV u kontrolního souboru zdravých osob

Pacient	LF ln[ms ²]	HF ln[ms ²]	PSD Lo ln [ms ² /Hz]	PSD Hi ln [ms ² /Hz]	Ratio LF/HF	RR interval [ms]	TP [ms ²]
1	5,31	5,92	8,32	8,78	0,54	1165	6,36
2	4,93	5,93	7,99	8,28	0,37	931	6,24
3	6,76	6,62	9,17	8,72	1,15	1036	7,39
4	5,04	8,06	8,23	9,68	0,05	1335	8,11
5	7,51	8,02	9,86	9,91	0,60	948	8,49
6	7,29	7,86	10,17	9,67	0,57	951	8,31
7	7,12	7,17	9,68	9,11	0,96	963	7,84
8	6,94	7,42	9,25	9,23	0,62	904	7,90
\bar{x}	6,36	7,13	9,09	9,17	0,61	1029,13	7,58
SD	1,08	0,88	0,82	0,56	0,34	148,52	0,86

3.2 HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ

3.2.1 SPEKTRÁLNÍ VÝKON V NÍZKOFREKVENČNÍM PÁSMU

Zhodnocením a porovnáním odpovídajících hodnot LF u jednotlivých souborů - experimentálního souboru osob s PN, kontrolního souboru osob s kardiovaskulárním onemocněním a kontrolního souboru zdravých osob jsme zjistili následující:

- osoby zařazené do experimentálního souboru mají signifikantně nižší průměrné hodnoty výkonu v nízkofrekvenčním pásmu než osoby v kontrolním souboru zdravých (viz. tab. č. 10)

Tab. 10: Srovnání síly spektrálního výkonu v nízkofrekvenčním pásmu souboru experimentálního a kontrolního souboru zdravých osob

LF ln [ms ²]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	p < 0,05
3,45 ± 1,13	6,36 ± 1,08	*

- probandi s kardiovaskulárním onemocněním mají také nižší průměrné hodnoty výkonu v nízkofrekvenčním pásmu než osoby z kontrolního souboru zdravých (viz. tab. č. 11)

Tab. 11: Srovnání spektrálního výkonu v nízkofrekvenčním pásmu kontrolní skupiny osob s kardiovaskulárním onemocněním a kontrolní skupiny zdravých osob

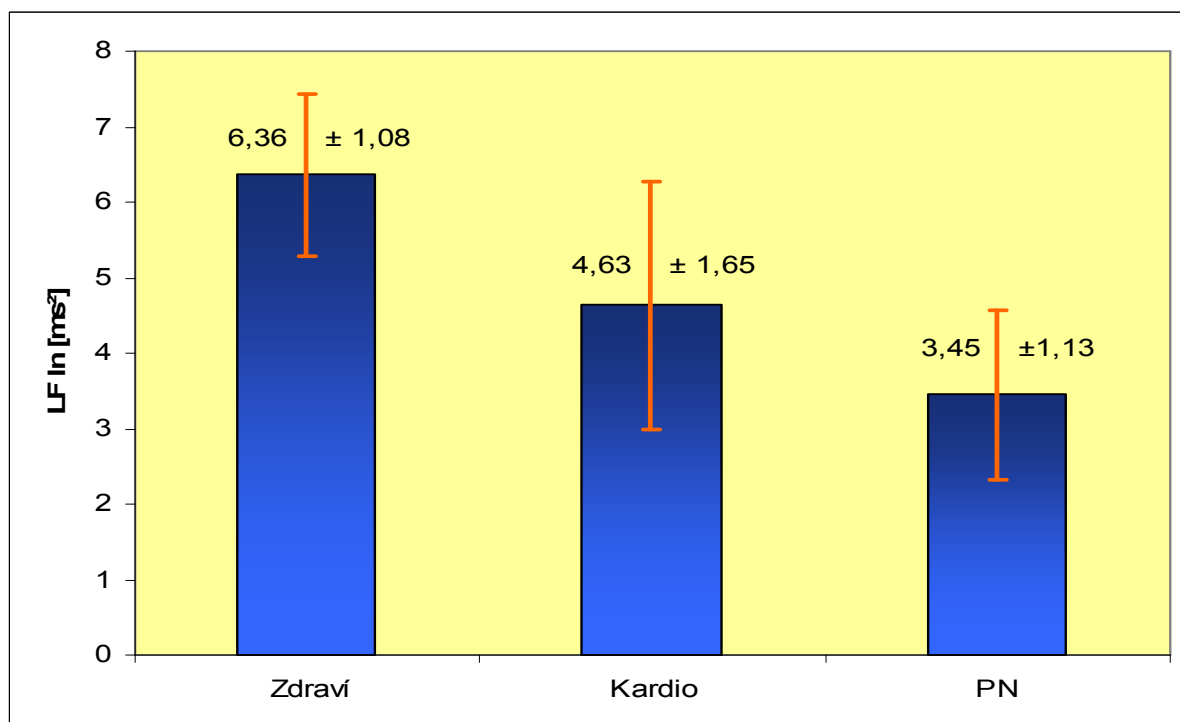
LF ln [ms ²]		
kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	p < 0,05
4,63 ± 1,65	6,36 ± 1,08	*

- při srovnání rozdílu průměrných hodnot výkonů v nízkofrekvenčním pásmu pro osoby s PN a pro kardiovaskulární pacienty nebyl rozdíl signifikantní (viz. tab. č.12)

Tab. 12: Srovnání spektrálního výkonu v nízkofrekvenčním pásmu experimentální skupiny osob s kontrolní skupinou osob s kardiovaskulárním onemocněním

LF ln [ms ²]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	p
3,45 ± 1,13	4,63 ± 1,65	n.s.

Přehled výsledků ve formě grafu přikládám níže (graf č. 1), hodnoty uvedené nad jednotlivými sloupci označují $\bar{x} \pm SD$.



Graf 1: Srovnání spektrálního výkonu v nízkofrekvenčním pásmu

3.2.2 SPEKTRÁLNÍ VÝKON VE VYSOKOFREKVENČNÍM PÁSMU

Porovnáním hodnot síly spektrálního výkonu ve vysokofrekvenčním pásmu u osob experimentálního souboru, kontrolního souboru osob s kardiovaskulárním onemocněním a kontrolního souboru zdravých osob jsme zjistili následující:

- pacienti s PN měli signifikantně snížený výkon ve vysokofrekvenčním pásmu v porovnání se zdravými jedinci kontrolního souboru (viz. tab. č. 13)

Tab. 13: Srovnání síly spektrálního výkonu ve vysokofrekvenčním pásmu experimentální skupiny osob s PN s kontrolní skupinou osob zdravých

HF ln [ms ²]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	P < 0,05
3,21 ± 2,15	7,13 ± 0,088	*

- pacienti s kardiovaskulárním onemocněním měli také signifikantně nižší výkon ve vysokofrekvenčním pásmu v porovnání se zdravými členy kontrolního souboru (viz. tab. č. 14)

Tab. 14: Srovnání síly spektrálního výkonu ve vysokofrekvenčním pásmu kontrolní skupiny kardiovaskulárních pacientů s kontrolní skupinou zdravých osob

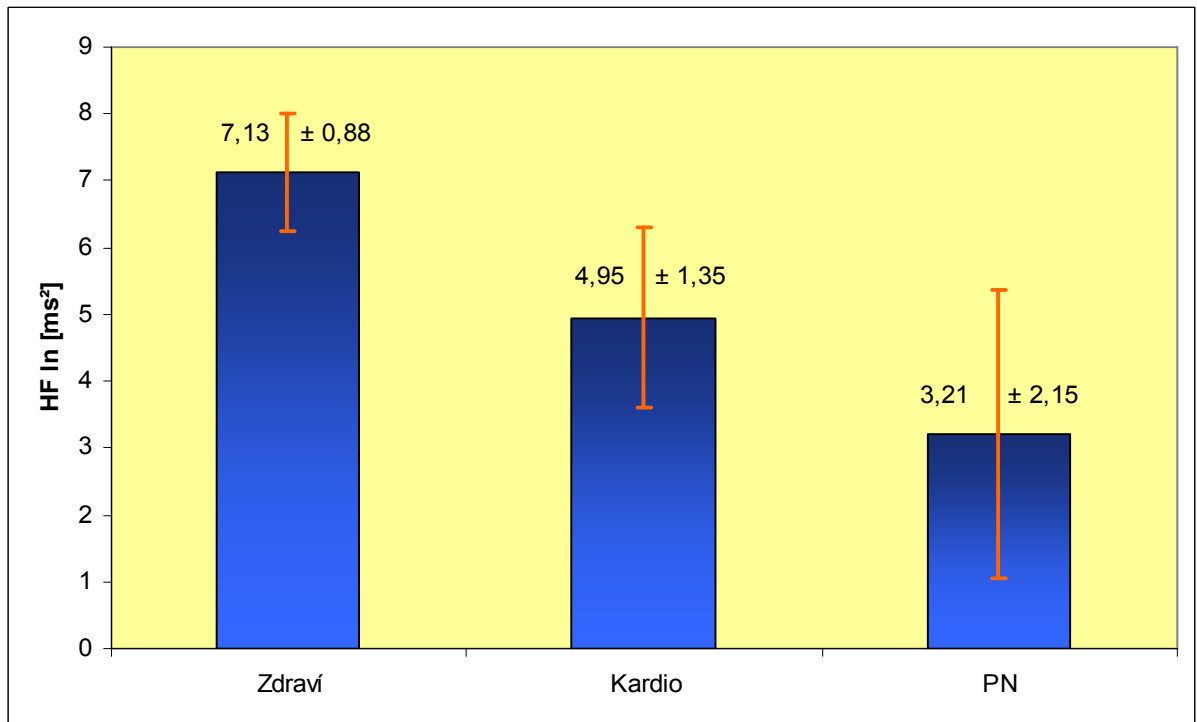
HF ln [ms ²]		
kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	P < 0,05
4,95 ± 1,35	7,13 ± 0,088	*

- pacienti s PN měli signifikantně snížený výkon ve vysokofrekvenčním pásmu i ve srovnání s kardiovaskulárními pacienty (viz. tab. č. 15)

Tab. 15: Srovnání síly spektrálního výkonu ve vysokofrekvenčním pásmu experimentálního souboru s kontrolním souborem pacientů s kardiovaskulárním onemocněním

HF ln [ms ²]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	P < 0,05
3,21 ± 2,15	4,95 ± 1,35	*

Přehled výsledků ve formě grafu přikládám níže (graf č. 2), hodnoty uvedené nad jednotlivými sloupci označují $\bar{x} \pm SD$.



Graf 2: Srovnání spektrálního výkonu ve vysokofrekvenčním pásmu

3.2.3 SÍLA SPEKTRÁLNÍ DENZITY PRO NÍZKOFREKVENČNÍ PÁSMO

Srovnáním hodnot získaných vyšetřením experimentálního souboru pacientů s PN a dvou kontrolních souborů – kardiovaskulárních pacientů a zdravých osob jsme došli k následujícím poznatkům:

- osoby s PN zařazené do experimentálního souboru měly signifikantně nižší hodnoty pro sílu spektrální denzity v porovnání s kontrolním souborem zdravých jedinců (viz. tab. č. 16)

Tab. 16: Srovnání síly spektrální denzity v nízkofrekvenčním pásmu experimentální skupiny osob s kontrolní skupinou osob zdravých

PSD Lo ln [ms ² /Hz]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	p < 0,05
6,62 ± 0,91	9,09 ± 0,82	*

- kardiovaskulární pacienti měli také signifikantně nižší hodnoty pro sílu spektrální denzity v nízkofrekvenčním pásmu než zdraví (viz. tab. č. 17)

Tab. 17: Srovnání síly spektrální denzity v nízkofrekvenčním pásmu kontrolní skupiny kardiovaskulárních pacientů s kontrolní skupinou zdravých

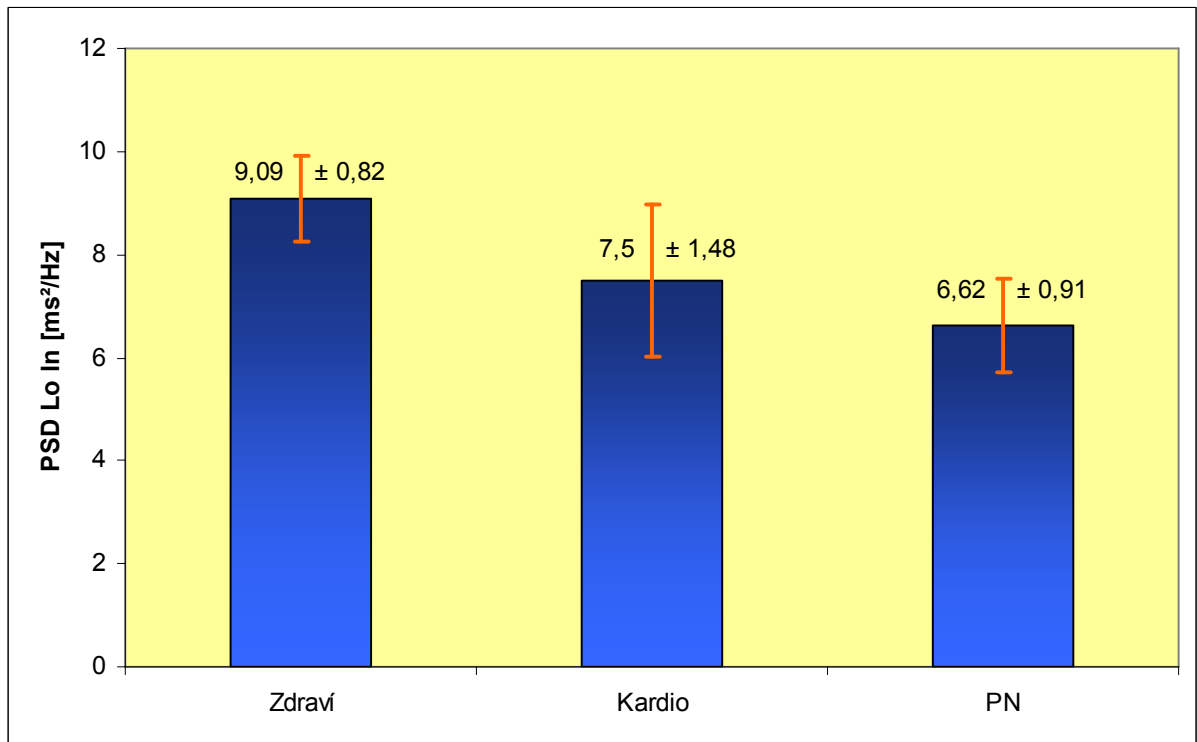
PSD Lo ln [ms ² /Hz]		
kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	p < 0,05
7,50 ± 1,48	9,09 ± 0,82	*

- rozdíl mezi průměrnými hodnotami síly spektrální denzity u osob s PN a u kardiovaskulárních pacientů byl statisticky nevýznamný (viz. tab. č. 18)

Tab. 18: Srovnání síly spektrální denzity v nízkofrekvenčním pásmu experimentálního souboru s kontrolním souborem kardiovaskulárních pacientů

PSD Lo ln [ms ² /Hz]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	p
6,62 ± 0,91	7,50 ± 1,48	n.s.

Přehled výsledků ve formě grafu přikládám níže (graf č. 3), hodnoty uvedené nad jednotlivými sloupci označují $\bar{x} \pm SD$.



Graf 3: Srovnání síly spektrální denzity pro nízkofrekvenční pásmo

3.2.4 SÍLA SPEKTRÁLNÍ DENZITY PRO VYSOKOFREKVENČNÍ PÁSMO

Srovnáním a statistickým zhodnocením výsledků vyšetření pro sílu spektrální denzity vysokofrekvenčního pásma u experimentálního souboru osob s PN, kontrolního souboru osob s kardiovaskulárním onemocněním a kontrolního souboru zdravých osob jsme došli k následujícím poznatkům:

- osoby trpící PN mají signifikatntně nižší hodnoty pro sílu spektrálního výkonu vysokofrekvenčního pásma ve srovnání s osobami zdravými (viz. tab. č. 19)

Tab. 19: Srovnání síly spektrální denzity pro vysokofrekvenční pásmo experimentální skupiny osob s kontrolní skupinou osob zdravých

PSD Hi ln [ms ² /Hz]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	p < 0,05
5,54 ± 2,56	9,17 ± 0,56	*

- kardiovaskulární pacienti mají také signifikantně nižší průměrné naměřené hodnoty než zdraví (viz. tab. č. 20)

Tab. 20: Srovnání síly spektrální denzity pro vysokofrekvenční pásmo kontrolní skupiny kardiovaskulárních pacientů s kontrolní skupinou zdravých

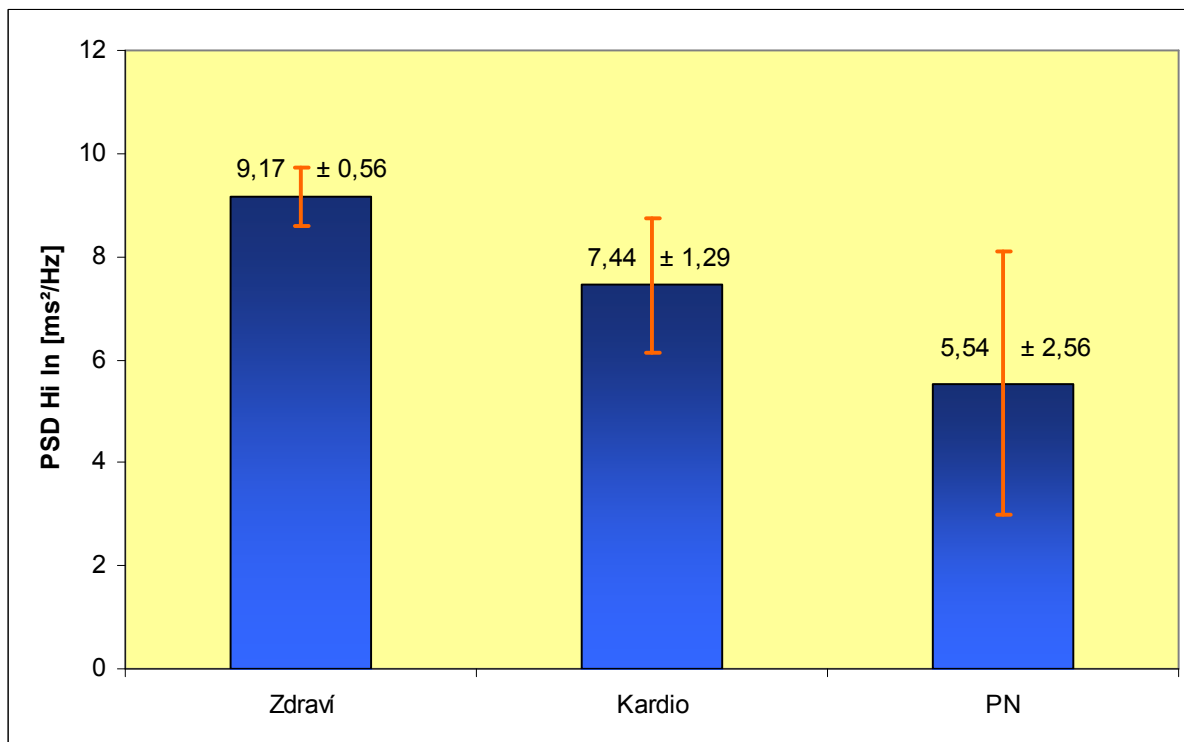
PSD Hi ln [ms ² /Hz]		
kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	p < 0,05
7,44 ± 1,29	9,17 ± 0,56	*

- pacienti trpící PN mají signifikantně sníženou sílu spektrální denzity i ve srovnání s kardiovaskulárními pacienty (viz. tab. č. 21)

Tab. 21: Srovnání síly spektrální denzity pro vysokofrekvenční pásmo experimentálního souboru s kontrolním souborem kardiovaskulárních pacientů

PSD Hi ln [ms ² /Hz]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	p < 0,05
5,54 ± 2,56	7,44 ± 1,29	*

Přehled výsledků ve formě grafu přikládám níže (graf č. 4), hodnoty uvedené nad jednotlivými sloupci označují $\bar{x} \pm SD$.



Graf 4: Srovnání síly spektrální denzity pro vysokofrekvenční pásmo

3.2.5 POMĚR VYSOKOFREKVENČNÍHO A NÍZKOFREKVENČNÍHO SPEKTRÁLNÍHO VÝKONU

Statistickým zpracováním odpovídajících hodnot poměru vysokofrekvenčního a nízkofrekvenčního spektrálního výkonu u experimentálního souboru osob s PN, kontrolního souboru kardiovaskulárních pacientů a kontrolního souboru zdravých osob jsme došli k následujícímu:

- rozdíl mezi poměrem vysokofrekvenčního a nízkofrekvenčního spektra výkonu je u osob s PN v porovnání s osobami zdravými statisticky nevýznamný (viz. tab. č. 22)

Tab. 22: Srovnání poměru vysokofrekvenčního a nízkofrekvenčního spektrálního výkonu členů experimentálního souboru s kontrolním souborem zdravých osob

Ratio Lo/Hi		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	p
2,93 ± 3,48	0,61 ± 0,34	n.s.

- statisticky nevýznamný je tento poměr i při srovnávání odpovídajících hodnot kardiovaskulárních pacientů a zdravých jedinců (viz. tab. č. 23)

Tab. 23: Srovnání poměru vysokofrekvenčního a nízkofrekvenčního spektrálního výkonu pacientů s kardiovaskulární onemocněním a zdravých osob

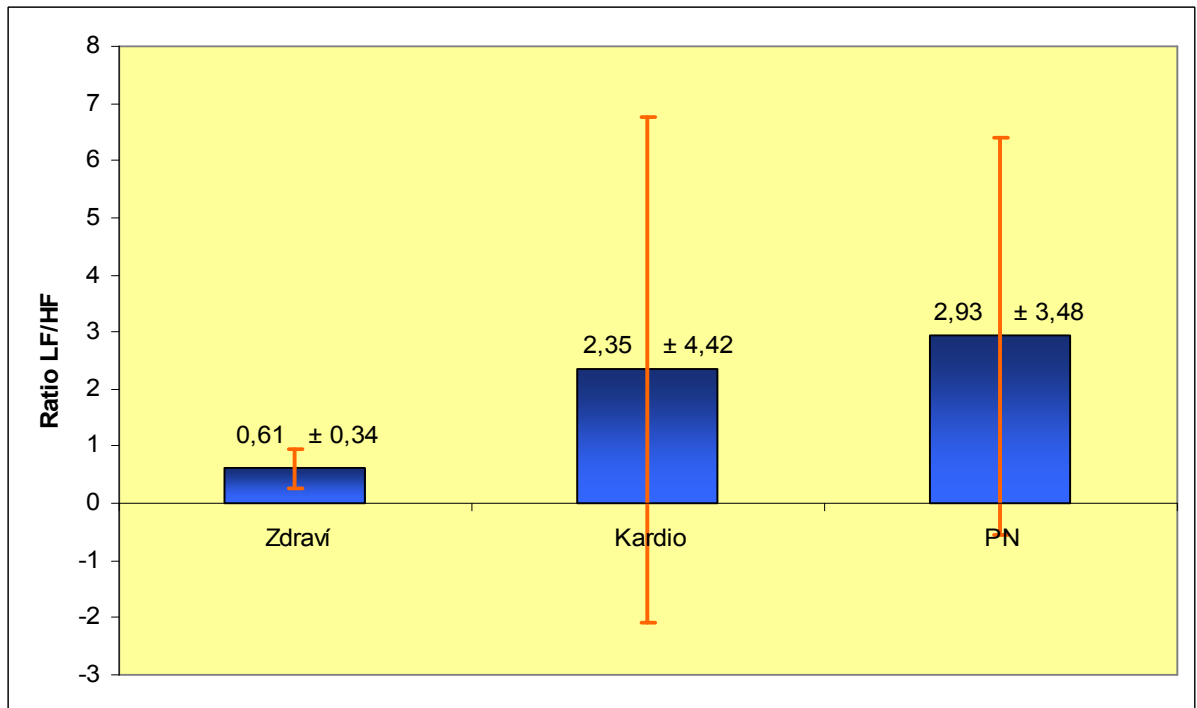
Ratio Lo/Hi		
kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	p
2,35 ± 4,42	0,61 ± 0,34	n.s.

- stejně tak nesignifikantní je rozdíl poměru vysokofrekvenčního a nízkofrekvenčního spektrálního výkonu u osob s PN a osob s kardiovaskulárním onemocněním (viz. tab. č. 24)

Tab. 24: Srovnání poměru vysokofrekvenčního a nízkofrekvenčního spektrálního výkonu pacientů s PN a pacientů s kardiovaskulárním onemocněním

Ratio Lo/Hi		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	p
2,93 ± 3,48	2,35 ± 4,42	n.s.

Přehled výsledků ve formě grafu přikládám níže (graf č. 5), hodnoty uvedené nad jednotlivými sloupci označují $\bar{x} \pm SD$.



Graf 5: Srovnání poměru výkonu v nízko- a vysokofrekvenčním pásmu

3.2.6 DÉLKA RR INTERVALU

Srovnáním a statistickým zhodnocením průměrných délek RR intervalů u osob s PN z experimentálního souboru, osob s kardiovaskulárním onemocněním z kontrolního souboru a zdravých jedinců z dalšího kontrolního souboru jsme zjistili, že:

- průměrná délka RR intervalu u osob s PN ve srovnání s osobami zdravými je signifikantně nižší (viz. tab. č. 25)

Tab. 25: Srovnání průměrných délek RR intervalů u experimentálního souboru osob s PN a kontrolního souboru zdravých jedinců

RR interval [ms]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	$p < 0,05$
782,63 ± 113,21	1029,13 ± 148,52	*

- rozdíl průměrné délky RR intervalu u osob s kardiovaskulárním onemocněním ve srovnání se zdravými osobami není statisticky signifikantní (viz. tab. č. 26)

Tab. 26: Srovnání průměrných délek RR intervalů u kontrolního souboru pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a kontrolního souboru zdravých osob

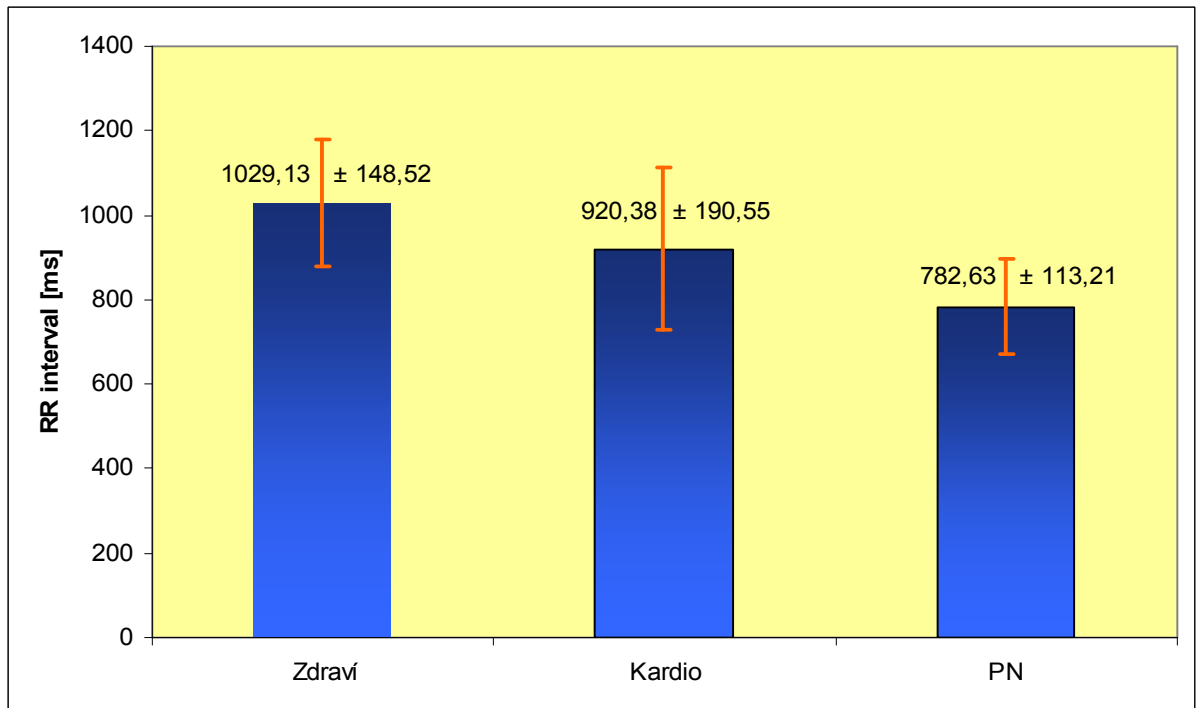
RR interval [ms]		
kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	p
920,38 ± 190,55	1029,13 ± 148,52	n.s.

- srovnání průměrné délky RR intervalu osob s PN a osob s kardiovaskulárním onemocněním nepřináší žádné statisticky významné rozdíly (viz. tab. č. 27)

Tab. 27: Srovnání průměrných délek RR intervalů u experimentálního souboru pacientů s PN a kontrolního souboru osob s kardiovaskulárním onemocněním

RR interval [ms]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	p
728,63 ± 113,21	920,38 ± 190,55	n.s.

Přehled výsledků ve formě grafu přikládám níže (graf č. 6), hodnoty uvedené nad jednotlivými sloupci označují $\bar{x} \pm SD$



Graf 6: Srovnání délky RR intervalů

3.2.7 CELKOVÝ SPEKTRÁLNÍ VÝKON

Srovnáním celkového spektrálního výkonu u experimentálního souboru osob s PN, kontrolního souboru osob s kardiovaskulárním onemocněním a kontrolního souboru zdravých osob jsme zjistili následující:

- osoby trpící PN mají signifikantně nižší celkový spektrální výkon ve srovnání s osobami zdravými (viz. tab. č. 28)

Tab. 28 Srovnání hodnot celkového spektrálního výkonu u jedinců experimentálního souboru s PN a u kontrolního souboru zdravých osob

TP In [ms ²]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	p < 0,05
4,28 ± 1,50	7,58 ± 0,86	*

- pacienti s kardiovaskulárním onemocněním mají ve srovnání se zdravými jedinci také signifikantně nižší celkový spektrální výkon (viz. tab. č. 29)

Tab. 29: Srovnání hodnot celkového spektrálního výkonu u kontrolního souboru osob s kardiovaskulárním onemocněním a u kontrolního souboru zdravých jedinců

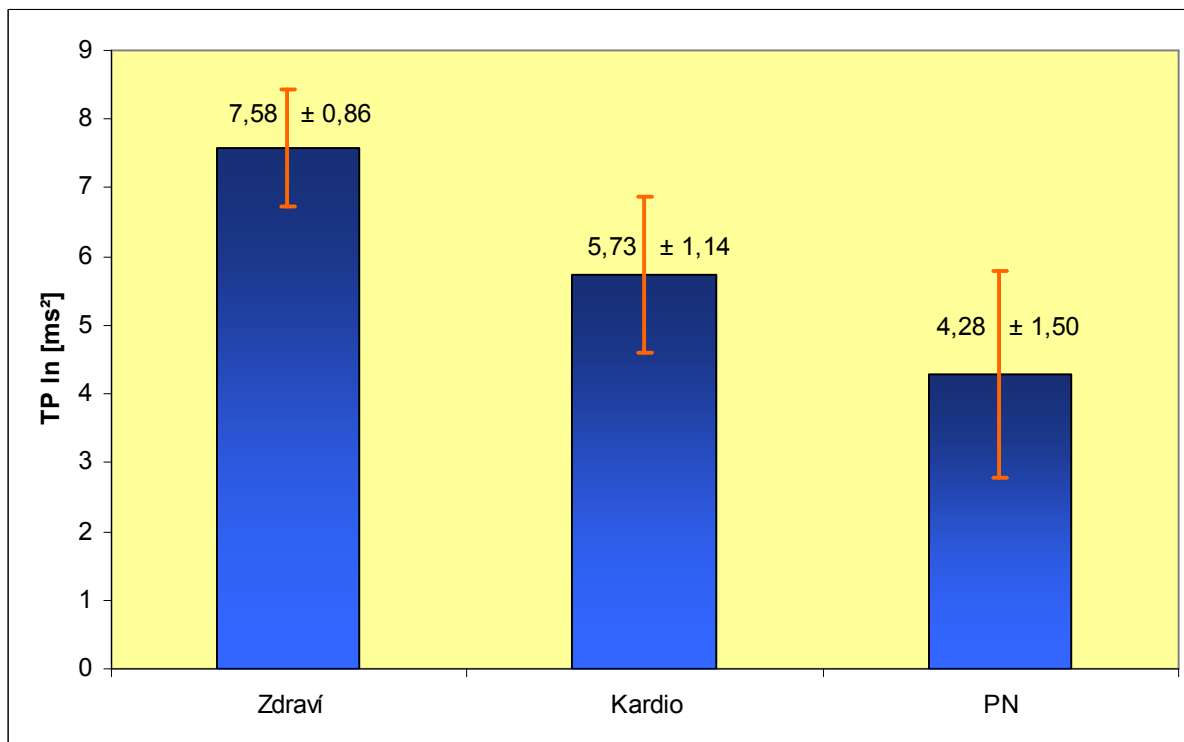
TP In [ms ²]		
kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor zdravých ($\bar{x} \pm SD$)	p < 0,05
5,73 ± 1,14	7,58 ± 0,86	*

- pacienti s PN mají signifikantně snížené hodnoty celkového spektrálního výkonu i ve srovnání s kardiovaskulárními pacienty (viz. tab. č. 30)

Tab. 30: Srovnání hodnot celkového spektrálního výkonu u jedinců experimentálního souboru a u kontrolního souboru osob s kardiovaskulárním onemocněním

TP In [ms ²]		
experimentální soubor ($\bar{x} \pm SD$)	kontrolní soubor KV ($\bar{x} \pm SD$)	p < 0,05
4,28 ± 1,50	5,73 ± 1,14	*

Přehled výsledků ve formě grafu přikládám níže (graf č. 7), hodnoty uvedené nad jednotlivými sloupci označují $\bar{x} \pm SD$.



Graf 7: Srovnání celkové síly

4 DISKUSE

4.1 ZHODNOCENÍ DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ

Přestože srdce má schopnost vnitřní regulace srdečního rytmu, elektrické vodivosti a kontraktility, tyto funkce jsou z velké části pod kontrolou autonomního nervového systému. ANS je zodpovědný zejména za rychlou regulaci srdečního rytmu a přečerpávací funkci srdce, zajišťuje, aby srdeční výkon odpovídal potřebám těla v závislosti na různých vnějších stimulech denního života – fyzickém a psychickém stresu, změnách polohy těla apod. Sinoatriální a atrioventrikulární uzel mají jak sympatické, tak parasympatické eferentní zásobení. Vedle eferentního zásobení má srdce i aferentní autonomní receptory, které zprostředkovávají reflexy s původem v srdci (Malik, 1998). Vzájemně provázaná eferentní aktivita sympatiku i vagu je na úrovni sinusového uzlu během každého srdečního cyklu modulována jak centrálními, tak periferními oscilátory (Stejskal, 1996). Jako následek těchto fyziologických mechanismů vzniká HRV. Vzdávající eferentní vagová aktivita způsobuje redukci srdečního rytmu a srdeční variability, naopak sympatická stimulace zrychluje srdeční akci a snižuje srdeční variabilitu. Srdeční rytmus a jeho fluktuace odráží změny v autonomní srdeční kontrole (Malik, 1998).

Z námi vyhodnocovaných výsledků HRV vyplývá, že nejsignifikantnější rozdíl mezi nemocnými s PN a pacienty s kardiovaskulárním onemocněním či zdravými jedinci je při spektrálním výkonu ve vysokofrekvenčním pásmu a v celkovém výkonu.

HF je odrazem vagové tonizace srdce, lze tedy usuzovat, že je to právě parasympatická složka autonomního nervového systému, která je chorobou postižena nejvíce. Tuto domněnku lze podložit i výsledky hodnocení parametrů síly spektrální denzity pro vysokofrekvenční pásmo výkonu. Výsledky ukazují, že parametr HF je u pacientů s rozvinutou PN signifikantně snížen jak

v porovnání s kardiovaskulárními pacienty, tak v porovnání s kontrolní skupinou zdravých osob. Stejně tak signifikantní snížení sledujeme u parametru PSD Hi, který je taktéž u osob s rozvinutou PN signifikantně snížen v porovnání s kardiovaskulárními pacienty i se zdravými jedinci. Parametr PSD Hi vyjadřuje míru variability RR intervalů ve vysokofrekvenčním pásmu výkonu (Placheta et al., 2001). Síla spektrální denzity pro vysokofrekvenční pásmo je u zdravého člověka v klidu úměrná respiračnímu objemu a hlavní frekvence PSD Hi je totožná s dechovou frekvencí, což je známo jako respirační arytmie (Salinger, 1998). Za klidových podmínek u zdravých jedinců převažuje tonus vagu, a proto jsou spontánní variace srdečního cyklu převažující měrou závislé na vagové modulaci (Kautzner, 1998). Výhradní vliv eferentní vagové aktivity na ANS je u složky HF experimentálně podložen (Salinger, 1998). Spektrální komponenta HF („respirační komponenta“) ztelně klesá s klesajícím dechovým objemem. Komponenta HF může být použita jako měřítko parasympatického tonu pouze za předpokladu pečlivé kontroly dechové frekvence a objemu. Toto není možné při dlouhodobém vyšetření HRV, ale odpovídající podmínky mohou být zajištěny při krátkodobém vyšetřování HRV v laboratorních podmínkách (Malik, 1998). Námi provedené krátkodobé měření HRV metodikou s použitím řízeného dýchání výše popsané požadavky na validní vyšetření tedy splňuje (Pospíšil et al., 2007). Je však také třeba zdůraznit, že HRV dovoluje posouzení integrity a funkce komplexních fyziologických mechanismů, které kontrolují srdeční rytmus a nikoli přímý odhad úrovně sympatického a vagového tonu (Kautzner, 1998).

Studie nazvaná Sympatická kardiovaskulární dysfunkce u dlouho trvající idiopatické Parkinsonovy choroby (v originále „Sympathetic cardiovascular dysfunction in long-staging idiopathic Parkinson's disease“) publikovaná v roce 1997 (Linden et al.) uvádí, že snížení HRV parametru závislém na respiraci (HF) bylo způsobeno zejména sníženým respiračním výkonem, což bylo

podloženo nízkou variabilitou krevního tlaku korelující s dýcháním. Do studie bylo zahrnuto 20 pacientů s PN a dalších 20 věkově odpovídajících zdravých subjektů tvořících kontrolní soubor. Bylo zjištěno signifikantní snížení odpovědi systolického krevního tlaku, redukce sympatického vazomotorického a kardiomotorického výstupu spojeného s modifikací baroreflexu, ale jen u pacientů s PN trvající déle než 5 let. U pacientů s PN s dobou trvání méně než 5 let se výsledky blížily výsledkům kontrolního souboru. Bylo tedy konstatováno, že abnormality ANS jsou přítomny pouze u pacientů s PN s delším trváním (>5 let). Faktem však je, že přestože měli pacienti s delším trváním PN stejnou antiparkinsonskou medikaci jako pacienti s kratším trváním nemoci, byla dávka účinné látky u pacientů s delším trváním nemoci vyšší. Je také známo, že antiparkinsonská medikace ve vyšších dávkách může negativně ovlivnit parametry HRV. Znovu tedy vyvstává otázka, do jaké míry je antiparkinsonská medikace schopna ovlivnit výsledky testů autonomních dysfunkcí u pacientů s PN.

V jiné studii se Haapaniemi et al. (2000) zabývali hypotézou, zda L-dopa, bromocriptin a selegilin (běžně užívaná antiparkinsonika) ovlivňují kardiovaskulární odpovědi u pacientů s PN. Postižení ANS je často nacházeno u PN, příčinný vztah nemoci samotné a její medikace je však dodnes nejasný. Byl tedy hodnocen efekt antiparkinsonské medikace na kardiovaskulární funkce řízené ANS. Studie se účastnilo 60 pacientů, z nichž 20 náhodně vybraných bylo medikováno L-dopou (n=20), selegilinem (n=20) či bromokriptinem (n=20) jako výchozí léčba. Výsledky měření byly srovnávány s kontrolní skupinou 28 zdravých osob. Výsledky byly zaznamenány na počátku léčby, po šesti měsících léčby a pak po 6 týdnech bez léčby (tzv. „washout period“). Na počátku byla odpověď na testy kardiovaskulárních reflexů nižší u pacientů s PN ve srovnání s kontrolním souborem. Po šesti měsících léčby L-dopou byl zredukován pokles systolického krevního tlaku na ortostatickou zátěž v porovnání s výsledky

počátečních testů, zatímco bromocriptin a selegilin zvýraznily pokles systolického krevního tlaku po postavení a selegilin navíc zredukoval odpověď krevního tlaku na izometrickou práci. Všechny sledované parametry se vrátily na svou původní hodnotu po šestitýdenním intervalu bez medikace. Závěrem tedy bylo konstatováno, že PN jako taková způsobuje autonomní dysfunkce vedoucí k abnormálním odpovědím srdečního rytmu i krevního tlaku a antiparkinsonská medikace se zdá být dalším faktorem modifikujícím tyto odpovědi (Haapaniemi et al., 2000).

Ve studii publikované v roce 1996 (Rodriguez) bylo prokázáno snížení jak LF tak HF u pacientů s PN, ti však byli srovnáváni pouze se zdravými jedinci odpovídajícího věku, vliv kardiovaskulárního onemocnění často přidruženého k PN tedy vůbec nebyl brán v potaz, a byl učiněn závěr, že sympatická i parasympatická kontrola srdeční aktivity je Parkinsonovou chorobou postižena stejně.

V námi provedeném hodnocení výsledků spektrální výkon v nízkofrekvenčním pásmu u pacientů s PN vykazoval podstatné snížení v porovnání se zdravými osobami, snížení však bylo prokázáno i u kardiovaskulárních pacientů v porovnání se zdravými jedinci a srovnáním LF u pacientů s PN a u kardiovaskulárních pacientů jsme nezjistili žádný signifikantní rozdíl. Stejně výsledky jsme získali také hodnocením parametru síly spektrální denzity pro nízkofrekvenční pásmo (PSD Lo), který byl signifikantně snížený jak u pacientů s rozvinutou PN, tak u kardiovaskulárních pacientů v porovnání se zdravými osobami, signifikantní rozdíl mezi pacienty s PN a kardiovaskulárními pacienty však prokázán nebyl. Jak uvádí Placheta et al. (2001), každá patologie v kardiovaskulárním systému a jeho řízení vede k narušení poměru sympatické (zvýšení) a vagové (snížení) tonizace srdce a k podstatnému snížení HRV (což bylo prokázáno u pacientů s ICHS, kardiomyopatií, srdeční insuficiencí apod.). Redukci výkonu

v nízkofrekvenčním pásmu můžeme tedy přisuzovat kardiovaskulárnímu onemocnění, jímž trpěli jak členové experimentálního, tak členové kontrolního souboru. LF je pravděpodobně negativně zpětnovazebně ovlivňována baroreflexním obloukem, který je zásoben jak sympaticky tak parasympaticky (Haapaniemi, 2001). LF tedy není pouze pod vlivem sympatiku, jak se dříve předpokládalo, parasympatická stimulace je také schopná ovlivnit HRV v rozpětí nízkofrekvenčních komponent. Změny v tonu sympatiku a parasympatiku mohou být současné (Malik, 1998).

Poměr mezi nízkofrekvenčními a vysokofrekvenčními komponentami je indikátorem sympatovagální rovnováhy (Malik, 1998). Mezi pacienty s PN a zdravými, ani mezi kardiovaskulárními pacienty a zdravými žádný signifikantní rozdíl prokázán nebyl. Ani rozdíl mezi naměřenými hodnotami pro kardiovaskulární pacienty a pacienty s PN nebyl statisticky významný. Znamená to tedy, že výsledky neprokázaly signifikantní narušení sympatovagální rovnováhy u jedinců experimentálního souboru s PN a kardiovaskulárním onemocněním ani u jedinců kontrolního souboru s kardiovaskulárním onemocněním. Výsledky ovšem nemůžeme považovat za průkazné, vzhledem k vysoké směrodatné odchylce zejména u souboru experimentálního (přehledně zobrazeno v grafu č. 5). Vyšší hodnoty tohoto parametru by znamenaly vyšší variabilitu sympatické složky ANS (Devos, 2003).

Délka RR intervalu je u pacientů s PN signifikantně kratší, než u zdravých osob. Statisticky významný rozdíl v délkách RR intervalů mezi kardiovaskulárními pacienty a zdravými jedinci nebyl prokázán, stejně jako rozdíl mezi délkou RR intervalů u pacientů s PN a kardiovaskulárních pacientů.

Celkový výkon TP reprezentuje oblast pod křivkou PSD v grafu (Malik, 1998). Rozdíly v celkovém výkonu byly statisticky významné při srovnání všech tří skupin. Pacienti s PN měli signifikantně snížený celkový výkon v porovnání se zdravými jedinci, kardiovaskulární pacienti měli také

signifikatně snížený výkon v porovnání se zdravými jedinci a pacienti s PN měli signifikatně nižší hodnoty pro celkový výkon v porovnání s kardiovaskulárními pacienty. Celkový výkon je tedy u pacientů s PN výrazně snížen, což může být částečně zapříčiněno současným kardiovaskulárním onemocněním, ale vzhledem k tomu, že je celkový spektrální výkon snížen i v porovnání s kardiovaskulárními pacienty, vliv PN zde jistě hraje velkou roli.

Studie publikovaná v roce 2001 (Haapaniemi) zabývající se HRV u PN prostřednictvím testování kardiovaskulárních reflexů prokázala postižení sympatické i parasympatické složky ANS způsobené PN. Studie byla uskutečněna na neléčených pacientech s PN, použitou metodikou bylo 24 hodinové monitorování EKG a vyhodnocované parametry byly srovnávány pouze s kontrolní skupinou zdravých osob. Všechny sledované spektrální komponenty byly nižší u pacientů s PN než u kontrolních subjektů. Zajímavé bylo zjištění, že celkové a motorické UPDRS skóre mělo negativní vliv na spektrální složku LF. Pacienti s mírnější hypokinezi měli vyšší HF než pacienti s výrazně vyjádřenou hypokinezi. Protože vztah mezi pohybovým handicapem a HRV nebyl těsný, mechanismy způsobující pohybový handicap u PN se mohou lišit od těch, které ústí v poruchu kardiovaskulární autonomní regulace. Tremor a rigidita neměly žádnou souvislost s parametry HRV. Dalším významným zjištěním bylo, že autonomní kardiovaskulární dysfunkce byla více vyjádřená u pacientů s těžší formou PN. V rozporu s námi zjištěnými výsledky se v této studii délka RR intervalu signifikantně nelišila u testovaných pacientů s PN v porovnání se zdravými jedinci. Testování kardiovaskulárních reflexů prokázalo velkou individuální variabilitu. Stejně jako ostatní podobné studie, i zde bylo prokázáno snížení síly spektrálních komponent HRV se stoupajícím věkem (Haapaniemi, 2001). Řada dalších prací postupně prokázala závislost HRV na věku. HRV se s postupujícím věkem významně snižuje jak vleže, tak ve vzpřímené poloze (Kautzner, 1998). Vliv věku však můžeme v našem

výzkumu vyloučit, protože jak v experimentálním, tak v obou kontrolních souborech byli jedinci odpovídajícího věku.

Patologický proces u PN zasahuje jak sympatický, tak parasympatický systém, což potvrzuje i Micieli et al. (2003). Parkinsonovou chorobou mohou být ovlivněny centrální i periferní složky ANS. Byla popsána Lewyho tělíska a známky neuronální degenerace v regulačních oblastech ANS, zahrnujících hypothalamus, sympatická a parasympatická ganglia. Lewyho tělíska byla nalezena také ve dřeni nadledvinek a v nervových plexech zásobujících střeva, srdce a pánevní orgány (Micieli et al., 2003). Do jaké míry jsou však jednotlivé složky ANS onemocněním zasaženy nebylo dosud prokázáno.

Je známo, že porucha autonomní kardiovaskulární regulace je spojena s vyšším rizikem úmrtí. Nabízí se tedy otázka, zda měření HRV může být použito jako ukazatel předpokládané úmrtnosti u pacientů s PN (Haapaniemi, 2001).

Hodnoty výkonu jednotlivých komponent jsou obvykle udávány v absolutních hodnotách (ms^2), podobně jako hodnoty maximální amplitudy (maximální denzita spektrálního výkonu v ms^2/Hz). Zdá se však, že z hlediska vztahu k vegetativnímu systému mají daleko větší výpovědní hodnotu ukazatele relativní; jsou vyjádřeny buď v procentech celkového výkonu nebo u zúženého spektra od 50 do 500 mHz jako tzv. normalizované jednotky – ty popisují podíl té které spektrální komponenty na celkovém spektru po odečtení VLF komponenty (Stejskal, 1996).

Další studie provedená ve Slovinsku, publikovaná v roce 1999 (Mesec et al.), která zkoumala zhoršení kardiovaskulárních reflexů v průběhu PN, prokázala, že u pacientů s PN prokazatelně klesá odpověď na kardiovaskulární testy ve srovnání s kontrolním souborem zdravých osob. Do studie bylo zařazeno 20 pacientů s rozvinutou PN a kontrolní soubor tvořilo 10 věkově odpovídajících zdravých osob. Provedené kardiovaskulární testy zahrnovaly

Valsalvův manévr, test s hlubokým dýcháním, handgrip test a ortostatický test. Soubor testů byl opakován po třech letech. U pacientů s PN byla prokazatelně snižená odpověď srdečního rytmu, stejně jako byla zhoršena reakce systolického i diastolického tlaku krve na ortostatickou zátěž. Závěrem bylo konstatováno, že výsledky této studie ukazují zhoršení sympatické i parasympatické kontroly kardiovaskulárních funkcí u pacientů s PN sledovaných po dobu tří let.

Alteraci vegetativních funkcí s sebou etiopatogeneticky přináší několik primárně neurologických onemocnění, včetně PN. Zdá se, že změny HRV se mohou vyskytnout už v časně fázi těchto onemocnění a tím mohou být využity k odhadu jejich progresu a k hodnocení účinnosti terapie (Stejskal, 1996). Výzkumy ukázaly, že již krátkodobý tréninkový program vede ke zlepšení pokleslé HRV u nemocných po infarktu myokardu (Kautzner, 1998). Pravidelné cvičení zvyšuje fyzickou zdatnost a přináší pozitivní změny do aktivity ANS jak u nemocných, tak u zdravých jedinců (Stejskal, 2002). Dobrá tělesná zdatnost je spojena s nárůstem aktivity vagu (Stejskal, 2002).

Studie publikovaná v roce 2003 (Devos) zkoumala hypotézu, zda redukce HRV u pacientů s PN není jen pouhým následkem redukované motorické aktivity, ne jen ukazatelem kardiovaskulární dysautonomie. Bylo sledováno 30 pacientů, rozdělených do tří skupin dle tíže onemocnění, s trvale sledovanou a standardizovanou pohybovou aktivitou. LF a poměr LF/HF byl snížen u pacientů zařazených do II. a III. skupiny (II. – pacienti s mírně vyjádřenou PN léčení L-dopou, III. – pacienti s pokročilou PN s motorickými komplikacemi způsobenými léčbou L-dopa). Existuje mnoho faktorů, které mohou sledované parametry HRV ovlivnit a které mohou také vysvětlovat velkou variabilitu výsledků při vyšetření – věk, medikace, dechová frekvence, ortostatický stres a tělesné cvičení. Tudíž redukce parametrů HRV u nemocných s PN může být následkem redukované motorické aktivity vyplývající z pohybového handicapu. Motorické komplikace způsobené L-dopou, včetně motorických fluktuací

a dyskinezií, které se vyskytnou nejméně u poloviny pacientů v průběhu prvních pěti let léčby, mohou také ovlivnit HRV. Výsledky této studie jen potvrdily, co bylo publikováno již v dřívějších studiích a to poruchy sympatovagální rovnováhy, s vyšší sensitivitou spektrální analýzy v porovnání s časovou analýzou. Nebyl pozorován signifikantní rozdíl v LF a poměru LF/HF mezi skupinami II a III, což svědčí pro vyšší aktivitu sympatického složky ANS než bylo pro danou tíži onemocnění předpokládáno. Jsou zde zmíněny dvě studie, které prokázaly, že pokles poměru LF/HF je signifikantním predikčním faktorem kardiovaskulární smrti. V tom případě tedy lze abnormality v HRV pokládat za rizikový faktor kardiovaskulární smrti (Devos, 2003).

4.1.1 REHABILITACE U PARKINSONOVY CHOROBY

Se zřetelem na World Health Organization's Classification of Consequences of Disease (1980), fyzioterapie má největší efekt při snaze o zvládnutí následných slabostí a handicapů a pocit psychické pohody popisovaný jedinci s PN, ve srovnání s antiparkinsonskou medikací, která ovlivňuje celkové zhoršení (Ramaswamy, Webber, 2003).

Rehabilitační léčba tvoří spolu s farmakologickou terapií součást komplexní terapie PN. Navíc rehabilitační léčba může být účinná při zvládnutí některých obtíží v aktivitách všedního života, kde farmakoterapie má omezený efekt, nebo zcela selhává (Ressner, Šigutová, 2001). Například obtíže s udržení rovnováhy a s tím spojenými častějšími pády, polykání a řeč, vegetativní příznaky i některé motorické schopnosti v rámci chůze a v sebeobslužné činnosti, může pomoci zvládat adjuvantní rehabilitační terapie (zahrnující fyzioterapii, ergoterapii, arteterapii, rehabilitaci řeči apod.). Touto cestou rehabilitace výrazně zefektivňuje celkovou terapii a vede ke zlepšení kvality života nemocných (Ressner, Šigutová, 2001).

Výsledky dokazující pozitivní efekt tělesného cvičení u pacientů s PN byly publikovány v roce 2002 (de Goede et al.). Hodnocení pozitivního vlivu rehabilitace bylo provedeno z hlediska neurologických příznaků, ADL a schopnosti chůze. Výsledky podporují hypotézu, že pacientům s rozvinutou PN tělesné cvičení přidané k jejich standartní medikaci přináší prospěch.

Vliv kinezioterapie na vybrané charakteristiky chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí byl hodnocen i v několika studiích v České republice (Dupalová et. al, 2005). Vybrané parametry chůzových charakteristik byly hodnoceny před a po absolvování cíleně zaměřené rehabilitace, která probíhala po dobu 10 týdnů. Do studie bylo zahrnuto 18 nemocných s PN, z nichž 12 mělo motorický deficit stupně II dle Hoehn Yahr skóre. Po terapii došlo ke statisticky významným změnám vybraných chůzových charakteristik – zkrácení délky trvání fáze dvojí opory a oporových fází chůzového cyklu levé a pravé dolní končetiny (Dupalová et. al, 2005).

I. KINEZIOTERAPIE

Jak uvádí „Guidelines for physiotherapy practise in Parkinson's disease“ (2006), pravidelná fyzická aktivita může ovlivnit míru přežití u PN předcházením celkového úpadku organismu z nečinnosti.

Tělesné cvičení parkinsoniků může zahrnovat prvky speciálních technik – např. Alexandrovu techniku, Pilates, tai chi a podobné, přestože tyto techniky nejsou zaměřeny speciálně na pacienty s PN. Společné jim však je, že využívají uvědomění si tělesného schématu a postury, vnímání jednotlivých pohybů s důrazem na jejich pomalý a plynulý průběh. Navíc jsou všechny spojeny s vhodným dýcháním, které navozuje relaxaci (Ramaswamy, Webber, 2003).

Vhodná je pro pacienty s PN skupinová forma cvičení. Cílem skupinového cvičení je mimo jiné zmenšení sociálního dopadu snížené komunikace, zvýšení sebedůvěry a motivace ke komunikaci, návrat pocitu kontroly a poskytnutí

systematické podpory pro členy v průběhu měsíců či let, stejně jako zlepšení nebo alespoň udržení tělesné zdatnosti (Ramaswamy, Webber, 2003). Průběh a zaměření jednotlivých lekcí je třeba přizpůsobit individuálním potřebám ke spokojenosti skupiny. Je třeba mít na paměti, že pacienti s PN trpí rychlou únavností a nízkou výkonností (Ressner, Šigutová, 2001). Je vhodné se vedle cvičení tělesné zdatnosti zaměřit také na slovní a jazyková cvičení, které zahrnují cvičení tonu obličejových svalů a hlasová cvičení. Důležitým bodem je cvičení pro uvědomění si a zlepšení postury, kontrolu pohybů trupu i končetin a přenášení váhy a rovnováhy, které však vyžaduje od pacientů určitý stupeň kognitivních funkcí. Největší důraz má být kladen na minimalizaci muskuloskeletálního omezení a posturálních deformit za účelem co nejdéle uchovat individuální schopnosti zajišťující nezávislost. Výše popsany systém cvičení zahrnující relaxaci, kontrolované dýchání a pomalé, plynulé řízené pohyby, má dvojí efekt: po stránce fyzické přináší zlepšení postury i kontroly pohybů, po psychosociální stránce má skupinová účast pozitivní efekt na další aspekty nemoci např. pocit pohody, spoluúčasti, stejně jako pocit sebedůvěry a nezávislosti pramenící ze zlepšených fyzických schopností (Ramaswamy, Webber, 2003).

Efekt deprese a úzkosti na motorický handicap byl prokázán, stejně jako zlepšení rigidity a motorických funkcí prostřednictvím behaviorální terapie anxiety. Hodnocení vlivu sportu (zejména vytrvalostních aktivit) na depresivní pacienty ukázalo signifikantní zlepšení jejich nálady (Reuter, Engelhardt, 2002).

Jak uvádím již výše, bylo prostřednictvím studií prokázáno, že kinezioterapie má pozitivní vliv na vybrané chůzové charakteristiky u pacientů s PN (Dupalová et al., 2005). Jednotlivé ukazatele chůze jsou u nemocných s PN při porovnání se zdravými osobami změněny v typickém vzoru – chůze nemocných je pomalejší ve srovnání s chůzí zdravých jedinců, je prodlouženo trvání chůzového cyklu a jednotlivých fází chůzového cyklu, dochází ke změně

poměrů oporové a bezoporové fáze ve prospěch oporové a je prodloužena doba dvojí opory ve srovnání s chůzí zdravých jedinců, významné je také zkrácení délky kroku. Při rehabilitaci chůze je třeba v co největší možné míře aktivovat normální pohybový vzor chůze pomocí facilitace pohybu zvýšenou aferencí více sensorickými podněty, zejména audiovizuálními. Tento postup podporuje řada studií, které dokazují, že nemocní s PN mohou částečně překonat hypokinezi (zvýšit velikost a rozsah pohybu) využitím vizuálních a audiálních podnětů. Nemocní s PN jsou takto schopni vytvořit normální pohybový vzor a částečně kompenzovat dysfunkci bazálních ganglií využitím nepostižených částí mozku. Vhodné jsou následující vizuální podněty: překonávání optických bariér umístěných na podlaze a chůze po vyznačených trasách. Studie dokazují, že starší lidé více a častěji spoléhají na doplňkové vizuální informace k udržení rovnováhy (Reuter, Engelhardt, 2002). Důležitá je pro pacienty zpětnovazební informace o úspěšném provádění aktivity pomocí zrcadla a informací od terapeuta. Terapeut by měl také korigovat souhyby horních končetin při chůzi, které jsou fyziologické a u pacientů s PN často úplně chybí (Ressner, Šigutová, 2001). K audiálním podnětům patří využití hudby, včetně taneční, rytmu udávaného terapeutem nebo pacientem (tleskání, počítání, rytmické říkanky). Rytmus má zásadní vliv na provádění pohybu (Dupalová et al., 2005). S využitím rytmu je motorická reprodukce časových vzorů více stabilní, přesnější a rychlejší. Tento vliv rytmu byl zachován i po vysazení dopaminergní medikace, což ukazuje na malou souvislost tohoto jevu s dopaminergním deficitem v bazálních gangliích (Ressner, Šigutová, 2001). Vhodné k reedukaci chůze je i využití pomůcek ve formě míčů pro rytmické hody o zem či kopání. Byl prokázán i efekt specifického tréninku na chůzovém trenažeru. Pro pacienty s obtížemi při startu se doporučuje pro usnadnění a překonání startovacích obtíží využívat tzv. „antifreezingových manévru“. Pohyby by měla začít více pohyblivá končetina, v případě chůze je vhodná práce s těžištěm, přenos zatížení

na jednu dolní končetinu, a tak usnadnění pohybu vykročením druhé končetiny. Pokud je pro pacienta ztížen pohyb vpřed, je možné začít pohyb úkrokem do strany nebo dozadu, pohyb usnadňuje dále pohled očí ve směru pohybu, manévr hlubokého nádechu apod. (Dupalová et al., 2005).

Je obtížné vyvinout komplexní cvičení specializované pro pacienty s PN, protože nemoc s sebou přináší široké spektrum motorických poškození – hypokineze, tremor, rigidita, ztráta posturálních reflexů a mnohé další (Reuter, Engelhardt, 2002). Některé symptomy jsou přímo spojené s PN, jiné pramení spíše z pokročilého věku pacientů, či jsou sekundárním následkem nemoci, jako například svalová atrofie způsobená poruchou motoriky, kontraktury, osteoporóza či kardiovaskulární deficit. Schopnost svalové koordinace, síly a flexibility navíc přirozeně klesá s věkem (Reuter, Engelhardt, 2002). Základem pro indikaci pohybové terapie parkinsoniků je fakt, že opakovaných pohybem se snižuje rigidita a zvýšené elementární reflexy posturální (Ressner, Šigutová, 2001).

Mechanismem, kterým rehabilitace působí na motoriku pacienta, je opakování pohybu či určité činnosti, aby přešla do pohybového automatismu pacienta. Toto je využíváno nejen v rehabilitaci celkové motoriky a hybnosti končetin, ale i motoriky mluvidel, tedy řeči (Ressner, Šigutová, 2001). Bylo také prokázáno, že stejně jako u zdravých osob, i u pacientů s PN vede cvičení k urychlení iniciace pohybu a zrychlení provedení nacvičovaného pohybu. Rehabilitační léčbou se tedy snažíme urychlit iniciaci a provedení pohybu, zvýšit amplitudu pohybu a snížit rigiditu. Freezing je také problém, který velmi dobře reaguje na rehabilitaci. Ovlivněním fenoménů hypokinéz a freezingu můžeme tedy výrazně zlepšit kvalitu života pacientů (Ressner, Šigutová, 2001).

Je však třeba také zdůraznit nutnost každodenního aktivního cvičení pro pacienty s PN, pohybová terapie prováděná jen jednou týdně nemá zásadní

význam pro další stav nemocného do budoucna, pokud nebude i návodem k pravidelné každodenní pohybové aktivitě pacienta (Ressner, Šigutová, 2001).

II. RESPIRAČNÍ FYZIOTERAPIE

Mnoho pacientů s PN trpí současně obstrukční respirační chorobou (Reuter, Engelhardt, 2002). Rigidita a svalová tuhost neovlivňují jen končetiny, ale také trup a dýchací svalstvo. V průběhu pohybových testů bylo zjištěno, že pacienti s PN mají vyšší submaximální dechový objem kyslíku a vyšší submaximální kyslíkovou spotřebu. To může být následkem sníženého mechanického výkonu nebo mitochondriální dysfunkce. Pacienti s PN tedy potřebují zlepšovat svou účinnost pohybu na takové tréninkové hladině, která zvyšuje kardiovaskulární odolnost (Reuter, Engelhardt, 2002).

Dechové potíže pacientů s PN souvisí s rigiditou, která postihuje i svaly hrudníku, ale také svaly hlasivek a hrtanu. Důležitý vliv má i postižení svalstva pletence pažního, kdy intrarotačně – flekčně – addukční postavení ramen znemožňuje spolu s hrudní kyfózou plné rozvinutí hrudníku. Protaháním a zrelaxováním svalů hrudníku, s důrazem na dechovou složku s dynamickým dechovým cvičením, dosáhneme zvýšené pružnosti hrudníku a zlepšení dechové kapacity. S lepším hospodařením dechu souvisí i řečové funkce, jako je hlasitost, intonace hlasu, tempo řeči, kvalita hlasu a správná artikulace (Ressner, Šigutová, 2001).

Respirační fyzioterapie zahrnuje široké spektrum technik od základní dechové gymnastiky, dechovou gymnastiku mobilizační, drenážní techniky, přes instrumentální techniky využívající například flutter či PEP masku, až po pasivní techniky poklepové masáže či vibrací.

III. FYZIKÁLNÍ TERAPIE

Mezi léčebné metody užívající fyzikální energie bezpochyby patří hydrokineziterapie, tedy léčba pohybem ve vodě. Cvičení ve vodě napomáhá eutonizaci svalstva a snižuje ztuhlost a rigiditu trupu. Voda zlepšuje vnímání vlastního těla a odpor, který voda v průběhu pohybu klade představuje silový trénink. Teplota vody vhodná pro svalovou relaxaci je 27 až 31°C. Je třeba dodržovat také bezpečnostní opatření, bazén by měl mít zábradlí a takovou hloubku, aby v něm pacienti mohli stát. Je třeba mít na paměti, že pacienti s PN potřebují více času na převlečení před i po cvičení (Reuter, Engelhardt, 2002).

Podle zkušeností v Paracelsus Elena Klinik v Kasselu lze svalovou tuhost pacientů s PN pomoci snížit nebo překonávat masážemi, které by však neměly být klasického typu (ty mohou naopak svalovou ztuhlost zvýšit), ale měla by to být speciálně uzpůsobená povrchová masáž relaxačního rázu (Ressner, Šigutová, 2001).

Fyzikálních vlivů využívá také balneoterapie, při níž je kombinováno působení klimatu s fyzioterapií, metodami fyzikální terapie a s režimovými opatřeními. Efekt balneoterapie není u pacientů s PN stálý, je vhodné tuto terapii opakovat. Přesto pacienti s diagnózou Parkinsonovy nemoci mají podle indikačního seznamu nárok na plně hrazenou lázeňskou léčbu 1 krát za život (Ressner, Šigutová, 2001).

Jak uvádí „Guidelines for physiotherapy practise in Parkinson's disease“ (2006) dalšími metodami využitelnými při rehabilitaci pacientů s PN jsou: transkutánní elektrická nervová stimulace, akupunktura, kryoterapie, termoterapie, masáž soft míčky, hydroterapie a mnohé další.

Pro snížení svalové rigidity je doporučováno pulzní magnetické pole v rámci procedur zahrnutých do magnetoterapie.

IV. SPORT

Někteří pacienti pociťují potřebu tělesného pohybu, aby se stali mobilnějšími, zejména po ránu. Jiní se cítí unavení a vzdávají své obvyklé tělesné aktivity jako je hraní tenisu, lyžování, běh či chůze. Nabídka tělesného cvičení nebo sportu je často vnímána pacienty jako nepříznivá, protože právě při pohybu pociťují své motorické postižení více než v klidu. Někteří pacienti se mohou obávat, že pohybová aktivita zhorší průběh jejich nemoci. Hned v počátku nemoci sportovně založení pacienti pociťují motorický deficit při svých obvyklých pohybových aktivitách. Ztrácí schopnost rychle měnit směr pohybu při tenise, nebo svižně zabrzdit při sjezdovém lyžování, stejně tak se zkracuje vzdálenost, kterou jsou schopni bez problémů ujít při turistice (Reuter, Engelhardt, 2002).

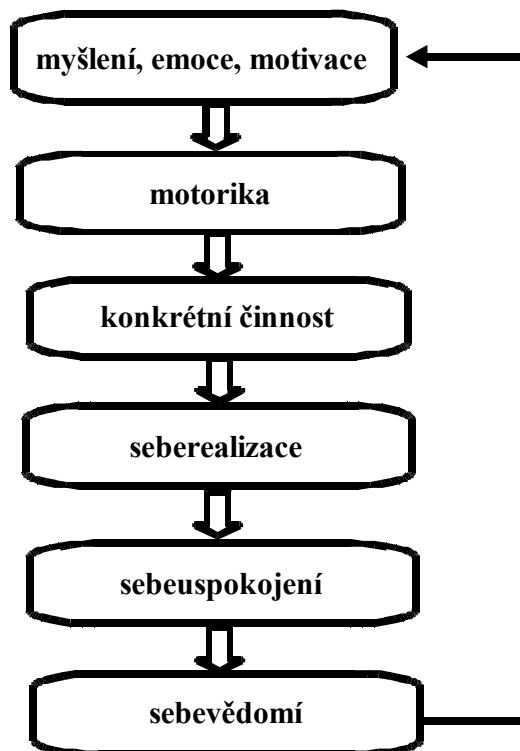
Pacienti mají v oblibě párové či skupinové aktivity, jako je tanec či míčové hry, pokud je jim partnerem člověk podobné kondice. Klasické míčové hry ani jízdu na kole, i přes jejich oblíbenost, však nelze doporučit pro větší riziko pádu a následného úrazu (Reuter, Engelhardt, 2002). Pokud jsou přítomny poruchy rovnováhy ve stoji a chůzi, jsou spojeny zejména s častými pády a s následným výskytem zlomenin a kraniocerebrálních poranění, což se může dramaticky projevit na kvalitě života pacienta, ale i na možném věku, kterého se pacient dožije (Ressner, Šigutová, 2001).

V. ERGOTERAPIE, ARTETERAPIE

Léčebná rehabilitace působí na úrovni motoriky, ale i psychiky, zejména pak emoční stránky pacienta. Pacienti s PN nejsou obvykle do poměrně pozdních stadií onemocnění postiženi zásadní kognitivní poruchou, svým okolím jsou však často vnímáni jako lidé trpící demencí. Tento frustrující fakt zhoršuje motivaci pacientů a jejich celkovou emoční situaci. Pacienti jsou často v situaci, kdy jejich mozek by chtěl realizovat přání, představy a plány, ale

provést je nemůže, protože neovládá tělo. A to nejen, že nelze provést nějakou činnost pro poruchu hybnosti a její koordinace, ale například je těžké vyjádřit prožívanou emoci, protože chybí mimická složka nonverbální komunikace, chybí gesta apod. (Ressner, Šigutová, 2001).

Při arteterapii a ergoterapii motoriku procvičujeme na konkrétní činnosti, tím zvyšujeme či vůbec přinášíme pocit seberealizace a sebeuspokojení a nakonec tak zvyšujeme sebevědomí pacienta. To přináší zlepšení emocí pacienta a jeho motivaci, což se odráží na kvalitě myšlení. To má vliv i na kvalitu motoriky a tímto terapeutickým okruhem (Obr. 4) se snažíme zlepšit celkovou situaci nemocného.



Obr. 4 Schéma úrovní a posloupností působení rehabilitační léčby, „terapeutický okruh“ (upraveno dle Ressnera, Šigutové, 2001)

Ergoterapie jako terapeutický prostředek využívá postupy a činnosti, které pomáhají k obnově postižených funkcí. Jejím cílem je dosažení maximální možné soběstačnosti a nezávislosti pacientů. Cíleně volený pohyb při pracovní aktivitě se snáze vícekrát opakuje a viditelný výsledek je částečně zárukou lepší motivace a nižší únavnosti. V rámci ergoterapie se pacienti učí dobře ovládat své kompenzační pomůcky (Ressner, Šigutová, 2001).

VI. EDUKACE

Velice důležitá je u Parkinsonovy choroby edukace nemocných a příbuzných. Obecně vycházíme z předpokladu, že se bojíme méně toho, co známe, než neznámého. Zlepšení povědomí o příznacích choroby, zjištění, které potíže s chorobou souvisí a jak se jim pacient může bránit, nebo je minimalizovat, může zvýšit jistotu pacientů a zlepšit jejich tíživou emoční situaci (Ressner, Šigutová, 2001).

4.1.2 HODNOTÍCÍ ŠKÁLY PRO PARKINSONOVU CHOROBU

Pacienti s PN hodnocení v naší studii byli hodnoceni pro potřeby studie jen jednoduchým a rychlým Hoehn and Yahr skóre. Existuje však ještě řada dalších, mezinárodně uznávaných dotazníků hodnotících buď projevy nemoci jako celku nebo jen projevy na jednotlivých orgánových systémech.

UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) je zřejmě nejširší hodnotící škála užívaná u pacientů s PN. Oficiální český překlad této škály přikládám v příloze. UPDRS je rozdělena na šest podskupin, každá z těchto sekcí je zaměřena na jinou symptomatiku. První část (UPDRS I) je zaměřena na duševní pochody, chování a náladu, obsahuje 4 otázky s možností hodnocení 0 – 4 body. Druhá část (UPDRS II) zahrnuje 13 otázek týkajících se aktivit denního života (užívaná zkratka ADL). Třetí část (UPDRS III) se soustředí na motorické projevy onemocnění, obsahuje 14 otázek. Ve čtvrté části (UPDRS IV)

jsou otázky týkající se komplikací terapie a to: dyskinezi (4 otázky), fluktuací stavu (4 otázky hodnoceny jen dle odpovědi ano x ne) a ostatních komplikací (3 otázky, odpovědi ano x ne). Pátou částí (UPDRS V) je modifikované Hoehn and Yahr skóre, viz. výše. Šestá část je věnována aktivitám denního života hodnoceným dle Schwaba a Englanda (Schwab and England activities of daily living scale). UPDRS je skóre vhodné k hodnocení dlouhodobého průběhu a progresu PN.

Dalším neurologicky často užívaným dotazníkem pro pacienty s PN Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), dotazník speciálně zaměřený na výskyt eventuelně tíži deprese u pacientů s PN. Montgomery – Asberg depression rating scale nemá oficiální český překlad, proto jej v originálním anglickém znění přikládám do příloh (viz. Příloha V). Dotazník má deset otázek, je vyplňován neurologem. První otázka je zaměřena na zjevný smutek, odrážející se v řeči, výrazu tváře a držení těla vyšetřovaného. Bodování je 0 – 2 – 4 – 6 bodů dle hloubky smutku a neschopnosti se rozveselit, kdy 0 znamená žádný smutek a 6 je bodové ohodnocení pro nešťastný výraz tváře po celou dobu a extrémní sklíčenost. Jako druhé se hodnotí projevy smutku a to projevy depresivní nálady bez ohledu na to, zda jsou projevovány ve vzezření pacienta či nikoli. Zahrnují pokleslou mysl, sklíčenost, pocit, že není pomoci, neexistuje naděje. Třetím bodem je vnitřní napětí pacienta, jež reprezentuje pocity nejasně vymezené nepohody, podrážděnosti, vnitřního zmatku, napětí stupňující se až k panice. Bodováno je dle intenzity, frekvence, trvání a vyvolané snahy po zklidnění. Jako čtvrtý bod se posuzují poruchy spánku co se týče délky i hloubky, v porovnání s vlastním normálem každého pacienta. Pátým bodem je chuť k jídlu a to ztráta chuti k jídlu v porovnání s normálem a nutnost nutit se do jídla. Šestým bodem je porucha koncentrace ve smyslu obtížného soustředění myšlenek až úplné neschopnosti koncentrace. Jako sedmý bod se hodnotí únava, projevovaná zejména jako potíže se začátkem nebo

zpomalením při započínání i provádění každodenních aktivit. Osmým bodem je neschopnost cítit vnímaná jako subjektivní pocit snížení zájmu o okolí nebo aktivity běžně přinášející radost. Devátým bodem jsou pesimistické myšlenky – pocit méněcennosti, viny, sebelítosti, výčity svědomí apod. Desátým hodnoceným bodem jsou suicidální myšlenky.

Dalším široce užívaným dotazníkem pro upřesnění potíží pacientů s PN je škála dotazníků SCOPA (Scales for Outcomes in Parkinson's disease). Dotazníků SCOPA je celá řada: SCOPA diary card (deníkovou formou po dobu tří dnů zaznamenávají potíže týkající se chůze, schopnosti měnit pozice, hybnosti horních končetin, spánku) SCOPA-COG (zaměřeno na kognitivní funkce – učení, paměť, pozornost), SCOPA-PS (otázky týkající se psychosociálních důsledků onemocnění), SCOPA SLEEP (poruchy spánku), ve stadiu výzkumu jsou další: SCOPA-COSTS, SCOPA-PAIN (bolest), SCOPA-PC. Dotazníky SCOPA sledují dlouhodobý průběh PN. Jsou uznanými nástroji pro hodnocení PN. Nižší skóre znamená lepší stav. Dotazník pro hodnocení autonomních dysfunkcí SCOPA-AUT obsahuje otázky zaměřené na poruchy tělesných funkcí pacienta v průběhu minulého měsíce. Existuje zvláštní formulář pro ženy a pro muže.

4.2 POSOUZENÍ DOSAŽENÝCH CÍLŮ A PLATNOSTI PRACOVNÍ HYPOTÉZY

Cílem mé diplomové práce bylo hodnocení parametrů variability srdeční frekvence jako ukazatele činnosti autonomního nervového systému u pacientů s rozvinutou PN. Druhým cílem bylo srovnání těchto hodnocených parametrů s výsledky získanými vyšetřováním kontrolních souborů skládajících se z pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a ze zdravých osob. Oba cíle jsem naplnila, provedla jsem hodnocení parametrů srdeční frekvence jak u jedinců kontrolního souboru, tak u jedinců z obou souborů kontrolních a také vzájemné srovnání odpovídajících parametrů. Bylo otestováno rozložení jednotlivých parametrů a ty pak byly vzájemně srovnávány pomocí párového t-testu.

V pracovní hypotéze 1 jsme předpokládali, že pacienti s rozvinutou PN budou mít celkově snížené všechny ukazatele variability srdeční frekvence v porovnání se souborem zdravých osob, jako následek postižení autonomního nervového systému PN. Tato hypotéza byla zčásti potvrzena, bylo prokázáno signifikantní snížení parametrů LF, HF, PSD Lo, PSD Hi, délka RR intervalu a TP. U parametru Ratio Lo/Hi nebyly prokázány signifikantní změny, výsledky jsou obtížně hodnotitelné vzhledem k vysoké směrodatné odchylce naměřené pro tento parametr, což značně snižuje jeho vypovídací hodnotu. Stupeň narušení sympatovagální rovnováhy, jíž je tento parametr ukazatelem tedy nemůžeme zhodnotit.

Pracovní hypotéza 2 předpokládala, že pacienti s rozvinutou PN budou mít celkově snížené všechny ukazatele variability srdeční frekvence v porovnání se souborem pacientů s odpovídajícím kardiovaskulárním onemocněním. Tato hypotéza se nepotvrdila, signifikantní snížení bylo prokázáno pouze u těchto hodnocených parametrů HRV: HF, PSD Hi a TP. U ostatních sledovaných parametrů (LF, PSD Lo, Ratio Lo/Hi, délka RR intervalu) nebylo prokázáno

signifikantní snížení. Můžeme tedy konstatovat, že porucha regulačních okruhů HRV není způsobena jen neurodegenerativním onemocněním typu m. Parkinson, ale může být způsobena i kardiovaskulární patologií, kterou trpěli členové kontrolního souboru kardiovaskulárních pacientů. Pacienti neměli žádné jiné onemocnění schopné interferovat s výsledky vyšetření HRV. Můžeme tedy konstatovat, že kardiovaskulární onemocnění významně snižuje některé parametry HRV ve srovnání s kontrolním souborem zdravých osob (a to: LF, PSD Lo, HF, PSD Hi a TP), stejně jako m. Parkinson. Můžeme také konstatovat, že rozdíly ve výsledcích vyšetření HRV u osob s PN ve srovnání s osobami s kardiovaskulárním onemocněním se významně neliší a to u těchto hodnocených parametrů: LF, PSD Lo, Ratio Lo/Hi, délka RR intervalu.

5 ZÁVĚRY

- I. Statistickým hodnocením parametrů HRV u pacientů s diagnózou PN a jejich srovnáním s výsledky kontrolního souboru zdravých osob jsme zjistili signifikantní pokles všech hodnocených parametrů, vyjma Ratio Lo/Hi, jehož vysoká směrodatná odchylka způsobila nízkou vypovídací hodnotu tohoto parametru.
- II. Statistickým zhodnocením parametrů LF a PSD Lo jsme zjistili signifikantní pokles tohoto parametru u experimentální skupiny osob s PN a současným kardiovaskulárním onemocněním ve srovnání s kontrolním souborem zdravých osob. Také bylo prokázáno signifikantní snížení tohoto parametru u kardiovaskulárních pacientů v porovnání se zdravými. Mezi členy experimentálního souboru s PN a současným kardiovaskulárním onemocněním a pacienty s kardiovaskulárním onemocněním žádný signifikantní rozdíl prokázán nebyl. Můžeme tedy konstatovat, že je to zejména kardiovaskulární onemocnění, které ovlivnilo HRV a způsobilo pokles parametru LF a PSD Lo.
- III. Statistickým zhodnocením parametrů HF a PSD Hi jsme zjistili signifikantní snížení tohoto parametru u členů experimentálního souboru s PN a současným kardiovaskulárním onemocněním jak ve srovnání se členy kontrolního souboru zdravých osob, tak ve srovnání se členy kontrolního souboru kardiovaskulárních pacientů. Můžeme tedy konstatovat, že je neurodegenerativním onemocněním m. Parkinson výrazně postižena parasympatická složka ANS, již je parametr HF ukazatelem. Současně však můžeme konstatovat, že i kardiovaskulární onemocnění samo o sobě způsobuje snížení tohoto parametru, což jsme potvrdili signifikantně nižší průměrnou hodnotou tohoto parametru u kontrolní skupiny

kardiovaskulárních pacientů ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých osob.

- IV. Parametr Ratio Lo/Hi nebyl vzhledem k vysoké směrodatné odchylce hodnotitelný.
- V. Statistickým zhodnocením délky RR intervalu jsme zjistili signifikantně kratší délku RR intervalů u členů experimentálního souboru s PN a současným kardiovaskulárním onemocněním ve srovnání s kontrolním souborem zdravých osob. Pacienti s čistě kardiovaskulárním onemocněním signifikantně kratší RR interval ve srovnání se zdravými jedinci neměli. Můžeme tedy konstatovat, že zkrácení RR intervalu je způsobeno neurodegenerativním onemocněním m. Parkinson.
- VI. Statistickým zhodnocením parametru TP jsme zjistili signifikantně nižší celkový výkon u členů experimentálního souboru s PN a současným kardiovaskulárním onemocněním ve srovnání se zdravými členy kontrolního souboru. Také bylo prokázáno signifikantní snížení celkového výkonu u pacientů s PN a současným kardiovaskulárním onemocněním ve srovnání se členy kontrolního souboru pouze s kardiovaskulárním onemocněním. Neurodegenerativní onemocnění m. Parkinson tedy signifikantně snižuje celkový výkon HRV. Stejně tak však můžeme konstatovat, že i kardiovaskulární onemocnění snižuje parametr TP, bylo prokázáno signifikantní snížení TP u členů kontrolního souboru s kardiovaskulárním onemocněním ve srovnání s kontrolním souborem zdravých osob.
- VII. Můžeme tedy učinit závěr, že stejně jako kardiovaskulární onemocnění, může i PN snížit vybrané parametry HRV.

Zde prezentované výsledky jsou v souladu s prezentovanými studiemi, které hodnotily HRV u pacientů s PN ve srovnání se zdravými jedinci. Všechny

obdobné studie prokazují snížení všech sledovaných parametrů HRV. Dopusud nikdo se však nezabýval tím, zda nemůže být snížení těchto parametrů způsobeno současným kardiovaskulárním onemocněním, jímž parkinsonici často trpí, popřípadě vlivem farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Navíc není dosud sjednocena metodika vyšetření HRV, je tedy těžké srovnávat výsledky měření rozdílnými metodikami (24 hod. záznam vs. krátkodobá analýza).

6 SOUHRN

I. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Parkinsonova choroba je poměrně časté neurodegenerativní onemocnění postihující v různém poměru osoby již od 20. roku věku, nejčastější je však výskyt nad 60. rokem věku.

Patogenetickým podkladem je nedostatek neurotransmiteru dopaminu, který hraje významnou úlohu v extrapyramidovém systému, je neurotransmiterem nigrostriální dráhy. Deficit dopaminu je příčinou hlavních parkinsonských syndromů – hypokineze, rigidity a tremoru. Nejsou to však jen pohybové projevy, které s sebou toto onemocnění přináší. Neurodegenerací jsou v různé míře postiženy také jednotlivé složky ANS.

Existuje široké spektrum vyšetření, jež se pokouší odhalit míru postižení ANS neurodegenerativním procesem. Mezi ně patří i krátkodobé vyšetření HRV na základě spektrální analýzy dat. Spektrální analýzou můžeme hodnotit následující parametry: LF, PSD Lo, HF, PSD Hi, Ratio Lo/Hi, RR interval a TP, z nichž každý je ukazatelem činnosti ANS, či specifitěji jedné z jeho dvou součástí – sympatiku či parasympatiku.

II. CÍLE A PRACOVNÍ HYPOTÉZA

Cílem mé diplomové práce bylo prostřednictvím výsledků testů HRV hodnotit míru autonomní dysregulace u pacientů s rozvinutou PN.

Předpokládali jsme, že testy HRV u osob s PN prokáží celkové snížení všech sledovaných parametrů jako projev postižení ANS neurodegenerativní chorobou.

III. VYŠETŘOVANÉ OSOBY A METODIKA

Do studie bylo zařazeno 8 pacientů s rozvinutou PN a současným kardiovaskulárním onemocněním splňujících kritéria pro zařazení do studie. Kontrolní soubory tvořili pacienti odpovídajícím kardiovaskulárním onemocněním odpovídajícího věku a pohlaví a zdraví jedinci odpovídajícího věku a pohlaví.

Metodou vyšetření byla spektrální analýza HRV z krátkodobého záznamu při řízeném dýchání dle metronomu o frekvenci 0,33Hz.

IV. VÝSLEDKY A DISKUSE

Statistickým hodnocením sledovaných parametrů LF, PSD Lo, HF, PSD Hi, Ratio Lo/Hi, RR interval u osob s PN a jejich srovnáním s odpovídajícími výsledky pro kardiovaskulární pacienty a pro zdravé osoby jsme prokázali u osob s PN snížení všech sledovaných parametrů HRV v porovnání se zdravými vyjma Ratio Lo/Hi. Srovnáním odpovídajících parametrů u osob s PN s kardiovaskulárními pacienty byly signifikantně sníženy jen tyto parametry: HF, PSD Hi, TP. Rozdíly ostatních parametrů byly statisticky nevýznamné.

V. HLAVNÍ ZÁVĚR

Z námi vyhodnocených výsledků vyplývá, že u pacientů s PN a současným kardiovaskulárním onemocněním je více postižena parasympatická složka ANS.

Parametry LF a PSD Lo byly signifikantně sníženy jak u pacientů s PN a současným kardiovaskulárním onemocněním, tak u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním ve srovnání se zdravými a nebyl u nich prokázán žádný signifikantní rozdíl mezi pacienty s PN a pacienty s kardiovaskulárním onemocněním. Můžeme tedy konstatovat, že snížení této komponenty spektrálního výkonu není způsobeno jen neurodegenerativním

onemocněním, jak jsme předpokládali. Za hlavní příčinu snížení výkonu v nízkofrekvenční komponentě HRV pokládáme kardiovaskulární onemocnění.

7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Adams et al. – *Parkinson's Disease Epidemiology*. brainexplorer.org 1997. [cit. 20.dubna 2007] Dostupné na World WideWeb:http://www.brainexplorer.org/parkinsons/Parkinsons_Epidemiology.shtml
2. Berger J., Kalita Z., Ulč I. – *Parkinsonova choroba*, 1. vyd., Praha: MAXDORF, 2000, 147s., ISBN 80-85912-13-9.
3. Borgeat, F. et al. – *Parkinson's-Plus Disorder and the Differentiation of Parkinson's Disease from other Disorders*. brainexplorer.org [cit.3.března 2007] Dostupné na World Wide Web: http://www.brainexplorer.org/parkinsons/Parkinsons_Diagnosis.shtml
4. Cees, J. T. et al. – *The effects of physical therapy in Parkinson's disease: A research synthesis*, Archives of Physical medicine and rehabilitation, 2001, 82/4, s. 509-515.
5. Čihák, R. – *Anatomie 3*, 1. vyd, Praha: Grada Publishing, 1997, 672s., ISBN 80-7169-140-2
6. Devos, D. et al. – *Heart rate variability and Parkinson's disease severity*, Neural Transm, 2003, vol. 110, s. 997-1011.
7. Dupalová D., Opavský J., Janečková K. – *Vliv kinezioterapie na vybrané charakteristiky chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí*, Rehabilitace a fyzikální lékařství, 2005, č. 2, s. 129-133.
8. Gerylovová, A., Holčík, J. – *Úvod do statistiky. Text pro semináře*, 1. vydání. Brno: LF MU, 2000. ISBN 80-210-2301-5
9. Goetz, C. G. et al. – *Movement disorders society task force on rating scale for Parkinson's disease*, Movement disorders, 2004, 19(9), s. 1020-1028.

10. Haapaniemi, T. H. et al. – *Levodopa, bromocriptine and selegiline modify cardiovascular responses in Parkinson's disease*, Journal of Neurology, 2000, 247(11), s. 868-874.
11. Haapaniemi, T. H. et al. – *Ambulatory ACG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70, s. 305-310.
12. Havránková, P., Roth, J. – *Současná terapie Parkinsonovy nemoci*, Medical Tribune, 2006, ročník 2, č.3, s. 6.
13. Helly, M. A. et al. – *The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: Progression and Mortality at 10 years*, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1999, 67/3, s. 300-308.
14. Hynie S. – *Speciální farmakologie, díl 3 – Látky ovlivňující CNS*, 1. vyd., Praha: Karolinum, 1996, 242s., 382-71-96.
15. Chaudhuri, K. R. – *Autonomic dysfunction in movement disorders*, Current opinion in Neurology, 2001, 14/4, s. 505-511.
16. Káš S. – *Neurologie v běžné lékařské praxi*, 1. vyd., Praha: Grada Publishing, 1997, 344s., ISBN 80-7169-339-1.
17. Kashmere, J. et al. – *Parkinsonian syndromes and differential diagnosis*, Current Opinion in Neurology, 2002, 15(4), s. 461-466.
18. Kautzner, J., Malik, M. – *Variabilita srdečního rytmu a její klinická použitelnost*, I. část. Cor et Vasa, 1998, 40(4), s. 182-187.
19. Kautzner, J., Malik, M. – *Variabilita srdečního rytmu a její klinická použitelnost*, II. část, Cor et Vasa, 1998, 40(5), s. 244-251.
20. Linden, D. et al. – *Sympathetic cardiovascular dysfunction in long-standing idiopathic Parkinson's disease*, Clinical Autonomic Research, 1997, 7, s. 311-314.
21. Malik M. – *Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests*, 1. vyd., London: Kluwer Academic Publishers, 1998, 423s.

22. Mesec, A. et al. – *The deterioration of cardiovascular reflexes in Parkinson's disease*, Acta Neurologica Scandinavica, 1999, 100(5), s. 296-299.
23. Olanow, C., Koller, W. – *Management of Parkinson's disease*, Neurology, vol. 50(3), supplement 3, 1998, s.1 – 102
24. Micieli, G. et al. – *Autonomic dysfunction in Parkinson's disease*, Neurol Sci, 2003, 24, s. 32-34.
25. Placheta Z., Siegelová J., Štejfá M. – *Zátěžová diagnostika v ambulanci a klinické praxi*, 1. vyd., Praha: Grada Publishing, 1999, 286s., ISBN 80-7169-271-9.
26. Rektor I., Rektorová I. – *Parkinsonova nemoc a příbuzná onemocnění v praxi*, 1. vyd., Praha: TRITON, 1999, 152s., ISBN 80-7254-026-2.
27. Rektor I., et al. – *Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby, II. pozdní stadium*, 1. vyd., Praha: Galén, 2004, 59s., ISBN 80-7262-298-6.
28. Rektor I., Rektorová I. – *Centrální poruchy hybnosti v praxi*, 1. vyd., Praha: TRITON, 2003, 196s., ISBN 80-7254-418-7.
29. Reuter, I., Engelhardt, M. – *Exercise training and Parkinson's disease*, The Physician and Sportsmedicine, 2002, vol. 30, no. 3, s. 43-50.
30. Růžička E., et al – *Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby, I. časná stadium*, 1. vyd., Praha:Galén, 2004, 60s., ISBN 80-7262-298-6.
31. Salinger, J. et al. – *The evaluation of heart rate variability in physical exercise by using the telemetric variapulse TF 3 system*, Gymnica, 1998, vol. 28, s. 13-23.
32. Siddiqui, M. F. et al. – *Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A Comprehensive symptom survey*, Parkinsonism and related Disorders, 2002, vol. 8, issue 4, s. 277-284.

33. Stejskal, P., Salinger, J. – *Spektrální analýza variability srdeční frekvence*, Med. Sport, 1996, vol. 2, s. 33-42.
34. Stejskal, P. et al. – *Spectral analysis of heart rate variability: new evaluation method*, Acta Univ. Palacki. Olomuc., Gymn., 2002, vol. 32, no. 2, s. 13-18.
35. Pellecchia, M. T. et al. – *Physical therapy in Parkinson's disease: as open long-term rehabilitation trial*, J Neurol, 2004, 251, s. 595-598.
36. Pospíšil P. et al. - *Změny variability srdeční frekvence u pacientů s parkinsonovou nemocí vyvolané řízeným dýcháním*. Sborník abstrakt Luhačovice 2007, 1/2007, 1s. 29-29. ISSN 9788023987447.
37. Ramaswamy, B., Webber, R. – *The Keep moving Parkinson's exercise programme: A rationale for physiotherapists and other health and social care professionals*, PSD Information Sheet, 2003, 79, s. 1-3.
38. Rössner, P., Šigutová, D. – *Léčebná rehabilitace u Parkinsonovy nemoci*, Neurologie pro praxi, 2001, č. 1, s. 31-35.
39. Tichý J. et al. – *Neurologie*, 2.vyd., Praha: Karolinum, 1998, 340s., 382-140-98.

8 PŘÍLOHY

- I. příloha:** Klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci podle UK Parkinson's Disease Society Brain Bank
- II. příloha:** Bazální ganglia
- III. příloha:** Jednotná škála pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (UPDRS)
- IV. příloha:** Příklad dalších hodnotících škál pro posouzení tíže Parkinsonovy nemoci
- V. příloha:** Montgomery-Asberg depression Rating scale (MADRS)