

Proměnlivá tvář parkinsonské neurodegenerace

The Changing Face of Parkinsonian Neurodegeneration

Souhrn

Parkinsonova nemoc je stále popisována jako relativně homogenní nozologická jednotka, charakterizovaná základní tetradou příznaků – bradykinezi, rigiditou, tremorem a posturální nestabilitou – s měnlivou přítomností a intenzitou dalších symptomů motorických a non-motorických (kognitivních, behaviorálních, vegetativních apod.), vznikajících na podkladě rozvoje mozkové tzv. alfa-synukleinopatie. Ještě nedávno se zdálo, že jde o klinickou entitu kde lze diagnózu poměrně snadno stanovit na základě univerzálně používaných tzv. United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank (UK-PDBB) kritérií, vytvořených před 20 lety na základě retrospektivní klinicko-patologické studie. V posledních 10 letech ale došlo (díky intenzivnímu výzkumu) k významnému posunu v chápání parkinsonismu a Parkinsonovy nemoci. Arbitrárně byla diferencována demence s Lewyho tělísky a Parkinsonova nemoc s demencí. K dosud existujícím známým familiárním formám Parkinsonovy nemoci se začátkem v mladém věku bylo přidáno několik dalších geneticky vázaných forem Parkinsonovy nemoci (PARK10–PARK13, PARK16–PARK18), které se svým fenotypem, začátkem a klinickým průběhem od tzv. klasické „sporadické“ Parkinsonovy nemoci prakticky neliší. Označení „Parkinsonova nemoc“ by tedy mělo být užíváno vlastně jen pro tzv. sporadickou Parkinsonovou nemoc, přičemž k (relativně) jisté či spolehlivé diagnóze této formy nemoci in vivo nejsou kritéria UK-PDBB ideální; termín „neurodegenerativní parkinsonismus“ by patrně současnou úroveň diagnostické jistoty reflektoval lépe.

Abstract

Parkinson's disease continues to be described as a relatively homogenous nosological entity, characterised by the presence of four cardinal signs – bradykinesia, rigidity, tremor and postural instability – with a variable presence of other motor and non-motor symptoms (cognitive, behavioral, vegetative etc.); its pathological basis being the continuous progression of brain alpha-synucleinopathy. It seemed that this clinical entity might be relatively easily diagnosed using the United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank (UK-PDBB) clinical diagnostic criteria that are based on the results of a retrospective clinical and pathological study. However, substantial opinion shift occurred as a result of the recent intensive field research. A distinction has arbitrarily been made between Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Several next mutations (PARK10–PARK13, PARK16–PARK18) encoding the manifestation of “sporadic”, late-onset and typical Parkinson's disease have been added to the existing spectrum of familiar Parkinson's disease. Therefore, the term “Parkinson's disease” should be used for the “sporadic” form of the disease only. However, for the “definite” or “highly probable” level of diagnostic accuracy, the UK-PDBB criteria are less useful. The term “neurodegenerative Parkinsonism” would probably better reflect current level of diagnostic certainty referring to Parkinson's disease.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers.

**K. Menšíková¹, P. Kaňovský¹,
M. Kaiserová¹, I. Nestražil²,
M. Bareš³**

¹ Neurologická klinika LF UP
a FN Olomouc

² Department of Neurology and
Brain Sciences Center, University
of Minnesota, MN, USA

³ I. neurologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně



MUDr. Kateřina Menšíková
Neurologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail:
katerina.mensikova@upol.cz

Přijato k recenzi: 24. 2. 2012

Přijato do tisku: 15. 6. 2012

Klíčová slova

Parkinsonova nemoc – dědičný parkinsonismus – neurodegenerativní parkinsonismus

Key words

Parkinson's disease – hereditary parkinsonism – neurodegenerative parkinsonism

Práce byla podpořena grantem IGA MZ
ČR č. NT12221-5.

Úvod

Parkinsonova nemoc, podle MKSN-10 kód G20, je stále ještě vnímána prizmatem učebnic vzniklých v předminulé dekádě jako klinická nozologická entita, jejíž základní charakteristikou je tetřada dominantních příznaků – bradykineze, rigidita, tremor a posturální instabilita – variantně doplňovaná řadou dalších příznaků motorických i non-motorických.

Tato nozologická charakteristika má patologický korelát, kterým je lokalizovaná tzv. Lewyho patologie, tj. neuronální úbytek a neuronální degenerace charakterizovaná přítomností Lewyho tělísek a lokalizovaná v oblasti pars compacta substantia nigra. Všechny ostatní permutace klinicko-patologických korelátů s Lewyho tělísky bychom tedy neměli považovat za Parkinsonovu nemoc. Za co tedy ale je máme pokládat?

Určitý posun v klasifikaci se udal v posledních 10 letech. Nejdříve došlo k diferenciaci tzv. demence s Lewyho tělísky (DLB) a k tvorbě klinických diagnostických kritérií této nemoci [1], o něco později byla pojmenována Parkinsonova nemoc s demencí (PDD) a byla taktéž vytvořena a publikována klinická diagnostická kritéria této nemoci [2]. České verze obou kritérií obsahují tab. 1. a 2. Zároveň bylo arbitrárně stanoveno diferenciálnědiagnostické kritérium rychlosti rozvoje kognitivní poruchy, patrně aby bylo vůbec možno (alespoň s určitou mírou spolehlivosti) rozlišit tyto dvě nemoci. Tím vlastně byli od (dosud jednotně chápané) diagnózy Parkinsonovy nemoci odděleni všichni pacienti, kteří jeví výraznější než mírný kognitivní deficit a u kterých se tedy na základě existujících kritérií „musí“ jednat o Parkinsonovu nemoc s demencí nebo demenci s Lewyho tělísky. Ostatní

pacienti by tudíž měli být považováni za homogenní skupinu jedinců, u kterých se skutečně neurodegenerativní proces odehrává lokalizovaně, převážně v substantia nigra, a u nichž lze předpokládat vysokou míru homogenity jak klinické symptomatologie a progresu nemoci, tak i patologického korelátu.

Avšak i v této přísněji definované skupině najde každý lékař (nejen ten, který se péčí o parkinsonské pacienty systematicky zabývá) vysokou variabilitu jak rychlosti rozvoje klinické symptomatologie, tak i pestrosti klinické symptomatiky; variabilní je pochopitelně i odpověď na léčbu. Tento stav implikuje otázku, zda nejsme na prahu dalšího klinického (a možná i patologického) a klasifikačního hodnocení fenotypu parkinsonské neurodegenerace. V určitém smyslu jsme možná i za tímto prahem, neboť dnes už je obvyklé označovat Parkinsonovu nemoc vzniklou

Tab. 1. Klinická diagnostická kritéria demence s Lewyho tělísky (DLB) [1].

1. Ústřední příznaky (nezbytné pro diagnózu možné nebo pravděpodobné DLB):

- demence definovaná jako progresivní kognitivní úbytek dostatečné závažnosti, aby interferoval s normálním sociálním či pracovním fungováním,
- významná nebo trvalá porucha paměti nemusí být v časném stadiu přítomna, ale stává se evidentní s průběhem onemocnění,
- deficity pozornosti, exekutivní dysfunkce a porucha vizuospeciální orientace jsou zejména patrné.

2. Základní příznaky (přítomnost dvou nezbytná pro diagnózu pravděpodobné DLB, jednoho pro diagnózu možné DLB):

- fluktuující kognitivní dysfunkce s vyjádřenými variacemi pozornosti a bdělosti,
- rekurentní vizuální halucinace, které jsou typicky dobře formované a detailní,
- spontánně se objevující parkinsonské příznaky.

3. Podnětné příznaky (pokud je přítomen jeden nebo více těchto příznaků společně s jedním nebo více základními příznaky, lze učinit diagnózu pravděpodobné DLB; při absenci základních příznaků, jeden nebo více podnětných příznaků umožňuje diagnózu možné DLB):

- porucha REM spánku,
- těžká hypersenzitivita na neuroleptika,
- nízké vychytávání dopaminu v bazálních gangliích demonstrované pomocí SPECT nebo PET.

4. Podpůrné příznaky (často přítomné, ale bez stanovené diagnostické specifity):

- opakované pády a synkopy,
- přechodné nevysvětlené ztráty vědomí,
- těžká ortostatická dysfunkce, např. ortostatická hypotenze nebo močová inkontinence,
- halucinace jiného charakteru než vizuální,
- strukturované bludy,
- deprese,
- relativní zchovalost mezeitemporálních struktur v obraze CT/MR,
- mozková hypoperfuze demonstrována pomocí SPECT/PET s okcipitálním maximem,
- abnormální MIBG scintigrafie myokardu,
- významné zpomalení základní EEG aktivity s ostrými temporálními transiency.

5. Zpochybnující příznaky (při jejich přítomnosti je diagnóza DLB málo pravděpodobná):

- cévní onemocnění mozku manifestující se neurologickým deficitem nebo na MR zobrazení,
- jiné onemocnění, které může způsobit zvažovaný klinický obraz,
- primomanifestace parkinsonizmu ve stadiu těžké demence.

v mladším věku jako tzv. juvenile onset (se začátkem do 21 let věku) nebo „young-onset“ (tzv. YOPD), se širokým začátkem po 21. roce života přibližně do 40 až 50 let věku [3–5]. Za těmito dvěma typy manifestace se zřejmě velmi často skrývají geneticky vázané formy Parkinsonovy nemoci, ale to zatím současné názvosloví neřeší. Obecně jsou také tzv. mendeliánské formy parkinsonizmu (od PARK1 až po PARK18) klinicky označovány jako Parkinsonova nemoc, přestože jsou svým kli-

Tab. 2. Klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci s demencí (PDD) [2].

A. Souhrn příznaků

I. Základní příznaky

1. *Diagnóza Parkinsonovy nemoci na základě Queen Square Brain Bank kritérií*

2. *Syndrom demence s pozvolným začátkem a pomalou progresí, vyvíjející se v kontextu existující Parkinsonovy nemoci a diagnostikovaný na základě anamnézy, klinického a psychologického vyšetření, a definovaný jako:*

- porucha ve více než jedné kognitivní doméně,
- zřetelný pokles oproti nemorbidnímu stavu,
- deficit je dostatečný, aby způsobil poruchu běžných denních činností (společenských, osobních i pracovních).

II. Asociované klinické příznaky

1. *Kognitivní příznaky:*

- porucha pozornosti (porucha spontánní a cílené pozornosti, špatné výsledky pozornostních testů, výkonnost může fluktuovat jak během dne, tak ze dne na den),
- exekutivní dysfunkce, zejména v doménách iniciace, plánování, formování konceptů, změn plánů apod.; bradyfrenie,
- porucha vizuospeciální orientace včetně schopností percepce a konstrukce,
- porucha paměti; jedná se spíše o poruchu staropaměti než novopaměti,
- porucha řeči jen v oblasti vybavování slov a porozumění složitým souvětím.

2. *Behaviorální příznaky:*

- apatie,
- změny osobnosti a nálady včetně deprese a úzkosti,
- halucinace, většinou vizuální a komplexní (formované vidiny osob, zvířat apod.),
- bludy, většinou paranoidní (žárlivecký blud nebo „phantom boarders“, nevíтанí hosté),
- nadměrná denní spavost.

III. Příznaky, které nevylučují diagnózu PDD, ale činí ji méně pravděpodobnou

- přítomnost jakékoliv jiné abnormality, která může být příčinou kognitivního deficitu, např. obraz cévního onemocnění mozku při CT/MR vyšetření,
- neznámý interval mezi začátky rozvoje motorických a kognitivních symptomů.

IV. Příznaky svědčící pro jiná onemocnění jako příčinu duševní poruchy, které, pokud jsou přítomny, činí diagnózu PDD nemožnou

- kognitivní a behaviorální symptomy objevující se pouze jako akutní zmatenost v důsledku systémového onemocnění nebo lékové intoxikace,
- bipolární porucha,
- příznaky kompatibilní s diagnózou pravděpodobné vaskulární demence podle NINDS-AIREN kritérií.

B. Kritéria pro diagnózu pravděpodobné a možné PDD

Pravděpodobná PDD

1. *Základní příznaky: oba musí být přítomny*

2. *Asociované příznaky:*

- typický profil kognitivního deficitu včetně poruchy v nejméně dvou základních kognitivních doménách (fluktuující porucha pozornosti, dysexekutivní porucha, porucha vizuospeciální orientace, porucha paměti),
- přítomnost alespoň jednoho behaviorálního příznaku (apatie, deprese, úzkost, halucinace, bludy, nadměrná denní spavost).

3. *Nepřítomnost jakéhokoliv příznaku ze skupiny III*

4. *Nepřítomnost jakéhokoliv příznaku ze skupiny IV*

Možná PDD

1. *Základní příznaky: oba musí být přítomny*

2. *Asociované klinické příznaky:*

- atypický profil kognitivní poruchy v jedné nebo více doménách, jako např. významná fluentní afázie nebo porucha vybavování se zachovanou funkcí pozornostní,
- behaviorální příznaky mohou, ale také nemusejí být přítomny.

Nebo

3. *Přítomnost jednoho či více příznaků skupiny III*

4. *Nepřítomnost jakéhokoliv příznaku ze skupiny IV*

nickým charakterem, manifestací, detaily fenotypu nebo rychlostí progresu od tzv. klasické Parkinsonovy nemoci značně odlišné. V tab. 3 jsou v českém překladu srovnávacím způsobem uvedeny hlavní charakteristiky tzv. young-onset a „common“ forem Parkinsonovy nemoci [4], přehled tzv. dědičných forem Parkinsonovy nemoci obsahuje tab. 4. [6–10]. Zda je možno považovat hypotetický gen pro tzv. susceptibilitu za jedinou příčinu „common“ formy Parkinsonovy nemoci, je od r. 2001 předmětem neutuchající (leč nikoliv vášnivé) diskuze [11–13].

Problém je nejednotnost chápání nologické terminologie. Je potřeba zde zdůraznit, že u výše zmiňovaných a dále detailněji popisovaných poruch se jedná o dědičný neurodegenerativní parkinsonismus. Tento termín je ale jen málokdy používán. Někteří autoři použili termín „hereditary and degenerative“, tedy dědičný a degenerativní [5], jiní zase termín „parkin-related“, neboli vzniklý na základě parkinové mutace [3]. Nalezli jsme i označení „monogenetically inherited“, tedy monogeneticky dědičný; takto označené formy nemoci byly ale iden-

tické s těmi, které byly dříve nazývány jako „parkin-related“ [14]. Sami se kloníme k názoru, že nejvýstižnějšími českými termíny jsou asi dědičná Parkinsonova nemoc se začátkem a) v juvenilním, b) v mladším věku, c) v dospělém a pokročilém věku.

Neurodegenerativní juvenilní Parkinsonova nemoc je velmi vzácná, zejména v populaci Evropy a USA, a v drtivě většině případů je její výskyt prokazatelně familiární. Velmi často má atypické příznaky či průběh (atypické v tom smyslu, že nejsou typické pro „common“ formu PN). Naopak YOPD má klinický obraz odpovídající „common“ formě a není tak vzácná, její incidence se zvyšuje s věkem posuzované populace. Obě formy jsou někdy popisovány pod společným názvem „early-onset parkinsonism“; incidence takto pojaté formy onemocnění (tj. „juvenile“ a „young-onset“ dohromady) je udávána mezi 1–3 případy na 100 000 obyvatel. Celkově potom v populaci pacientů trpících Parkinsonovou nemocí tvoří tyto formy 4–5 % [14–16].

Parkinsonova nemoc ve všech svých „formách“ (můžeme-li již tento termín

použít) by měla být klasickou alfa-synukleinopatií. Základní patologickou diagnostickou charakteristikou je v takovémto případě přítomnost agregátů alfa-synukleinu, které vytváří tzv. Lewyho tělíska, a ta je pro všechny tři formy („juvenile-onset“, „young-onset“ i „common“) zatím jednotná.

Mendeliánské formy juvenilního („juvenile“) a obvyklého („common“) parkinsonismu

Dnes je prokázáno, že 10 genových mutací může způsobit rozvoj parkinsonských symptomů v mladém věku. Jako první byla v roce 1997 popsána mutace alfa-synukleinového genu, která je dnes nazývána SNCA nebo spíše PARK1 [17]. Nicméně nejčastější je v tomto kontextu zřejmě mutace parkinového genu označovaná jako PARK2 [18], u které se rozvíjí v příslušně mladém věku obraz zcela typické Parkinsonovy nemoci, pochopitelně s pozitivní rodinnou anamnézou. Několik recentně popsaných mutací způsobuje rozvoj parkinsonismu v pokročilejším dospělém věku, který je fenotypicky prak-

Tab. 3. Srovnání charakteristik tzv. „early-onset“ („juvenile“ a „young-onset“) a „common“ variant Parkinsonovy nemoci [4].

Srovnávaná oblast	Early-onset (věk 21–40–50)	„Common“
počátek	asymetrický, může se manifestovat i dystonií	asymetrický
rychlost progresu	pomalejší, mohou žít déle než 30 let	
léčba	1. volba – agonisté dopaminu. Pro zachování pracovní schopnosti někdy nutná léčba i při mírných symptomech	1. volba – levodopa/karbidopa. Někdy, pokud již není pracovní činný, lze oddálit zahájení symptomatické terapie
komplikace léčby	časnější nástup léčbou navozených motorických komplikací	
chirurgická léčba	lepší výsledky	horší výsledky, pokud jsou již přítomny poruchy stability a kognitivních funkcí
komplikace chirurgické léčby	nemusí být metodou poslední volby pro pacienty s EOPD z důvodu dalšího vývoje léčby v průběhu života; nepříznivý výsledek léčby by však mohl ovlivnit kvalitu jejich života na mnoho let	často metoda poslední volby u starších pacientů
pohybová aktivita	lepší celkový zdravotní stav, může začít nebo pokračovat ve cvičení/sportu, a oddálit tak rozvoj sekundárních symptomů	častěji trpí jiným onemocněním, které ovlivňuje schopnost cvičit nebo pokračovat ve sportování. Někdy je potřeba důraznější motivace
ženská sexualita/ /reprodukce	ženy ještě ve fertilním věku, menstruuující a až časem se blíží k menopauze	ženy většinou již v menopauze. Je třeba rozhodovat o HRT (hormonální substituční terapii)
mužská sexualita	erektilní dysfunkce je nejčastěji způsobena depresí (na této se může se podílet i ztráta zaměstnání) či její léčbou	erektilní dysfunkce je nejčastěji spojena s přirozeným stárnutím, onemocněním prostaty, léky podávanými z jiné indikace (betablokátory)
pracovní aktivita	mají větší potřebu pracovat, většinou si udržují práci na celý úvazek, mohou ale využívat zdravotní úlevy či benefity	většinou invalidní nebo starobní důchodci

ticky identický se „sporadickou“ formou Parkinsonovy nemoci (PARK10–PARK13). V současné době je dobře či méně dobře popisováno 18 lokusů [12] a identifikace dalších stále probíhá.

PARK1 (SNCA)

Autozomálně dominantně děděná mutace alfa-synukleinového genu na dlouhém raménku chromozomu 4q. Poprvé byla tato mutace popsána ve velkém pedigree v USA, původ mutace byl hledán v italské větvi tohoto italsko-irsko-čerokézského rodokmenu a je kladen do lázeňského městečka Contursi v Kampánii. Pacienti postižení mutací PARK1 nejčastěji manifestují prakticky identický fenotyp jako při onemocnění sporadickou Parkinsonovou nemocí, pouze začátek onemocnění bývá ve zřetelně mladším věku, nejčastěji kolem čtyřicítky. Jsou však známy i případy s predilekčním postižením kognice nebo autonomních funkcí [19]. PARK1 je typický postsynaptický parkinsonský syndrom, jak prokázaly již před lety PET studie; stejně tak patologicky se jedná o typickou alfa-synukleinopatii, jen s poněkud disperznější distribucí typických změn, především Lewyho tělísek [19,20]. V minulé dekádě bylo popsáno několik dalších možných mutací alfa-synukleinového genu, z nichž některé kódovaly manifestaci parkinsonského syndromu s fenotypem bližším demenci s Lewyho tělísky, ale tyto mutace jsou extrémně vzácné [21].

PARK2 (Parkin)

Mutace genu nazývaného parkin je patrně nejčastější monogenní příčinou vzniku Parkinsonovy nemoci v mladém věku. Gen se přenáší autozomálně recesivně a dosud bylo popsáno více než 30 jeho mutací [12]. Soudí se, že mutace PARK2 je odpovědná za rozvoj familiární Parkinsonovy nemoci v mladém věku u více než poloviny případů [22]. Vzhledem k tomu, že přenos je autozomálně recesivní, je zřejmě část případů tzv. sporadické Parkinsonovy nemoci způsobena mutací PARK2, odhaduje se, že se jedná o zhruba 15–20 % pacientů. Pokud tomu tak je, onemocnění začíná v mladším věku, většinou před padesátkou [23]. Parkinsonova nemoc způsobená mutací PARK2 se manifestuje velmi podobným fenotypem jako sporadická Parkinsonova nemoc, nicméně častěji bývá v začátku

onemocnění přítomna dystonie, naopak méně často mívají pacienti závažnější kognitivní deficit. Poměrně často bývá přítomna autonomní dysfunkce a výraznější posturální instabilita, stejně tak častější než u sporadické Parkinsonovy nemoci je výskyt psychiatrických příznaků: poruch chování, obsesivně-kompulzivní poruchy, úzkostných poruch a i psychóz [23]. Progrese parkinsonské symptomatiky je obecně pomalejší než u sporadické choroby, nicméně poměrně brzy mohou být přítomny motorické komplikace jako poruchy chůze, freezing a dyskineze; pacienti s PARK2 mutací jsou hypersenzitivní na podávání L-DOPA, a již malá dávka může vyvolat těžký dyskinetický syndrom. Na rozdíl od sporadické nemoci je u PARK2 nemoci ušetřen čich a tento fakt může být nápomocný v iniciální diferenciální diagnostice [24]. Z patologického hlediska je zásadním rozdílem oproti sporadické nemoci absence Lewyho tělísek v místech jejich předpokládaného výskytu, tj. v substantia nigra, kde je spíše nacházena glióza doprovázející nigrální neuronální ztrátu [25].

PARK3

Mutace specifického genu na chromozomu 2p13 je dávana do souvislosti s manifestací familiární formy Parkinsonovy

nemoci, která je fenotypicky prakticky shodná se sporadickou formou. Přenos je autozomálně dominantní s redukovanou penetrancí. Mutace byla popsána ve třech velkých rodokmenech v severním Německu a jižním Dánsku a podrobná molekulární analýza potvrdila původ mutace v této oblasti [26,27].

PARK4

Familiární Parkinsonova nemoc s autozomálně dominantním přenosem a redukovanou penetrancí, která je způsobena triplikací alfa-synukleinového genu na chromozomu 4p [28]. Původní rodokmen, ve kterém byla mutace objevena, je někdy nazýván Iowa kindred [29]. Parkinsonova nemoc začíná obvykle ve věku mezi 30 a 60 lety a fenotypicky se může podobat sporadické Parkinsonově nemoci, demenci s Lewyho tělísky nebo i esenciálnímu třesu. Patologicky se jedná o typickou alfa-synukleinopatii s poměrně difúzní přítomností Lewyho tělísek.

PARK5 (UCHL-1)

Ubikvitinová mutace popsána původně v německé rodině. Příčinou je pravděpodobně abnormalita v tzv. ubikvitinového proteázomového systému, přičemž klíčovou je pravděpodobně porucha enzymu ubikvitin-karboxyl-terminal-hydrolázy,

Tab. 4. Lokusy a geny mendeliánských forem Parkinsonovy nemoci.

„Nickname“ lokusu	Lokus	Název genu	Přenos
PARK1	4q21–23	α-synuklein	AD
PARK2	6q25.2–27	Parkin	AR
PARK3	2p13	neznámý	AD
PARK5	4p14	UCHL1	AD
PARK6	1p35–p36	PINK1	AR
PARK7	1p36	DJ1	AR
PARK8	12q12–q13.1	LRKK2	AD
PARK9	1p36	neznámý	AR
PARK10	1p32neznámý	neznámý	nejasný
PARK11	2q36–37	neznámý	AD
PARK12	Xq21–25	neznámý	nejasný
PARK13	2p12	Omi/HtrA2	AR
PARK14	22Q13.1	PLA2G6	AR
PARK15	22q12–q13	FBX07	AR
PARK16	1q32	neznámý	nejasný
PARK17	4p16 (3q26–27)	EIF4G1	nejasný (AD)
PARK18	6p21(16p21.1–q21.1)	VPS35	nejasný (AD)

AD – autozomálně dominantní, AR – autozomálně recesivní, LRKK – Leucin-Rich-Repeat kinase, PINK1 – PTEN-Induced Kinase, UCHL-1 – Ubiquitin Carboxyterminal HydroLase

označovaného jako UCHL-1 [30]. Ubikvitinový proteázový systém je vysoce stabilní metabolická dráha, jejímž úkolem je eliminace vadných nebo poškozených proteinů. Kromě toho reguluje některé základní celulární procesy, jako genovou transkripci, imunitní odpověď, progresi buněčného cyklu a i neurotransmisi. Centrální složkou tohoto komplexu je peptid ubikvitin. Mutace UCHL-1 genu, který byl později nazván PARK5, byla poprvé popsána na exonu 4 v německé rodině u dvou sourozenců [31]. Mutace způsobuje manifestaci Parkinsonovy nemoci bez významnějšího kognitivního deficitu, s fenotypem velmi podobným sporadické formě. Přenos je patrně autozomálně dominantní [32].

PARK6

Typický obraz Parkinsonovy nemoci se začátkem v mladém věku je fenotyp, kterým se manifestuje mutace genu nazývaného PINK1 nebo PARK6. Gen je lokalizován na krátkém raménku chromozomu 1 a řídí expresi mitochondriálního proteinu [33]. Pravděpodobně je (hned po PARK2) druhou nejčastější autozomálně recesivní příčinou vzniku Parkinsonovy nemoci v mladém věku [34]. První příznaky se objevují mezi 30. a 40. rokem věku, ale byl popsán i vznik ve věku kolem 50 let. Podobně jako u parkinové nemoci může se u pacientů s PARK6 již v počátečních stádiích nemoci objevit dystonie a kognitivní deficit. Patologický obraz Parkinsonovy nemoci způsobené mutací PARK6 není znám.

PARK7 (DJ-1 gen)

Parkinsonova nemoc se začátkem v mladém věku a nepřilíš rychlou progresí, vysokou frekvencí výskytu dystonie a psychiatrických symptomů a s velmi dobrou odpovědí na podání L-DOPA je způsobena autozomálně recesivní mutací lokusu na chromozomu 1p [35,36]. Byla popsána v italské a holandské rodině s familiárním výskytem Parkinsonovy nemoci. Fenotypicky připomíná parkinovou nemoc, je však zjevně mnohem vzácnější. Patologický obraz PARK7 není znám.

PARK8 (LRRK2)

Kináza nazývaná „Leucin-Rich Repeat Kinase 2“ (LRRK2) kóduje tvorbu proteinu nazývaného dardarin. Její mutace je příčinou manifestace typické Parkinsonovy nemoci, včetně zpočátku asymetrického

třesu, rigidity a bradykineze, s dobrou odpovědí na podání L-DOPA, s poněkud dřívějším začátkem než sporadická nemoc, a to nejčastěji kolem 50 let. Přenos mutace je autozomálně dominantní s variující penetrancí, četnost výskytu v jednotlivých rodinách kolísá tedy pochopitelně také [37,38]. Patologicky je LRRK2 synukleinopatií kombinovanou s tauopatií, přičemž četnost výskytu Lewyho tělísek také variuje. Jinak jsou nacházena neurofibrilární klubka nebo jen různé vyjádřená neuronální ztráta. Takto rozdílné nálezy byly referovány dokonce i u různých případů v jednom pedigree [39].

PARK9

Parkinsonova nemoc s počátkem na přelomu dětského věku a dospělosti (11–16 let) doprovázená další symptomatologií (pyramidové příznaky, kognitivní deficit, supranukleární pohledová obrna) byla popsána v jordánských a chilských rodinách s výskytem tzv. Kufor-Rakebovy nemoci [40,41]. Přenáší se autozomálně recesivně a je dopa-responzivní. Nápadnými znaky nemoci mohou být dystonie, mj. i okulární (někdy je onemocnění označováno jako tzv. dystonie – parkinsonismus komplex), a minimyoklonus prstů. Patologický obraz nemoci není znám, podle výsledků četných MR studií se soudí, že se jedná o neurodegeneraci s akumulací železa [42].

PARK10

Parkinsonova nemoc se začátkem v pozdním věku, dopa-responzivní, s fenotypem téměř identickým se sporadickou formou nemoci, byla popsán ve velké skupině příbuzných pacientů na Islandu a v několika rodinách ve Spojených státech. Gen byl lokalizován do oblasti lokusu 1p32 a je nazýván ELAVL4 [43]. Dědičnost této formy Parkinsonovy nemoci dosud není jasná. Vzhledem k původu rodin, ve kterých byl výskyt popsán, byl zkoumán výskyt mutace ve Skandinávii a v Irsku. U irských pacientů trpících Parkinsonovou nemocí byla nalezena asociace se zkoumanou mutací, což zavdalo příčinu ke spekulacím o keltském původu této mutace [44]. Patologický obraz této Parkinsonovy nemoci není znám.

PARK11

Parkinsonova nemoc se začátkem v pozdním věku, fenotypem identickým se spo-

radickou Parkinsonovou nemocí a autozomálně dominantním přenosem s neúplnou penetrancí a velmi dobrou odpovědí na L-DOPA byla popsána v USA při podrobném zkoumání téměř dvou set pacientů, u kterých se v příbuzenstvu vyskytl sourozenec trpící rovněž Parkinsonovou nemocí. Mutace, která působí tuto Parkinsonovu nemoc, byla lokalizována na druhý chromozom do lokusu 2q36–q37 [45]. O původu této mutace není nic bližšího známo, taktéž není znám patologický obraz této Parkinsonovy nemoci.

PARK12

Parkinsonova nemoc se začátkem v pozdním věku a (pravděpodobně) s fenotypem blízkým sporadické Parkinsonově nemoci, nejasným přenosem a neznámým patologickým obrazem je dávana do souvislosti s chromozomem X a mutací genu v lokusu Xq21–25 [46].

PARK13

Parkinsonova nemoc se začátkem v pozdním věku a identickým fenotypem se sporadickou Parkinsonovou nemocí je způsobena mutací genu nazývaného Omi/HtrA2 na krátkém raménku chromozomu 2 v lokusu 2p12. Byla popsána u německých pacientů z rodin se známou familiární agregací Parkinsonovy nemoci [47].

PARK14

Parkinsonova nemoc se začátkem nejčastěji v dospělém, stále však mladém věku a fenotypem charakteru dystonie-parkinsonismus komplex je působena mutací genu nazývaného PLA2G6, který byl lokalizován na dlouhé raménko chromozomu 22 do lokusu 22Q13.1. Přenáší se autozomálně recesivně, patologický obraz tohoto onemocnění není znám [48].

PARK15

Parkinsonova nemoc se začátkem v mladém věku, kde parkinsonský fenotyp doplňují ještě dystonie a pyramidové příznaky, je způsobena mutací genu nazývaného FBX07, který byl recentně lokalizován na dlouhé raménko chromozomu 22, do lokusu 22q12–q13. Onemocnění je dopa-responzivní, přenáší se autozomálně recesivně a jeho patologický obraz není znám [49].

PARK 16–PARK18

Recentně popsané mutace v lokusech 1q32 (PARK16), 4p16 (PARK17) a 6p21.3

(PARK18), byly označeny za další, které pravděpodobně mohou kódovat vznik Parkinsonovy nemoci s fenotypem identickým se sporadickou Parkinsonovou nemocí (tzv. susceptibility genes). Nicméně rozsáhlá genetická studie provedená v severošpanělské populaci výše uvedené asociace popřela [50] a nejnovější práce potvrzují pouze lokus 1q32 (PARK16) s tím, že uvolněná označení PARK17 a PARK18 by měla být obsazena spíše velmi recentně popsány autozomálně dominantními mutacemi genů EIF4G1 a VPS35 v lokusech 3q26–27 a 16p21.1–q12.1 [51].

„Sporadická“ Parkinsonova nemoc

Jako „sporadickou“ Parkinsonovu nemoc lze patrně označit jakýkoliv parkinsonský syndrom manifestující se (dnes již klasickou) tetradou „bradykineze, rigidita, tremor, posturální instabilita“, který není některým z atypických parkinsonských syndromů nebo není působen některou z výše uvedených mutací, a kde není prokázán rodinný výskyt. Jde tedy – překvapivě – o diagnózu per exclusionem. Přísně literárně by diagnóza „sporadické“ Parkinsonovy nemoci měla být stanovena na základě tzv. United Kingdom Parkinson's disease Brain Bank Criteria, která byla postulována v sérii prací Leesovy skupiny ze začátku 90. let a jejich o deset let starších replik [52–56]. Česká verze těchto kritérií je (pro názornost) obsažena v tab. 5. Otázkou ovšem je, zda tato kritéria, vytvořená na základě post mortem a retrospektivních klinicko-patologických korelací, obstojí ve světle poznání poslední dekády. Není tím míněn jen zvyšující se počet popsanych mutací, které kódují minimálně familiární agregaci Parkinsonovy nemoci. Nejsou tím míněny také jen Braakovy práce, vnášející svým patologickým stagingem další rozměr do parkinsonské konfuze [57,58]. Jsou tím míněna hlavně četná pozorování, jež přinášejí důkazy, že určitá forma neurodegenerace se může nejenom fenotypicky, ale i patologicky manifestovat jako úplně odlišná forma neurodegenerace, která již byla komentována před více než pěti lety [59]. Dnešní stav poznání dokonce nabízí hypotézu o vzájemné potenciaci jednotlivých typů neurodegenerace, o nichž se zatím soudilo, že jsou natolik odlišné svým charakterem, že na jejich podkladě může vzniknout nová

Tab. 5. UK-PDBB klinická diagnostická kritéria Parkinsonovy nemoci.

Krok 1 – Diagnóza parkinsonského syndromu

- **bradykineze** (zpomalení iniciace volního pohybu s progresivní redukcí rychlosti a amplitudy repetitivních pohybů),
- **a nejméně jeden z dalších příznaků:**
 - svalová rigidita,
 - klidový třes 4–6 Hz,
 - posturální instabilita (která není působena primárně vizuální, vestibulární, cerebelární nebo propioceptivní dysfunkcí).

Krok 2 – Vylučující kritéria pro Parkinsonovu nemoc

- anamnéza opakovaných iktů s postupnou progresí parkinsonské symptomatiky,
- anamnéza opakovaných úrazů hlavy,
- anamnéza proběhlé (a potvrzené) encefalidity,
- okulogyrní krize,
- léčba neuroleptiky předcházející rozvoj parkinsonské symptomatiky,
- více než jeden příbuzný postižený parkinsonismem,
- pozvolná remise parkinsonské symptomatiky,
- jednostranné postižení po třech letech průběhu,
- supranukleární pohledová obrna,
- mozečkové příznaky,
- časná závažná autonomní porucha,
- časná závažná demence s poruchami paměti, řeči a praxie,
- Babinského příznak,
- přítomnost mozkového nádoru nebo hydrocefalu na CT,
- negativní odpověď na vysoké dávky L-DOPA (po vyloučení malaabsorbce),
- předchozí expozice MPTP.

Krok 3 – Podpůrná prospektivní pozitivní kritéria Parkinsonovy nemoci

(přítomnost 3 a více příznaků je nezbytná pro diagnózu jisté Parkinsonovy nemoci)

- jednostranný začátek,
- přítomnost klidového třesu,
- progresivní charakter onemocnění,
- trvalá asymetrie postižení s predilekcí na straně začátku,
- výborná odpověď (70–100%) na léčbu L-DOPA,
- těžká chorea indukovaná podáváním L-DOPA,
- odpověď na léčbu L-DOPA i po pěti letech léčby,
- trvání nemoci více než 10 let.

validní klasifikace neurodegenerativních onemocnění [60,61]. Od takto odvážné hypotézy je samozřejmě k přesvědčivému důkazu ještě daleko, nicméně důvodů k zamyšlení se nad UK-PDBB kritérii je více než dost. A to nejen proto, že tato kritéria stále slouží jako univerzální nástroj jak klinicko-patologického výzkumu, tak jako vstupní kritéria prakticky všech klinických studií nových molekul zkoušených k léčbě „sporadické“ Parkinsonovy nemoci. Důkladnější studium doslovného překladu autorské verze UK-PDBB kritérií odhalí, že se jedná vlastně o kritéria parkinsonského syndromu (v kroku 1) a další oddíly kritérií, vylučující i podpůrné (krok 2 a krok 3), jsou plně nespecifických, často dnes již

obsolentních příznaků či anamnestických dat, zjevně derivovaných z dokumentace uchovávané v londýnské mozkové bance spolu s fixovanými mozky [52]. Americký pokus o upgrade UK-PDBB kritérií, nazývaný NINDS-PD criteria, byl jen spoře citován a prakticky zaveden nebyl, zejména pro naprostou (a na první pohled patrnou) nepoužitelnost [62].

Klíčová otázka nyní je, o co se jedná v případě „sporadické“ Parkinsonovy nemoci. Je to skutečně sporadické onemocnění, které vzniká na základě jakési blíže nedefinované dispozice nebo (dosud nepoznaných) exogenních vlivů? Či se jedná o typicky polygenní onemocnění, u kterého jsme zatím popsali pouhých nece-

lých 20 typů mutací? Odpovědi na tyto otázky jsou složité, diskuze k nim nenápadně započala již i v českém písemnictví [63–65]. Myslíme si, že v této diskuzi je především třeba se poněkud „vrátit“ k mendeliánským formám neurodegenerativního parkinsonizmu. Je nepochybné, že mutace popsané opakovaně v různých místech světa a ve velkých rodinách (PARK1, PARK2, PARK6, PARK8) jsou specifickými genetickými onemocněními (podobně jako Huntingtonova nemoc nebo Downova nemoc) s klinickým obrazem parkinsonizmu. To samé však nelze říci o mutacích, jež byly popsány v posledních letech, prakticky ve všech případech u „sporadického“ typu parkinsonizmu s patrnou familiární agregací (PARK11–PARK18). Prakticky ve všech případech byly mutace zjištěny metodou „genome-wide analysis“, tedy extenzivním pátráním po mutaci ve větší skupině pacientů trpících Parkinsonovou nemocí, a následnou asociací „podezřelé“ mutace s klinickým obrazem parkinsonizmu (do té doby u všech subjektů považovaného za „sporadický“!). Maně se nabízí úvaha, co by bylo zjištěno, pokud bychom stejné zkoumání provedli u všech pacientů se „sporadickou“ Parkinsonovou nemocí žijících např. na území bývalého rakousko-uherského impéria.

Je tedy „sporadická“ Parkinsonova nemoc skutečně sporadická v pravém významu tohoto slova? Na základě dnešních znalostí si troufáme říci, že sotva. Výraz „idiopatická“, který se ještě občas objevuje, je už zcela jistě poněkud „demodé“, přičemž je pravděpodobně lepší, než „sporadická“. Výrazem „idiopatická“ konstatujeme u daného případu pacienta postiženého neurodegenerativním parkinsonizmem naši současnou bezmoc tváří v tvář faktu, že nejsme za použití současných zobrazovacích, biochemických, genomických, proteomických a jakýchkoliv dalších metod schopni určit primární molekulární příčinu daného případu parkinsonizmu (ne parkinsonizmu obecně!). Je však více než pravděpodobné, že každý z případů „sporadické“ Parkinsonovy nemoci takovouto příčinu má. Zda se ve všech případech jedná o dosud nepopsané mutace, které by při důsledné „genome-wide“ analýze byly odhaleny, nelze říci. Jako možnost se to nepochybně nabízí, je to patrně nejvíce plauzibilní vysvětlení existence „idiopatické“ či „spora-

dické“ Parkinsonovy nemoci. Určitě nelze předpokládat globální výskyt dosud nepopsaného selektivního neurotoxinu, který by působil environmentální Parkinsonovu nemoc na Islandu stejně jako v Tanzanii nebo Šalomounových ostrovech.

Ve světle výše uvedených faktů i hypotéz je tedy patrné na čase začít diskutovat o tom, zda onemocnění, které se projevuje onou základní tetradou (bradykinezi, rigiditou, tremorem a posturální instabilitou) spolu s dalšími doprovodnými symptomy jak motorickými, tak i kognitivními a vegetativními, odpovídající na léčbu L-DOPA, můžeme nadále nazývat Parkinsonovou nemocí. Zdá se, že „neurodegenerativní parkinsonismus“ by byl lepším označením stavu, který v některých případech nelze jednoznačně nologicky a taxonomicky klasifikovat ani post mortem [63,64].

Literatura

- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65(12): 1863–1872.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(12): 1689–1707.
- Uc EY, Rodnitzky RI. Juvenile parkinsonism. *Semin Pediatr Neurol* 2003; 10(1): 62–67.
- Calne SM, Kumar A. Young onset Parkinson's disease. Practical management of medical issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14(2): 133–142.
- Thomsen TR, Rodnitzky RI. Juvenile parkinsonism: epidemiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2010; 24(6): 467–477.
- Nussbaum R, Polymeropoulos M. Genetics of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 1997; 6(10): 1687–1691.
- Foroud T, Uniacke SK, Liu L, Pankratz N, Rudolph A, Halter C et al. Heterozygosity for a mutation in the parkin gene leads to later onset Parkinson disease. *Neurology* 2003; 60(5): 796–801.
- Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 364(9440): 1167–1169.
- Mata IF, Lockhart PJ, Farrer MJ. Parkin genetics: one model for Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2004; 13(1): R127–R133.
- Eriksen J, Wsolek Z, Petrucelli J. Molecular pathogenesis of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62(3): 353–357.
- Hicks AA, Pétursson H, Jónsson T, Stefánsson H, Jóhannsdóttir HS, Sainz J et al. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52(5): 549–555.
- Gasser T. Mendelian forms of Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(7): 587–596.
- Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 2011; 91(4): 1161–1218.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. *BMJ* 2000; 321(7252): 21–22.
- Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2(2): 73–91.
- Butterfield PG, Valanis BG, Spencer PS, Lindeman CA, Nutt JG. Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 43(6): 1150–1158.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276(5321): 2045–2047.
- Healy DG, Abou-Sleiman PM, Wood NW. PINK, PANK or PARK? A clinician's guide to familial parkinsonism. *Lancet Neurol* 2004; 3(11): 652–662.
- Spira PA, Sharpe DM, Halliday G, Cavanagh J, Nicholson GJ. Clinical and pathological features of a Parkinsonian syndrome in a family with an Ala-53Thr alpha-synuclein mutation. *Ann Neurol* 2001; 49(3): 313–319.
- Samii A, Markopoulou K, Wszolek ZK, Sossi V, Dobko T, Mak E et al. PET studies of parkinsonism associated with mutation in the alpha-synuclein gene. *Neurology* 1999; 53(9): 2097–2102.
- Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55(2): 164–173.
- Hedrich K, Marder K, Harris J, Kann M, Lynch T, Meija-Santana H et al. Evaluation of 50 probands with early-onset Parkinson's disease for Parkin mutations. *Neurology* 2002; 58(8): 1239–1246.
- Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ et al. Parkin disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain* 2003; 126(Pt 6): 1279–1292.
- Khan NL, Katzenschlager R, Watt H, Bhatia KP, Wood NW, Quinn N et al. Olfaction differentiates parkin disease from early-onset parkinsonism and Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62(7): 1224–1226.
- Farrer M, Chan P, Chen R, Tan L, Lincoln S, Hernandez D et al. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* 2001; 50(3): 293–300.
- Gasser T, Müller-Myshok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V et al. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 1998; 18(3): 262–265.
- Klein C, Vieriegge P, Hagenah J, Sieberer M, Doyle E, Jacobs H et al. Search for the PARK3 founder haplotype in a large cohort of patients with Parkinson's disease from northern Germany. *Ann Hum Genet* 1999; 63(Pt 4): 285–291.
- Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302(5646): 841.
- Gwinn K, Devine M, Jin LW, Johnson J, Bird T, Muentner M et al. Clinical features, with video documentation, of the original familial Lewy body Parkinsonism caused by alpha-synuclein triplication (lowa kindred). *Mov Disord* 2011; 26(11): 2134–2136.
- Healy DG, Abou-Sleiman PM, Wood NW. Genetic causes of Parkinson's disease: UCHL-1. *Cell Tissue Res* 2004; 318(1): 189–194.
- Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395(6701): 451–452.
- Maraganore DM, Lesnick TG, Elbaz A, Chartier-Harlin MC, Gasser T, Krüger R et al. UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. *Ann Neurol* 2004; 55(4): 512–521.
- Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S et al. Hereditary early-onset Par-

kinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004; 304(5674): 1158–1160.

34. Bonifati V, Rohé CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C et al. Early-onset parkinsonism associated with PINK-1 mutations: frequency, genotypes and phenotypes. *Neurology* 2005; 65(1): 87–95.
35. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003; 299(5604): 256–259.
36. Dekker M, Bonifati V, van Swieten J, Leenders N, Galjaard RJ, Snijders P et al. Clinical features and neuroimaging of PARK-7-linked parkinsonism. *Mov Disord* 2003; 18(7): 751–757.
37. Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PAR8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44(4): 595–600.
38. Aasly JO, Toft M, Fernandez-Mata I, Kachergus J, Hulihan M, White LR et al. Clinical features of LRRK-2 associated Parkinson's disease in central Norway. *Ann Neurol* 2005; 57(5): 762–765.
39. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S et al. Mutations in LRRK-2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44(4): 601–607.
40. Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, Wreikat AL, Lees AJ. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy and dementia. *Mov Disord* 2005; 20(10): 1264–1271.
41. Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006; 38(10): 1184–1191.
42. Schneider SA, Paisan-Ruiz C, Quinn NP, Lees AJ, Houlden H, Hardy J et al. ATP13A2 mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 2010; 25(8): 979–984.
43. Hicks AA, Pétursson H, Jónsson T, Stefánsson H, Jóhannsdóttir HS, Sainz J et al. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52(5): 549–555.
44. Haugarvoll K, Toft M, Ross OA, Stone JT, Heckman MG, White LR et al. ELAVL4, PARK10 and the Celts. *Mov Disord* 2007; 22(4): 585–587.
45. Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C et al. Significant linkage of Parkinson disease to chromosome 2q36-q37. *Am J Hum Genet* 2003; 72(4): 1053–1057.
46. Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Murrell J, Rudolph A et al. Genome-wide linkage analysis and evidence of gene-by-gene interactions in a sample of 362 multiplex Parkinson disease families. *Hum Mol Genet* 2003; 12(20): 2599–2608.
47. Strauss KM, Tomiyama H, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14(15): 2099–2111.
48. Yoshino H, Tomiyama H, Tachibana N, Ogaki K, Li Y, Funayama M et al. Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. *Neurology* 2010; 75(15): 1356–1361.
49. Paisán-Ruiz C, Guevara R, Federoff M, Hanagasi H, Sina F, Elahi E et al. Early-onset L-dopa-responsive parkinsonism with pyramidal signs due to ATP13A2, PLA2G6, FBX07 and spatacsin mutations. *Mov Disord* 2010; 25(12): 1791–1800.
50. Mata IF, Yearout D, Alvarez V, Coto E, de Mena L, Ribacoba R et al. Replication of MAPT and SNCA, but not PARK16–18, as susceptibility genes for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(5): 819–823.
51. Sundal C, Fujioka S, Uitti R, Wszolek Z. Autosomal dominant Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 (Suppl 1): S7–S10.
52. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3): 181–184.
53. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42(6): 1142–1146.
54. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50(2): 140–148.
55. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57(8): 1497–1499.
56. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125(Pt 4): 861–870.
57. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318(1): 121–134.
58. Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos RA et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease – where does it end? *J Neural Transm Suppl* 2006; 70: 89–97.
59. Galpern WR, Lang AE. Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins. *Ann Neurol* 2006; 59(3): 449–458.
60. Badiola N, de Oliveira RM, Herrera F, Guardia-Laquarta C, Concalves SA, Pera M et al. Tau enhances alpha-synuclein aggregation and toxicity in cellular models of synucleinopathy. *PLoS One* 2011; 6(10): e26609.
61. Jellinger K. Interactions between alpha-synuclein and other proteins in neurodegenerative disorders. *Scientific World Journal* 2011; 11: 1893–1907.
62. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999; 56(1): 33–39.
63. Fiala O, Růžička E. Genetika Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(5): 419–428.
64. Petřelnicová D, Gmitterová K, Benetin J. Mechanizmy neurodegenerácie pri Parkinsonovej chorobe. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(6): 645–649.
65. Kračunová K, Kovačovičová M, Baldovič P, Valkovič P, Kádaši L, Benetin J. Výskyt mutácií v géne *Lecucine rich repeat kinase 2* u pacientov s Parkinsonovou chorobou na Slovensku. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(4): 443–445.
66. Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(1): 54–60.
67. Jellinger K. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012; 27(1): 8–30.

www.csnn.eu