

Prodromální Parkinsonova nemoc – posun diagnózy před vznik motorických příznaků

doc. MUDr. Petr Dušek, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Prodromální Parkinsonova nemoc (PN) se projevuje širokou škálou klinických příznaků a biologických markerů, včetně dysfunkce autonomního nervového systému, neuropsychiatrických symptomů, spánkových poruch, hypomimie a dysartrie. Ultrazvuková a scintigrafická vyšetření, genetické varianty (např. GBA1, LRRK2) a detekce patologického α -synukleinu poskytují cenné diagnostické nástroje pro včasnou identifikaci rizikových jedinců. I přes pokroky v diagnostice není k dispozici efektivní léčba v prodromálním stadiu, což vyvolává etické otázky ohledně sdělení prognózy a podpory pacientů. V budoucnu lze očekávat výzkum zaměřený na časnou neuroprotektivní intervenci a validaci biomarkerů.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, porucha chování v REM spánku, hyposmie, genetika, DAT-SPECT.

Prodromal Parkinson's disease – making the diagnosis in the premotor stage

Prodromal Parkinson's disease (PD) manifests with a wide range of clinical symptoms and biological markers, including autonomic nervous system dysfunction, neuropsychiatric symptoms, sleep disorders, hypomimia, and dysarthria. Ultrasound and scintigraphic examinations, genetic variants (e.g., GBA1, LRRK2), and detection of pathological α -synuclein provide valuable diagnostic tools for early identification of at-risk individuals. Despite advancements in diagnostics, effective treatment for the prodromal stage is unavailable, raising ethical questions regarding prognosis communication and patient support. Future research is expected to focus on early neuroprotective interventions and biomarker validation.

Key words: Parkinson disease, REM sleep behavioral disorder, hyposmia, genetics, DAT-SPECT.

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je v dnešní době stále definována klinicky a k její diagnostice je nutná přítomnost parkinsonismu, tedy akineze a aspoň jednoho dalšího z kardinálních příznaků, tedy klidového třesu nebo rigidity na končetinách, a zlepšení těchto příznaků po nasazení dopaminergní léčby (Poewe et al., 2017). Neuropatologicky je PN charakterizována přítomností abnormálních forem α -synukleinu v centrálním i periferním nervovém systému, které mají tendenci ke spontánní

agregaci a hromadění ve formě Lewyho tělísek a pravděpodobně jsou hlavním hybatelem patogeneze neurodegenerativních změn u PN. Podkladem klinické manifestace parkinsonismu je úbytek více než 50 % dopaminergních neuronů v substantia nigra (Fearnley et Lees, 1991). Nově diagnostikovaní pacienti mají často řadu dalších non-motorických příznaků, například hyposmii, obtipaci, erektilní dysfunkci, ortostatickou hypotenzi, zvýšenou denní spavost nebo poruchy nálady. Tyto příznaky mohou předcházet až 5–20 let rozvoji

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Podpořeno agenturou pro zdravotnický výzkum, grant NU21-04-00535.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(2):135-141

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.002>

Článek přijat redakcí: 25. 11. 2024

Článek přijat k publikaci: 15. 1. 2025

doc. MUDr. Petr Dušek, Ph.D.

petr.dusek@vfn.cz

parkinsonismu. Neurodegenerativní změny jsou tedy v době splnění diagnostických kritérií PN již značně pokročilé (Koeglsperger et al., 2023). V posledních letech došlo k významnému pokroku v poznání genetických rizikových faktorů PN, časných motorických a non-motorických příznaků v prodromální fázi (tj. před manifestací typických motorických příznaků) (Postuma et Berg, 2019) a v možnostech laboratorního in vivo průkazu patologického α -synukleinu (O'Hara et al., 2020). Pokud jsou prodromální příznaky pro pacienta obtěžující, mohou vést k zevrubnému vyšetřování, které vzhledem k nízké specificitě těchto příznaků a malé dostupnosti intravitální diagnostiky zřídka vede k diagnóze α -synukleinopatie. Informovanost populace o těchto poznacích nicméně vede k tomu, že se v ordinacích praktických neurologů objevují pacienti v prodromální fázi PN nebo s obavou počínající PN. Typicky se to týká pacientů s poruchou chování v REM spánku, hyposmií, nálezem hyperchogenní substantia nigra, pozitivní rodinnou anamnézou PN nebo nálezem rizikové genetické varianty. Cílem tohoto článku je zvýšit povědomí o příznacích prodromální PN a zlepšit schopnost určení míry jejího rizika v různých modelových situacích mezi klinickými neurology.

Výzkumná diagnostická kritéria prodromální PN

Na základě poznání rizikových faktorů a prodromálních příznaků byla v roce 2015 definována výzkumná diagnostická kritéria pro prodromální PN založená na míře pravděpodobnosti (Berg et al., 2015), která byla revidována v roce 2019 (Heinzel et al., 2019). Tato kritéria vycházejí z faktu, že zatímco jednotlivé prodromální příznaky jsou až na výjimky málo specifické, přítomnost většího množství těchto příznaků zvyšuje pravděpodobnost prodromální PN multiplikativně. Výpočet pravděpodobnosti se provádí pomocí naivního Bayesovského klasifikátoru. Metodika je založena na stanovení apriorní šance PN (prevalence PN v daném věkovém intervalu) a získání hodnoty pravděpodobnosti α -synukleinopatie pro konkrétního pacienta na základě přítomnosti faktorů a příznaků asociovaných s PN s empiricky určenou mírou pravděpodobnosti. Míry pravděpodobnosti pro vybrané parametry jsou uvedeny v tabulce 1.

Tab. 1. Míry pravděpodobnosti prodromální PN pro vybrané faktory a příznaky

		Míra pravděpodobnosti +	Míra pravděpodobnosti -
Rizikové faktory	pohlaví	1,2 (muž)	0,8 (žena)
	expozice pesticidům	1,5	N/A
	aktuální kuřák	N/A	0,51
	celoživotní nekuřák	1,2	N/A
	PN u příbuzného 1. stupně	2,5	N/A
	TCS hyperchogennita substantia nigra	3,4	0,38
Prodromální příznaky	RBD prokázané polysnomografií	130	0,65
	anamnesticky suspektní RBD	2,8	0,89
	abnormální dopaminový SPECT/PET	43,3	0,66
	podprahový parkinsonismus (MDS-UPDRS III > 6 po vyloučení třesu)	9,6	0,55
	hyposmie	6,4	0,4
	obstipace	2,5	0,82
	zvýšená denní spavost	2,7	0,86
	ortostatická hypotenze	18,5	0,88
	erectilní dysfunkce	3,4	0,87
	potíže s močením	2,0	0,9
	deprese/úzkosti	1,6	0,88
	globální kognitivní deficit	1,8	0,88

Tabulka upravena podle (Heinzel et al., 2019). Zkratky: N/A – není dostupné; TCS – transkraniální sonografie; SPECT/PET – jednofotonová/pozitronová emisní tomografie

Celková míra pravděpodobnosti se vypočte vynásobením hodnot pravděpodobnosti PN pro přítomnost a nepřítomnost jednotlivých parametrů. Například u muže věku 68 let s polysomnograficky prokázanou poruchou chování v REM spánku a hyposmií, který nemá obstipaci, poruchy nálady ani zvýšenou denní spavost, je celková míra pravděpodobnosti: $1,2$ (muž) \times 130 (RBD+) \times $6,4$ (hyposmie+) \times $0,82$ (obstipace-) \times $0,88$ (poruchy nálady-) \times $0,88$ (kognitivní deficit-) = celková míra pravděpodobnosti prodromální PN je u daného pacienta v odpovídající věkové skupině 634x vyšší. Ve věkové kategorii 65–69 let je prevalence PN 2%, pravděpodobnost prodromální PN pro tohoto pacienta je tedy 93% (na výpočet je možno použít některý online Bayesovský kalkulator, např. <https://www.mdapp.co/post-test-probability-calculator-570/>). Je třeba zdůraznit, že tato kritéria byla vyvinuta pro výzkumné účely, nikoliv pro rutinní klinické použití. Pro poskytnutí přesné informace pacientovi je ale praktické mít představu o míře rizika, kterou jednotlivé příznaky představují.

Porucha čichu

Hyposmie je detekovatelná u 70–90% pacientů s nově diagnostikovanou PN (Dušek et al., 2020) a může předcházet motorické projevy až o 20 let (Fereshtehnejad et al., 2019). Prevalence hyposmie v populaci roste s věkem, ve 40 letech je 3% a u seniorů nad

60 let až 20%. Ve stáří dochází fyziologicky ke zhoršování čichu, přičemž ženy mají obecně lepší čich než muži (Boesveldt et al., 2017). Hyposmie je nespecifickým příznakem, který může mít kromě neurodegenerace řadu dalších příčin včetně afekce nazálních a paranazálních dutin nebo post-traumatické či toxické poškození čichového epitelu. Idiopatická hyposmie zvyšuje cca 6násobně riziko PN a bývá často sdružena s dalšími příznaky α -synukleinopatie (Jennings et al., 2014; Lyu et al., 2021). Objektívni testování čichu je přesnější než sebehodnocení, jelikož až 40% pacientů s PN si není hyposmie vědomo. Anosognózie poruchy čichu může být spojena s budoucím rozvojem kognitivního deficitu (Yoo et al., 2019). Čich se nejčastěji vyšetřuje pomocí identifikace série známých vůní. Při testu je prezentována vůně nanosená na papíře pomocí mikroenkapsulace a uvolněná po seškrábnutí tužkou nebo v čichových tyčinkách. Testovaná osoba vybírá správnou odpověď z několika nabízených možností. Nejčastěji používanými testy jsou University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (Doty et al., 1984) a Sniffin' Sticks (Burghard Messtechnik, Holm, DE) (Hummel et al., 1997).

Porucha chování v REM spánku

Porucha chování v REM spánku (anglicky REM sleep behavioral disorder, RBD) je para-

somnie, která se manifestuje komplexními behaviorálními projevy, při kterých osoba přehrává snový děj, přičemž sny mívají velmi živý, často i agresivní děj. Při pohybech ve spánku u RBD může dojít ke zranění pacienta nebo partnera prudkým úderem končetinou nebo pádem z postele. Anamnéza suspektní pro RBD může být někdy zavádějící a obtížně odlišitelná od jiných parasomnií i syndromu spánkové apnoe. Pro diagnózu RBD je tedy vždy nutné provedení video-polysomnografie s elektromyografickým průkazem poruchy fyziologické svalové atonie v REM fázi spánku. Při vyloučení sekundárních příčin RBD, zejména polékové při užívání antidepresiv, vysazení hypnotik či alkoholu, strukturálních lézí v pontu, narkolepsie, post-traumatické stresové poruchy nebo syndromu spánkové apnoe, se jedná o nejspecifičtější časný příznak α -synukleinopatií (Dauvilliers et al., 2018). Pacient s izolovanou RBD se vznikem po 40.–50. roce věku má 130násobně zvýšené riziko rozvoje manifestní fáze některé z α -synukleinopatií. Progrese do PN, demence s Lewyho tělísky nebo multisystémové atrofie postihuje 6 % pacientů ročně a do 12 let od diagnózy je u 74 % RBD pacientů diagnostikováno manifestní neurodegenerativní onemocnění (Postuma et al., 2019). Prevalence RBD v populaci mezi 50–80 lety je 1–2 % (Lee et al., 2023). U nově diagnostikovaných pacientů s PN je RBD přítomno přibližně ve 20 % a prevalence roste s progresí nemoci a věkem (Sixel-Doring et al., 2023).

Ostatní časné příznaky

Mezi další příznaky, které mohou předcházet diagnózu PN, patří dysfunkce autonomního nervového systému a některé neuropsychiatrické symptomy. Neurogenní ortostatická hypotenze (po vyloučení alternativní příčiny jako je dehydratace, kardiální porucha či hypotonizující medikace) zvyšuje riziko PN 18násobně, a je tedy poměrně specifickým příznakem (Heinzel et al., 2019; Norcliffe-Kaufmann et al., 2018). Ortostatická hypotenze může být asymptomatická, nebo se projevovat závratěmi, rozmazaným vizem, únavou, poruchou soustředění nebo „mozkovou mlhou“, případně až mdlobou po vertikalizaci a je definovaná jako pokles systolického/diastolického tlaku o $\geq 20/10$

torů během 3 minut po vertikalizaci z lehu (Kalra et al., 2020). Opakované mdloby spojené s neurogenní ortostatickou hypotenzí ve středním věku nebo později jsou základním projevem tzv. pure autonomic failure a 10–20 % z těchto pacientů rozvine některou z α -synukleinopatií (Singer et al., 2017). Dalšími prodromálními projevy jsou obtipace, erektilní dysfunkce a potíže s močením, zejména močová urgence (Zitser et al., 2019). Mezi neuropsychiatrické projevy patří zvýšená denní spavost, úzkostně depresivní příznaky a globální kognitivní porucha (Fereshtehnejad et al., 2019). Jedná se však o nescifické projevy a každý z nich zvyšuje riziko PN 1,6–2,7násobně (Berg et al., 2015).

Z motorických příznaků se jako první objevují hypomimie a dysartrie, přibližně 7 let před diagnózou PN (Fereshtehnejad et al., 2019). Hypokinetická dysartrie je v iniciálních stadiích lépe rozpoznatelná akustickou počítačovou analýzou řeči, než klinickým vyšetřením (Rusz et al., 2021). Již v prodromálním stadiu může dojít k celkovému zpomalení pohybu. Podprahový parkinsonismus je definovaný jako skóre > 3 body na motorické škále UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) po odečtení položek akčního třesu nebo skóre > 6 bodů na revidované verzi této škály MDS-UPDRS-III po odečtení položek posturálního a akčního třesu. Ačkoliv osoby s podprahovým parkinsonismem nesplňují diagnostická kritéria pro PN, mají 9,6násobné riziko rozvoje této nemoci (Berg et al., 2015). Nízká průměrná akcelerace pohybu měřená aktigrafem na zápěstí predikuje rozvoj PN v dalších 7 letech s téměř 80% přesností (Schalkamp et al., 2023).

Zobrazovací metody

Pacienti s PN typicky mají hyperechogenní substantia nigra na transkraniálním sonografickém vyšetření (Dušek et al., 2020). Vyšetření ultrazvukem se provádí přes temporální okno, identifikuje se obraz mesencefala a manuálně se změří plocha hyperechogenní oblasti přítomné v substantia nigra. Nález je abnormní, pokud hyperechogenní plocha přesáhne určitý práh, který bývá specifický pro různé ultrazvukové přístroje (Maskova et al., 2020). Tento nález má přibližně 90% senzitivitu i specifitu pro odlišení pacientů s PN od kontrol, ale jeho

neuropatologický strukturální podklad není známý. Jedná se o statický marker, který v čase neprogreduje a nekoreluje s trváním nemoci, tíží motorických příznaků nebo stupněm nigrostriatální degenerace (Behnke et al., 2013). Hyperechogenní substantia nigra je detekovatelná u většiny asymptomatických nosičů patogenních genetických variant spojených s PN a cca u 10 % zdravých mladých osob. U osob s tímto nálezem je 3,4násobně vyšší riziko rozvoje PN (Berg et al., 2013).

Scintigrafické zobrazení nigrostriatální dráhy je velmi citlivým diagnostickým testem k potvrzení PN a dalších onemocnění manifestujících se parkinsonismem. V ČR se nejčastěji provádí pomocí radioligandu loflupan (DaTscan®), který se specificky váže na presynaptické dopaminové transportéry ve striatu, jejichž hustota je přímo úměrná aktivitě změřené pomocí jednofotonové emisní tomografie (SPECT). Parkinsonismus se projevuje až při ztrátě minimálně 50 % dopaminergních neuronů, a z toho vyplývá, že loflupanový SPECT může být abnormální i u asymptomatických osob v prodromálním stadiu PN (Jennings et al., 2014). Osoby s abnormálním loflupanovým SPECT mají 43násobné riziko rozvoje PN. U pacientů s iRBD je patologický nález na loflupanovém SPECT nejsilnější rizikový faktor časné konverze do manifestního onemocnění (Arnaldi et al., 2021). Obecně jsou abnormální loflupanový SPECT a podprahový parkinsonismus nejvýznamnější rizikové faktory brzké konverze prodromální PN do manifestní nemoci (Berg et al., 2015).

Genetické rizikové faktory

V současné době je známo více než 90 DNA lokusů, které jsou asociovány s rizikem PN (Kim et al., 2024), ale pouze 6 genů, jejichž mutace prokazatelně způsobují monogenní PN: *α -synuklein (SNCA)*, *leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)*, *vacuolar protein sorting-associated protein 35 (VPS35)*, *E3 ubiquitin ligase Parkin (PRKN)*, *PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)* a *PARK7 (DJ-1)*. Nejdůležitější rizikový faktor s největším podílem na genetické zátěži populace pro PN mají varianty genu *beta-g-lucocerebrosidáza 1 (GBA1)* (Jia et al., 2022). Zhodnocení rizika pro nosiče mutací v těchto genech není triviální a může být výrazně rozdílné pro konkrétní varianty. Penetrance

je vždy závislá na věku. Z genů se známou rolí v rozvoji PN jsou v ČR nejčastěji mutace v *LRRK2* a *GBA1*. Nosiči varianty G2019S v genu *LRRK2* mají v 50 letech riziko PN přibližně 1 %, zatímco v 80 letech je riziko 20–50 %. Podobné riziko rozvoje PN, tedy 20–30 % při dožití 80 let, mají v souhrnu i heterozygotní nosiči patogenních variant *GBA1* (Heinzel et al., 2019). Je ale velký rozdíl mezi jednotlivými mutacemi, například N409S má riziko rozvoje PN méně než 10 %, zatímco více patogenní varianty jako L483P mají riziko rozvoje PN až 30 % při dožití 80 let (Seibler et al., 2024). Obecně mají pacienti s genetickou predispozicí podobný fenotyp jako klasická PN, ale některé mutace, zejména více patogenní varianty *GBA1* a *SNCA*, jsou asociované s časnějším začátkem a rychlejší progresí nemoci včetně brzkého rozvoje autonomních příznaků a kognitivní poruchy. V rámci výzkumných studií je možno spočítat tzv. polygenní skóre rizika, které bere v úvahu všechny známé genové lokusy asociované s rizikem PN a vyjadřuje tak míru náchylnosti daného individua k rozvoji PN (Jacobs et al., 2020).

Průkaz patologického α -synukleinu *in vivo* a biologická klasifikace PN

Existuje řada důkazů, že progresse neurodegenerativních změn a klinických příznaků PN jsou důsledkem šíření patologických forem α -synukleinu v nervovém systému. Z neuropatologických studií vyplývá, že abnormální formy α -synukleinu je možno detekovat v periferním nervovém systému před rozvojem parkinsonismu, zejména v kožních nervech, myenterickém plexu nebo čichovém epitelu (O'Hara et al., 2020). V posledních letech probíhá bouřlivý vývoj biochemických metod pro diagnostiku α -synukleinopatií *in vivo*. V současné době je nejvíce validovaná metoda tzv. seed amplification assay z likvoru, která byla původně vyvinuta pro diagnostiku prionových onemocnění. Metoda je založena na schopnosti proteinu s patologicky změněnou konformací měnit konformaci nativního proteinu přidaného do patientského vzorku. α -synuklein má v tomto ohledu podobné sebe-replikativní vlastnosti jako prion protein a v případě patologické změny jeho konformace je schopen měnit konformaci

Tab. 2. Biologická klasifikace neuronální α -synukleinopatie pro výzkumné účely

	Stadium		Neuronální α -synuklein (S)	Nigrostriální deficit (D)	Klinické příznaky
Preklinická fáze	0	SNCA varianty s plnou penetrancí	S-	D-	-
	1A	Průkaz synukleinopatie, bez symptomů a nigrostriálního deficitu	S+	D-	-
	1B	Průkaz synukleinopatie a nigrostriálního deficitu, bez symptomů	S+	D+	-
Prodromální fáze	2A	Průkaz synukleinopatie a frustrních nespecifických symptomů, bez nigrostriálního deficitu	S+	D-	Hyposmie, RBD, obstipace, dysautonomie, deprese, kognitivní deficit; bez funkčního deficitu
	2B	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a frustrních nespecifických symptomů	S+	D+	
Klinická fáze	3	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a nepatrných symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky s nepatrným funkčním postižením
	4	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a mírných symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky s mírným funkčním postižením
	5	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a středních symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky se středním funkčním postižením
	6	Průkaz synukleinopatie, nigrostriálního deficitu a těžkých symptomů	S+	D+	Motorické a non-motorické příznaky s těžkým funkčním postižením

Tabulka upravena podle neuronal synuclein disease integrated staging system (NSD-ISS) (Simuni et al., 2024)

nativního proteinu. Tato metoda má senzitivitu i specifitu pro odlišení PN od zdravých kontrol a non-synukleinopatických neurodegenerací až 90–100 % (Siderowf et al., 2023). Z dalších metod je perspektivní imunohistochemická detekce abnormálních forem α -synukleinu v kožní biopsii. Obvykle se provádí biopsie paraspinálně v úrovni C7, laterálně nad kotníkem a nad kolenem (Gibbons et al., 2024). Imunohistochemická detekce nejčastěji využívá protilátky proti fosforylovanému α -synukleinu nebo 5G4 protilátky specificky detekující agregovaný α -synuklein v kožních nervech. Senzitivita a specifita metody je dle publikovaných studií variabilní, ale v některých z nich srovnatelná s amplifikačními metodami (Gibbons et al., 2024). Všechny tyto metody prokázaly slibné výsledky i v prodromálních kohortách s RBD, hyposmií a u nosičů patogenních genetických variant (Kuang et al., 2024).

Úspěšná detekce patologického α -synukleinu *in vivo* otevírá dveře diagnóze PN založené na biomarkerech. V roce 2024 byly navrženy dvě varianty výzkumné biologické definice PN (Hoglinger et al., 2024; Simuni et al., 2024). Klasifikace a staging časných fází PN je založen na přítomnosti rizikových genetických variant, průkazu abnormálního α -synukleinu a nigrostriálního deficitu na SPECT/PET vyšetření (Tab. 2). Mimo osob s SNCA mutací s plnou penetrancí (např. A53T nebo triplikace genu) je pro diagnózu nutná detekce abnormálního α -synukleinu. Diagnóza je v tomto případě možná i bez přítomnosti parkinsonismu nebo jakýchkoliv jiných příznaků. Naopak parkinsonismus bez průkazu abnormálního α -synukleinu neopravňuje diagnostikovat PN ani jinou α -synukleinopatii. Tato biologická definice slouží v současné době výzkumným účelům, ale lze očekávat, že v případě úspěšné validace bude v budoucnu použitelná v klinické praxi.

INZERCE

Etické aspekty a výhled do budoucna

Detailnější znalosti a zlepšené možnosti vyšetřování klinických a biologických markerů umožnily přesnější diagnostiku prodromální PN i odhad rizika další progresu. V současné době ale stále nejsou známy terapeutické postupy, které by PN zastavily nebo zpomalily v případě diagnózy v prodromálním stadiu. Zejména dva aspekty diagnostiky prodromální PN jsou eticky kontroverzní: 1) nejistota v prognóze, zda a kdy dojde k plné manifestaci onemocnění a 2) následky sdělení diagnózy, kterou v současné době nelze terapeuticky ovlivnit (Schaeffer et al., 2024). Důležitým principem sdělování diagnózy a prognózy je zachování autonomie pacienta, tedy respektování jeho přání vědět i přání nevědět po vysvětlení potenciálních výhod a nevýhod sdělení prognózy. Dle klinických zkušeností většina osob v riziku PN upřednostňuje sdělení prognózy, v případě izolované RBD až 90 % pacientů chce

znát informace o prognóze. Respektování autonomie pacienta je obtížné v případě náhodného nálezu, například zjištění RBD při polysomnografickém vyšetření indikovaném pro syndrom spánkové apnoe. Jedním z možných řešení je informovat pacienta, že dané vyšetření může přinést tento náhodný nález. Dalším principem je non-maleficence, který v tomto případě znamená zhodnocení psychologického dopadu sdělení rizika PN a také kapacity zdravotního systému na poskytnutí podpory osobě v riziku. Sdělení by měl předat zdravotník, který má zkušenosti s interpretací všech použitých testů, přičemž by měl sledovat reakce pacienta na poskytované informace a případně rozložit sdělení do několika návštěv (Schaeffer et al., 2024). Je třeba také vzít v úvahu, že v běžně dostupné literatuře je řada informací o prodromálních příznacích neurodegenerativních onemocnění včetně PN, které si pacient může sám najít, což může mít v důsledku negativní vliv na vztah s lékařem, který neinformoval pa-

cienta v riziku PN. V tomto ohledu je výhodnější, pokud je pacientovi informace citlivě podána ošetřujícím lékařem s možností klást doplňující otázky. Sdělení prognózy může přinést pro pacienta i benefity: pravidelné sledování a případně časné zahájení symptomatologické léčby PN při objevení se parkinsonismu, podpora pro změnu životního stylu, zejména zařazení pravidelné pohybové aktivity, která má potenciálně neuroprotektivní účinky, symptomatická léčba prodromálních příznaků a účast ve výzkumu. Lze očekávat, že v blízké budoucnosti bude přibývat klinických studií u prodromální PN s potenciálně neuroprotektivními metodami. Pro výzkum nových možností léčby bude stěžejní identifikace osob v riziku PN v populaci a validace biologických diagnostických kritérií. Závěrem lze shrnout, že prodromální fáze PN má v současné době hlavně výzkumný význam. Je však pravděpodobné, že do budoucna bude klíčem ke kauzální léčbě PN a dalších α -synukleinopatií.

LITERATURA

1. Arnaldi D, Chincarini A, Hu MT, et al. Dopaminergic imaging and clinical predictors for phenoconversion of REM sleep behaviour disorder. *Brain*. 2021;144(1):278-287. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa365>.
2. Behnke S, Runkel A, Kassas HA, et al. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(4):455-459. <https://doi.org/10.1002/mds.25192>.
3. Berg D, Behnke S, Seppi K, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(2):216-219. <https://doi.org/10.1002/mds.25192>.
4. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>.
5. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, et al. Anosmia – A Clinical Review. *Chem Senses*. 2017;42(7):513-523. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx025>.
6. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):19. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0016-5>.
7. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. 1984;32(3):489-502. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90269-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5).
8. Dušek P, Bezdíček O, Brožová H, et al. Clinical characteristics of newly diagnosed Parkinson's disease patients included in the longitudinal BIO-PD study. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. 2020;83(116(6)):633-639. <https://doi.org/10.48095/ccsnn2020633>.
9. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991;114(Pt 5):2283-2301. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2283>.
10. Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, et al. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*. 2019;142(7):2051-2067. <https://doi.org/10.1093/brain/awz111>.
11. Gibbons CH, Levine T, Adler C, et al. Skin Biopsy Detection of Phosphorylated alpha-Synuclein in Patients With Synucleinopathies. *JAMA*. 2024;331(15):1298-1306. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0792>.
12. Heinzel S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(10):1464-1470. <https://doi.org/10.1002/mds.27802>.
13. Hoglinger GU, Adler CH, Berg D, et al. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2024;23(2):191-204. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00404-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00404-0).
14. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, et al. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>.
15. Jacobs BM, Belete D, Bestwick J, et al. Parkinson's disease determinants, prediction and gene-environment interactions in the UK Biobank. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(10):1046-1054. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323646>.
16. Jennings D, Siderowf A, Stern M, et al. Imaging prodromal Parkinson disease: the Parkinson Associated Risk Syndrome Study. *Neurology*. 2014;83(19):1739-1746. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000960>.
17. Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes (Basel)*. 2022;13(3). <https://doi.org/10.3390/genes13030471>.
18. Kalra DK, Raina A, Sohal S. Neurogenic Orthostatic Hypotension: State of the Art and Therapeutic Strategies. *Clin Med Insights Cardiol*. 2020;14:1179546820953415. <https://doi.org/10.1177/1179546820953415>.
19. Kim JJ, Vitale D, Otani DV, et al. Multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2024;56(1):27-36. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01584-8>.
20. Koeglsperger T, Rumpf SL, Schliesser P, et al. Neuropathology of incidental Lewy body & prodromal Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*. 2023;18(1):32. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00622-7>.
21. Kuang Y, Mao H, Huang X, et al. Alpha-Synuclein seeding amplification assays for diagnosing synucleinopathies: an innovative tool in clinical implementation. *Transl Neurodegener*. 2024;13(1):56. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00449-2>.
22. Lee WJ, Baek SH, Im HJ, et al. REM Sleep Behavior Disorder and Its Possible Prodromes in General Population: Prevalence, Polysomnography Findings, and Associated Factors. *Neurology*. 2023;101(23):e2364-e2375. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207947>.
23. Lyu Z, Zheng S, Zhang X, et al. Olfactory impairment as an early marker of Parkinson's disease in REM sleep behaviour disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(3):271-281. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325361>.
24. Maskova J, Skoloudik D, Stofanikova P, et al. Comparative study of the substantia nigra echogenicity and (123I)-Ioflupane SPECT in patients with synucleinopathies with and without REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2020;70:116-123. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.012>.
25. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Palma JA, et al. Orthostatic heart rate changes in patients with autonomic failure caused by neurodegenerative synucleinopathies. *Ann Neurol*. 2018;83(3):522-531. <https://doi.org/10.1002/ana.25170>.
26. O'Hara DM, Kalia SK, Kalia LV. Methods for detecting toxic alpha-synuclein species as a biomarker for Parkinson's disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(5):291-307. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1711359>.
27. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.
28. Postuma RB, Berg D. Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come. *Mov Disord*. 2019;34(5):665-675. <https://doi.org/10.1002/mds.27670>.

29. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744-759. <https://doi.org/10.1093/brain/awz030>.
30. Rusz J, Hlavnicka J, Novotny M, et al. Speech Biomarkers in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Ann Neurol*. 2021;90(1):62-75. <https://doi.org/10.1002/ana.26085>.
31. Seibler P, Streubel-Gallasch L, Klein C. Combining Biomarkers with Genetics In Prodromal/Earliest Phase Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2024;14(s2):S345-S351. <https://doi.org/10.3233/JPD-240155>.
32. Schaeffer E, Yilmaz R, St Louis EK, et al. Ethical Considerations for Identifying Individuals in the Prodromal/Early Phase of Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Parkinsons Dis*. 2024;14(s2):S307-S319. <https://doi.org/10.3233/JPD-230428>.
33. Schalkamp AK, Peall KJ, Harrison NA, et al. Wearable movement-tracking data identify Parkinson's disease years before clinical diagnosis. *Nat Med*. 2023;29(8):2048-2056. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02440-2>.
34. Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, et al. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using alpha-synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):407-417. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00109-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00109-6).
35. Simuni T, Chahine LM, Poston K, et al. A biological definition of neuronal alpha-synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol*. 2024;23(2):178-190. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00405-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00405-2).
36. Singer W, Berini SE, Sandroni P, et al. Pure autonomic failure: Predictors of conversion to clinical CNS involvement. *Neurology*. 2017;88(12):1129-1136. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003737>.
37. Sixel-Doring F, Muntean ML, Petersone D, et al. The Increasing Prevalence of REM Sleep Behavior Disorder with Parkinson's Disease Progression: A Polysomnography-Supported Study. *Mov Disord Clin Pract*. 2023;10(12):1769-1776. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13908>.
38. Yoo HS, Chung SJ, Lee YH, et al. Olfactory anosognosia is a predictor of cognitive decline and dementia conversion in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2019;266(7):1601-1610. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09297-x>.
39. Zitser J, Doring EH, Chiaro G, et al. Autonomic impairment as a potential biomarker in idiopathic REM-sleep-behavior disorder. *Auton Neurosci*. 2019;220:102553. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.05.005>.