

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 tělisky 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 $\geq 20/10$

torrů 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). Hypokineticá 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