

D-4770

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

**Poruchy stoje a chůze u Parkinsonovy nemoci**

Autoreferát doktorské dizertační práce  
v oboru neurovědy



Praha 2009

MUDr. Hana Brožová

**Doktorské studijní programy v biomedicině  
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky**

**Obor:** Neurovědy

**Předseda oborové rady:** Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

**Školící pracoviště:** Neurologická klinika 1.LF UK a VFN

**Autor:** MUDr. Hana Brožová

**Adresa:** Kateřinská 30, Praha 2, 120 00

**Telefon:** 224 965 539

**Fax:** 224 965 078

**E-mail:** hana.brozova@lf1.cuni.cz

**Školitel:** Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

**Oponenti:** MUDr. Jiří Fiedler, Ph.D.

Prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

Prof. MUDr. Pavel Haninec, DrSc.

**Autoreferát rozeslán dne:**

**Obhajoba** doktorské dizertační práce se koná dne 21.9.2009 v 15:30 hod. v posluchárně Neurologické kliniky 1.LF UK před komisí doktorského studijního oboru neurovědy. S dizertací je možno se seznámit na děkanátě 1.LF UK.

## Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří mě podporovali nejen při vzniku této práce.

V prvé řadě chci poděkovat Prof. MUDr. Evženu Růžičkovi, DrSc., mému školiteli, a Doc. MUDr. Janu Rothovi, CSc. za podporu po celou dobu mého studia, za předání mnoha klinických zkušeností, konstruktivní kritiku a v neposlední řadě za vytvoření přátelské a tvůrčí atmosféry v našem Expy týmu. Oběma děkuji za inspiraci a nevšední přístup v duchu proklamovaného hesla: „Koukej se mi na ruce, do hrobu si to nevezmu“.

Mé poděkování patří všem kolegům Expy centra i celé kliniky nejen za pracovní vztahy, ale i za možnost vzniku mnoha přátelství.

Podstatná část práce by se neuskutečnila bez pomoci Prof. Michele Tagliatiho z nemocnice Mount Sinai v New Yorku, který mi umožnil strávit roční stáž na tomto pracovišti a poskytl mi mnoho cenných rad. Velký dík patří též Dr. Cathy Cho za lekce umění formulace přesných a jasných otázek, které kladla se zcela Sokratovskou urputností.

Za statistické zpracování výsledků, i mnoho praktických rad vděčím PhDr. Janu Štochlvi, Ph.D., zejména za jeho ochotu řešit danou problematiku po e-mailu či skypu v kteroukoliv denní a zpravidla i noční hodinu.

Též bych chtěla poděkovat prof. MUDr. Josefu Vymazalovi, D.Sc. nejen za zasvěcení do MR, za neurologické konzultace, ale i za osobní rady.

Práce by nevznikla bez spolupráce mnoha pacientů a jejich rodin, kteří se dobrovolně zúčastnili studií i přes nepohodlí a časovou náročnost.

Nakonec bych chtěla poděkovat své rodině. Oceňuji rovný přístup mého manžela k péči o děti, a děkuji za péči, která při mé práci tuto rovnost značně přesahovala. Děkuji svým rodičům, kteří strávili tolik času se svými vnuky.

## OBSAH

<b>ÚVOD DO PROBLEMATIKY</b>	2
<b>CÍLE PRÁCE</b>	4
<b>STUDIE 1. Vliv poruch chůze na kvalitu života pacientů s Parkinsonovou nemocí</b>	5
Cíl práce a metodika	5
Výsledky	6
Diskuse	7
<b>STUDIE 2. Vyšetření instability spojené s pády u pacientů s Parkinsonovou nemocí: srovnání „Pull testu“ a „Push and release testu“</b>	8
Cíl práce a metodika	8
Výsledky	9
Diskuse	10
<b>STUDIE 3. Porovnání krátkodobého a dlouhodobého efektu hluboké mozkové stimulace na chůzi a ostatní motorické projevy Parkinsonovy nemoci</b>	12
Cíl práce a metodika	12
Výsledky	13
Diskuse	14
<b>STUDIE 4. Efekt nízkofrekvenční hluboké mozkové stimulace na poruchy chůze a řeč – pilotní studie</b>	17
Cíl práce a metodika	17
Výsledky	17
Diskuse	18
<b>ZÁVĚRY</b>	19
<b>SUMMARY</b>	21
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b>	22
<b>SEZNAM ZKRATEK</b>	25
<b>PUBLIKOVANÉ PRÁCE AUTORKY</b>	26

## Úvod do problematiky

Parkinsonova nemoc (PN) je chronické progresivní onemocnění vznikající na podkladě degenerativního zániku dopaminergních neuronů substantia nigra a základní příznaky tvoří třes, rigidita, hypokineze a poruchy stoje a chůze.

Poruchy stoje a chůze patří k příznakům, které zpravidla nejsou dominantní na začátku onemocnění, ale s postupnou progresí se stávají jedním z nejvíce obtěžujících symptomů nemoci a vedou k výraznému omezení soběstačnosti pacientů. Závažnost problematiky instability a poruch chůze je akcentována skutečností, že reagují pouze částečně na současné léčebné možnosti dopaminergní medikace (Clissold et al., 2006), neboť v jejich patogenezi se uplatňuje i dysfunkce non-dopaminergních systémů.

Vedle non - motorických symptomů jako je kognitivní deficit, deprese nebo délka onemocnění byly poruchy chůze vyhodnoceny jako faktor nejvíce ovlivňující kvalitu života (Quality of life; QOL) u pacientů s PN (Gomez-Esteban et al., 2007; Rahman et al., 2008; Schrag et al., 2002) a navíc progresí instability a poruch chůze výrazně zvyšuje riziko mortality těchto pacientů (Bennett et al., 1996; Iacovino, 1997).

Poruchy chůze jsou spojeny s pády. Ve studii sledující výskyt pádů u pacientů hospitalizovaných pro neurologické onemocnění byla zjištěna největší prevalence pádů (63%) u pacientů s PN. (Stolze et al., 2004) Pády jsou často příčinou úrazů a pacienti s parkinsonským syndromem mají více než dvojnásobné riziko zlomenin (Vestergaard et al., 2007).

Typickým fenoménem pro poruchy chůze u PN je freezing. Jedná se o náhlé a neočekávané přerušování chůze, které může pacienta překvapit kdykoliv během chůze a být tak velmi omezujícím faktorem s výrazným ovlivněním QOL pacientů s PN (Moore et al., 2007).

Hluboká mozková stimulace (Deep Brain Stimulation; DBS) je úspěšná metoda léčby u pacientů s PN v pozdních stádiích onemocnění, kdy jsou přítomny hybné komplikace jako jsou fluktuace hybného stavu a mimovolní pohyby. Jedná se o neuromodulační výkon funkční stereotaktické chirurgie, při kterém jsou pacientovi do určeného cíle v mozku implantovány stimulační elektrody, které vysílají elektrické pulzy o vysoké frekvenci. (Smith and Wichmann, 2008). Dlouhodobý efekt DBS na poruchy chůze není dosud dostatečně objasněn. Meta-analýza 36-ti studií DBS potvrdila zlepšení chůze 1 rok po operaci při medikačním stavu Off (bez medikace) a o něco menší zlepšení i ve stavu On (Bakker et al., 2004). Práce analyzující výsledky ze 38 studií sledující pacienty s DBS popsala klesající efekt DBS na axiální symptomy onemocnění (Hamani et al., 2005). Studie, která hodnotila bezpečnost DBS u pacientů s PN popsala horšení chůze u 4% pacientů jako jednu z komplikací dlouhodobé DBS (Kenney et al., 2007).

Postupné horšení chůze u pacientů s PN po DBS je zpravidla vysvětlováno přirozenou progresí onemocnění. Příčinou ale může být též selektivní snižování efektu stimulace na poruchy chůze, případně negativní působení chronické DBS na stabilitu a chůzi.

## Cíle práce

Cílem mé práce bylo:

1. Zjistit prevalenci poruch chůze v našem souboru nemocných s PN a vyhodnotit ovlivnění kvality života pacientů těmito projevy.
2. Vyhodnotit výskyt některých specifických aspektů poruch chůze u PN a porovnat jejich vzájemný význam z hlediska dopadu na kvalitu života
3. Porovnat sensitivitu detekce posturální instability spojené s pády pomocí vybraných testů, především široce používaného „Pull testu“ a nové vyšetřovací metody „Push & Release testu“.
4. Analyzovat efekt hluboké mozkové stimulace na poruchy chůze a ostatní motorické symptomy PN a zjistit, zda dochází ke změnám účinku stimulace na chůzi při dlouhodobé a krátkodobé stimulaci pacientů.
5. V pilotním projektu posoudit efekt nových stimulačních parametrů hluboké mozkové stimulace na poruchy chůze a stability u pacientů s PN.

## Studie 1. Vliv poruch chůze na kvalitu života pacientů s Parkinsonovou nemocí

**Cíl:** Cílem této práce bylo vyhodnotit vliv poruch chůze na kvalitu života u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) a porovnat vliv některých aspektů poruch chůze jako je freezing, obavy z pádu, pády a zranění na zhoršení kvality života těchto pacientů.

**Metodika:** Do studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří byli vyšetřeni v Extrapiramidovém centru Neurologické kliniky I.LF UK v období 6-ti měsíců. Tomuto souboru pacientů (N= 683) jsme rozeslali dotazník na kvalitu života (Parkinson's disease quality of life questionnaire; PDQ-39) a nově vytvořený dotazník na poruchy chůze.

Dotazník na poruchy chůze obsahoval 8 otázek. Pacienti v něm hodnotili svou chůzi v nejhorsím hybném stavu (1), ovlivnění běžných denních aktivit poruchami chůze (2) a porovnávali tíži poruch chůze s ostatním motorickým postižením (3). Zbývajících 5 otázek vyhodnocovalo jednotlivé aspekty poruch chůze jako je freezing (Freezing of Gait; FOG), levodopa resistantní On - freezing, pády, omezení běžných denních aktivit pro obavy z pádu (Fear of falling; FOF) a výskyt zranění. Po vyloučení nekompletních odpovědí jsme zpracovali dotazníky od 491 pacientů (290 mužů, 201 žen), v průměrném věku 66.7 let (SD 9.4) s průměrnou délkou onemocnění 10 (SD 6) let.

K hodnocení rozdílů mezi skupinami v hodnotách PDQ-39 jsme použili neparametrický Jonckheere-Terpstra test. Pomocí metody lineární mnohočetné regrese jsme vyhodnotili vliv jednotlivých aspektů poruch chůze na kvalitu života pacientů s PN.

**Výsledky:** Pacienti byli rozděleni podle závažnosti poruch chůze do třech skupin ( $N_1=105$ : žádné nebo minimální GD,  $N_2=136$ : mírné GD;  $N_3=250$ : těžké GD). Mezi skupinami byl významný statistický rozdíl v celkovém skóre PDQ-39 (průměrné hodnoty celkového PDQ-39 skóre 18.8, 31.2 a 44.2,  $p<0.001$ ) i v jednotlivých subdimenzích dotazníku.

Vícerozměrná lineární regrese prokázala, že největší vliv na kvalitu života měly obavy z pádu (standardní koeficient regrese = 0.32;  $p<0.001$ ). Menší, ale stále statisticky významný byl vliv On - freezingu a pádů. Ostatní sledované parametry neměly v tomto srovnání statisticky významný vztah ke kvalitě života. (Tabulka 1)

**Tabulka 1.** Standardizované regresní koeficienty v rozměrech PDQ-39 (hladiny významnosti regresních koeficientů jsou uvedeny v závorkách)

PDQ-39	Mobilita	ADL	Emoční komfort	Stigma	Sociální podpora	Kognice	Komunikace	Tělesný dyskomfort	PDQ-39 celkové skóre
GD8Q									
FOG	.10 (.112)	.11 (.153)	-.10 (.303)	.04 (.719)	-.01 (.934)	-.33 (.000)	.07 (.472)	.09 (.407)	-.02 (.757)
FOG On	.09 (.142)	.17 (.039)	.23 (.024)	.18 (.112)	.13 (.259)	.39 (.000)	.09 (.363)	.14 (.201)	.27 (.001)
Pády	.01 (.756)	.07 (.191)	.12 (.079)	.00 (.976)	.16 (.034)	.19 (.004)	.37 (.000)	-.03 (.646)	.15 (.006)
FOF	.56 (.000)	.39 (.000)	.11 (.124)	.10 (.216)	-.04 (.596)	.34 (.000)	.10 (.137)	.12 (.094)	.32 (.000)
Zranění	.16 (.000)	.05 (.231)	.21 (.001)	-.00 (.962)	.10 (.153)	-.06 (.348)	-.09 (.178)	.17 (.010)	.10 (.057)

PDQ-39 - „Parkinson's disease quality of life questionnaire“; dotazník na kvalitu života pacientů s Parkinsonovou nemocí, ADL - „Activity of daily living“; běžné denní aktivity, GD8Q - dotazník na poruchy chůze, FOG - „Freezing of gait“; freezing, FOF - „Fear of falling“; obavy z pádu

**Diskuse:** V naší studii byla porucha chůze zjištěna 79% pacientů. Podobné výsledky prokázala i předchozí studie, kde našli poruchu chůze u 75 % pacientů s PN s délkou onemocnění déle než 5 let (Schrag et al., 2002). Porovnání QOL ve skupinách GD1, GD2 a GD3 ukázalo, že kvalita života je ovlivněna nejen samotnou přítomností poruch chůze, ale klesá v závislosti na tíži postižení.

FOF měl větší vliv na QOL, dokonce větší než samotné pády. Navíc byl FOF přítomen u 70% dotazovaných pacientů. Kombinací vysokého výskytu a velkého vlivu na QOL tak FOF představuje významný faktor ovlivňující kvalitu života pacientů s PN. V porovnání s ostatními sledovanými aspekty poruch chůze nemá FOF epizodický charakter a může tak trvale ovlivňovat chování pacienta a omezovat jeho běžné denní aktivity.

Levodopa resistantní On freezing měl taktéž významný vliv na QOL našich pacientů s PN. Pacienti v pokročilé fázi PN mají tendenci provádět některé činnosti pouze pokud jsou v On stavu. V tom případě se pak výskyt neočekávaného a nepředvídatelného On freezingu stává velmi nepříjemnou zkušeností, které se pacienti obávají. To je pravděpodobně důvodem, proč v naší srovnávací studii vyšel On freezing jako významnější faktor než běžný freezing, jehož negativní vliv na QOL byl již v minulosti popsán (Moore et al., 2007).

Naše studie byla v tomto ohledu založena sice pouze na dotazníkových odpovědích a poruchy chůze nebyly hodnoceny objektivně, ale údaje zejména o obavách z pádu, samotných pádech a zraněních jsou vždy závislé na informacích, které nám poskytne přímo pacient. Přes tato určitá omezení naše studie ukázala na podstatný vliv obav z pádu na kvalitu života u velkého souboru pacientů s PN.

## Studie 2. Vyšetření instability spojené s pády u pacientů s Parkinsonovou nemocí: srovnání „Pull testu“ a „Push and release testu“

**Cíl:** Porovnat „Pull“ test a „Push&release“ (P&R) test z hlediska jejich schopnosti predikovat pády u pacientů s Parkinsonovou nemocí ve stavu On i Off.

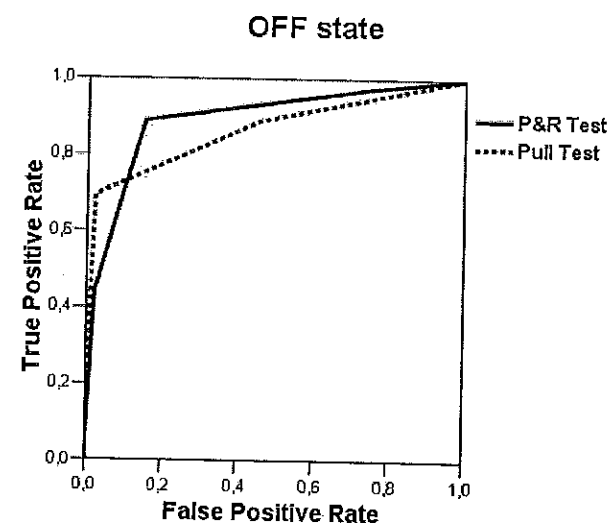
**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 82 pacientů (64 mužů, 18 žen) s idiopatickou PN ve třech centrech pro extrapyramidová onemocnění (Bratislava, Praha, Mnichov). Pacienti s pády (Fs=36) a bez pádů (NFs=46) byli rozděleni na základě anamnézy nejméně jednoho pádu v posledních 6-ti měsících. Pacienty jsme vyšetřili v On i Off stavu motorickou částí Jednotné škály pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (Unified Parkinsons Disease Rating Scale; UPDRS), „Pull testem“ (položka 30 UPDRS III) a P&R testem.

Vzhledem k tomu, že neexistuje jasný konsensus na přesné provedení a hodnocení „Pull testu“, použili jsme doporučení Vissera (Visser et al., 2003). Pacienti byli po předchozím vysvětlení průběhu testu náhle, rychle a bez předchozího varování vychýleni vzad trhnutím za ramena. Test byl prováděn pouze jednou a 2 kroky pacienta byly považovány za ještě fyziologickou korekci (hodnoceno 0). P&R test byl taktéž předem vysvětlen a následně proveden přesně podle originálního popisu: „Pacient stojí pohodlně a má otevřené oči. Vyšetřující stojí za pacientem. Pacient je instruován aby zatlačil zády do dlaní vyšetřujícího, které jsou položeny na pacientových lopatkách. Vyšetřující umožní pomocí flexe v loktech pohyb trupu pacienta dozadu a současně poskytuje dlaněmi podporu trupu pacienta. Síla, kterou tlačí pacient do dlaní vyšetřujícího, nesmí být příliš velká, aby nedošlo ke zvednutí špiček od podlahy pacient se též nesmí pouze pasivně položit na dlaně examinátora. Vyšetřující uvolní ruce z pacienta v okamžiku, kdy cítí tlak přenesené váhy a ramena i boky jsou vychýleny od vertikály. K vyrovnání rovnováhy je pacient nucen ukročit vzad.“

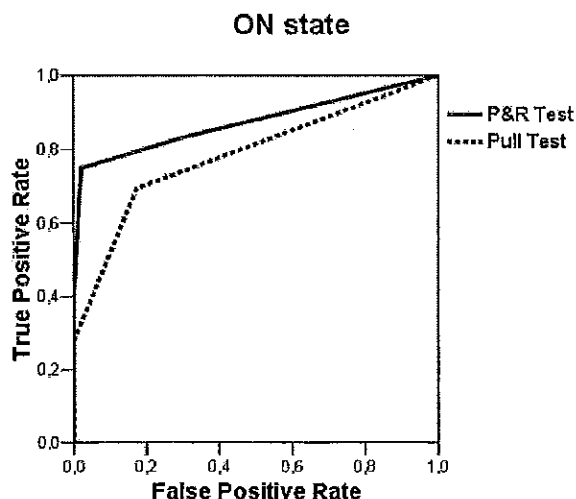
Celková výtěžnost v detekci pacientů s pády a bez pádů byla určena pomocí binominální logistické regrese a pomocí analýzy „area under the receiver operating characteristics curve“ (AUC).

**Výsledky:** Statistická analýza prokázala, že ve stavu Off byl „Pull test“ přesný v 85,4% (0.87) a P&R test v 86,6% (0.90). Ve stavu On byla výtěžnost při „Pull testu“ pouze 76,8% (0.78), zatímco P&R test byl správný v 87,8% (0.87). Výsledky analýzy AUC-ROC jsou znázorněny v grafech 1 a 2.

**Graf 1.** Výsledky analýzy AUC-ROC („Area Under the Curve - Receiver Operating Characteristics“). Off stav: (95% konfidenční interval): „Pull test“ 0,87 (0.78-0.95) a P&R test: 0.90 (0.82-0.97).



**Graf. 2.** Výsledky analýzy AUC-ROC („Area Under the Curve - Receiver Operating Characteristics“). On stav: (95% konfidenční interval): „Pull test“ 0.78 (0.68-0.89) a P&R test: 0.87 (0.79-0.96).



**Diskuse:** Z hlediska další prevence a cílené individuální rehabilitace je velmi významné zjistit, kteří pacienti s PN jsou ohroženi pády (Keus et al., 2007). Hodnocením přínosu „Pull“ a P&R testu jsme zjistili, že oba testy rozlišují mezi pacienty s pády a bez pádů s podobnou celkovou přesností okolo 85% (AUC-ROC okolo 0.90 v Off stavu). „Pull test“ byl velmi senzitivní v identifikaci pacientů s pády za cenu nižší specificity, oproti tomu P&R test měl o něco lepší specificitu než senzitivitu a lépe identifikoval pacienty bez pádů než pacienty s pády.

Zajímavým výsledkem pro „Pull test“ v naší studii je rozdíl v diagnostické výtěžnosti mezi On a Off stavem. Tyto výsledky odpovídají experimentální studii, která použila dynamickou posturografii (Bloem et al., 1998) a prokázala statisticky signifikantní korelaci mezi „Pull testem“ a vychýlením těla při rotaci ve stoji na špičkách v Off stavu, ale tento vztah nebyl prokázán v On stavu. To demonstruje mimořádnou výtěžnost „Pull testu“ v Off stavu u pacientů s PN. Z praktického hlediska je však vyšetřování u pacientů s PN v Off stavu méně vhodné a často vyžaduje hospitalizaci. Navíc k většině pádů dochází v době, kdy pacienti považují své motorické obtíže za potlačené.

Oba testy mají podobnou validitu pro průkaz pádů při hodnocení pacientů v Off stavu. Nicméně ve stavu On je P&R test přesnější než „Pull test“. Tyto výsledky ukazují na vhodnost uplatnění testu v klinické praxi i ve výzkumu.



### **Studie 3. Porovnání krátkodobého a dlouhodobého efektu hluboké mozkové stimulace na chůzi a ostatní motorické projevy Parkinsonovy nemoci**

**Cíl:** Cílem této studie bylo porovnat vliv krátkodobé a dlouhodobé hluboké mozkové stimulace (Deep brain stimulation; DBS) subthalamického jádra (nucleus subthalamicus; STN) na jednotlivé symptomy Parkinsonovy nemoci (PN) a zjistit, zda u pacientů s dlouhodobou DBS nedochází k poklesu efektu stimulace na posturální instabilitu a chůzi při zachovaném účinku na ostatní motorické symptomy.

**Metodika:** Do prospektivního hodnocení bylo zařazeno 18 pacientů, kteří přišli na obvyklou kontrolní návštěvu po 12-ti hodinovém vysazení medikace. Do první skupiny (N=8) jsme zařadili pacienty 1-2 roky od implantace, ve druhé skupině (N=10) byli pacienti se stimulací okolo 5-ti let. Pro podrobnější klinickou charakteristiku pacientů jsme použili Jednotnou škálou pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (Unified Parkinsons Disease Rating Scale; UPDRS) I. a II. a vyšetření škálou poruch chůze a rovnováhy (Gait and Balance scale; GABS) I. Pacienti byli vyšetřeni ve všech čtyřech stavech (On/Off; Off/Off; Off/On; On/On) škálou UPDRS III, hodnocením instability pomocí GABS II. a kvantitativní analýzou chůze GABS III.

Stav Off medikace, On stimulace odpovídal standardnímu vysazení léků po dobu 12-ti hodin. Následovalo vyšetření ve stavu Off/Off po 30-60 minutách vypnuté stimulace. Po tomto vyšetření byla pacientovi podána ranní dávka medikace a nejméně po 30-ti minutách jsme provedli vyšetření ve stavu On medikace/Off stimulace. Poslední vyšetření ve stavu On/On probíhalo po následném zapnutí stimulace (délka trvání stimulace 30-60 minut).

Efekt stimulace byl hodnocen porovnáním aktuálních hodnot vyšetření při vypnuté a zapnuté stimulaci ve stavu bez medikace. Stejný způsob hodnocení byl

proveden i v medikačním stavu On. Následně byl porovnán aktuální efekt stimulace mezi skupinami pacientů s krátkodobou a dlouhodobou stimulací pro skóre jednotlivých symptomů. Porovnali jsme celkovou hodnotu UPDRS III a GABS II, a dále subskóre pro tremor, rigiditu, bradykinezi, chůzi a subskóre pro posturální instabilitu a poruchy chůze (PIGD).

Z kvantitativního vyšetření chůze v rámci GABS III jsme samostatně srovnávali čas na celkové dráze 14 metrů při chůzi zvolné rychlosti, čas při nejrychlejší možné chůzi a čas při Stand-walk-sit testu (SWS), kdy je pacient instruován, aby po signálu vstal ze židle, ušel předepsanou dráhu, otočil se, vrátil se zpět ke židli a posadil se.

Pro srovnání jednotlivých skupin byla použita analýza rozptylu pro opakovaná měření (repeated measures ANOVA), kde meziskupinový faktor byl počet let po DBS (1 rok a 5 let), vnitroskupinovými faktory potom medikace (On, Off) a stimulace (On, Off). Všechny faktory byly tzv. „fixed“. Statistická významnost byla hodnocena pomocí Tukey-Kramer post-hoc testu. Pro přehledné vyjádření aktuálního zlepšení jednotlivých symptomů u pacientů po zapnutí DBS v medikačním stavu On i Off jsme použili procenta.

**Výsledky:** U pacientů s krátkodobou stimulací pacientů (průměrná délka stimulace 15,8 měsíců, věk 58,8 let, délka onemocnění 13 let) došlo ve stavu bez medikace po zapnutí stimulace k významnému zlepšení ve všech sledovaných kategoriích kromě třesu. Ve skupině pacientů s dlouhodobou stimulací (průměrná délka stimulace 67,6 měsíců, věk 61,7 let, délka onemocnění 17,1 let se po zapnutí stimulace ve stavu Off medikace významně zlepšily všechny hodnoty kromě subskóre UPDRS pro PIGD.

Po zapnutí stimulace v medikačním stavu On u pacientů s krátkodobou stimulací došlo k významnému zlepšení všech hodnot kromě třesu. U pacientů

s dlouhodobou stimulací se ve stavu On medikace signifikantně zlepšilo celkové skóre UPDRS III, subskóre rigidity a bradykineze. Hodnoty třesu, PIGD a GABS II. se významně nezlepšily. Skóre pro chůzi v UPDRS III. zůstalo po zapnutí stimulace zcela beze změn a ve všech kvantitativních testech chůze se pacienti zhoršili, i když se jednalo o nesignifikantní změny.

Procentuální změny hodnot UPDRS III (včetně subskóre) a GABS II po zapnutí stimulace u pacientů s krátkodobou a dlouhodobou stimulací v medikačním stavu On a Off jsou uvedeny v tabulce 1.

**Diskuse:** Výsledky naší studie ukazují, že krátkodobá stimulace (1-2 roky) pozitivně ovlivňuje symptomy Parkinsonovy nemoci včetně poruch rovnováhy a chůze. Pouze u třesu nebylo přítomno signifikantní zlepšení i přes vysoké procentuální zlepšení subskóre, což bylo způsobeno vysokým rozptylem hodnot třesu v naší skupině pacientů. Výsledek může být též ovlivněn použitím společného subskóre pro klidový i akční třes, který není typický pro PN a též nemusí dobře reagovat na STN stimulaci

Při dlouhodobé DBS došlo k výraznému snížení až vymizení efektu na PIGD při zachovaném efektu na ostatní symptomy. A zároveň efekt medikace na PIGD byl u této skupiny pacientů zachován, třebaže menší než u pacientů s krátkodobou stimulací.

Odlišně designovaná předchozí studie hodnotící efekt DBS při Off medikaci ukázala zlepšení všech symptomů kromě řeči po prvním roce vzhledem k výchozím („baseline“) hodnotám (Off) a přetrvávající efekt po pěti letech stimulace (kromě snížení efektu na akinezi) (Krack et al., 2003). Při stejném hodnocení v medikačním stavu On došlo v jejich studii k poklesu efektu mezi 1. a 5. rokem pro akinezi, řeč, posturální instabilitu a FOG. Vzhledem k metodice, kdy se zlepšení porovnávalo s Off hodnotami pacientů před zahájením stimulace, byl

v této studii pokles efektu vysvětlován progresí axiálních symptomů v rámci přirozeného vývoje onemocnění.

Na rozdíl od výše uvedených studií jsme v naší skupině pacientů porovnávali změnu k jejich aktuálnímu Off stavu. Tedy při zachovaném efektu stimulace by mělo dojít k obdobnému procentuálnímu zlepšení i při vyšším Off skóre pacientů. Tento rozdíl je patrný v případě celkového skóre UPDRS III. ve stavu Off/Off, které bylo sice u pacientů s dlouhodobou stimulací a tedy i delším onemocněním vyšší (46 versus 38 bodů), ale zlepšení skóre po zapnutí stimulace bylo u obou skupin pacientů o 38%. Oproti tomu procentuální zlepšení chůze kleslo ze 43% u pacientů s krátkodobou stimulací na 10% u pacientů s dlouhodobou stimulací. Při hodnocení pacientů s dlouhodobou stimulací v medikačním stavu On nedošlo vlivem stimulace k žádnému zlepšení chůze.

Obdobnou hypotézu selektivního horšení chůze při dlouhodobé DBS předpokládala práce van Nuenena a kol. (van Nuenen et al., 2008), která hodnotila chůzi a celkový efekt u pacientů po stimulaci. V této sebesuzovací dotazníkové studii 49% pacientů uvedlo horšení chůze, přestože jinak udávali celkové zlepšení stavu. Navíc 19% pacientů pociťovalo selektivní horšení chůze již po 6-ti měsících. Nicméně tato studie byla založena pouze na dotaznících, pacienti hodnotili svůj stav retrospektivně a byli stimulováni kratší dobu.

Při našem srovnání efektu stimulace k aktuálním hodnotám v Off/Off stavu je zřejmé, že tento pokles účinku nelze vysvětlit pouze přirozenou progresí poruch chůze. S progresí onemocnění pravděpodobně narůstá podíl poruch chůze a stability, které nejsou dopaminergního původu (Bonnet et al., 1987), a tím může docházet k poklesu efektu stimulace. Nicméně v naší studii medikace zlepšila PIGD i u pacientů s dlouhodobou stimulací, třebaže se jednalo o menší zlepšení než u pacientů s krátkodobou stimulací.

Při hodnocení chůze UPDRS a kvalitativním hodnocením bylo zřejmé, že hodnocení UPDRS nejlépe odpovídalo testu chůze nejrychlejší možnou rychlostí na

rozdíl od testů SWS a chůze zvolenou rychlostí. Předpokládáme, že rozdíl je dán tím, že SWS test nehodnotí selektivně pouze chůzi a u testu chůze zvolenou rychlostí mají pacienti tendenci jít stále stejně pomalu bez ohledu na celkový hybný stav.

Studie je provedena na omezeném souboru pacientů, nicméně poprvé jsme pomocí vyšetření ve všech čtyřech stavech našli selektivně snížený efekt dlouhodobé DBS na PIGD při zachovaném efektu na ostatní symptomy onemocnění.

**Tabulka 1.** Procentuální změny (pokles) hodnot UPDRS III (včetně subskóre) a GABS II po zapnutí stimulační u pacientů s krátkodobou a dlouhodobou stimulací v medikačním stavu On a Off

Položky		Tremor	Rigidita	Bradykin.	Chůze	PIGD	UPDRS III.	GABS II.
Pacienti								
Off medikace	DBS 1rok	72.88	28.17	29.00	41.67	29.73	37.50	43.08
	DBS 5let	81.40	45.98	39.90	10.00	12.31	38.48	15.14
On medikace	DBS 1rok	73.08	52.50	43.64	70.00	58.82	52.07	33.93
	DBS 5let	66.67	61.70	43.80	0	23.53	45.21	15.17

#### Studie 4. Efekt nízkofrekvenční hluboké mozkové stimulace na poruchy chůze a řeč – pilotní studie

**Cíl:** Cílem této pilotní práce bylo posoudit efekt nízkofrekvenční 60Hz hluboké mozkové stimulace (Deep brain stimulation; DBS) na poruchy chůze a řeč u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN).

**Metodika:** U 12-ti pacientů s chronickou vysokofrekvenční DBS nucleus subthalamicus (STN) s přetrvávajícími poruchami schůze a řeči jsme snížili frekvenci stimulace na 60Hz. Tři pacienti změnu frekvence stimulace akutně netolerovali pro zhoršení třesu (1), rigidity (1) a zhoršení chůze (1). Zbývajících 9 pacientů (3 ženy, 6 mužů) jsme zařadili do sledování. Průměrný věk pacientů byl 66.8 ( $\pm$  9.6 SD) let, průměrná délka onemocnění 16.6 ( $\pm$  5.0 SD) let a pacienti byli stimulováni v průměru 4.3 let (2-8) s parametry frekvence (130-185Hz). Hodnocení jednotné škály pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS) ve stavu On bylo provedeno před změnou stimulace a 8-12 týdnů po snížení frekvence. Pro porovnání výsledků jsme použili párový T-test.

**Výsledky:** Nalezli jsme statisticky významný rozdíl v celkovém skóre UPDRS-II (pokles z 19.3 na 15.4 ( $p < 0.05$ )). Hodnoty celkového skóre UPDRS III se významně nezměnily (pokles 27.2 na 24.8.)

Subskóre UPDRS II pro řeč (položka 5), pády (položka 13) a chůzi (položka 15) se signifikantně zlepšily ( $p < 0.05$ ), stejně jako subskóre UPDRS III. pro řeč (položka 18) a chůzi (položka 29). U dvou pacientů se však stabilita i chůze zhoršila (položky 27-30).

**Diskuse:** Snížení frekvence DBS vedlo k celkovému zlepšení chůze u pacientů v našem souboru. Nicméně skutečnost, že u dvou pacientů měla změna frekvence

zcela opačný efekt ukazuje, že snížení frekvence nemůže být řešením pro všechny poruchy chůze u pacientů s PN. Jeden pacient, který nemohl být zařazen do dlouhodobě sledovaného souboru, dokonce změnu frekvence akutně netoleroval právě pro zhoršení chůze. Důvodem může být, že poruchy chůze u Parkinsonovy nemoci netvoří uniformní kategorii, ale jsou multifaktoriální. V našem omezeném souboru pacientů se nám nepodařilo najít rozdíl mezi poruchami chůze u pacientů kteří se zlepšili a těmi, kteří se naopak zhoršili.

Zajímavým výsledkem bylo zlepšení řeči u našich pacientů, které bylo popsáno i v práci (Moreau et al., 2008). Pokud však navrhuji pro vysvětlení efektu nízkofrekvenční stimulace STN přesah efektu na pedunkulopontinní jádro pak tato hypotéza nevysvětluje zlepšení řeči. Výsledky ukazují na význam hledání nejen nových cílů, ale i nových programů stimulace při snaze o optimální kontrolu příznaků PN.

Přes prokázané zlepšení chůze je však vzhledem k přítomnosti opačné reakce a potenciálnímu negativnímu dopadu nízkofrekvenční stimulace na třes, rigiditu a bradykinezi zatím předčasně považovat tuto metodu jako nové řešení pro pacienty s dominantním postižením chůze. Další použití této metody bude záviset zejména na stanovení vhodných kritérií pro výběr kandidátů.

## Závěry

V závěru bych chtěla shrnout odpovědi na otázky, které byly formulovány v cílech této práce.

1. Poruchy chůze se vyskytují u 79% našich pacientů s PN, mají zcela zásadní negativní dopad na kvalitu jejich života a s tíží postižení klesá kvalita života těchto pacientů.
2. 71% procent našich pacientů trpí freezingem, 57% pacientů mělo alespoň někdy zkušenost s levodopa rezistentním On freezingem. Pády uvedlo více než polovina pacientů a 49% pacientů utrpělo zranění následkem pádu. Určité omezení v běžných denních aktivit pro obavy z pádů bylo přítomno u 70% pacientů. Ze sledovaných aspektů poruch chůze (freezing, On-freezing, obavy z pádu, pády a zranění) měly největší vliv na kvalitu života obavy z pádu. Tento závěr ukazuje na nutnost cíleného screeningu tohoto symptomu u pacientů s PN a poruchou chůze.
3. P&R test je ve stavu On přesnější než klasický „Pull test“ v detekci pacientů s PN ohrožených pády. Výsledek práce indikuje možnost širšího využití P&R testu v klinické praxi, kdy jsou pacienti zpravidla hodnoceni ve stavu On.
4. Efekt DBS na jednotlivé symptomy PN není konstantní v čase. Krátkodobá (1 rok trvající) DBS má dobrý terapeutický efekt na jednotlivé symptomy PN včetně poruch chůze a posturální instability. Oproti tomu u pacientů s dlouhodobou stimulací (5 let) dochází k snížení a vymizení terapeutického účinku na instabilitu a poruchy chůze při přetrvávajícím efektu na ostatní symptomy onemocnění.

5, Použití nízké frekvence (60Hz) DBS v pilotní studii vedlo u některých pacientů s PN ke zlepšení chůze.

Výsledky prací, které se týkaly DBS a jejího efektu na poruchy chůze u PN a možnosti využití nových parametrů přinášejí četné otázky pro další výzkum. Není objasněna podstata efektu nízkofrekvenční stimulace a další použití této terapie je podmíněno nutností zhodnocení celkového vlivu této metody na větším souboru pacientů a stanovením kritérií pro výběr vhodných kandidátů.

## Summary

Gait disorders (GD) in Parkinson's disease (PD) cause a substantial restriction of patient's independency and current treatment of these symptoms is very insufficient. This thesis refers to the four following original studies:

The first questionnaire study assessed the influence of GD on Quality of life (QOL) deterioration among PD patients and compared influence of different aspects of GD such as freezing, fear of falling, falls and related injuries. Our results confirm that GD have a substantial impact upon the QOL in PD and suggest that fear of falling plays a major role in QOL deterioration.

The second study compared the Pull Test and the Push and Release (P&R) test as regards their ability to predict PD fallers and non-fallers in relation to their medication state. Both clinical tests are valid and relatively equivalent when assessing patients in their Off medication state; however, the P&R test is more accurate than the Pull Test in the On state.

In the third study we analyzed short and long-term effects of subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) on PD symptoms. Our results show that short term stimulation has positive effect on majority of symptoms including GD; however, long term stimulation loses its efficiency in gait improvement with stable effectiveness for other symptoms.

The last pilot study evaluated the effect of 60 Hz DBS of STN in PD patients with persisting gait and speech abnormalities despite optimized high-frequency DBS. A significant improvement of gait and speech was evident in a majority of patients; however, it was not possible to use lower frequencies in patients with predominant tremor or rigidity. The studies related to DBS effect on GD open new questions concerning possibilities of alternative therapy for PD patients with gait difficulties.

## Seznam použité literatury

- Bakker M, Esselink RA, Munneke M, Limousin-Dowsey P, Speelman HD, Bloem BR. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1092-9.
- Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM, et al. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996; 334: 71-6.
- Bloem BR, Beckley DJ, van Hilten BJ, Roos RA. Clinimetrics of postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998; 245: 669-73.
- Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987; 37: 1539-42.
- Clissold BG, McColl CD, Reardon KR, Shiff M, Kempster PA. Longitudinal study of the motor response to levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 2116-21.
- Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lezcano E, Tijero B, Luna A, Velasco F, et al. Influence of motor symptoms upon the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2007; 57: 161-5.
- Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 2005; 56: 1313-21; discussion 1321-4.
- Iacovino JR. Life table mortality analysis of parkinsonian signs in a community population of older people. *J Insur Med* 1997; 29: 3-10.
- Kenney C, Simpson R, Hunter C, Ondo W, Almaguer M, Davidson A, et al. Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 2007; 106: 621-5.
- Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007; 22: 451-60; quiz 600.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-34.
- Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov Disord* 2007; 22: 2192-5.
- Moreau C, Defebvre L, Destee A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2008; 71: 80-4.
- Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord* 2008; 23: 1428-34.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How common are complications of Parkinson's disease? *J Neurol* 2002; 249: 419-23.
- Stolze H, Klebe S, Zechlin C, Baecker C, Friege L, Deuschl G. Falls in frequent neurological diseases--prevalence, risk factors and aetiology. *J Neurol* 2004; 251: 79-84.
- van Nuinen BF, Esselink RA, Munneke M, Speelman JD, van Laar T, Bloem BR. Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 2404-6.

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with parkinsonism and anti-Parkinson drugs. *Calcif Tissue Int* 2007; 81: 153-61.

Visser M, Marinus J, Bloem BR, Kijes H, van den Berg BM, van Hilten JJ. Clinical tests for the evaluation of postural instability in patients with parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1669-74.

## Seznam použitých zkratek

AUC	analýza - area under the receiver operating characteristics curve
DBS	hluboká mozková stimulace (Deep Brain Stimulation)
FOF	obavy z pádu (Fear of falling)
FOG	freezing (Freezing of gait)
GABS	škála hodnocení poruch chůze a rovnováhy (Gait and balance scale)
GD8Q	dotazník na poruchy chůze
Off	stav zhoršené hybnosti bez vlivu dopaminergní medikace
On	stav dobré hybnosti pod vlivem dopaminergní medikace
P&R	Push and release test
PDQ - 39	dotazník na kvalitu života pacientů s Parkinsonovou nemocí (Parkinson's disease quality of life questionnaire)
PIGD	posturální instabilita a poruchy chůze (Postural instability, Gait Disorders)
PN	Parkinsonova nemoc
STN	nucleus subthalamicus
SWS	Stand-walk-sit test
UPDRS	Jednotné škála pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (Unified Parkinsons Disease Rating Scale)

## Seznam publikací autorky (souhrnný IF 19.1)

### Původní práce související s dizertační prací:

1. **Brozova H.**, Stochl J., Roth J., Ruzicka E.: Fear of falling has greater influence than other aspects of gait disorders on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009, v tisku (IF=1.443)
2. **Brozova H.**, Barnaure I., Alterman RL., Tagliati M.: STN-DBS frequency effects on gait and speech in advanced Parkinson's disease, *Neurology.* 2009;72(8):770 (IF=6.014)
3. **Valkovic P., Brozova H., Botzel K., Ruzicka E., Benetin J.**: Push and release test predicts better Parkinson fallers and nonfallers than the pull test: comparison in OFF and ON medication states. *Mov Disord.* 2008;23(10):1453-7 (IF=3.207)

### Další práce související s dizertační prací:

Růžička E., **Brožová H.**: Atlas poruch chůze, Multimediální CD, Adéla 2006 (Cena ČNS za vynikající monografii, učební text)

### Ostatní původní práce:

4. **Stochl J., Hagvet KA., Brozova H., Klempir J., Roth J., Ruzicka E.**: Handedness does not predict side of onset of motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 (Epub Jun 9) (IF=3.207)
5. **Stochl J., Boomsma A., Ruzicka E., Brozova H., Blahus P.**: On the structure of motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(9):1307-12 (IF=3.207)
6. **Stochl J., Boomsma A., van Duijn M., Brozova H., Ruzicka E.**: Mokken scale analysis of the UPDRS: dimensionality of the Motor Section revisited. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(1):151-8. (IF=1.443)

7. **Roth J., Klempir J., Jech R., Zidovská J., Uhrova T., Doubek P., Ulmanova O., Brozova H., Volfova M., Serranova T., Ruzicka E.**: Caudate nucleus atrophy in Huntington's disease and its relationship with clinical and genetic parameters. *Funct Neurol.* 2005;20(3):127-130 (IF=0.561)

8. **Růžička E., Uργοšík D., Jech R., Serranová T., Volfová M., Roth J., Vymazal J., Mečíř P., Nováková L., Nováková O., Ulmanová O., Brožová H., Dušek P., Špačková N., Lisčák R., Vladyka V.**: Hluboká mozková stimulace v léčbě Parkinsonovy nemoci a třesu: Pražská zkušenost 1998-2003. *Čes a Slov Neurol Neurochir.* 2004;67/100:423-436 (IF=0.037)

### Práce v recenzním řízení:

9. **Brozova H., Kucharik M., Stochl J., Klempir J., Ruzicka E., Roth J.**: A Sensitivity comparison of clinical tests for postural instability in patients with Huntington's disease. *J Neurol.* 2009

10. **Winter Y., von Campenhausen S., Brozova H., Skoupa J., Reese JP., Bötzel K., Eggert K., Oertel WH., Dodel R., Ruzicka E.**: Cost of illness of Parkinson's disease in Eastern Europe: A Czech cohort study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009