



Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

**Poruchy stability a chůze u extrapyramidových
onemocnění**

Balance and gait disorders in movement disorders

MUDr. Martina Hoskovcová

Praha 2016

Obsah

1. Úvod: Poruchy stability a chůze u extrapyramidových onemocnění.....	5
2. Hypotézy a cíle	7
3. Materiál, metodika a výsledky.....	8
3.1. Studie 1: Predikce pádů u pacientů s Parkinsonovou nemocí: Jakou hodnotu mají instrumentální testy v OFF medikačním stavu?.....	8
3.2. Studie 2: Dírkovaná deska je prediktorem kognitivního spíše než motorického postižení u Parkinsonovy nemoci.	13
3.3. Studie 3: Poruchy stability stoje a chůze u pacientů s esenciálním tremorem souvisí s tremorem osového aparátu a věkem.	16
4. Diskuse	18
4.1. Diskuse výsledků studie 1.....	18
4.2. Diskuse výsledků studie 2.....	20
4.3. Diskuse výsledků studie 3.....	21
5. Závěry	23
6. Literatura.....	25
7. Seznam publikací.....	28

Abstrakt

Poruchy stability stoje a chůze a z nich rezultující pády jsou významnou součástí klinického obrazu Parkinsonovy nemoci (PN) a dalších extrapyramidových onemocnění. Především v pozdních stádiích PN postihují pády více než 80 % pacientů, přesto nejlepším prediktorem pádů stále zůstává údaj o pádech v minulosti, který nemůže být využit pro prevenci pádů. Dopaminergní farmakoterapie zlepšuje posturální instabilitu a poruchy chůze u PN pouze v časně fázi, nicméně míra této odpovědovosti se s progresí PN významně snižuje. Stále ovšem není znám vliv této medikace na riziko vzniku budoucích pádů. Dostatečně není také objasněna souvislost mezi poruchami stability stoje a chůze a kognitivní dysfunkcí u PN. Současný stav poznání v problematice poruch stability stoje a chůze u PN není uspokojivý, proto bylo v experimentální části cíli této práce prospektivní sledování rizikových faktorů a prediktorů pádů, sledování vlivu dopaminergní medikace na riziko vzniku budoucích pádů a ověření vztahu mezi motorickým postižením a kognitivním výkonem u PN. Čtvrtým cílem práce bylo upřesnění typu a tíže poruch stability stoje a chůze u pacientů s esenciálním tremorem (ET). Ačkoli je ET jedním z vůbec nejčastějších neurologických onemocnění, doposud není známa prevalence a přesný typ a tíže těchto poruch.

Výsledky této práce popisují příčiny a rizikové faktory pádů u PN a ukazují, že pouze parametry přístrojového chůzového vyšetření stanovené v OFF medikačním stavu (tj. po vysazení dopaminergní medikace) jsou schopny predikovat budoucí pády u pacientů s PN, konkrétně zvýšená variabilita doby trvání dvojkroku v kombinaci s vyšším počtem kroků za minutu (kadence). Výsledky dále poukazují na úzkou souvislost mezi mírou kognitivní dysfunkce (syndrom demence) a poruchami motoriky u PN, konkrétně posturální instability a hybnosti horních končetin. Závěry studie u pacientů s ET prokazují subklinickou poruchu stability u pacientů, kteří nemají subjektivní pocit nestability ve stoji a chůzi, a současně poukazují na roli funkčního nebo neurodegenerativního postižení mozečku.

Abstract

Gait and balance disorders and the resulting falls are a substantial part of Parkinson's disease (PD) and other movement disorders. Especially in the late stage of PD more than 80 % of the patients fall. History of falls remains the best predictor of falls nonetheless, but it can not be used in falls prevention. Dopaminergic pharmacotherapy improves postural stability and gait in PD only in the early stage and the dopaminergic responsiveness of these symptoms decreases significantly during the disease progression. The impact of this medication on future falls risk remains still unclear. The connection between balance and gait disorders and cognitive impairment in PD is also not fully understood. The current state of knowledge about gait and balance disorders and cognitive impairment in PD is not satisfactory. Therefore the aims of the experimental part of this thesis were prospective monitoring of risk factors and predictors of falls, observation of the impact of dopaminergic medication on future falls risk and verifying the relationship between gait and balance disorders and cognitive impairment in PD. The fourth aim of the thesis was to specify the type and severity of gait and balance disorders in patients with essential tremor (ET). Although ET is one of the most common neurological disorders, its prevalence, type and severity are not known yet.

The results of this thesis describe the causes and risk factors of falls and demonstrate that only instrumental gait assessment parameters in OFF medication state (i.e. after the withdrawal of all dopaminergic medications) predict future falls in PD patients, namely stride time variability and cadence. Furthermore they highlight a close relationship between the severity of cognitive impairment (dementia syndrome) and motor impairment in PD, i.e. postural instability and upper extremity motor impairment. The conclusions of the ET study prove a subclinical balance and gait disorder in ET patients without subjectively evaluated instability in stance and gait and point to the role of the functional or neurodegenerative cerebellar impairment.

1. Úvod: Poruchy stability a chůze u extrapyramidových onemocnění

Poruchy stability stoje a chůze a z nich rezultující pády jsou významnou součástí klinického obrazu Parkinsonovy nemoci (PN) a dalších extrapyramidových onemocnění. Především v pozdních stádiích PN postihují pády více než 80 % nemocných a jsou tak nejzávažnějším faktorem disability. Závěry prospektivních studií z uplynulých let prokazují, že nejlepším prediktorem budoucích pádů u pacientů s PN je výskyt pádů v anamnéze, větší tíže postižení PN, přítomnost freezingu při chůzi (FOG), strach z pádů, poruchy stability a omezení funkční mobility (Pickering et al., 2007; Latt et al., 2009; Kerr et al., 2010; Matinoli et al., 2011). Z dosud publikovaných studií vyplývá, že nejlepším prediktorem pádů u PN zůstává údaj o pádech v minulosti, který nemůže být využit pro včasný záchyt a prevenci pádů, ani nemůže být ovlivněn terapeutickými intervencemi.

I když přesné patofyziologické mechanismy posturální instability a pádů zatím nejsou známy, u PN stejně jako u atypického parkinsonismu prokazatelně závisejí především na postižení non-dopaminergních systémů (Bohnen et al., 2009; Yarnall et al., 2011). Dopaminergní farmakoterapie zlepšuje posturální instabilitu a poruchy chůze u PN pouze v časně fázi, nicméně míra této odpovědi se s progresí nemoci významně snižuje (Devos et al., 2010). Stále ovšem není znám vliv dopaminergní medikace na riziko vzniku budoucích pádů. K pádům dochází spíše v optimálním medikačním stavu (ON stav), když jsou pacienti s PN více mobilní (McNeely et al., 2012), ale existují důkazy, že k pádům dochází také v suboptimálním medikačním stavu v důsledku horšího motorického stavu (Schaafsma et al., 2003). Vyšetření v ON stavu i po vysazení všech dopaminergních léků (OFF stav) by mohlo zlepšit stanovení rizika pádů ve vztahu k dopaminergní medikaci (Valkovic et al., 2008). Nicméně dosud byla publikována pouze jedna prospektivní studie, která zkoumala odpověď a prediktivní schopnost motorických parametrů testovaných v obou medikačních stavech. Výsledky této studie ukazují, že vyšetření v OFF stavu poskytuje přesnější predikci budoucích pádů (Foreman et al., 2011). Současný stav poznání v problematice poruch stability stoje a chůze

u PN není dostatečně uspokojivý, proto jsme se v experimentální části snažili zjistit rizikové faktory a prediktory pádů v našem souboru pacientů s PN a sledovat vliv dopaminergní medikace na riziko vzniku budoucích pádů. Prokázána byla také souvislost mezi kognitivní výkonností a poruchami chůze a pády, ale na druhou stranu několik prospektivních studií nepotvrdilo, že by globální kognitivní deficit nebo exekutivní dysfunkce byly rizikovými faktory pádů (Matinolli et al., 2011; Plotnik et al., 2011). Proto jsme se rozhodli ověřit vztah mezi motorickým postižením u PN, konkrétně sníženou rychlostí horních končetin (HK) a poruchami stoje i chůze s pády a kognitivním výkonem. K měření motorické rychlosti HK jsme použili dírkovanou desku („Grooved Pegboard Test“, GPT) a testovali jsme, zda má výkon v GPT vztah k testům kognitivních a frontálních funkcí i kognitivní výkonnosti pacientů s PN a syndromem demence. Rovněž jsme se snažili ověřit, zda výkon v GPT souvisí s pády u pacientů s PN.

Esenciální tremor (ET) je nejčastější příčinou chorobného třesu a jedním z nejčastějších neurologických onemocnění a tradičně byl považován za benigní, monosymptomatické onemocnění. Tento tradiční pohled na ET se postupně mění a přibývá důkazů, že toto onemocnění je spíše spektrem motorických a non-motorických příznaků. Mezi další pozorované symptomy patří kromě jiného také poruchy stability stoje a chůze, především zvýšený počet úroků stranou a nižší kadence a rychlost v tandemové chůzi (Louis et al., 2010; Fasano et al., 2010; Rao et al., 2011). Doposud ovšem není známa prevalence a přesný typ a tíže poruch stoje i chůze u pacientů s ET. Rovněž není uspokojivě objasněna souvislost mezi poruchami stability stoje i chůze a tíží a lokalizací třesu. Proto jsme se rozhodli zhodnotit typ a tíži poruch stoje a chůze u pacientů s ET a posoudit souvislosti těchto poruch s tíží třesu, především tedy s třesem osového aparátu, což by mohlo souviset s dysfunkcí mediálních částí mozečku, podílejících se na řízení rovnováhy a chůze.

2. Hypotézy a cíle

Hypotéza 1:

Rizikové faktory a prediktory pádů u prospektivně sledovaných pacientů s PN lze vzhledem k multifaktoriální etiologii pádů určit kombinací klinického a přístrojového vyšetření. Přístrojové vyšetření stability stoje a chůze umožní přesnější určení prediktorů pádů než vyšetření klinické.

Cíl 1:

Sledovat výskyt, mechanismy a rizikové faktory pádů u prospektivně sledovaných pacientů s PN a ověřit, zda přístrojové vyšetření stability stoje a chůze umožní přesnější určení prediktorů pádů než vyšetření klinické.

Hypotéza 2:

Vyšetřením balančních, chůzových a pro PN specifických parametrů v obou medikačních stavech lze zpřesnit predikci budoucích pádů u prospektivně sledovaných pacientů s PN v našem souboru.

Cíl 2:

Ověřit schopnost predikovat budoucí pády hodnocením jednotlivých kognitivních, balančních a chůzových parametrů a rovněž parametrů specifických pro PN s ohledem na vliv dopaminergní medikace (tj. vyšetřením v ON i OFF medikačním stavu) u prospektivně sledovaných pacientů s PN.

Hypotéza 3:

Prospektivně sledovaní pacienti s PN z našeho souboru, kteří trpí pády, podávají horší kognitivní výkon než pacienti bez pádů a kontrolní osoby. Test dírkované desky (GPT) je vhodným testem vyšetření motorických a kognitivních funkcí u PN a dovede rozlišit pacienty s PN a pády od pacientů s PN bez pádů.

Cíl 3:

Prokázat, zda výkon v GPT souvisí s pády u PN. Dále ukázat, zda má GPT vztah k testům kognitivních a frontálních funkcí či stavu kognitivní výkonnosti (pacienti s PN a syndromem demence).

Hypotéza 4:

Poruchy stability stoje a chůze u ET jsou asociovány s třesem osového aparátu, což by mohlo souviset s dysfunkcí mediálních částí mozečku, podílejících se na řízení rovnováhy a chůze. Upřesnění typu a tíže poruch stability stoje a chůze u pacientů s ET lze dosáhnout pomocí podrobného klinického a přístrojového vyšetření.

Cíl 4:

Hodnotit typ a tíži poruch stoje a chůze u pacientů s ET a posoudit souvislosti těchto poruch s tíží třesu pomocí klinických testů a přístrojového vyšetření.

3. Materiál, metodika a výsledky

3.1. Studie 1: Predikce pádů u pacientů s Parkinsonovou nemocí: Jakou hodnotu mají instrumentální testy v OFF medikačním stavu?

Publikace: Hoskovcová M, Dušek P, Sieger T, Brožová H, Zárubová K, Bezdiček O, Šprdlík O, Jech R, Štochl J, Roth J, Růžička E. Predicting Falls in Parkinson Disease: What Is the Value of Instrumented Testing in OFF Medication State? PLoS One. 2015 Oct 7;10(10):e0139849. (IF₂₀₁₅ = 3,234)

(vztahuje se k hypotézám 1 a 2)

Úvod

Poruchy stoje a chůze a pády jsou běžnou, ale závažnou komplikací pokročilé PN a 35 až 90 % pacientů s PN udává nejméně jeden pád za rok. Nejlepším klinickým prediktorem budoucích pádů u pacientů s PN je v prospektivních studiích udáván výskyt pádů v anamnéze, větší tíže postižení PN, přítomnost FOG, strach z pádů, poruchy stability a omezení funkční mobility, případně některé parametry měřené pomocí kinematické analýzy chůze. Výsledky dosud publikovaných studií jsou však stále nekonzistentní a nejlepším prediktorem pádů zůstává údaj o pádech

v minulosti. Rovněž není dostatečně objasněno, jak aktuální motorický stav pacientů ovlivňuje pravděpodobnost pádů, ke kterým dochází spíše v ON medikačním stavu, když jsou pacienti s PN více mobilní, ale existují důkazy, že k pádům dochází také v OFF stavu v důsledku horšího motorického stavu. Vyšetření v obou medikačních stavech by mohlo zlepšit stanovení rizika pádů ve vztahu k dopaminergní medikaci, přesto byla publikována pouze jedna prospektivní studie, která zkoumala prediktivní schopnost parametrů testovaných v obou medikačních stavech. Tato studie prokázala, že vyšetření v OFF medikačním stavu poskytuje přesnější predikci budoucích pádů u pacientů s PN.

Cílem naší studie bylo sledovat mechanismy pádů a nalézt rizikové faktory a prediktory pádů a ověřit schopnost predikovat budoucí pády hodnocením jednotlivých kognitivních, balančních a chůzových parametrů a rovněž parametrů specifických pro PN s ohledem na vliv dopaminergní medikace (tj. v ON i OFF medikačním stavu) u prospektivně sledovaných pacientů s PN.

Pacienti a metody

Do studie bylo zařazeno 45 pacientů [34 mužů a 11 žen; věk = 67 let, rozpětí 49-81 let; délka trvání PN = 10 let, rozpětí 6-20 let; skóre podle škály Hoehnové a Yahra (H&Y) = 2,6, rozpětí = 2-3] s idiopatickou PN diagnostikovanou podle standardních kritérií (UK PD Brain Bank Criteria) s délkou trvání PN 6 a více let. Podmínkou vstupu do studie byla schopnost samostatné chůze bez pomůcek a nepřítomnost denních pádů ani žádného dalšího onemocnění, které by mohlo mít vliv na stabilitu stoje a chůze. Kontrolních osob (KS) bylo zařazeno 22 (13 mužů a 9 žen; věk = 66 let, rozpětí 48-80 let), přičemž neměli další onemocnění ovlivňující stabilitu stoje a chůze, byli schopni chodit samostatně a neudávali přítomnost denních pádů. Pacienti byli nejdříve vyšetřeni v OFF medikačním stavu (tj. po předchozím vysazení všech dopaminergních léků) a posléze v ON medikačním stavu (tj. po dávce levodopy odpovídající 150 % obvyklé ranní dávky) pomocí Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), konkrétně subskóre II, III a IV. Z motorického subskóre III bylo navíc

spočítáno Gait and Balance Subscore (GBS) a z části IV byla stanovena přítomnost dyskinezií a dyskinetické subskóre. FOG a motorické bloky byly hodnoceny vizuálně na škále 0 až 1 při provokačním testu na FOG. Neuropsychologické vyšetření v ON stavu sestávalo z Montrealského kognitivního testu (MoCA), škály frontálního chování FAB („Frontal Assessment Battery“), Beckovy škály deprese (BDI-II) a Spielbergerova dotazníku na měření úzkosti a úzkostlivosti STAI-X1 a X2. Pacienti s PN dále vyplnili dotazník hodnotící strach z pádů FES-I („Short Falls Efficacy Scale-International“) a škálu NMS-30 („Non-Motor Symptom Scale“) hodnotící non-motorické symptomy PN. KS byli vyšetřeni v jednom dni pomocí dotazníku FES-I a škál MoCA, FAB, BDI-II, STAI X1 a X2. Stabilita stoje byla u všech účastníků vyšetřena v obou medikačních stavech pomocí Functional Reach Testu (FRT) a dynamické počítačové posturografie, konkrétně kompozitního rovnovážného skóre v senzorickém organizačním testu (ESSOT). Vyšetření chůze (3 pokusy) bylo provedeno pomocí přenosných inerciálních senzorů během instrumentálního Timed Up and Go (TUG) testu na dráze 7 metrů a měřena byla rychlost chůze (m/s), kadence (počet kroků/min) a variabilita doby trvání dvojkroku, která byla počítána jako koeficient variability doby trvání dvojkroku.

Po základním vstupním vyšetření byli pacienti sledováni po dobu 6 měsíců pomocí deníků se záznamem pádů a měsíčně byl telefonicky ověřen počet pádů. Po zpracování všech denních záznamů pádů byli pacienti rozděleni na pacienty s PN a pády („PD fallers“, PD-F; n = 27), kteří za sledované období udávali jeden a více pádů a pacienty s PN bez pádů („PD non-fallers“, PD-NF; n = 18), kteří ve stejném období neudávali ani jeden pád.

Výsledky

Při hodnocení základních vstupních parametrů měli pacienti s PN ve srovnání s KS signifikantně horší výkon ve škále MoCA a FAB, větší výskyt depresivních symptomů podle BDI-II, vyšší skóre STAI-X1, větší strach z pádů podle FES-I, horší stabilitu ve FRT a nižší rychlost chůze v obou medikačních stavech a vyšší variabilitu doby trvání dvojkroku v OFF

stavu. Během sledovacího období 6 měsíců 27 pacientů s PN (60 %) spadlo jednou nebo vícekrát. Pacienti s PN udávali 72 % pádů ve vnitřním prostředí, padali nejčastěji směrem dopředu a při pádech hrály podstatně větší roli vnitřní než vnější faktory (68 %), konkrétně posturální instabilita, FOG a festinace. Dominovaly pády v důsledku vnitřně iniciované náhlé změny těžiště těla (68 %), nejčastěji v otočkách (26 %), poté při předklonech (18 %), vstávání do stoje (11 %), FOG a festinacích (10 %) a nakonec při úklonech do strany (2 %).

PD-F měli na rozdíl od PD-NF signifikantně vyšší počet retrospektivních pádů ($p < 0,001$), vyšší H&Y skóre ($p < 0,001$), průměrný ekvivalent levodopy ($p = 0,002$), větší strach z pádů podle FES-I ($p < 0,001$), vyšší celkové UPDRS-III skóre v OFF stavu ($p = 0,002$), vyšší GBS subskóre v OFF stavu ($p < 0,001$), větší výskyt depresivních symptomů podle BDI-II ($p < 0,001$) a vyšší variabilitu doby trvání dvojkroku v OFF stavu ($p < 0,001$). Variabilita doby trvání dvojkroku v OFF stavu predikovala pády se senzitivitou 96 % a specificitou 83 %. Skupina PD-F a PD-NF se nelišila v hodnocení kognitivních funkcí dle škály MoCA ani ve skóre FAB. Při hodnocení odpovědovosti na dopaminergní medikaci došlo k signifikantnímu snížení UPDRS-III a GBS subskóre v ON stavu ve srovnání s OFF stavem u obou skupin pacientů s PN, u PD-F se v ON stavu rovněž zvýšila rychlost chůze a snížila variabilita doby trvání dvojkroku. U PD-NF se významně zvýšila pouze rychlost chůze.

Do souboru kandidátních prediktorů modelu mnohonásobné logistické regrese prospektivního padání byly zařazeny parametry z modelu jednoduché logistické regrese identifikované jako vysoce relevantní: retrospektivní pády, stadium nemoci podle H&Y, strach z pádů podle FES-I, depresivní symptomatika podle BDI-II a GBS subskóre v OFF stavu. Jako nejvýznamnější parametry byly v tomto klinickém modelu prokázány retrospektivní pády a BDI-II, dosahující sensitivity 85 % a specificity 94 %. Kandidátní prediktory přístrojového vyšetření zahrnovaly všechny naměřené parametry v OFF stavu: variabilitu doby trvání dvojkroku, kadenci, rychlost chůze a ESSOT. Variabilita doby trvání dvojkroku a kadence (kombinované v jednom modelu) vyšly v instrumentálním modelu nejvíce relevantní dosahující sensitivity 100 % a specificity 94 %. Jestliže výraz $7,2 \times$

variabilita doby trvání dvojkroku v OFF stavu + $0,5 \times$ kadence v OFF stavu dosahoval hodnoty vyšší než 80, určoval statistický model pacienty s PN jako PD-F. Instrumentální model jsme zvolili za finální model prospektivního padání.

Závěry

Prospektivním sledováním mechanismů pádů bylo v naší studii zjištěno, že pacienti s PN padají více ve vnitřním prostředí a podstatně větší roli hrají vnitřní faktory pádů, především posturální instabilita, FOG a festinace. Významně převažují pády v důsledku vnitřně iniciované změny těžiště těla, nejčastěji v otočkách při chůzi, poté při předklonech, vstávání ze sedu do stoje, FOG a festinacích a nakonec při úklonech do strany. Zmíněné poznatky lze využít při prevenci pádů u pacientů s PN. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory pádů patří anamnéza retrospektivních pádů, strach z pádů, těžší postižení PN, vyšší denní dávky levodopy, těžší hybné postižení s převahou poruch stability stoje a chůze a zvýšená variabilita doby trvání dvojkroku v OFF medikačním stavu. Naše výsledky ukazují, že nejvýznamnějším prediktorem budoucích pádů u pacientů s PN je zvýšená variabilita doby trvání dvojkroku v kombinaci s kadencí v OFF medikačním stavu a pouze přístrojové chůzové parametry stanovené v OFF medikačním stavu jsou schopny predikovat budoucí pády u pacientů s PN. Variabilita doby trvání dvojkroku je podle našich výsledků ovlivnitelná levodopou, a proto ji považujeme za terapeuticky potenciálně ovlivnitelný prediktor pádů. Přístrojové vyšetření chůze a rovněž vyšetření pacienta v OFF medikačním stavu není běžně dostupné a možné v klinické praxi. Přesto jsou naše výsledky příslibem do budoucna, protože se stále více prosazují a doporučují nové technologie objektivního vyšetření chůze, konkrétně přenosné senzory umožňující celodenní monitorování denních aktivit pacienta.

3.2. Studie 2: Dírkovaná deska je prediktorem kognitivního spíše než motorického postižení u Parkinsonovy nemoci.

Publikace: Bezdicek O, Nikolai T, Hoskocová M, Štochl J, Brožová H, Dušek P, Zárubová K, Jech R, Růžička E. Grooved Pegboard Predicates More of Cognitive Than Motor Involvement in Parkinson's Disease. Assessment. 2014; 21(6): 723-30. (IF₂₀₁₃ = 3,108)

(vztahuje se k hypotéze 3)

Úvod

Dírkovaná deska („Grooved Pegboard Test“, GPT) je jedním z nejužívanějších testů motoriky horních končetin (HK) v testových bateriích a původně se používala na vyšetření motorické rychlosti a laterality HK. Na základě studií s funkčními zobrazovacími metodami (pozitronová emisní tomografie, PET) bylo zjištěno, že testování končetinové bradykineze pomocí GPT nejlépe koreluje s nigrostriálním dopaminergním deficitem a GPT byl navržen jako robustní biomarker nigrostriální denervace. Některé studie prokázaly také korelaci GPT s měřítky změny nastavení, zaměřenou pozorností, percepční rychlostí, s neverbálním usuzováním či paměťovými schopnostmi měřenými vizuálními reprodukcemi z Wechslerovy inteligenční škály pro dospělé (WMS-R). Otázkou tedy zůstává, zda lze vysoké skóre v GPT (znamenající motorické zpomalení u pacientů s PN) interpretovat pouze jako hodnocení motoriky nebo může mít také asociaci s kognitivním postižením. Globální kognitivní deficit a exekutivní dysfunkce jsou potenciálním rizikovým faktorem pádů u pacientů s PN, i když některé studie tento fakt nepotvrdily. Proto jsme se rozhodli ověřit vztah mezi motorickým postižením u PN (snížená rychlost HK a poruchy stoje a chůze s pády) a kognitivním výkonem. K měření motorické rychlosti HK jsme použili test GPT a testovali jsme jeho vztah k testům na kognitivní (MoCA) a frontální funkce (FAB). Dále jsme se chtěli ověřit, zda je test GPT schopen rozlišit mezi PD-F a PD-NF. Předpokládali jsme, že PD-F budou mít na rozdíl od PD-NF významně horší výkon v GPT.

Cílem této studie bylo prokázat, zda výkon v GPT souvisí s pády u pacientů s PN a ověřit vztah GPT k testům kognitivních a frontálních funkcí i kognitivní výkonnosti pacientů s PN a syndromem demence.

Pacienti a metody

Do studie jsme zařadili 45 pacientů s idiopatickou PN (33 mužů a 12 žen; věk = 67 let, rozpětí 49-81 let; délka trvání PN = 10 let, rozpětí 6-20 let; skóre dle škály H&Y = 2, rozpětí 2-3) diagnostikovanou podle standardních kritérií (UK PD Brain Bank Criteria) s délkou trvání PN 6 a více let. Podmínkou vstupu do studie byla schopnost samostatné chůze bez pomůcek a nepřítomnost denních pádů ani žádného dalšího onemocnění, které by mohlo mít vliv na stabilitu stoje a chůze. KS bylo zařazeno 20 (14 mužů a 6 žen; věk = 66 let, rozpětí 48-80 let). Všichni pacienti byli vyšetřeni v optimálním ON medikačním stavu po dávce levodopy odpovídající 150 % obvyklé ranní dávky a byli vyšetřeni pomocí UPDRS-III, testu MoCA na kognitivní funkce, škály na frontální projevy chování FAB, škály BDI-II a dotazníku STAI- X1 a X2. Následně vyplnili dotazník hodnotící strach z pádů FES-I a škálu hodnotící non-motorické symptomy NMS-30. Diagnóza syndromu demence u souboru s PN (PN-D) byla stanovena na základě standardních diagnostických kritérií pro PN-D, úroveň I. KS byli rovněž testováni v rámci jednoho vyšetření, které se skládalo z dotazníku FES-I a testů MoCA, FAB, BDI-II a STAI-X1 a X2. Všechny účastníky studie jsme vyšetřili testem GPT, to znamená měření výkonu pravé (GPT_R), levé (GPT_L) HK i obou HK současně (tj. $GPT_C = GPT_R + GPT_L$) na čas v sekundách.

Po základním vstupním vyšetření byli pacienti sledováni po dobu 6 měsíců pomocí deníků pádů a měsíčně byl telefonicky ověřen počet pádů. Poté byli pacienti rozděleni na pacienty s PN a pády (PD-F; n = 27), kteří za sledované období udávali jeden a více pádů a pacienty s PN bez pádů (PD-NF; n = 18), kteří ve stejném sledovacím intervalu neudávali ani jeden pád.

Výsledky

Při hodnocení demografických proměnných jsme nezaznamenali žádné významné rozdíly mezi pacienty s PN a KS, stejně jako při srovnání skupin PD-F a PD-NF. Při srovnání všech sledovaných skupin (to znamená KS, PD-F i PD-NF) byly prokázány významné rozdíly ve skóre GPT pro obě HK současně ($p < 0,001$) i odděleně pro pravou a levou HK ($p < 0,001$). Post hoc srovnání mezi skupinami ukázalo trend k rozlišení mezi PD-F a PD-NF ($p = 0,033$ pro GPT_R ; $p = 0,040$ pro GPT_L), kdy PD-F vykazovali obecně horší výkon, ale toto zjištění nedosáhlo hladiny významnosti po Holmově korekci. Při rozdělení pacientů s PN dle úrovně I na PN-D (s demencí) a PN-ND (bez demence) a přidání tohoto měřítka do ordinálního regresního modelu nerozlišilo GPT mezi PD-F, PD-NF a KS ($p = 0,318$ pro GPT_R , $p = 0,857$ pro GPT_L a $p = 0,820$ pro GPT_C). Celkové skóre GPT ($p = 0,045$), stejně jako GPT pro pravou ($p = 0,040$) i levou ($p = 0,035$) HK, má ovšem schopnost rozlišit skupiny PD-D a PD-ND, stejně jako PD-D a PD-ND včetně KS ($p < 0,001$). Analýza cest („path analysis“) prokázala, že GPT_C má statisticky významný vztah k testu kognitivních funkcí MoCA ($p < 0,001$), zejména k subškále Paměť, ale nesouvisí s výkonem ve FAB ($p = 0,29$). Tento výsledek, podobně jako role GPT v rozlišení demence u PN, podtrhuje významnou kognitivní komponentu v testu GPT, který se původně chápal jako motorická zkouška.

Závěry

PD-F nepodávají horší celkový kognitivní výkon než PD-NF a KS. Test dírkované desky (GPT) nedovede rozlišit PD-F a PD-NF. Pro významné výsledky, které se sice po přísné korekci na počet srovnání neukázaly významné, GPT považujeme za vhodný test vyšetření motorických a kognitivních funkcí u PN, který na funkční úrovni může významně přispět k diferenciaci PD-F a PD-NF, ale zejména k diferenciaci PN-D a PN-ND. GPT kromě motorické rychlosti HK predikuje kognitivní výkonnost, zejména paměťových funkcí v testu MoCA, a poukazuje tak na spojitost motorických a kognitivních aspektů onemocnění u pacientů s PN.

3.3. Studie 3: Poruchy stability stoje a chůze u pacientů s esenciálním tremorem souvisí s tremorem osového aparátu a věkem.

Publikace: Hoskovcová M, Ulmanová O, Šprdlík O, Sieger T, Nováková J, Jech R, Růžička E. Disorders of balance and gait in essential tremor are associated with midline tremor and age. Cerebellum. 2013; 12(1): 27-34. (IF₂₀₁₃ = 2,864)

(vztahuje se k hypotéze 4)

Úvod

Esenciální tremor (ET) je typicky považován za monosymptomatické onemocnění, ale v poslední době se objevují studie, které naznačují, že u tohoto onemocnění mohou být přítomny i další příznaky jako poruchy tandemové chůze a poruchy stability stoje. Poruchy chůze jsou více vyjádřeny u pacientů s tremorem intenzivního rázu, který často není rozeznatelný od tremoru cerebelárního. Ataktická tandemová chůze u ET rovněž není rozeznatelná od poruchy chůze u pacientů s mozečkovým onemocněním. Ve srovnání se KS mají pacienti s ET zvýšený počet výkroků při chůzi po rovné linii, nižší kadenci a rychlost chůze. Posturální stabilita je u pacientů s ET postižena méně než chůze. Některé studie udávají zhoršení stability především u pacientů s třesem hlavy a delší délkou trvání nemoci, existuje ovšem i studie, která při statické posturografii neprokázala v tandemovém stoji žádné rozdíly mezi pacienty s ET a KS. Tyto poznatky by mohly být v souladu s hypotézou neurodegenerace v patogenezi ET, protože neurodegenerativní změny byly u pacientů s ET prokázány především v mozečku.

Cílem práce je hodnocení typu a tíže poruchy stoje a chůze u pacientů s ET a posouzení souvislosti těchto poruch s tíží třesu pomocí klinických a kvantitativních testů.

Pacienti a metody

Do studie byl zařazen soubor 30 pacientů (22 mužů a 8 žen; věk = 56 let, rozpětí 19-81 let; délka trvání ET = 27, rozpětí 6-57 let; věk začátku výskytu

třesu 32 let, rozpětí 9-66 let) s klinickou diagnózou ET dle standardních kritérií. Bylo zařazeno také 25 KS (18 mužů a 7 žen; průměrný věk = 53 let, rozpětí 19-81 let) bez klinických známek třesu a s negativní rodinnou anamnézou výskytu třesu. Žádný z účastníků studie neměl další onemocnění ovlivňující stabilitu stoje a chůze. Pacienti s ET i KS vyplnili dotazník subjektivního vnímání stability při běžných denních činnostech („Activities-specific Balance Confidence Scale“, ABC škála), byli vyšetřeni pomocí klinické balanční škály („Fullerton Advanced Balance Scale“, FABS), škály třesu (Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale“, TRS) a škály hodnotící míru ataxie („International Cooperative Ataxia Rating Scale“, ICARS). Při objektivním vyšetření třesu byla hodnocena amplituda (cm/s^2) a frekvence (Hz) klidového (předloktí na područkách židle s volně spuštěnými akry), posturálního (předloktí na područkách židle s extendovanými rukama, předpažené HK a poloha křídel) a kinetického (v úloze prst-nos) třesu. Přístrojové vyšetření stability stoje (stoj o široké a úzké bazi s otevřenými a zavřenými očima, tandemový stoj a stoj na jedné noze) a chůze (měření rychlosti, kadence, délky a šířky kroku, délky chůzového cyklu, doby trvání stojné a švihové fáze a fáze dvojí opory) bylo provedeno na přístroji Footscan® system (RSscan International, Belgium). Tandemovou chůzí včetně videodokumentace jsme vyšetřovali při chůzi po bílé pásce nalepené na podlaze a měřili jsme rychlost chůze (průměr z 3 pokusů) a počet úroků mimo rovnou linii chůze (lepší z 2 pokusů).

Výsledky

U většiny pacientů s ET jsme zaznamenali lehký až středně těžký třes (skóre TRS = 27) a hlavně kinetickou dysfunkci končetin s malým podílem poruch chůze a stability (skóre ICARS = 8). U subjektů s ET byla ve srovnání s KS signifikantně vyšší amplituda klidového ($p = 0,008$), posturálního ($p < 0,0001$) i kinetického ($p < 0,001$) tremoru, zatímco frekvence se u obou sledovaných skupin nelišila. Pacienti s ET dosahovali při tandemové chůzi ve srovnání s KS signifikantně nižší rychlost ($p = 0,028$) a vyšší počet úroků stranou ($p = 0,039$) a v tandemovém stoju měli signifikantně větší 95% konfidenční elipsu ($p = 0,045$). Hodnocení stability pomocí ABC a

FAB škály neprokázalo žádné významné rozdíly mezi pacienty s ET a KS. Dále jsme prokázali pozitivní korelaci šířky kroku a subskóre TRS pro tremor osového aparátu ($p = 0,046$). Post hoc analýza odhalila, že šířka kroku rovněž koreluje s amplitudou třesu hodnocenou pomocí subskóre TRS ($p = 0,041$), a že se u ET (ve srovnání s KS) s věkem signifikantně snižuje rychlost normální ($p < 0,001$) a tandemové ($p = 0,0056$) chůze, zvyšuje se trvání fáze dvojí opory ($p = 0,0184$) a zkracuje se délka dvojkroku ($p = 0,0126$). U ET s věkem rovněž významně koreluje počet úroků stranou při tandemové chůzi ($p = 0,042$), což nebylo prokázáno u KS. Nebyla prokázána signifikantní korelace mezi dalšími chůzovými parametry a věkem.

Závěry

Pacienti s ET mají ve srovnání se KS významně nižší rychlost tandemové chůze, hraničně zvýšený počet úroků mimo linii chůze a významně větší nestabilitu v tandemovém postoji. Výsledky naší studie rozšířily předchozí výzkum o poznatek, že poruchy tandemové chůze a stoje nejlépe predikují subklinickou poruchu stability u pacientů s ET, kteří neudávají subjektivní pocit nestability ve stoji a chůzi. Poruchy chůze u ET rovněž souvisejí s tíží třesu osového aparátu. Asociace poruch stoje a chůze s tremorem osového aparátu a věkem pacientů s ET naznačuje roli funkčního nebo neurodegenerativního postižení mozečku nebo jeho descendentních drah. Poruchy chůze a stability by měly být u pacientů s ET sledovány a vyšetřovány, protože mohou narušovat funkční mobilitu při běžných denních činnostech, obzvláště u starších pacientů s delší délkou trvání nemoci.

4. Diskuse

4.1. Diskuse výsledků studie 1

Cílem naší studie bylo sledovat mechanismy pádů, nalézt rizikové faktory a prediktory pádů a ověřit schopnost predikovat budoucí pády hodnocením

jednotlivých kognitivních, balančních a chůzových parametrů a rovněž parametrů specifických pro PN s ohledem na vliv dopaminergní medikace u prospektivně sledovaných pacientů s PN. V souladu s předchozími studiemi (Bloem et al., 2001; Ashburn et al., 2008) jsme prokázali, že 60 % pacientů se středně pokročilou PN spadlo jednou nebo vícekrát za sledované období, a že pacienti s PN padají hlavně ve vnitřním prostředí. Podobně jako předchozí studie (Pickering et al., 2007; Latt et al., 2009; Matinulli et al., 2011; Schaafsma et al., 2003) jsme zjistili, že PD-F mají signifikantně vyšší počet retrospektivních pádů, těžší postižení PN, vyšší denní dávky dopaminergní medikace, větší obavu z pádů, těžší depresivní symptomatiku, těžší hybné postižení s převahou poruch stability stoje a chůze a větší variabilitu doby trvání dvojkroku v OFF stavu. Výsledky naší studie rozšířily tyto nálezy o poznání, že variabilita doby trvání dvojkroku, která je prokázaným prediktorem pádů u retrospektivně určených PD-F (Schaafsma et al., 2003), je zvýšená také u prospektivně stanovených PD-F.

Nejlepším prediktorem budoucích pádů v klinickém modelu mnohonásobné logistické regrese byla anamnéza retrospektivních pádů a depresivní symptomatika (BDI-II), zatímco nejlepším instrumentálním prediktorem pádů byla kombinace variability doby trvání dvojkroku a kadence v OFF stavu. Ačkoliv parametr kadence není samostatně schopen predikovat pády, společně s parametrem variability doby trvání dvojkroku má signifikantní predikční schopnost. Na druhou stranu jsme nepotvrdili predikční schopnost několika parametrů publikovaných jinými studiemi, konkrétně FOG, dyskinezi a globálních kognitivních a exekutivních funkcí. Je prokázáno, že u pacientů s PN a FOG je narušena schopnost regulace stabilního rytmu a fluktuace jednotlivých dvojkroků při chůzi, což může přispívat k pádům. Přesto, že v našem souboru pacientů s PN byla incidence FOG nízká, u PD-F byla variabilita chůze výrazně zvýšená. Incidence dyskinezi byla vyšší ve skupině PD-F, ale nepotvrdili jsme souvislost dyskinezi s budoucími pády, což je ve shodě se studiemi Paul et al. (2013) a Matinulli et al. (2011). Nesignifikantní souvislost mezi kognitivní (MoCA) i frontální (FAB) dysfunkcí a variabilitou doby trvání dvojkroku a rizikem pádů u pacientů s PN je rovněž v souladu s některými prospektivními studiemi (Matinulli et al., 2011; Plotnik et al., 2011).

Z pohledu vlivu medikačního stavu naše výsledky upřednostňují vyšetření v OFF stavu, protože prospektivně stanovení PD-F v tomto stavu vykazovali signifikantně vyšší UPDRS-III skóre, GBS subskóre a variabilitu doby trvání dvojkroku ve srovnání s PD-NF. Také podle matematického instrumentálního modelu jsme demonstrovali, že variabilita doby trvání dvojkroku a kadence v OFF stavu jsou vhodným prediktorem budoucích pádů. Tyto výsledky jsou v souladu se studií Foreman et al (2011), a navíc jsou posíleny faktem, že naše studie měla prospektivní design.

4.2. Diskuse výsledků studie 2

Cílem této práce bylo prokázat vztah mezi motorickým postižením a kognitivním výkonem u pacientů s PN. Podle našich předpokladů vykazovali prospektivně sledovaní PD-F na rozdíl od PD-NF horší výkon v GPT, ale po Holmově korekci nedosáhlo srovnání mezi oběma skupinami hladiny významnosti. I přesto může GPT z klinického pohledu významně přispět k diferenciaci PD-F a PD-NF. Nepodařilo se nám ovšem prokázat rozdíl mezi PD-F a PD-NF v testu kognitivních funkcí MoCA a v oblasti exekutivních funkcí (test FAB), přičemž tento rozpor si vysvětlujeme především malým počtem osob v obou skupinách pacientů s PN. Tento výsledek je rovněž v souladu s některými prospektivními i retrospektivními studiemi (Matinoli et al., 2011, Plotnik et al., 2011) které prokázaly, že globální kognitivní deficit a exekutivní dysfunkce nejsou rizikovými faktory pádů u PN.

Dále jsme prokázali, že test GPT je schopný rozlišovat mezi pacienty s PN-D diagnostikovaných dle úrovně I a PN-ND. Rovněž byl prokázán signifikantní rozdíl mezi PN-D a PN-ND i KS. GPT, který podle našich výsledků není hlavně testem motorických funkcí, je považován také za funkční měřítko citlivé na denervaci striata (Bohnen et al., 2007). Proto si tyto signifikantní souvislosti vysvětlujeme předpokladem, že pády u PN jsou výsledkem interakce mezi ztrátou cholinergních projekcí z bazálních částí předního mozku do kortexu a striatálních dopaminergních projekcí. Předpokládá se, že tato dvojí ztráta by mohla být podkladem pádů u PN (Sarter et al., 2014). Ztráta dopaminu je příčinou nedostatečné kontroly

stability stoje a chůze a kortikální cholinergní deafferentace poškozuje celou řadu pozornostních mechanismů včetně monitorace chůze, posturálního nastavení a komplexních pohybových vzorců. Ztráta cholinergních buněk doslova odhaluje vliv úbytku dopaminu na motorický výkon a vede ke ztrátě pozornostní kontroly pohybů (Sarter et al., 2014).

Výše zmíněná zjištění nás vedla k rozhodnutí ověřit vztah jednotlivých komponent GPT k testům kognitivních (MoCA) a exekutivních (FAB) funkcí. GPT má skutečně signifikantní schopnost predikce výkonu v testu MoCA, zejména v subškále Paměť, která je založena na oddáleném vybavení pěti slov. Z těchto argumentů vyplývá, že GPT pravděpodobně obsahuje významnou kognitivní komponentu, která dovede rozlišovat pacienty s PN a syndromem demence i pacienty s PN a výskytem pádů. Významná vazba GPT na kognitivní výkonnost v testu MoCA by mohla podporovat domněnku o poruše pozornosti při monitorování chůze (Sarter et al., 2014), přičemž tento deficit se neprojevuje pouze na kontrole chůzového mechanismu, ale také na kontrole motoriky HK v činnostech aktivovaných prostřednictvím GPT. Z našich výsledků tedy vyplývá, že test GPT nejen projevuje trend k rozlišení mezi pacienty s PN a výskytem pádů a pacientů bez pádů (přestože po Holmově korekci jsou výsledky nevýznamné), ale zdá se i velmi významným prediktorem statusu demence u PN, což potvrzuje jeho významnou roli v kognitivním výkonu u PN.

4.3. Diskuse výsledků studie 3

Cílem této studie bylo upřesnit typ a tíži poruch stability stoje a chůze u pacientů s ET a prokázat jejich asociaci především s třesem osového aparátu, což by mohlo souviset s dysfunkcí mediálních částí mozečku, podílejících se na řízení rovnováhy a chůze.

Pacienti s ET v našem souboru ve srovnání s KS vykazovali v souladu s dalšími publikovanými studiemi (Louis et al., 2010; Fasano et al., 2010; Rao et al., 2011) abnormality v tandemové chůzi (nižší rychlost chůze a zvýšený počet úkroků), přičemž vyšetření tandemové chůze je standardním testem hodnotícím míru ataxie u postižení mozečku. Rovněž jsme u pacientů s ET prokázali mírnou instabilitu v tandemovém stoji (větší 95%

konfidenční elipsu) a signifikantní korelace mezi věkem a kvantitativními parametry tandemové chůze ve srovnání s KS. Tyto výsledky potvrzují také Rao et al. (2011), kteří ukázali, že v pokročilém věku jsou poruchy stoje a chůze u pacientů s ET větší než u KS.

Manifestace jiných příznaků kromě tremoru u ET vede k předpokladu, že společným patofyziologickým podkladem by mohlo být neurodegenerativní postižení CNS se spoluúčastí mozečku. Skutečně některé práce potvrdily korelaci mezi abnormalitami v tandemové chůzi a tíží intenzivního tremoru rukou, dolních končetin, šije a hlasivek (Louis et al., 2010; Fasano et al., 2010). V souladu s těmito nálezy jsme potvrdili souvislost mezi tíží třesu osového aparátu a šířkou kroku při normální chůzi, přičemž rozšiřování baze kroku je strategií, kterou využívají pacienti s postižením mozečku k zajištění stability při chůzi. Z tohoto důvodu můžeme předpokládat, že abnormality stability stoje a chůze u ET mohou odpovídat lézím mediálních částí mozečku, které hrají primární roli v kontrole stability stoje a chůze (Morton & Bastian, 2007). V této souvislosti prokázali Quattrone et al. (2008) pomocí magnetické rezonance (voxel-based morphometry) atrofii vermis mozečku, obzvláště u pacientů s tremorem hlavy a Louis et al. (2011) odhalili větší postižení Purkyňových buněk vermis mozečku hlavně u pacientů s ET a kraniálním typem tremoru ve srovnání s KS. Nálezy těchto studií společně s prokázanou závislostí progresu poruchy stability stoje a chůze na věku a trvání ET podporují předpoklad, že v patogenezi ET bude hrát roli neurodegenerativní postižení, přinejmenším u pacientů s tremorem osového aparátu, kteří trpí poruchami stability stoje a chůze. Fasano et al. (2010) demonstrovali při talamické stimulaci supresi tremoru a zlepšení ataxie při chůzi, přičemž toto zlepšení nebylo závislé na snížení amplitudy tremoru, což by podporovalo spíše funkční poruchu mozečkových funkcí než progresivní neurodegeneraci. Výsledky naší studie nejsou se zmíněnými hypotézami v rozporu a podporují předpoklad, že k patogenezi ET mohou přispívat oba zmíněné mechanismy. Nálezy poruchy stability stoje a chůze naznačují jejich souvislost s pravděpodobnou dysfunkcí mediálních částí mozečku, podílejících se na řízení rovnováhy a chůze, spíše než souvislost s dysfunkcí částí laterálních, které jsou pravděpodobně podkladem třesu končetin.

5. Závěry

A. Studie zkoumající poruchy stability stoje a chůze u osob s Parkinsonovou nemocí došly k následujícím závěrům (srov. hypotéza 1-3):

Studie 1

- 1) Prospektivně sledovaní pacienti ve střední až pokročilé fázi PN udávají ve srovnání s KS vyšší počet pádů především ve vnitřním prostředí a padají hlavně při chůzi (v otočkách, při FOG a festinacích), předklonech, vstávání do stoje a úklonech do strany. Zmíněné poznatky lze využít při prevenci pádů u pacientů s PN.
- 2) Mezi nejvýznamnější rizikové faktory pádů u pacientů s PN patří anamnéza pádů v minulosti, strach z pádů, vyšší denní dávky levodopy, těžší hybné postižení PN s převahou poruch stability stoje a chůze a zvýšená variabilita doby trvání dvojkroku v OFF medikačním stavu.
- 3) Nejvýznamnějším prediktorem budoucích pádů je zvýšená variabilita doby trvání dvojkroku v kombinaci s vyšším počtem kroků za minutu (kadence) v OFF medikačním stavu.
- 4) Dopaminergní medikace ovlivňuje schopnost predikce budoucích pádů u pacientů s PN, přičemž tuto predikci umožňují pouze přístrojové chůzové parametry stanovené v OFF medikačním stavu. Přístrojové vyšetření chůze a rovněž vyšetření pacienta v OFF medikačním stavu není běžně dostupné a možné v klinické praxi. Přesto jsou naše výsledky příslibem do budoucna, protože se stále více prosazují a doporučují nové technologie objektivního vyšetření chůze, konkrétně přenosné senzory umožňující celodenní monitorování denních aktivit pacienta.
- 5) Variabilita doby trvání dvojkroku je podle našich výsledků ovlivnitelná levodopou, a proto ji považujeme za terapeuticky potenciálně ovlivnitelný prediktor pádů.

Studie 2

- 1) Pacienti s PN a výskytem pádů nepodávají horší celkový kognitivní výkon než pacienti s PN bez pádů.
- 2) Test dírkované desky (GPT) nedovede rozlišit pacienty s PN a výskytem pádů a pacienty bez pádů. Pro významné výsledky, které se po přísné korekci na počet srovnání neukázaly signifikantní, GPT považujeme za vhodný test vyšetření motorických a kognitivních funkcí u PN, který na funkční úrovni může významně přispět k diferenciaci pacientů s PN s výskytem pádů a pacientů bez pádů, ale zejména k diferenciaci pacientů s PN a syndromem demence a pacientů bez tohoto syndromu.
- 3) GPT kromě motorické rychlosti HK predikuje kognitivní výkonnost, zejména paměťových funkcí v testu MoCA, a poukazuje tak na spojitost motorických a kognitivních aspektů PN.

B. Studie zkoumající poruchy stability a chůze u osob s esenciálním tremorem došla k následujícím závěrům (srov. hypotéza 4):

Studie 3

- 1) Pacienti s ET mají ve srovnání se KS významně nižší rychlost tandemové chůze, hraničně zvýšený počet úroků mimo linii chůze a významně větší nestabilitu v tandemovém stoji. Naše výsledky rozšířily předchozí výzkum o poznatek, že poruchy tandemové chůze a stoje nejlépe predikují subklinickou poruchu stability u pacientů s ET, kteří neudávají subjektivní pocit nestability ve stoji a chůzi.
- 2) Šířka kroku při normální chůzi pozitivně koreluje s tíží třesu osového aparátu hodnoceného pomocí FTS škály. Poruchy chůze u pacientů s ET tak souvisí s tíží třesu osového aparátu.
- 3) Asociace poruch stoje a chůze s tremorem osového aparátu a věkem pacientů s ET naznačuje roli funkčního nebo neurodegenerativního postižení mozečku nebo jeho descendentních drah.
- 4) Poruchy stability stoje a chůze by měly být u pacientů s ET sledovány a vyšetřovány, protože mohou narušovat funkční mobilitu při běžných denních činnostech, obzvláště u starších pacientů s delší délkou trvání nemoci.

6. Literatura

1. Ashburn A, Stack E, Ballinger C, Fazakarley L, Fitton C. The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of Falls Diaries to facilitate reporting. *Disabil Rehabil.* 2008; 30(16): 1205-12.
2. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen MD, Zwiderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001; 248: 950-8.
3. Bohnen NI, Kuwabara H, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY. Grooved Pegboard Test as a biomarker of nigrostriatal denervation in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2007; 424(3): 185-9.
4. Bohnen NI, Muller ML, Koeppe RA, Studenski SA, Kilbourn MA, Frey KA, et al. History of falls in Parkinson's disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology.* 2009; 73(20): 1670-6.
5. Devos D, Defebvre L, Bordet R. Dopaminergic and non-dopaminergic pharmacological hypothesis for gait disorders in Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010; 24(4): 407-21.
6. Fasano A, Herzog J, Raethjen J, Rose FE, Muthuraman M, Volkmann J, et al. Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. *Brain.* 2010; 133(12): 3635-48.
7. Foreman KB, Addison O, Kim HS, Dibble LE. Testing balance and fall risk in persons with Parkinson disease, an argument for ecologically valid testing. *Parkinsonism Relat D.* 2011; 17(3): 166-71.
8. Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future fall in Parkinson disease. *Neurology.* 2010; 75(2): 116-24.
9. Latt MD, Lord SR, Morris JGL, Fung VSC. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(9): 1280-9.
10. Louis ED, Rios E, Rao AK. Tandem gait performance in essential tremor: clinical correlates and association with midline tremors. *Mov Disord.* 2010; 25(11): 1633-8.

11. Louis ED, Faust PL, Ma KJ, Yu M, Cortes E, Vonsattel JP. Torpedoes in the cerebellar vermis in essential tremor cases vs. controls. *Cerebellum*. 2011; 10(4): 812-9.
12. Matinolli M, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllyla VV, Korpelainen R. Recurrent falls and mortality in Parkinson's disease: a prospective two-year follow-up study. *Acta Neurol Scand*. 2011; 123(3): 193-200.
13. McNeely ME, Duncan RP, Earhart GM. Medication improves balance and complex gait performance in Parkinson disease. *Gait Posture*. 2012; 36(1): 144-8.
14. Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum*. 2007; 6(1): 79-86.
15. Paul SS, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Close JC, Fung VS. Three simple clinical tests to accurately predict falls in people with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013; 28(5): 655-62.
16. Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, Ashburn A, Mazibrada G, Wood B, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22(13): 1892-900.
17. Plotnik M, Giladi N, Dagan Y, Hausdorff JM. Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: Impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the "ON" medication state. *Exp Brain Res*. 2011; 210(3-4): 529-38.
18. Quattrone A, Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Hagberg GE, Lemieux L, et al. Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric and voxel-based morphometry MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29(9): 1692-7.
19. Rao AK, Gillman A, Louis ED. Quantitative gait analysis in essential tremor reveals impairments that are maintained into advanced age. *Gait Posture*. 2011; 34(1): 65-70.
20. Sarter M, Albin RL, Kucinski A, Lustig C. Where attention falls: Increased risk of falls from the converging impact of cortical cholinergic and midbrain dopamine loss on striatal function. *Exp Neurol*. 2014; 257: 120-9.
21. Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian

- features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci.* 2003; 212(1-2): 47-53.
22. Valkovic P, Brozova H, Botzel K, Ruzicka E, Benetin J. Push-and-release test predicts Parkinson fallers and nonfallers better than the pull test: comparison in OFF and ON medication states. *Mov Disord.* 2008; 23(10): 1453-7.
 23. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(14): 2496-503.

7. Seznam publikací

1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) Práce s IF (souhrnný IF = 9,206):

1. **Hoskovcová M**, Dušek P, Sieger T, Brožová H, Zárubová K, Bezdíček O, Šprdlík O, Jech R, Štochl J, Roth J, Růžička E. Predicting falls in Parkinson disease: What is the value of instrumented testing in OFF medication states? PLOS One. 2015; 10(10): e0139849. (IF₂₀₁₄ = **3,234**)
2. **Hoskovcová M**, Ulmanová O, Šprdlík O, Sieger T, Nováková J, Jech R, Růžička E. Disorders of balance and gait in essential tremor are associated with midline tremor and age. Cerebellum. 2013; 12(1): 27-34. (IF₂₀₁₃ = **2,864**)
3. Bezdíček O, Nikolai T, **Hoskovcová M**, Stochl J, Brožová H, Dusek P, Zárubová K, Jech R, Ruzicka E. Grooved Pegboard Predicates More of Cognitive Than Motor Involvement in Parkinson's Disease. Assessment. 2014; 21(6): 723-30. (IF₂₀₁₄ = **3,108**).

2. Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) Práce s IF (souhrnný IF = 3,145):

1. Šprdlík O, Hurák Z, **Hoskovcová M**, Ulmanová O, Růžička E. Tremor Analysis by Decomposition of Acceleration into Gravity and Inertial Acceleration Using Inertial Measurement Unit. Biomed Signal Process Control 2011; 6: 269-79. (IF₂₀₁₁ = **1,000**)
2. Uhríková Z, Šprdlík O, **Hoskovcová M**, Komárek A, Ulmanová O, Hlaváč V, Nugent ChD, Růžička E. Validation of a new tool for automatic assessment of tremor frequency from video recordings. Journal of Neuroscience Methods. 2011; 198(1):110-3. (IF₂₀₁₁ = **1,980**)

3. Keclíková L, **Hoskovcová** M, Gal O, Havrdová E, Novotná K. Movement Activities in Patients with Multiple Sclerosis. *Cesk Slov Neurol N.* 2014; 77(1): 23-8. (IF₂₀₁₄ = **0,165**).

b) Práce bez IF (Zemanová je příjmení před sňatkem v r. 2005):

1. Vacek J, **Zemanová** M. Temporomandibulární dysfunkce. *Rehabil Fyz Léč.* 2003; 10(3): 103-8.
2. **Zemanová** M, Vacek J, Bezvodová V. Whiplash injury. *Rehabil Fyz Léč.* 2003; 10(4): 139-42.
3. Vlková J, **Zemanová** M. Behaviorální terapie inkontinence moči. *Lékařské listy – příloha Zdravotnických novin.* 2004; 53(28): 14-5.
4. **Hoskovcová** M, Honsová K, Keclíková L. Rehabilitace u roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi.* 2008; 9(4): 232-5.
5. **Hoskovcová** M. Léčebná rehabilitace u Parkinsonovy nemoci. *Parkinson 2010;* 32: 2-4.
6. **Hoskovcová** M. Neurorehabilitace-nejen nové pojmosloví. *Zdravotnické noviny* 2011; 60(7): 28-9.
7. Křivánek M, **Hoskovcová** M, Jech R. Botulotoxin při léčbě svalové hyperaktivity u spastické parézy patří i do rukou rehabilitačních lékařů. *Rehabil Fyz Léč.* 2014; 21(4): 224-6.
8. **Hoskovcová** M. Komplexní problematika spastické parézy po získaném poškození mozku. Úvod k příspěvku kolektivu autorů. *Rehabil. Fyz. Léč.* 2015; 22(3): 99-100.
9. Gál O, **Hoskovcová** M, Jech R. Neuroplasticita, restituce motorických funkcí a možnosti rehabilitace spastické parézy. *Rehabil. Fyz. Léč.* 2015; 22(3): 101-27.