

**Univerzita Karlova v Praze**

**2. lékařská fakulta**

Studijní program: Neurovědy



**MUDr. Jaroslava Paulasová Schwabová**

Využití baropodometrie k objektivizaci neurologického nálezu  
u pacientů s hereditární ataxií

Application of baropodometry in neurological status objectification in patients  
with hereditary ataxia

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.

Konzultant: MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.

Praha, 2014

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 13. 9. 2014

Jaroslava Paulasová Schwabová

Identifikační záznam:

SCHWABOVÁ, Jaroslava. *Využití baropodometrie k objektivizaci neurologického nálezu u pacientů s hereditární ataxií. [Application of the baropodometry for the objectification of hereditary ataxia patients neurological statement]*. Praha, 2014. Počet stran 119, počet příloh 2. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Klinika dětské neurologie. Vedoucí závěrečné práce prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc. a MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Dovolte mi poděkovat především svým školitelům prof. MUDr. Vladimíru Komárkovi, CSc. a MUDr. Aleně Zumrové, Ph.D. za erudované vedení při zpracování zadaného tématu a za jejich cenné připomínky. Mé poděkování patří také pracovníkům pohybové laboratoře Fakulty tělesné výchovy a sportu UK v Praze, jmenovitě doc. Ing. Františkovi Zahálkovi, Ph.D. a PaedDr. Tomáši Malému, Ph.D., za jejich pomoc při získávání a zpracování dat stejně jako kolektivu Neurologické kliniky 2. LF UK a FNM za vytvoření podmínek pro dokončení této práce. Zdaleka ne v poslední řadě děkuji mé rodině za její nekonečnou laskavost a trpělivost.

# OBSAH

OBSAH .....	5
SEZNAM ZKRATEK POUŽITÝCH V TEXTU .....	6
ANOTACE .....	8
ANNOTATION .....	9
ÚVOD .....	10
1 TEORETICÉ POKLADY PRÁCE .....	13
1.1 Hereditární ataxie .....	13
1.1.1 Autosomálně dominantně dědičná ataxie .....	14
1.1.2 Autosomálně recesivní ataxie .....	17
1.1.3 X-vázané hereditární ataxie .....	17
1.1.4 Doporučené vyšetřovací postupy pro hereditární ataxie .....	18
1.2 Spinocerebelární ataxie typu 2 .....	19
1.3 Friedreichova ataxie .....	21
1.4 Neurofyziologie posturální stability .....	24
1.4.1 Posturální stabilita .....	25
1.4.2 Posturální strategie .....	28
1.4.3 Centrální nervová kontrola postury .....	29
1.5 Objektivizace klinického stavu u pacientů s hereditární ataxií .....	31
1.5.1 Klinické škály .....	31
1.5.2 Funkční vyšetření u pacientů s hereditární ataxií .....	32
1.5.3 Elektrofyziologická vyšetření .....	33
1.5.4. Posturografie .....	34
1.5.5 Posturografie a mozečkové léze .....	36
2. HYPOTÉZA .....	38
3 VĚDECKÁ OTÁZKA A CÍLE PRÁCE .....	40
4 METODIKA .....	42
4.1 Vyšetření pomocí klinických neurologických škál .....	43
4.2 Posturografické vyšetření na baropodometrické multisenzorické plošině .....	46
4.3 Statistická analýza .....	46
5 VÝSLEDKY .....	50
6 DISKUZE .....	79
7 ZÁVĚRY A ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ PRÁCE; VYUŽITÍ A PŘÍNOS VÝSLEDKŮ .....	89
SOUHRN .....	91
SUMMARY .....	95
LITERATURA .....	99
PŘÍLOHY .....	112

## SEZNAM ZKRATEK POUŽITÝCH V TEXTU

**ABC** – z anglického Activities-specific Balance Confidence Scale; škála pro pacienty s poruchou rovnováhy

**AD** – autozomálně dominantní

**ADCA** – autozomálně dominantní cerebelární ataxie; podskupina hereditárních ataxií

**ANOVA** – z anglického analysis of variance; analýza rozptylu

**ARSAC** – autosomálně recesivní spastická ataxie Charlevoix-Saquenay

**CAG** – cytosin-adenin guanin; triplet kódující glutamin

**CE** – z anglického confident ellipse; konfidenční elipsa je určena plochou, ve které se s danou pravděpodobností bude nacházet skutečná poloha určovaného bodu středu tlakového působení (COP), posturografický parametr

**COG** – z anglického centre of gravity; průmět těžiště na podložku

**COM** – z anglického centre of mass; těžiště

**COP** – z anglického centre of pressure; střed tlakového zatížení, také místo působení reaktivní síly podložky, základní údaj, který poskytuje posturografie a se kterým dál pracuje

**delta X** – výchylka latero-laterální, posturografický parametr

**delta Y** – výchylka antero-posteriorní, posturografický parametr

**Df** – z anglického degrees of freedom; stupně volnosti

**DNA** – z anglického deoxyribonucleic acid; kyselina deoxyribonukleová

**DRPLA** – dentato-rubro-pallido-luyziánská atrofie

**EA** – epizodická ataxie

**Eta** – koeficient věcné významnosti

**FARS** – z anglického Friedreich's Ataxia Rating Scale; specifická klinická škála pro pacienty s Friedreichovou ataxií

**FRDA** – Friedreichova ataxie, v literatuře se také používá zkratka FA

**FARR** – z anglického Friedreich's ataxia with retained reflexes; Friedreichova ataxie s výbavnými reflexy

**GRF** – z anglického ground reaction force; reaktivní síla podložky

**ICARS** – z anglického International Cooperative Ataxia Rating Scale; klinická škála pro pacienty s ataxií

**IOSCA** – z anglického Infantile-onset spinocerebellar ataxia; spinocerebelární ataxia začínající v dětském věku

**LOFA** – z anglického Late-onset FRDA; Friedreichova ataxie začínající v pozdním věku

**M** – z anglického mean; průměr

**MRI** – z anglického magnetic resonance imaging; vyšetření pomocí magnetické rezonance

**Offset Elipse** – obsah plochy četnosti výskytu všech hodnot parametru TTW vypočítaný s pravděpodobností výskytu 95 % všech naměřených hodnot. Výchozí bod se obvykle nenachází přesně mezi pravou a levou nohou, proto je od ideální hodnoty posunutý (offset)

**OPCA** – olivopontocerebelární atrofie

**POMA** – z anglického Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment; na provedení orientovaný hodnocení pohyblivosti

**PCR** – z anglického polymerase chain reaction; polymerázová řetězová reakce

**Repeat** – z anglického repeate, opakování; část DNA, která se skládá z opakujících se sekvencí nukleotidů

**RMS** – z anglického routine mean square; kvadratický průměr

**SARA** – z anglického Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; klinická škála pro pacienty s ataxií

**SCA** – spinocerebelární ataxie

**SD** – z anglického standard deviation; směrodatná odchylka

**SE** – z anglického standard error; střední chyba průměru

**SEP** – somatosenzorické evokované potenciály

**SPAX1** – spastická ataxie typu 1

**SPSS** – software pro statistickou analýzu

**TTW** – z anglického total travel way; celková dráha COP; posturografický parametr

**VADL** – z anglického Vestibular disorders Activities of Daily Living scale; klinická škála pro pacienty s poruchou rovnovážného ústrojí

**VLOFA** – z anglického Very late-onset Friedreich's ataxia; velmi pozdně začínající Friedreichova ataxie

## ANOTACE

Předkládaná dizertační práce se zabývá objektivizací neurologického nálezu u pacientů s hereditární ataxií pomocí posturografického vyšetření na baropodometrické, multisenzorické plošině. Výsledky prokázaly, že posturografické vyšetření na tomto typu plošiny je vhodným nástrojem k objektivizaci neurologického nálezu u pacientů s hereditární ataxií a také má své místo při zavádění nových klinických škál do praxe.

**Klíčová slova:** hereditární ataxie; Friedreichova ataxie; Spinocerebelární ataxie typu 2; klinické neurologické škály; posturografie; stabilometrie; multisenzorická baropodometrická plošina.



## **ANNOTATION**

The aim of this thesis is to determine if posturographic examination on the baropodometric multisensoric platform is appropriate for objectification of hereditary ataxia patients. The results showed that posturographic examination on this type of platform is an appropriate tool for neurological status objectification in hereditary ataxia patients and may point to the benefits and limitations of the introduction of rating scales in clinical practice.

**Key words:** hereditary ataxia; Friedreich ataxia; Spinocerebellar ataxia type 2; clinical neurological rating scale; posturography; stabilometry; multisensoric baropodometric platform.

## ÚVOD

Výraz „ataxie“ pochází z řečtiny, kde „αταξία“ znamená nepravidelnost, neuspořádanost. Ataxie vzniká v důsledku poruchy mozečku či jeho centripetálních a/nebo centrifugálních drah. V České republice patří dle dat Centra hereditárních ataxií FN Motol mezi nejčastější onemocnění tohoto okruhu ataxie Friedreichova (FRDA) a autozomálně dominantní spinocerebelární ataxie typu 2 (SCA2).

I když teoreticky by se měly v klinickém obrazu tyto dvě nosologické jednotky odlišovat, z klinické praxe je známo, že diferenciální diagnostika může být někdy složitá – zejména u pacientů s adultní formou FRDA nebo u pacientů s SCA2 s těžkou polyneuropatií. Klinický obraz je u obou jednotek obvykle smíšený - má v různé míře složku jak cerebelární, tak senzitivní, což ztěžuje diferenciálně diagnostický postup.

Hereditární ataxie nejsou doposud kauzálně léčitelné, pokusy s genovou terapií prozatím přesvědčivé výsledky nepřinesly, i když pokrok v této oblasti v posledních letech je nepopíratelný [Cushman-Nick et al. 2013; do Carmo Costa and Paulson 2013; Evans-Galea et al. 2014; Sandi et al. 2014; Sarsero et al. 2014]. Studie týkající se převážně symptomatické terapie probíhají u SCA i FRDA [Cabantchik et al. 2013; Egger et al. 2013; Chort et al. 2013; Pandolfo and Hausmann 2013; Parkinson et al. 2013; Rosini et al. 2013; Schulz and Pandolfo 2013]. Protože se jedná o onemocnění neurodegenerativní, s relativně pomalou progresí, je velice obtížné najít vhodný nástroj k objektivizaci aktuálního stavu pacienta [Corben et al. 2010] – dostatečně citlivý i k malým změnám a zároveň minimalizující subjektivitu vyšetřujícího.

Příčiny cerebelární ataxie jsou buď dědičné, nebo získané. Získané příčiny lze většinou vyloučit běžně používanými vyšetřovacími metodami (MRI, vyšetření likvoru,

vyšetření protilátek proti neurotrofním virům atd.), avšak oblast dědičných poruch je stále rozsáhlá a nepřehledná. Přitom pokroky v molekulárně-genetické diagnostice jsou pro pacienta a jeho rodinu stále větší šancí najít určitý typ kauzální mutace a tím možností nejen prenatalní diagnostiky, ale i určité predikce vývoje pacientova onemocnění.

Doposud se u obou onemocnění, tedy u SCA2 a ataxie Friedreichovy, využívají pro účely studií klinické testovací škály. Škály jsou jednak obecné pro pacienty s jakýmkoliv typem ataxií – International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) [Trouillas et al. 1997], tak specifické jenom pro konkrétní typ onemocnění - Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS) [Subramony et al. 2005] pro pacienty s FRDA, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) [Schmitz-Hubsch et al. 2006] zpočátku jenom pro pacienty s autozomálně dominantní spincerebelární ataxií (SCA), později i pro pacienty s FRDA. Jednotlivé škály mají své výhody i nevýhody, ale u všech lze předpokládat vliv subjektivity a také poměrně malou citlivost vůči změnám/progresi onemocnění. Podrobněji o této tématice viz kapitola 2.5.1.

Novější práce, týkající se objektivizace neurologického nálezu u hereditárních ataxií, používají tzv. kombinované testy, kdy se ke klinické škále připojuje jednoduché, dobře měřitelné funkční vyšetření vypovídající o neurologickém deficitu pacienta – např. vyšetření chůze na vzdálenost 25 stop (7,62 m), nebo Nine Peg Hole Test, kdy se měří rychlost uložení 9 kolíčků do otvorů v desce [du Montcel et al. 2008; Friedman et al. 2010; Lynch et al. 2006]. U těchto testů se měří čas, tzn., že výsledkem je údaj, který je dobře zpracovatelný a objektivní.

K objektivizaci neurologického lze využít i elektrofyziologických metod. U pacientů s Friedreichovou ataxií bylo jako biomarker pro sledování progresu doporučeno vyšetření latence očních pohybů [Fahey et al. 2008; Fielding et al. 2010; Hocking et al. 2010], větší

rozšíření však toto vyšetření zatím nemá. Vzhledem k tomu, že u obou onemocnění dochází k poruše posturální stability [Diener et al. 1984], lze k její objektivizaci využít posturografii. Ta na základě snímání středu tlakového zatížení COP (Centre of Pressure) hodnotí/eviduje míru posturální stability.

Diener a kol. a Mauritz a kol. potvrdili u pacientů s ataxií větší výchylky COP ve stoji přímém [Diener and Dichgans 1992; Mauritz et al. 1979]. Kromě toho na základě posturografického vyšetření odlišili pacienty s FRDA od pacientů s ADCA [Diener et al. 1984]. Poté Gatev a kol. [Gatev et al. 1996] potvrdil korelaci mezi posturografickými parametry a výsledky hodnotícími poruchy rovnováhy a chůze pomocí klinické škály ICARS.

Klasické posturografické vyšetření u výše uvedených prací probíhalo na tenzometrických deskách např. typu Kistler. Principem těchto přístrojů je snímání COP pomocí piezoelektrických senzorů, které jsou umístěny v každém rohu desky, ve všech třech osách. Jejich výhodou je vysoká validita vyšetření, nevýhodou cena a obvykle vázanost na vyšetřovací místo, což může být v klinické praxi problémem.

V několika pracích se jako nástroj pro posturografické vyšetření objevily i plošiny baropodometrické multisenzorické [Cultrera et al. 2010; Ienaga et al. 2006]. Ty našly zpočátku uplatnění zejména v ortopedii, protože objektivizují rozložení tlaků na ploše s cílem identifikovat poruchy pohybového systému, případně mohou pomáhat v jejich korekci. Na základě sečtení jednotlivých tlaků jsou schopny, stejně jako u klasické posturografie, vypočítat COP a také s ním související další parametry. Hlavní výhodou této metody je lepší klinická dostupnost a také možnost hodnotit tlakové rozložení na ploše. Jako nevýhodu lze očekávat menší přesnost měření. Prokázáním validity tohoto vyšetření u pacientů s hereditární ataxií se prozatím nikdo nezabýval.

# 1 TEORETICÉ POKLADY PRÁCE

Tato kapitola se v jednotlivých podkapitolách věnuje teoretickým podkladům předkládané práce. Zahrnuje aktuální poznatky týkající se hereditárních ataxií, zejména spinocerebelární ataxie typu 2 a ataxie Friedreichovy. Dále pojednává o současných možnostech objektivizace neurologického nálezu těchto pacientů včetně posturografie.

## 1.1 Hereditární ataxie

Hereditární ataxie jsou skupinou dědičných neurodegenerativních onemocnění většinou s pozvolným průběhem postihující mozeček a eventuálně v různé míře další části nervového systému či jiné orgánové soustavy [Ruano et al. 2014]. Klinický obraz pacientů plyne nejčastěji z poškození mozečku a jeho centripetálních a centrifugálních drah, dále z patologie na úrovni míchy či periferních nervů [Jayadev and Bird 2013]. Stanovení diagnózy spočívá ve vyloučení jiných příčin ataxie (etylizmus, vitamínová deficience, roztroušená skleróza, cévní postižení, primární tumor nebo metastáza, paraneoplastické postižení u karcinomů ovárií, prsu a plic atd.) vzhledem k jejich možnému terapeutickému ovlivnění [Shakkottai and Fogel 2013].

Hereditární ataxie lze rozdělit dle typu dědičnosti na autosomálně dominantní, autosomálně recesivní a X vázané [Jayadev and Bird 2013]. Samostatnou skupinu tvoří ataxie mitochondriální s matroklinním typem dědičnosti nemendelovského charakteru.

### 1.1.1 Autosomálně dominantně dědičná ataxie

Nejkomplexnějším historickým klinicko-patologickým tříděním dominantně dědičných ataxií je klasifikace Hardingové z roku 1983 [Harding 1983]. Hardingová používala výraz autozomálně dominantní cerebelární ataxie (ADCA), které řadila podle přidružených symptomů do tří skupin označených římskou číslovkou - ADCA I-III a „ostatní“. O 11 let později, v roce 1993, začíná éra molekulárně-geneticky determinovaných autozomálně dominantně dědičných spinocerebelárních ataxií, označovaných jako SCA, v současné době již SCA 1-37, které postupně „vyplňují“ původních pět klinicko-patologicky definovaných skupin Hardingové.

ADCA I je skupina hereditárních ataxií, které mají ve svém klinickém obrazu kromě ataxie příznaky pyramidové, extrapyramidové nebo také oftalmoplegii. Patří sem SCA1-4. Skupina ADCA II je podobná, ale do klinického obrazu patří také retinální degenerace – tady je zatím řazena pouze SCA7. Skupina ADCA III se vyznačuje čistě mozečkovou symptomatikou, což je typické například pro SCA6.

V současné době, kdy stanovení diagnózy stojí zejména na analýze DNA, se z praktického hlediska spíše používá dělení na tzv. polyglutamínové ADCA, které jsou dle frekvence výskytu nejčastější, a non-polyglutamínové, které jsou vzácné [Durr 2010; Jayadev and Bird 2013]. Mezi polyglutamínové patří SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA12, SCA17 a DRPLA. Molekulárně geneticky se jedná o nemoci s CAG (část DNA, kódující glutamín) trinukletidovými expanzemi v místě genu, který je vázán s daným onemocněním. Patofyziologie je obdobná jako u jiných polyglutamínových onemocnění – např. Huntingtonovy choroby [La Spada et al. 2011], nebo spinální bulbární muskulární atrofie [La Spada et al. 1991]. Molekulárně genetické vyšetření testuje délku CAG repeatů (repeat, z angl. repaete = opakování, je část DNA, která se skládá z opakujících se sekvencí

nukleotidů). Kromě toho jsou do skupiny autozomálně dominantních ataxií řazeny další desítky autozomálně dominantně dědičných chorob včetně ataxií epizodických, u kterých nemusí být ataxie nutně dominujícím příznakem.

Prevalence autozomálně dominantních cerebelárních ataxií je v Holandsku odhadována na 3/100 000 obyvatel [van de Warrenburg et al. 2002]. Celosvětově je nejčastější SCA3, o druhé a třetí místo se dělí SCA2 a SCA6, poté následuje SCA1 [Brusco et al. 2004; Dryer et al. 2003; Jiang et al. 2005; Maruyama et al. 2002; Moseley et al. 1998; Saleem et al. 2000; Shimizu et al. 2004; Schols et al. 1997; Schols et al. 2004; Silveira et al. 2002; Storey et al. 2000; Tang et al. 2000; van de Warrenburg et al. 2002; Zorzea et al. 2004]. V České republice, podobně jako v severní Itálii, je nejčastější SCA2 [Zorzea et al. 2004]. SCA3 je častější v Japonsku a Portugalsku, SCA2 v Koreji [Kim et al. 2001; Leggo et al. 1997; Schols et al. 1997; Silveira et al. 2002; Watanabe et al. 1998]. Prevalence dědičných forem ataxií se začátkem v dětství je 0,1-10/100 000 [Musselman et al. 2014].

Pro klinický obraz u SCA pacientů je typická progresivní ataxie chůze (často i dysmetrie horních končetin) a dysartrie spolu s cerebelární atrofií verifikovanou během života pacienta na MRI [Jayadev and Bird 2013].

Začátek onemocnění a výsledky klinického vyšetření se u jednotlivých typů SCA překrývají, což má za následek obtížnost v diferenciální diagnostice [Jayadev and Bird 2013]. Obvykle je nelze mezi sebou odlišit ani pomocí klinického vyšetření, ani pomocí zobrazovacích metod [Durr 2010; Yamada et al. 2008]. Obecně lze v rámci diferenciální diagnostiky SCA například říci, že SCA1 progreduje rychleji a SCA6 má pozdnější začátek [Ashizawa et al. 2013], avšak k časné diagnostice tyto poznatky příliš nepřispívají. Neuropatologické znaky detailně popsal Seidel a kol. [Seidel et al. 2012] a Rüb a kol. [Rub et al. 2012].

Interpretace výsledků DNA testů polyglutaminových SCA může být také někdy obtížná pro fenomén penetrance a anticipace [Durr 2010; Jayadev and Bird 2013]. Při posuzování délky CAG repeatů je potřebné si uvědomit, že u některých onemocnění existuje překrytí mezi horní hranicí normální délky a dolní hranicí již abnormální délky CAG repeatů. Taková alela je vnímána buď jako normální, ale mutabilní, nebo alela se sníženou penetrancí. Mutabilní alela s normální délkou (v minulosti nazývána intermediální alela) nezpůsobuje onemocnění, ale může během transmise narůst do alely se sníženou nebo plnou penetrancí. V důsledku toho jsou děti probanda s mutabilní alelou ve zvýšeném riziku pro rozvoj onemocnění. Alela se sníženou penetrancí může, ale nemusí způsobovat nemoc, pravděpodobnost vzniku onemocnění u těchto jedinců však není známa. V některých případech SCA2, SCA7, SCA8 a SCA10 je onemocnění způsobeno extrémně dlouhými CAG expanzemi, které mohou být detekovány jen pomocí Southern blot analýzy. U těchto nemocí, pokud probíhá detekce pomocí PCR (polymerase chain reaction) analýzy, musí být při interpretaci výsledků bráno v potaz klinické vyšetření, rodinná anamnéza a začátek onemocnění.

Během transmise genu do další generace může docházet k nárůstu počtu CAG repeatů. Klinickým důsledkem je dřívější začátek a závažnější průběh onemocnění v dalších generacích v jedné rodině, tzv. efekt anticipace [Durr 2010; Jayadev and Bird 2013]. U SCA7 může být anticipace tak extrémní, že děti s časným začátkem a závažným průběhem onemocnění umírají dlouho předtím, než se u postižených rodičů nebo prarodičů symptomy vůbec objeví [La Spada 1997].

Fenomén anticipace je velice důležitý u asymptomatických členů rodiny a pro prenatální testování. I když existují obecné korelace mezi dřívějším začátkem onemocnění, tíží onemocnění a vyšším počtem CAG repeatů, klinické projevy jako je věk začátku



onemocnění, tíže onemocnění, specifické symptomy a míra progresu jsou variabilní a nelze je na základě rodinné anamnézy nebo molekulárně genetického vyšetření predikovat. Kromě toho se počet repeatů během transmise nemusí změnit vůbec, nebo se může naopak snížit.

### **1.1.2 Autosomálně recesivní ataxie**

Mezi autosomálně recesivní hereditární ataxie, u kterých je ataxie dominantním klinickým příznakem, jsou nejčastěji řazeny Friedreichova ataxie, ataxia teleangiectázia, ataxie s deficitem vitamínu E, ataxie s okulomotorickou apraxií typu 1 a 2, v dětském věku začínající spinocerebelární ataxie (IOSCA, infantile-onset spinocerebellar ataxia), syndrom Marinescúv-Sjögrenův, autosomálně recesivní spastická ataxie Charlevoix-Saquenay (ARSAC), Refsumova nemoc, deficit koenzymu Q10, cerebrotendinózní xantomatóza. Nejčastější je bezesporu ataxie Friedreichova s udávanou prevalencí 1/50 000 [Ribai et al. 2007].

### **1.1.3 X-vázané hereditární ataxie**

Do této skupiny patří X vázaná sideroblastická anémie, pro kterou je typická včasně se objevující ataxie, dysmetrie a dysdiadochokinéza. Ataxie je dále neprogresivní, objevují se známky postižení horního motoneuronu a lehčí poruchy učení. Anémie je mírná bez klinických symptomů. Přenašečky jsou zcela asymptomatické. Kauzální mutace je v genu *ABC7*, který kóduje protein zapojený do mitochondriální homeostázy železa, což naznačuje podobnost s ataxií Friedreichovou [Allikmets et al. 1999; Bekri et al. 2000; Maguire et al. 2001].

V dospělosti se manifestující ataxie u nosičů premutace fragilního X chromozomu může být klinickým projevem FXTAS (tremor/ataxie syndrom asociovaný s fragilním X

chromozomem, the fragile X-associated tremor/ataxia syndrom) [Berry-Kravis et al. 2007; Leehey 2009].

#### **1.1.4 Doporučené vyšetřovací postupy pro hereditární ataxie**

Postup při stanovení diagnózy u hereditárních ataxií spočívá v osobní anamnéze, klinickém vyšetření, neurologickém vyšetření, zobrazení CNS, detailním rozboru rodinné anamnézy a poté indikaci k molekulárně genetickému testování.

Při zacílení genetického vyšetření je nejdůležitější dle rodinné anamnézy rozlišit jestli se jedná o onemocnění autosomálně dominantní, nebo recesivní. V případě, že se jedná o pacienta s negativní rodinnou anamnézou a je vyloučena získaná příčina ataxie, je podle Abeleho a kol. šance 13%, že tento pacient bude mít SCA1-3, SCA6, SCA8, SCA17, nebo ataxii Friedreichovu [Abele et al. 2002]. Dále je třeba zvažovat de novo mutace u různých autosomálně dominantních ataxií, sníženou penetranci nebo autosomálně recesivní či X vázaný typ onemocnění s prvním projevem v rodině. V případě, že se dle rodinné anamnézy jedná o autozomálně dominantní přenos, je potřebné si uvědomit, že až 50-60% dominantních ataxií lze diagnostikovat pomocí vyšetřovacího panelu, který obsahuje SCA1-3, SCA6-8, SCA10, SCA12, SCA17 a DRPLA. Vzhledem k tomu, že klinický nález se u jednotlivých typů autozomálně dominantních hereditárních ataxií výrazně překrývá, většina genetických laboratoří specializovaných na hereditární ataxie využívá k jejich potvrzení nebo vyloučení celou baterii testů, která obsahuje SCA1-3, SCA6-7, SCA10, SCA12, SCA14 a SCA17, eventuálně někdy nejdřív vyloučí SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 a SCA7. Cena tohoto vyšetření je přibližně stejná jako cena MRI mozku, ale jeho specifita je mnohem vyšší. Při interpretaci genetického nálezu je důležitá komplexnost, protože přesný počet CAG repeatů nebyl u mnoha onemocnění přesně stanoven.

Testování méně častých hereditárních ataxií lze zacílit dle dalších faktorů/symptomů: retinopatie (SCA7) [Furrer et al. 2011]; etnická příslušnost (SCA10 v mexické populaci) [Fujigasaki et al. 2002; Matsuura et al. 2002]; záchvaty (SCA10) [Matsuura and Ashizawa 2002]; výskyt kognitivního deficitu nebo chorey (SCA17) [Zhang and Gu 2014]; nebo nekomplikovaná ataxie s prolongovaným průběhem (SCA6, SCA8, and SCA14) [Jayadev and Bird 2013]. V současné době je také dostupné vyšetřování pro non-polyglutaminové SCA a u SCA5, SCA13, SCA14, SCA27 a 16q22-vázané SCA.

Rodinná anamnéza, dle které jsou postižení jenom sourozenci, nebo je známo, že rodiče uzavřeli pokrevní manželství, napovídá o možnosti recesivní dědičnosti onemocnění. Vzhledem k frekvenci nebo možnosti terapie by měly být vyloučeny především ataxie Friedreichova, ataxia teleangiectázia, ataxie s deficiencí vitamínu E a metabolická onemocnění včetně Refsumovy nemoci a chronické, nebo v dospělém věku začínající GM1 a GM2 gangliosidózy, adultní forma Krabbeho choroby či metachromatické leukodystrofie.

## **1.2 Spinocerebelární ataxie typu 2**

Spinocerebelární ataxie typu 2 (SCA2) je charakterizována progresivní cerebelární ataxií, nystagmem, zpomalenými očními sakádami a u některých pacientů oftalmoparézou nebo parkinsonismem [Durr 2010; Jayadev and Bird 2013]. Zhruba u třetiny pacientů lze pozorovat i známky dystonie nebo chorey a demenci. Prvním příznakem bývá porucha chůze [Auburger et al. 1990]. Zpočátku bývají přítomny i příznaky poškození pyramidové dráhy včetně hyperreflexie, později dochází k jejich snížení až vyhasnutí v důsledku polyneuropatie, která je pro toto onemocnění také typická [Jayadev and Bird 2013]. Onemocnění se nejčastěji

manifestuje ve 4. dekádě a doba přežití je udávána kolem 15 let [Durr 2010]. Prenatální diagnostika je možná.

Dle starších studií se prevalence SCA2 pohybuje mezi 13-18% ze všech ADCA [Geschwind et al. 1997; Lorenzetti et al. 1997]. V současnosti je udávána 1-2/100 000 obyvatel, avšak výrazně se liší v důsledku geografických i etnických faktorů. V České republice se jedná o nejčastější typ SCA.

Diagnózu nelze stanovit na základě anamnézy a neurologického nálezu, nezbytné je molekulárně genetické vyšetření, které prokáže CAG trinukleotidovou expanzi v ATXN2 genu. Postižení jedinci mají více než 33 CAG repetit a více. Toto testování zachytí téměř 100% případů. Existuje sice nepřímá úměra mezi počtem repeatů a začátkem onemocnění, avšak na základě délky expanze nelze spolehlivě dobu začátku nebo tíži onemocnění predikovat. Pokud alela obsahuje 33 CAG repetit, bude se nejspíše jednat o onemocnění s pozdním začátkem, tedy po 50. roku věku [Durr 2010]. Nejčastěji mají pacienti 37-39 repetit, ale byly popsány i případy s počtem nad 200 opakování [Babovic-Vuksanovic et al. 1998]. Obecně lze říci, že u pacientů s počtem repeatů nad 45 lze očekávat začátek onemocnění před 20. rokem věku [Cancel et al. 1997; Geschwind et al. 1997; Imbert et al. 1996; Moretti et al. 2004; Pulst et al. 1996; Riess et al. 1997; Sanpei et al. 1996].

Z neuropatologického pohledu je pro pacienty s SCA2 typická redukce počtu Purkyňových buněk mozečku s chudou arborizací jejich dendritů, snížený počet granulárních buněk, ale s normálním počtem i strukturou Golgiho a košíkových buněk. Ztráta neuronů byla také popsána v dolním olivárním jádru a v jádrech pontocerebelárních. U šesti ze sedmi neuropatologických vyšetření mozku byla popsána i redukce buněk v substantia nigra. V míše byla popsána demyelinizace v zadních provazcích a v menší míře i ve spinocerebelárním traktu. Dále byla popsána degenerace v oblasti talamu a retikulotegmentálním jádru pontu

[Rub et al. 2004; Rub et al. 2005; Rub et al. 2003; Rub et al. 2003]. Orozco a kol. [Orozco et al. 1989] také uvádí atrofii mozkových gyrů, zejména v oblasti frontotemporálního laloku v důsledku atrofizace a gliózy bílé hmoty.

Kauzální terapie u SCA2 doposud neexistuje. Ke zlepšení kvality života pacientů a zejména k udržení delší doby jejich mobility je nezbytná symptomatická terapie, na prvním místě rehabilitace. Práce Kellera a kol. [Keller and Bastian 2014], týkající se balančních cvičení v domácím prostředí, naznačují profit z tohoto typu rehabilitace, bude však potřebné doplnit v budoucnu další studie. Zlepšení těžkého tremoru talamickou stimulací bylo popsáno u jednoho pacienta [Pirker et al. 2003]. U jiného došlo k zlepšení po stimulaci subthalamických jader [Freund et al. 2007].

### **1.3 Friedreichova ataxie**

Friedreichova ataxie patří mezi nejčastější formy hereditárních ataxií. Je celkově nejčastějším typem dědičné ataxie v Evropě a Severní Americe. Jedná se o onemocnění autosomálně recesivní s obvykle udávanou prevalencí 1-2/100 000 obyvatel [Ribai et al. 2007], v západní Evropě až 1/30 000 obyvatel [Delatycki 2009] s frekvencí heterozygotních nosičů 1/85, muži i ženy jsou postiženy stejně často. Toto onemocnění je velice vzácné v oblasti subsaharské Afriky a vůbec se nevyskytuje na vzdáleném východě [Dean et al. 1988]. V České republice bylo dosud diagnostikováno 47 pacientů s FRDA (dle dat Centra hereditárních ataxií FN Motol, Praha).

Ve většině případů je příčinou mutace v genu kódujícím frataxin (*FXN*) na 9. chromosomu [Pandolfo 2008]. Tato oblast DNA kóduje bílkovinu frataxin, která je zapojena do mitochondriálního metabolismu železa [Campuzano et al. 1996; Durr et al. 1996; Pandolfo

2008]. Jedná se zejména o expanzi GAA tripletů v prvním intronu *FXN* genu, kdy u zdravých jedinců se počet repeticí GAA tripletů pohybuje mezi 5 až 30, u pacientů od 66 do přibližně 1700 [Al-Mahdawi et al. 2006], nejčastěji obsahuje 600 až 1200 GAA repeatů [Campuzano et al. 1996; Durr et al. 1996; Epplen et al. 1997; Filla et al. 1996]. Délka kratšího GAA repeatu koreluje s tíží onemocnění [Durr et al. 1996; Lynch et al. 2006]. Ve dvou 2% případech se jedná o tzv. compound heterozygoty, kdy na jedné alele dochází k expanzi GAA repeatů a na druhé k jinému typu mutace [De Castro et al. 2000; Koeppen 2011; Pandolfo 2008]. Dlouho se předpokládalo, že mutace ve *FXN* je jedinou příčinou FRDA. Smeyers a kol. [Smeyers et al. 1996] a poté Kostrzewa a kol. [Kostrzewa et al. 1997] však popsali několik pacientů s klinickým projevem FRDA, u kterých byla vyloučena mutace v genu pro frataxin. Použili proto termín FRDA2 a na základě práce Christodouloua a kol. [Christodoulou et al. 2001] lze předpokládat, že se kauzální mutace FRDA2 nachází také v oblasti 9p23-p11. Klinické projevy se neliší od FRDA1.

Důsledkem výše uvedených mutací je neurodegenerativní proces postihující míchu a mozeček [Pandolfo 2008]. Kromě redukce počtu Purkyňových buněk, zvláště v oblasti horního vermis mozečku, a počtu buněk v nucleus dentatus dochází k progresivnímu úbytku buněk v gangliích zadních kořenů míšních a zadních rozích míšních, méně v jádrech hlavových nervů. Spolu s tím atrofizují myelinizované axony periferních nervů se sekundární gliózou [Ulku et al. 1988]. Dochází k progredujícímu poškození spinocerebelárních a zadněprovazcových drah a také dráhy pyramidové [Della Nave et al. 2008; Della Nave et al. 2008; Koeppen 2011; Pandolfo 2008].

Klinický obraz FRDA je variabilní. První příznak se u typické formy objevuje ve druhé dekádě, před ukončením puberty. Zpočátku byl začátek onemocnění jedním z diagnostických kritérií. Geoffroy a kol. [Geoffroy et al. 1976] jako horní věkovou hranici udával 20 let,

později Hardingová [Harding 1981] zrevidovala klinická kritéria a zvýšila věkovou hranici na 25 let. S možností genetického testování pacientů se horní hranice začátku onemocnění jako vylučovací kritérium zcela zrušila – byly publikovány případy, kdy začátek onemocnění byl ve 4. až 5. dekádě (late-onset FRDA a very late-onset FRDA). Filla a kol. [Filla et al. 2000] dokonce prokázali, že až 25% pacientů s GAA expanzí v obou *FXN* alelách nesplňuje klinická kritéria, která původně před érou DNA diagnostiky stanovila Hardingová [Harding 1981].

Prvním klinickým příznakem bývá obvykle nejistota při chůzi, někdy interpretovaná jako pocit závratě při chůzi se schodů. Rozvinutý klinický obraz zahrnuje progresivní smíšenou ataxii spolu se svalovou slabostí a areflexií dolních končetin, extenčními iritačními pyramidovými jevy na dolních končetinách, dysartrií, sníženým vibračním citím a poruchou propriocepce. Dalšími projevy FRDA může být skolióza, deformita nohy typu pes cavus a postižení autonomního nervstva. Přibližně dvě třetiny pacientů s FRDA trpí hypertrofickou, ale i dilatační kardiomyopatií, třetina diabetem mellitem [Pandolfo 2008]. V pozdějších stádiích se, zejména u tzv. compound heterozygotů, může objevit centrální porucha zraku plynoucí z pomalu progredujícího degenerativního procesu, který postihuje optický nerv a optickou radiaci [Fortuna et al. 2009]. Průměrně 10 až 15 let od počátku obtíží pacienti ztrácejí schopnost chůze, přímého stoje a někdy také schopnost sedět bez opory [Pandolfo 2008; Pandolfo 2009].

Areflexie na dolních končetinách spolu a výbavným Babinského jevem bývala udávána jako typický příznak Friedreichovy ataxie, Hardingová [Harding 1981] dokonce původně uváděla areflexii na dolních končetinách jako jedno z absolutních kritérií pro klinickou diagnózu FRDA. Protože se však množily kazuistiky pacientů, jejichž obtíže i klinický obraz byl slučitelný s diagnózou FRDA, avšak přesto měli výbavné reflexy na dolních končetinách,

definovala Hardingová novou klinickou jednotku – Friedreichovu ataxii s výbavnými reflexy (Friedreich Ataxia with Retained Reflexes, FARR).

I když v současné době neexistuje žádná kauzální terapie, která by prokazatelně zasáhla do postupného zhoršování klinického stavu u FRDA pacientů, dle známé patofyziologie tohoto onemocnění je klinicky zkoušeno několik léků včetně antioxidantů, chelátorů železa a regulátorů exprese frataxinu [Corben et al. 2010]. V současné době se také objevují první příznivé zprávy týkající se genové terapie na myším modelu [Evans-Galea et al. 2014; Sandi et al. 2014; Sarsero et al. 2014].

Péče o pacienty s FRDA spočívá v terapii symptomatické – jedná se zejména o rehabilitaci, léčbu spasticity, logopedii, ortopedické intervence (skolióza, deformity nohou). Problémy kardiologické lze řešit farmakologicky, v těžších případech pacemakerem či za příznivých okolností transplantací srdce. Další symptomatická terapie zahrnuje adekvátní léčbu diabetu mellitu a léčbu autonomních dysfunkcí. Velmi důležitá je i psychologická, event. psychiatrická péče řešící projevy cerebelárního kognitivně-afektivního syndromu [Schmahmann 2010; Schmahmann and Sherman 1997; Schmahmann and Sherman 1998].

#### **1.4 Neurofyziologie posturální stability**

Všechna postižení neuromuskulárního systému způsobují narušení kontrolního systému zabezpečujícího rovnováhu [Winter et al. 1990]. U ADCA, stejně jako u pacientů s Friedreichovou ataxií, byla prokázána porucha posturální stability [Bakker et al. 2006; Diener and Dichgans 1992; Diener et al. 1984; Horak and Diener 1994; Mauritz et al. 1979; Timmann and Horak 1997].



### 1.4.1 Posturální stabilita

Udržení posturální stability je funkcí posturálního kontrolního systému, který za pomoci senzomotorického a muskuloskeletálního systému sleduje dva cíle – posturální orientaci a posturální rovnováhu [Horak 2006]. Posturální orientace je relativní postavení jednotlivých segmentů těla vůči sobě a vůči okolí. Posturální rovnováha je stav, kdy všechny síly působící na tělo jsou v rovnováze a tělo tak může stát v požadované pozici a orientaci (statická rovnováha), nebo se kontrolovatelně pohybovat (dynamická rovnováha) [Horak 2006; Horak and Macpherson 2011; Kluzik et al. 2007].

Ze všech nových neurofyzilogických poznatků ohledně posturální kontroly je nejdůležitější změna v nahlížení na ni. Od představy, že posturální kontrola je sumace paralelních a hierarchicky sestavených reflexů, je již zcela upuštěno. Na posturální kontrolu se nyní nahlíží jako na komplexní interakci jednotlivých neurálních systémů, které se spolupodílí na udržení postury [Horak 2006]. Neurální systémy, zabezpečující senzickou orientaci, koordinaci, adaptaci na zevní prostředí a jiné funkce, nutí muskuloskeletální systém plnit cíle, které vedou ke stabilitě a konkrétní orientaci. Na posturu tak není možné nahlížet jako na statický stav, ale dynamickou interakci mezi mnoha úkolově specifickými a automatickými nervovými funkcemi [Henry et al. 1998; Horak and Macpherson 2011].

Pod pojmem postura je tedy nutné si představit několik rozdílných aspektů motorické koordinace – kontrolu pozice těžiště těla v gravitačním prostředí, stabilizace jednotlivých tělesných segmentů při volném pohybu a udržení specifické pozice tělesných segmentů vzhledem k ostatním segmentům a k prostředí.

Kontrola dynamické rovnováhy je tvořena automatickou odpovědí k nečekané situaci stejně jako anticipačním posturálním nastavením ovlivňovaným vědomým, cíleným pohybem.

I když se posturální koordinace jeví jako rychlý automatický vzorec, může být výrazně ovlivněna zkušeností, nácvikem, učením a dlouho trvajícím tréninkem [Henry et al. 1998; Henry et al. 1998; Horak 2006; Horak and Macpherson 2011].

Variabilní role somatosenzitivního systému, vestibulárního systému a zraku při udržování posturální stability a orientace se mění v závislosti na úkolu a okolí, ve kterém se má úkol odehrávat [Horak 2006]. Např. pokud zdravý člověk stojí na pevné podložce v dobře osvětleném prostředí, tak se na řízení vzpřímeného držení a rovnováhy těla nejvíce podílí somatosenzorický systém (70%), vestibulární ústrojí (20%) a zrakové ústrojí (10%) [Peterka 2002].

Pro udržení vzpřímeného stoje není zrak nezbytný, člověk může stát i ve tmě, ale vyřazením vizuální kontroly například zavřením očí se stabilita vzpřímeného stoje snižuje [Dichgans et al. 1976; Schieppati et al. 1999]. Dochází rovněž ke snížení kvality provedení dynamických posturálních úkonů [Buchanan and Horak 1999; Corna et al. 1999; Gurfinkel et al. 1976].

Role CNS struktur v řízení/ovlivňování postury není zcela známa. Jako u všech motorických úkolů se však zdá, že i posturální kontrola je závislá na úkolu a kontextu a dle toho je centrálním nervovým systémem zpracovávána [Horak 2006].

V průběhu přímého stoje na sebe působí navzájem dvě základní síly (Obrázek 1, Přílohy) – síla gravitační a proti ní reaktivní síla podložky (Ground Reaction Force, GRF). Pro udržení rovnováhy je nutné, aby tyto dvě síly byly stejně velké, ale s opačným vektorem. Místem, na které působí výslednice sil, je těžiště (Centre of Mass; COM). Tělo je však tvořeno segmenty, jejichž změna polohy může právě polohu těžiště výrazně ovlivnit.

Pro udržení statické stability těla je důležité, aby se průmět těžiště na podložku (Centre of gravity, COG) nacházel v tzv. opěrné bázi (support base). Opěrná báze je plocha ohraničená místem kontaktu tělesného segmentu a podpěrné plochy (support surface). Ve stoji má obvykle tvar čtyřúhelníku, jehož vrcholy tvoří palce a paty.

V průběhu chůze se průmět těžiště na podložku málokdy nachází v oblasti opěrné báze, je však při chůzi kontinuálně regulováno s cílem udržet dynamickou rovnováhu.

Stabilita ve stoji je souhrnem mnohých faktorů. U čtyřnožců je stoj velice stabilní, protože opěrná báze je vymezena polohou čtyř končetin, takže je poměrně velká. Při bipedálním stoji je opěrná báze malá a zároveň těžiště vysoko, takže bipedální stoj je relativně nestabilní. Platí, že čím větší je opěrná báze, tím větší je plocha, po které se může průmět těžiště na podložku bez ztráty stability pohybovat. Stabilita je úměrná ploše opěrné báze, váze těla a nepřímo úměrná výšce těžiště od opěrné báze.

Udržení posturální stability v přímém stoji je dynamický, ne pouze statický úkol, protože tělo není nikdy zcela bez pohybu. U dvounožců je těžiště v neustálém kolísavém pohybu. Tyto kontinuální změny odrážejí změny reaktivní síly vycházející z podložky, jejíž místo působení se nazývá střed tlakového zatížení (Centre of Pressure, COP). Tento bod se pohybuje a vytváří na opěrné bázi trajektorii. COP nelze chápat jako průmět těžiště, protože COP na rozdíl od těžiště reflektuje akceleraci.

Aby byl nervový systém schopen vytvořit hladký koordinovaný pohyb a přitom udržel rovnováhu těla, musí odhadnout a předvídat různé síly působící na tělo, jako jsou gravitace, setrvačnost mezi segmenty, dílčí síly mezi jednotlivými segmenty, opěrnou plochou atd. Pohyb zabezpečuje aktivní svalová síla v kombinaci se všemi zevními a nepřímými silami.

Koordinace je dosaženo pomocí optimální kombinace všech sil v čase [Horak and Macpherson 2011].

#### **1.4.2 Posturální strategie**

Posturální strategie je plán formulovaný nervovým systémem, který má za celkový cíl udržet posturální orientaci a rovnováhu [Horak 2006; Horak and Macpherson 2011].

Regulace postury k udržení orientace a rovnováhy těla vychází ze strategií nervového systému, které jsou dané a realizované pomocí komplexního senzomotoricky kontrolovaného procesu. Myšlenka strategie byla objevena na základě důkazů, že posturální regulace není jenom součet jednoduchých reflexů, ale vychází z komplexně senzomotoricky kontrolovaného procesu, který se nyní intenzívně zkoumá.

Pro každou strategii existuje jeden nebo více cílů týkajících se postury – např. orientace trupu, fixace zrakem nebo výdej energie, ale toto řazení se může měnit na základě konkrétního úkolu.

Mnohé proměnné jsou kontrolovány dynamicky v průběhu provedení posturálního nastavení od jednoduchých, jako je nastavení síly a délky svalu, ke komplexním, jako je orientace tělesných segmentů nebo pozice těžiště.

Předpokládá se, že volní pohyb nebo neočekávané změny vyžadují různé strategie pro posturální nastavení. Na základě toho lze předpokládat, že pro každý úkol je několik možných strategií a že výsledné provedení je souhra biomechanických možností muskuloskeletálního systému a strategie vybrané nervovým systémem. Při uskutečnění posturální odpovědi nervový systém řídí kontrakci a relaxaci svalů celého těla v čase

a prostoru. Pro konkrétní strategie nejsou dány přesné detaily kinetiky, kinematiky a svalové synergie.

Posturální regulace pro posturální orientaci a rovnováhu je zabezpečována pomocí strategií vyšších center nervového systému, které jsou vytvořeny a realizovány komplexním senzomotorickým procesem.

### **1.4.3 Centrální nervová kontrola postury**

#### ***Mícha a mozkový kmen***

I když máme mnoho informací o CNS strukturách a drahách, které jsou využívány pro volní pohyby, poznatky týkající se centrální kontroly posturální rovnováhy a orientace jsou minimální. Současné poznatky naznačují, že míšní okruhy nejsou schopny zabezpečit organizovanou rovnovážnou reakci typickou pro intaktní zvířata. Např. kočky s kompletním přerušением míchy jsou schopny udržet svou váhu a dělat kroky zadními končetinami, ale nemohou ani chvíli udržet laterální stabilitu [Macpherson and Fung 1999]. Spinální kočky jsou schopné udržet stoj i během malých změn opěrné podložky, ale neprokazují komplexní vzorec muskulární aktivity, jak je typické pro kočky intaktní [Grillner and Wallen 1985; Macpherson and Fung 1999].

Decerebrované kočky, u kterých se nachází léze v oblastí středního mozku, jsou schopny udržet svou váhu vzhledem k extenzorové hypertonii, ale nejsou schopny správně reagovat na posturální disturbance v horizontální rovině. Z toho plyne, že mozkový kmen a mícha pro správné udržení stability ve stoju nestačí [Honeycutt and Nichols 2014; Macpherson and Fung 1999].

Existuje několik důkazů naznačujících existenci posturálních center v mozkovém kmeni. Elektrická stimulace nucleus ruber u stojících koček způsobuje nejen flexi končetin, ale také posturální postavení končetin [Regis et al. 1976]. Kromě toho byly identifikovány regiony v pontu a míše, které facilitují nebo naopak snižují posturální tonus u decerebrovaných stejně i u zdravých koček [Honeycutt and Nichols 2014; Horak and Macpherson 2011; Macpherson and Fung 1999].

### ***Mozeček***

Mozeček je považován za důležitou strukturu pro posturální koordinaci. Podobně jako bazální ganglia hraje důležitou roli v kontrole postury včetně senzomotorické integrace.

Léze v jednotlivých oddílech mozečku působí velice rozličně na posturální kontrolu. Léze laterálních hemisfér mohou způsobovat výrazné potíže s načasováním pohybu horních končetin a koordinací rukou bez výrazného efektu na posturu nebo chůzi [Diener et al. 1984].

Léze vestibulocerebela způsobuje poruchu vertikální orientace - pacienti se vychylují od vertikály i ve stoji se zrakovou kontrolou. Nejvýraznější deficit v dynamické posturální kontrole způsobuje léze předního laloku mozečku [Diener et al. 1984], který přijímá somatosenzorické informace z celého těla a projektuje je směrem k míše cestou nucleus ruber a retikulární formace. Mezi klinické známky léze předního laloku patří těžká ataxie stoje a chůze s vysokofrekvenčními předozadními oscilacemi trupu a s lehkým postižením horních končetin. Příčina tremoru trupu není známa, ale jedná se spíše o poruchu udržení rozsahu pohybu než o načasování posturální motorické koordinace.

Pacienti s izolovanou lézí mozečku prokazují normální latence automatických posturálních odpovědí způsobených nečekanými výkyvy opěrné plochy, což napovídá, že iniciace těchto odpovědí není na mozečku závislá [Horak and Diener 1994]. Naproti tomu

trvání a amplituda automatických posturálních odpovědí jsou u pacientů s lézí předního laloku mozečku mnohem větší [Diener et al. 1990]. Hypermetrické posturální odpovědi pak způsobují nerovnováhu, protože pacienti přestřelují svoji iniciální pozici.

Přední lalok mozečku je zřejmě důležitý pro ladění velikosti posturálních odpovědí, protože předcházející zkušenosti s tímto stimulem jsou využívány k modifikaci amplitud následující odpovědi [Horak 2006; Horak and Macpherson 2011].

## **1.5 Objektivizace klinického stavu u pacientů s hereditární ataxií**

Klinický stav u pacientů s hereditární ataxií je objektivizován pomocí klinických škál, jednoduchého funkčního vyšetření nebo také pomocí posturografie. Jednotlivé možnosti, jejich výhody i nevýhody jsou probrány v dalších podkapitolách.

### **1.5.1 Klinické škály**

Hereditární ataxie jsou neurodegenerativní onemocnění bez kauzální terapie [Durr 2010; Jayadev and Bird 2013]. Vzhledem k rozšiřujícím se poznatkům o patofyziologii těchto onemocnění bylo nutné najít vhodný objektivizační nástroj, který by byl schopen zachytit jak zhoršování neurologického deficitu, tak i příznivý vliv léčby.

Jako první byla v roce 1997 publikována škála International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) [Trouillas et al. 1997], známá spíše pod jménem hlavního autora jako škála Trouillasova. Byla vytvořena Neurofarmakologickou komisí světové neurologické federace pro ataxii (The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology) jako základ pro přípravu a plánování klinických studií u hereditárních ataxií.

Její validita i vysoký parametr spolehlivosti byl prokázán na souborech s velkým počtem pacientů jak u autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie (SCA) [Schmitz-Hubsch et al. 2006; Storey et al. 2004], tak i ataxie Friedreichovy [Cano et al. 2005; Fahey et al. 2007; Storey et al. 2004]. Vzhledem k tomu, že FRDA má na rozdíl od SCA výraznou složku senzitivní ataxie, byla pro tyto pacienty vytvořena specifická škála FARS [Subramony et al. 2005]. Její validita byla také potvrzena několika studiemi [Burk et al. 2009; Fahey et al. 2007; Lynch et al. 2006] a úspěšně se začala používat v několika farmakologických studiích [Lynch et al. 2010; Lynch et al. 2012]. Schmitz-Hubsch a kol. v roce 2006 publikovali novou škálu pro pacienty s SCA, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), která je méně rozsáhlá, ale dle výsledků je její validita a spolehlivost při opakovaném hodnocení ve stejném čase a mezi dvěma hodnotiteli srovnatelná s ICARS [Schmitz-Hubsch et al. 2006]. Zpočátku nebyla doporučována pro pacienty s FRDA, ale studie Burkové a kol. [Burk et al. 2009] a poté Marelliové a kol. [Marelli et al. 2012] prokázaly, že škálu SARA lze využít i u FRDA pacientů.

### **1.5.2 Funkční vyšetření u pacientů s hereditární ataxií**

Mimo klinických škál se začaly pro objektivizaci neurologického nálezu používat jednoduchá funkční vyšetření, která jsou na základě hodnocení kvality provedení, např. měření rychlosti, jsou schopna podat informaci o klinickém stavu pacienta. Například pro pacienty s FRDA po vzoru funkčního vyšetření pro pacienty s roztroušenou sklerózou [Cutter et al. 1999] byl Lynchem a kol. [Lynch et al. 2006] vytvořen analog k tomuto souboru testů, který obsahuje mimo jiné vyšetření motoriky horních končetin (9-hole peg test, 9HPT) a vyšetření rychlosti chůze (timed 25 foot walk test, T25FW).

Test „9-hole peg“ je standardizovaný kvantitativní test na vyšetření funkce horních končetin. Pacient je instruován, aby v co nejkratším čase umístil 9 kuliček (ze dřeva nebo



plastu) do přesně definovaných otvorů v desce a opět je vrátil do nádoby. Čas je měřen od začátku vyšetření. „Timed 25 foot walk“ test je vyšetření, které hodnotí chůzi po dráze 7,62 m. Pacient je instruován, aby šel tak rychle, jak mu to jeho stav dovoluje, ale zároveň bezpečně. Tato vyšetření se vyznačují vysokým parametrem spolehlivosti mezi jednotlivými vyšetřujícími (tzv. parametr inter-rater reliability) a také spolehlivostí výsledků při opakovaném hodnocení ve stejném čase (tzv. parametr test-retest reliability). Du Montcel a kol. [du Montcel et al. 2008] navrhli další soubor testů pro měření tíže postižení u mozečkových pacientů s názvem Kombinované vyšetření tíže mozečkové dysfunkce (Composite cerebellar functional severity score), který mimo vyšetření pomocí škály SARA obsahuje také vyšetření psaní a kvantifikaci alternujících pohybů horních končetin.

### **1.5.3 Elektrofyziologická vyšetření**

Klinické škály jsou do určité míry limitovány subjektivitou a také lze předpokládat, že nejsou dostatečně citlivé pro malé změny klinického stavu, což může být pro relativně pomalu probíhající neurodegenerativní onemocnění jako například pro hereditární ataxie značnou nevýhodou [Corben et al. 2010; du Montcel et al. 2008; Lynch et al. 2006]. Oproti elektrofyziologickému vyšetření lze také očekávat menší spolehlivost při opakovaném hodnocení ve stejném čase a mezi dvěma vyšetřujícími, ale také dle výběru elektrofyziologické metody i menší validitu. Proto se hledá vhodný biomarker, který by byl objektivní, vyšetření by bylo dostupné a dostatečně senzitivní k progresi onemocnění. Pro pacienty s FRDA jsou typické poruchy očních pohybů, Hocking a kol. [Hocking et al. 2010], poté Fahey a kol. a Fielding a kol. [Fahey et al. 2008; Fielding et al. 2010] proto navrhli jako vhodný biomarker latenci sakadických očních pohybů vzhledem k její korelaci s FARS. K většímu rozšíření této metody však nedošlo. Větší šanci na využití v praxi má jiné elektrofyziologické vyšetření - posturografie.

#### 1.5.4. Posturografie

Posturografie je metoda, která dokumentuje posturální stabilitu [Diener and Dichgans 1992; Diener et al. 1984], jejíž poruchy se často objevují při onemocnění nervového systému, protože přímý stoj představuje komplexní funkci, která vyžaduje integritu mnohých oblastí centrálního nervového systému [Saling et al. 1991]. Posturografie může být statická (stabilometrie, stabilografie) nebo dynamická.

Dle některých autorů je posturografie validní objektivní vyšetření a zároveň funkční zhodnocení posturálního kontrolního systému [Kapteyn et al. 1983; Okubo et al. 1979]. Jiní autoři chápou posturografii jako nástroj pro dokumentaci posturální instability [Diener and Dichgans 1992; Diener et al. 1984; Dichgans et al. 1976; Horak and Diener 1994; Murray et al. 1967]. V obou případech lze říci, že se jedná o vyšetření objektivní a neinvazivní.

Principem posturografie je snímání COP (Centre of Pressure; střed tlakového zatížení). Zpočátku se ke snímání COP používala tenzometrická plošina obsahující čtyři piezoelektrické senzory, které určují polohu COP ve všech třech rovinách a doposud je považovaná za „zlatý standard“ posturografie. Tenzometrická plošina je napojena na počítač, který zaznamenává trajektorii COP a pomocí softwaru je schopen přepočítávat různé další parametry – jako je například celková dráha COP, průměrná antero-posteriorní výchylka, průměrná latero-laterální výchylka, rychlost výchylky, velikost plochy, kde se vyskytuje dané procento COP v čase (např. 75%), atd. U tenzometrické plošiny je nevýhodou cena a vázanost na určité místo. To je pro klinickou praxi nevýhodné.

Nově se k posturografickému vyšetření začaly používat i multisenzorické plošiny, jejichž výhodou je právě přenosnost. Multisenzorická baropodometrická plošina je tvořena velkým množstvím jednotlivých senzorů snímajících tlak (Obrázek 2) a to na každé plošce

zvlášť. Podávají tak jasnou informaci o zatížení plosek ve stoji nebo objektivizují iniciaci dynamické pohybu. Připojené softwarové vybavení je na základě těchto parciálních hodnot schopno vypočítat polohu COP a kontinuálním přepočtem sledovat jeho pozici v čase i v dvojrozměrném prostoru. Nevýhodou je menší přesnost takto získaných dat.

Statická posturografie objektivizuje pohyb COP během přímého stoje, to znamená ve stoji bez volných pohybů nebo zevních výkyvů. Statická posturografie podává informace o funkci posturálního kontrolního systému a o jeho schopnosti stabilizovat tělo vůči gravitaci přímo nebo nepřímo na základě posturálních výkyvů.

Pod dynamickou posturografií při vyšetřování na tenzometrické plošině se myslí vyšetření, kdy dochází ke změnám v poloze desky, na které vyšetřovaný stojí, a poté se objektivizuje reakce posturálního systému na tyto změny. Pod dynamickým vyšetřením na multisenzorické plošině si lze představit vyšetření dynamického úkolu v čase a dvourozměrném prostoru jako je například výpon, chůze atd.

Během vyšetření stoje přímého na baropodometrické plošině lze u zdravých jedinců předpokládat, že dolní končetiny budou opřeny v oblasti chodidel, zejména v částech přednoží a pat. Střed tlakového působení pod každým chodidlem se bude nacházet blíže oblasti pat a v ideálním případě by mělo být zatížení symetrické. Při realizaci výponu by mělo docházet nejprve k odlehčení tlaku z oblasti pat a zatížení by mělo být postupně přeneseno pouze na přednoží chodidel, paty by v tu chvíli již neměly být v kontaktu s podložkou. Latero-laterální výchylka středu tlakového působení by měla po přímce změnit polohu směrem k přednoží. Jako pro každý volný pohyb je pro realizaci výponu z hlediska svalového zapojení důležitá souhra agonisty a antagonisty. Poruchu této souhry (například při lézi mozečku) lze identifikovat pomocí nepravidelné změny dráhy středu tlakového působení. Protože tento úkon má svůj jasný počátek a konec, jedná se o „uzavřenou pohybovou dovednost“ (tzv. close

motor skill). Z hlediska motorického učení by měla být tato dovednost u zdravého člověka stabilizovaná a automatizovaná. Pro pacienty s poruchou stability a koordinace se jedná o výkon náročný.

### **1.5.5 Posturografie a mozečkové léze**

K poruše posturální rovnováhy u pacientů s mozečkovou symptomatikou dochází při postižení předního laloku mozečku a vestibulocerebela, nebo při postižení difúzním. Jedince s postižením mozečkových hemisfér nelze posturograficky odlišit od zdravých kontrol [Diener et al. 1984]. Příkladem postižení mozečkového předního laloku jsou pacienti s chronickým alkoholismem [Sullivan et al. 2006], kde bylo toto postižení verifikováno jak neuropatologicky [Baker et al. 1999], tak i neuroradiologicky [Gilman et al. 1990; Martin et al. 1995]. Tato skupina pacientů se stala základem mnoha posturografických studií týkajících se funkce mozečku. Léze předního laloku se projevuje posturálním tremorem (3 Hz) [Diener et al. 1984; Neiman et al. 1990] s výchyly zejména v antero-posteriorním směru [Mauritz et al. 1979].

Diener a kol. [Diener et al. 1984] odlišili pomocí posturografie pacienty s jednotlivými typy mozečkové patologie. U pacientů s FRDA popsali zvýšenou posturální instabilitu s dobrou stabilizací po přidání zrakové kontroly a výkyvy ve všech směrech (nízký poměr mezi latero-laterální a antero-posteriorní výchylkou). U pacientů s lézí vestibulocerebela prokázali výkyvy ve všech směrech, málo stabilizovatelné pomocí zrakové kontroly, a u pacientů s difúzním postižením mozečku (kam patří i skupina spinocerebelráních ataxií) byla prokázána pouze větší míra posturální instability ve srovnání se zdravou skupinou bez specifického posturografického vzorce.

Winter a kol. [Winter et al. 1998] prokázali, že ve stoji se zúženou bází je používána tzv. trupová strategie kontroly rovnováhy, která je dle dalších studií porušena při spinocerebelární patologii [Dichgans and Diener 1989; Hirayama et al. 1994; Van de Warrenburg et al. 2005]. Tento fakt lze prokázat např. při hodnocení celkové dráhy COP.

Saling a kol. [Saling et al. 1991] pomocí stabilometrie zdokumentovali rozdíl mezi pacienty s mozečkovou ataxií a vestibulární symptomatikou. Při lézi mozečku pacienti nejsou schopni efektivně využít přídatnou zrakovou vazbu. Přídatná zraková vazba v této studii znamenala, že pacienti mohli sledovat na obrazovce osciloskopu bod, který odrážel výchylky jejich těla. Tento fakt se autorům zdál překvapivý vzhledem k prostorově-časové koordinační funkci mozečku, avšak potvrzuje současný pohled na cerebellum. Mozeček jako koordinátor mezi informacemi o stavu těla (získanými ze sensorů) a motorickými požadavky kůry není v případě poruchy funkce i přes přídatnou sensorickou informaci schopen zlepšit výsledný motorický projev.

Pomocí dynamické posturografie bylo prokázáno, že posturální reakce pacientů s mozečkovou symptomatikou jsou nepřiměřené s tendencí přestřelovat, ale nebyl prokázán problém s jejich načasováním [Horak and Diener 1994]. Dále prokázali Gatev a kol. [Gatev et al. 1996] korelaci mezi posturografickými parametry a postižením rovnováhy a chůze na klinické škále. Poté Yabe a kol. [Yabe et al. 2001] využili posturografii k hodnocení efektu terapie u pacientů s SCA6 a také později k hodnocení validity škály SARA u pacientů se spinocerebelární degenerací [Yabe et al. 2008].

## 2. HYPOTÉZA

Vycházíme z faktu, že na základě vyšetření pacientů na tenzometrické plošině pomocí snímaného COP lze dokumentovat a hodnotit míru posturální instability [Diener et al. 1984], ke které u pacientů s ataxií dochází [Mauritz et al. 1979]. Vzhledem k tomu, že na baropodometrické multisenzorické plošině lze na základě součtu jednotlivých parciálních tlaků a pomocí softwaru vypočítat polohu COP v konkrétním čase a také sledovat trajektorii tohoto bodu, lze předpokládat, že multisenzorická baropodometrická plošina bude vhodná pro měření posturální instability v klinické praxi.

SCA2 a FRDA jsou neurodegenerativní onemocnění, u kterých v neurologickém nálezu dominuje cerebelární a senzitivní ataxie projevující se postupným zhoršováním posturální instability. Posturální instabilitu lze vyšetřit pomocí klinické neurologické škály, nebo také pomocí posturografického vyšetření. Je možné předpokládat, že mezi klinickým vyšetřením a parametry posturální stability, získanými z posturografického vyšetření, bude korelace. Dále lze také předpokládat, že čím větší bude postižení posturální stability, tím také celkově horší bude neurologický nález odrážející se v klinické škále. To znamená, že posturografické parametry by měly korelovat nejenom s postižením stoje a chůze v klinických škálách, ale i s celkovým skóre.

Do praxe se postupně dostávají nové neurologické škály. Jejich kvalita se testuje obvykle na základě korelací s již používanými testy, což má své limity. Neurofyziologické metody jako je např. posturografie by mohly poukázat na určité nedostatky těchto klinických škál, což může mít důležitý dopad na hodnocení dat získaných škálováním.

Posturální stabilita a její udržení je velice komplexní proces, který nebyl dosud plně objasněn. I když vyšetření posturální stability pomocí posturografie je pouze odrazem skutečných dějů, odehrávajících se mezi nervovým a muskuloskeletálním systémem, předpokládáme, že může prospět chápání takto složitých dějů.

### 3 VĚDECKÁ OTÁZKA A CÍLE PRÁCE

Jak již bylo řečeno, Diener a Dichigan a poté Mauritz a kol. prokázali na základě vyšetření na tenzometrické plošině rozdíly mezi pacienty s ataxií a zdravými jedinci [Diener and Dichgans 1992; Mauritz et al. 1979] a také na základě posturografického vyšetření odlišili pacienty s FRDA od pacientů s ADCA [Diener et al. 1984]. Soubor vyšetřovaných pacientů (FRDA n= 8; ADCA n= 4) však byl vzhledem k nízké prevalenci onemocnění malý.

Poté Gatev a kol. potvrdili, také na menším počtu pacientů (n=9), korelaci mezi klinickými škálami a posturografickými parametry opět získanými z vyšetření na tenzometrické plošině [Gatev et al. 1996].

Baropodometrické multisenzorické plošiny se již objevily v několika pracích i jako nástroj pro posturografické vyšetření [Cultrera et al. 2010; Ienaga et al. 2006], výsledky takto získaných posturografických parametrů však nebyly vztaženy k výsledkům klinických škál a nebylo tak zatím prokázáno, zda je možné tyto plošiny využít k objektivizaci klinického neurologického nálezu u pacientů s poruchou posturální stability, tedy např. u pacientů s ataxií.

#### **Cílem projektu bylo zjistit:**

- 1) zda posturografické parametry, získané na baropodometrické multisenzorické plošině, korelují s výsledkem klinické škály ICARS, zejména její části týkající se rovnováhy,
- 2) zda je možné pomocí vyšetření na multisenzorické plošině odlišit pacienty od zdravých kontrol (pomocí vyšetření stoje a výponu),



- 3) zda je možné odlišit pacienty s FRDA od pacientů s ADCA pomocí posturografického vyšetření na multisenzorické baropodometrické plošině,
- 4) zda posturografické parametry, získané na baropodometrické multisenzorické plošině, korelují s nově vzniklou škálou pro pacienty s SCA – SARA,
- 5) zda škálu VADL, primárně vytvořenou pro pacienty s vestibulárním syndromem, lze použít i u pacientů s hereditární ataxií,
- 6) zda lze použít škálu SARA, primárně vytvořenou pro pacienty s SCA, i pro pacienty s FRDA,
- 7) zda lze využít vyšetření na baropodometrické plošině k rozšíření poznatků patofyziologie rovnováhy u pacientů s ataxií, tedy jestli lze pomocí dynamického vyšetření výponu odlišit pacienty s SCA (s převážně cerebelární ataxií) od pacientů s FRDA (s výraznou složkou senzitivní ataxie).

## 4 METODIKA

Vyšetření probíhala v pohybové laboratoři FTVS. Samotné vyšetření se skládalo ze dvou částí – nejdříve vyšetření klinické neurologické zahrnující i vyšetření škálami, poté samotné vyšetření posturografické.

Pacienti byli vyšetřováni jednotlivě, mezi první a druhou částí vyšetření měli pacienti alespoň 30 minut přestávku. První část hodnotil neurolog, při druhé části vyšetření bylo potřeba minimálně dvou osob – jedna osoba obsluhující multisenzorickou baropodometrickou plošinu a jedna osoba, která stojí při vyšetření u pacienta, instruuje jej a kontroluje provedení vyšetření - obvykle tvořili vyšetřovací tým dva pracovníci Pohybové laboratoře (Univerzita Karlova, Fakulta tělesné výchovy a sportu, Praha) a neurolog.

Celkem bylo vyšetřeno 22 pacientů s hereditární ataxií, z toho 21 SCA2 a 1 SCA1 pacient a 13 FRDA pacientů. Diagnóza byla potvrzena na molekulární úrovni. U SCA1 byla hraniční hodnota pro stanovení diagnózy 39 CAG repeatů v *ATXN1* genu [Goldfarb et al. 1996; Orr et al. 1993; Quan et al. 1995; Sequeiros et al. 2010], u SCA2 33 CAG repeatů v *ATXN2* genu [Charles et al. 2007; Pulst et al. 1996] a FRDA pacienti byli všichni homozygoti pro expanze GAA repeatů (nad 66) ve *FXN* genu.

Všichni pacienti byli rekrutováni z Centra hereditárních ataxií FN Motol – jediným kritériem byla schopnost vydržet 15 sekund v přímém stoji bez zrakové kontroly.

Byly zpracovány jejich anamnestické údaje a také výsledky elektrofyzilogických metod (elektromyografie, vyšetření somatosenzorických evokovaných potenciálů), tak zobrazovacích metod (MRI).

Kontrolní skupinu tvořilo 33 zdravých dobrovolníků. Z této skupiny pak byli vybíráni jednotlivci do kontrolní skupiny tak, aby jejich demografická data byla v souladu se skupinou vyšetřovaných pacientů – tzn., že byl dodržen poměr pohlaví, věkový a hmotnostní průměr.

Počet pacientů a také využití výsledků jednotlivých klinických škál a poté statistické zhodnocení se měnilo na základě konkrétního cíle, který byl v rámci dílčí studie řešen. Výsledky byly zpracovávány postupně a publikovány od roku 2008 do roku 2014.

#### **4.1 Vyšetření pomocí klinických neurologických škál**

Baterie testů obsahovala vybrané škály pro pacienty s ataxií (International Cooperative Ataxia Rating Scale, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; pro FRDA pacienty ještě Friedreich's Ataxia Rating Scale) a poruchami stability (Vestibular disorders Activities of Daily Living Scale, Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment, The Activities-specific Balance Confidence Scale). Dále byl také orientačně hodnocen mentální stav pomocí Mini mental state examination a výskyt deprese na základě Zungovy sebesuzovací škály deprese.

**ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale)** [Trouillas et al. 1997] je semikvantitativní škála, jejíž skóre se pohybuje v rozmezí 0 (žádná ataxie) do 100 bodů (nejtěžší forma ataxie). Škála je tvořena devatenácti položkami, které jsou rozděleny do následujících sekcí: poruchy stoje a chůze (maximální skóre: 34); kinetické funkce (maximální skóre: 52); poruchy mluvy (maximální skóre: 8) a okohybné poruchy (maximální skóre: 6). Pod „ICARS postura“ uváděným dále v textu se myslí první sekce, tedy poruchy stoje a chůze.

**SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)** [Schmitz-Hubsch et al. 2006] je semikvantitativní škála, jejíž skóre se pohybuje v rozmezí 0 (žádná ataxie) do 40 bodů (nejtěžší forma ataxie) a má 8 položek: (1) chůze (skóre: 0-8); (2) stoj (skóre: 0-6); (3) sed (skóre: 0-4); (4) poruchy řeči (skóre: 0-6); (5) test prst-prst, dysmetrie (skóre, 0-4); (6) test prst-nos, intenční tremor (skóre, 0-4); (7) alternující pohyby pronace-supinace (skóre, 0-4); a (8) pata-koleno-holeň (skóre, 0-4).

Pod „SARA postura” uváděným dále v textu se myslí součet položek 1, 2 a 3.

**FARS (Friedreich's Ataxia Rating Scale)** [Subramony et al. 2005] je semikvantitativní škála, jejíž skóre se pohybuje v rozmezí od 0 (žádný deficit) do 117 bodů (nejtěžší deficit) a má 5 částí: bulbární symptomatika (FARS III-A, maximální skóre 11), horní končetiny (FARS III-B, maximální skóre 36), dolní končetiny (maximální skóre 16), periferní nervy (maximální skóre 26) a poruchy stability/chůze (maximální skóre 28).

Pod „FARS postura” uváděným dále v textu se myslí část poruchy stability/chůze.

**VADL (Vestibular disorders Activities of Daily Living scale)** [Cohen and Kimball 2000] je semikvantitativní sebesuzovací škála. Formou dotazníku pacient hodnotí míru svého postižení – 1 znamená úplnou schopnost zvládat danou činnost, 10 znamená, že tuto činnost není schopen vykonávat. Škála má 3 podčásti a celkově 28 položek. Podčásti se týkají základních úkonů běžného života, pohyblivosti a sociálně komplexních úkolů.

**POMA (Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment)** [Tinetti 1986] je semikvantitativní škála, která hodnotí provedení jednoduchých úkolů. Každý úkol je hodnocen 0-2 body, kde 0 je největší míra postižení a 2 je plná schopnost daný úkol splnit. POMA má dvě části – část hodnotící rovnováhu a část hodnotící chůzi. V této studii byla hodnocena část týkající se rovnováhy. Má 9 položek: rovnováha při sezení; postavení se;

počet pokusů, které pacient potřebuje, aby se postavil; okamžitá rovnováha po postavení se (do 5 sekund); rovnováha po postrčení; stoj s očima zavřenými; otočka o 360 stupňů; posazení se.

**ABC škála (The Activities-specific Balance Confidence scale)** [Powell and Myers 1995] je semikvantitativní škála tvořená šestnácti položkami (například – Jak jistě se cítíte vzhledem ke ztrátě rovnováhy, když se procházíte kolem domu?), které jsou hodnoceny od 0 do 100 bodů. 0 bodů znamená, že dotazovaná osoba není vůbec schopna daný úkol splnit, 100 bodů znamená, že ho zvládá zcela bez potíží. Celkové skóre je 0-1600 a poté je vyděleno 16. Výsledné číslo hodnotí míru poruchy rovnováhy – mezi 50 - 80% se jedná o střední míru poruchy rovnováhy, pod 50% se jedná o významnou poruchu rovnováhy [Myers et al. 1998], pod 67% jsou osoby s rizikem pádu [Lajoie and Gallagher 2004].

**MMSE (Mini mental state examination)** [Folstein et al. 1975] se běžně využívá pro screening kognitivního deficitu pacientů. Obsahuje 30 položek. Maximální skóre je 30 bodů. 27-30 je normální nález, mírný kognitivní deficit je mezi 19-24 body, 10-18 znamená střední a pod 9 těžkou poruchu kognitivních funkcí [Mungas 1991].

**Zungova sebesuzovací škála deprese (Zungova škála)** [Zung 1965] je semikvantitativní škála hodnotící míru deprese. Má 20 položek, které hodnotí afektivní, psychologické a somatické symptomy související s depresí na škále 0-4. Konečný výsledek se pohybuje v rozmezí od 20 do 80. 20-44 svědčí, že pacient netrpí depresí, 45-59 znamená, že pacient je mírně depresivní, 60-69 je středně depresivní a nad 70 znamená, že má těžkou depresi.

## **4.2 Posturografické vyšetření na baropodometrické multisenzorické plošině**

Posturografické vyšetření probíhalo na multisenzorické plošině FootScan (RScan, Belgie) o velikosti 0,5 m x 0,4 m, na níž je umístěno 4100 senzorů s citlivostí od desetin  $\text{N}/\text{cm}^2$ , se snímací frekvencí 500 Hz. Snímací deska vyhodnocuje tlakové zatížení jednotlivých senzorů a následně vypočítává středy tlakového působení objektu v ploše kontaktu, tedy COP (Centre of Pressure) pomocí softwaru FootScan Balance 7.7, což je specializovaný software pro měření a hodnocení posturální stability (Obrázek 2, Přílohy). Jako objektivizační test byl vybrán standardizovaný stoj o široké bázi se zrakovou kontrolou, poté bez zrakové kontroly. Šíře stoje byla vymezena šířkou boků probanda, která byla po odměření antropometrem přenesena na podložku a udala tak vzdálenost vnější strany chodidel. Mezi chodidla a tlakovou desku FOOTSCAN byla vložena průhledná fólie pro zakreslení polohy chodidel při stoji tak, aby byla zajištěna individuální shoda při opakovaném vyšetření. Stoj se měřil při otevřených očích podle standardizačních postupů v délce 30 sekund [Kapteyn et al. 1983]. Hodnotícími parametry byly výchylka antero-posteriorní (A/P), latero-laterální (L/L), celková dráha centra tlakového působení, rychlost centra tlakového působení a parametry od nich odvozené. Tento výběr souvisel s výsledky studií týkajících se posturografického vyšetření cerebelárních pacientů [Diener and Dichgans 1992; Diener et al. 1984; Mauritz et al. 1979].

## **4.3 Statistická analýza**

Statistická analýza dat se u jednotlivých dílčích studií lišila, proto je uvedena u každé samostatně.

***(1) studie zjišťující, zda posturografické parametry, získané na baropodometrické multisenzorické plošině, koreluji s výsledkem klinické škály ICARS, zejména její části týkající se rovnováhy***

Korelace mezi posturografickými parametry a škálami byly hodnoceny pomocí Kendallovy parametrické analýzy. Zamítnutí nulové hypotézy bylo posuzováno s rizikem  $p < 0.05$ . Statistická významnost byla vypočtena pomocí software IBM SPSS 19.0.

***(2) studie zjišťující, zda je možné pomocí vyšetření na multisenzorické plošině odlišit pacienty od zdravých kontrol (pomocí vyšetření stoje a výponu)***

*Vyšetření stoje*

Hodnotili jsme účinek faktoru (efektu) SKUPINA. V případě statistického významu hlavního faktoru, jsme posuzovali interakce mezi parametry pomocí Bonferonniho *post hoc* testů. Zamítnutí nulové hypotézy jsme posuzovali s rizikem  $p < 0.05$ . Pro hodnocení věcné významnosti jsme použili koeficient  $\eta^2$  (Eta square), který vysvětluje procento rozptylu hlavního faktoru. Statistická významnost byla vypočtena pomocí softwaru IBM SPSS 19.0.

*Vyšetření výponu*

Ke statistickému zpracování výzkumných dat byl použit aritmetický průměr (míra polohy) a směrodatná odchylka (míra variability). Signifikantní rozdíly průměrů sledovaných parametrů mezi skupinami byly posuzovány pomocí Studentova t-testu pro nezávislé výběry. Zamítnutí nulové hypotézy o rovnosti průměrů srovnávaných parametrů bylo posuzováno s rizikem  $p < 0,05$ .

***(3) studie zjišťující, zda je možné odlišit pacienty s FRDA od pacientů s ADCA pomocí posturografického vyšetření na multisenzorické baropodometrické plošině***

Signifikantní rozdíly mezi sledovanými proměnnými byly hodnoceny pomocí mnohonásobné analýzy rozptylu s fixovanými efekty s designem "double multivariate model". Fixované efekty (typ skupiny – SCA2, FRDA a KONTROLA) a ZRAKOVÁ KONTROLA (otevřené a zavřené oči) byly nezávislé proměnné. Indikátory posturální stability jako celková dráha COP, antero-posteriorní výchylka, latero-laterální výchylka a směrodatná odchylka rychlosti byly závislé proměnné. Hodnotili jsme účinek jak hlavních faktorů (efektů) SKUPINA a ZRAKOVÁ KONTROLA a také účinek jejich vzájemného působení - interakce mezi nimi SKUPINA versus ZRAKOVÁ KONTROLA. V případě statistického významu hlavního faktoru jsme posuzovali interakce mezi parametry pomocí Bonferonniho *post hoc* testů. Zamítnutí nulové hypotézy jsme posuzovali s rizikem  $p < 0.05$ . Pro hodnocení věcné významnosti jsme použili koeficient  $\eta^2$  (Eta square), který vysvětluje procento vysvětleného rozptylu hlavního faktoru. Statistická významnost byla vypočtena pomocí software IBM SPSS 19.0.

***(4) studie zjišťující, zda posturografické parametry, získané na baropodometrické multisenzorické plošině, korelují s nově vzniklou škálou pro pacienty s SCA – SARA***

Korelace mezi posturografickými parametry a škálami byly hodnoceny pomocí Kendallovy parametrické analýzy. Zamítnutí nulové hypotézy bylo posuzováno s rizikem  $p < 0.05$ . Statistická významnost byla vypočtena pomocí software IBM SPSS 19.0.

***(5) studie zjišťující, zda škálu VADL, primárně vytvořenou pro pacienty s vestibulárním syndromem, lze použít i u pacientů s hereditární ataxií***

Korelace mezi posturografickými parametry a škálami byly hodnoceny pomocí Kendallovy parametrické analýzy. Zamítnutí nulové hypotézy bylo posuzováno s rizikem  $p < 0.05$ . Statistická významnost byla vypočtena pomocí software IBM SPSS 19.0.



***(6) studie zjišťující, zda lze použít škálu SARA, primárně vytvořenou pro pacienty s SCA, i pro pacienty s FRDA***

Korelace mezi posturografickými parametry a škálami byly hodnoceny pomocí Pearsonovy parametrické analýzy. Zamítnutí nulové hypotézy bylo posuzováno s rizikem  $p < 0.05$ . Pravděpodobnost výskytu statistické chyby II (beta) byla kontrolována pomocí post-hoc (retrospektivní) analýzy (post-hoc power analýza) a hladina byla stanovena na 0,2 (konvenční hodnota). Power analýza proběhla s pomocí G\*Power (verze 3.1.9., Kiel University, GER).

***(7) studie zjišťující, zda lze využít vyšetření na baropodometrické plošině k rozšíření poznatků patofyziologie rovnováhy u pacientů s ataxií, tedy jestli lze pomocí dynamického vyšetření výponu odlišit pacienty s SCA (s převážně cerebelární ataxií) od pacientů s FRDA (s výraznou složkou senzitivní ataxie)***

Signifikantní rozdíly mezi sledovanými proměnnými byly hodnoceny pomocí mnohonásobné analýzy rozptylu s fixovaným efektem. Fixovaný efekt (typ skupiny – SCA2, FRDA a KONTROLA) byl nezávislou proměnnou. Indikátory posturální stability jako celková dráha COP, latero-laterální výchylka, konfidenční elipsa (CE; konfidenční elipsa je určena plochou, ve které se s danou pravděpodobností bude nacházet skutečná poloha určovaného bodu středu tlakového působení) a tlaky pod pravou a levou dolní končetinou během inicializace výponu vyjádřené pomocí vzájemného poměru (R/L) byly závislé proměnné. V případě statistického významu hlavního faktoru jsme posuzovali interakce mezi parametry pomocí Bonferroniho *post hoc* testů. Zamítnutí nulové hypotézy jsme posuzovali s rizikem  $p < 0.05$ . Pro hodnocení věcné významnosti jsme použili koeficient  $\eta^2$  (Eta square), který vysvětluje procento vysvětleného rozptylu hlavního faktoru. Statistická významnost byla vypočtena pomocí softwaru IBM SPSS 19.0.

## 5 VÝSLEDKY

Bylo vyšetřeno 13 FRDA pacientů, 21 SCA2, 1 SCA1 pacient a jako kontroly 33 zdravých dobrovolníků.

### *Anamnesticky získaná data a výsledky klinického vyšetření včetně škálování*

U FRDA tvořilo soubor pacientů 48% žen. Průměrný věk v čase vyšetření byl 40,81; věk začátku onemocnění 31,81; doba průměrného trvání onemocnění 9 let. Průměrný počet repeatů byl 40,62. U pacientů nebyl prokázán mentální deficit ani deprese. Dle ABC škály se u pacientů jedná o středně výraznou poruchu rovnováhy (ABC 64,25). Rombergův příznak byl zaznamenán u 4% pacientů, ztráta polohocitu/vibračního čítí u 3%. Zpomalení očních pohybů bylo zaznamenáno u 68% pacientů. U 3% byly rychlosti vedení vzruchu periferním nervem lehce snížené, u 28% v normě. Dle MRI nálezů byla popsána atrofie mozkového kmene a mozečku u 36%, u 5% pouze mozečku.

U SCA tvořilo soubor pacientů 38% žen. Průměrný věk v čase vyšetření byl 30,31 roků; průměrný věk začátku onemocnění 19,15 let; doba trvání onemocnění 11 let. Průměrný počet repeatů byl 519. U pacientů nebyl prokázán mentální deficit ani deprese. Dle ABC škály se u pacientů jednalo o výraznou poruchou rovnováhy (ABC 46,25). Rombergův příznak byl zaznamenán u 92% pacientů, stejně jako ztráta polohocitu/vibračního čítí. U 62% byly rychlosti vedení vzruchu periferním nervem snížené, u 15% v normě, u 76% pacientů byly prokázány patologické somatosenzorické evokované potenciály. Dle nálezu na MRI byla pouze u 15% pacientů popsána atrofie mozečku a míchy.

Podrobná demografická a klinická data jsou uvedena v tabulkách (Tabulka 1, 2).

**Tabulka 1:** Klinická a demografická data pacientů s FRDA

	FRDA
Počet pacientů	13 (37,1%)
Procento žen (%)	38%
Věk v čase vyšetření (r)	30,31 ± 12,28 (11-59) <sup>a</sup>
Věk začátku onemocnění (r)	19,15 ± 11,29 (1-47) <sup>a</sup>
Doba trvání onemocnění (r)	11 ± 5,43 (4-26) <sup>a</sup>
Počet repeatů (GAA/CAG)	519 ± 275,50 (130-1000) <sup>a, c, 3</sup>
Mini Mental State (MMS)	29 ± 1,15 (26-30) <sup>a</sup>
Zungova škála deprese	40 ± 7,62 (29-49) <sup>a</sup>
ABC škála	46,25 ± 28,41 (0-91) <sup>a</sup>
Tinetti-Mobility index - část rovnováha	13,62 ± 7,26 (0-24) <sup>a</sup>
VADL	95,92 ± 35,46 (40-146) <sup>a</sup>
ICARS	35,62 ± 18,9 (16-76) <sup>a</sup>
ICARS postura	10,46 ± 5,8 (6-24) <sup>a</sup>
SARA	18,27 ± 10,4 (9-44) <sup>a</sup>
SARA postura	4,38 ± 4,23 (1-16) <sup>a</sup>
FARS	37,92 ± 17,93 (16-75) <sup>a</sup>
FARS postura	11,38 ± 6,38 (4-28) <sup>a</sup>
Rombergův příznak	12(92%) <sup>1</sup>
Zpomalení očních pohybů	0 (0%)
Ztráta polohocitu,/porucha vibračního čítí	12(92%) <sup>1</sup>
Rychlosti vedení dle EMG	8 (62%) lehce snižené; 2 (15%) v normě <sup>3</sup>
SEP	5 (38%) periferní postižení + prodloužené latence korových odpovědí; 5 (38%) periferní postižení + nevybavné korové odpovědi <sup>3</sup>
MRI mozku	10 (77%) normální nález; 2 (15%) atrofie mozečku + míchy; 1 (8%) periventriculární atrofie

Legenda: FRDA – Friedreichova ataxie; r – rok; VADL – škála běžných denních činností pro pacienty s vestibulární poruchou; ICARS – International Cooperative Ataxia Rating Scale; ICARS postura – část stoj a chůze; SARA – Scale for the Assessment and Rating of Ataxia SARA postura – součet položek 1, 2 a 3; FARS – Friedreich's ataxia rating scale; FARS postura - část stabilita/chůze; SEP – vyšetření somatosenzorických evokovaných potenciálů;

<sup>a</sup> – data jsou udávána jako průměr ± směrodatná odchylka a v závorce nejmenší a největší dosažená hodnota; <sup>číslo</sup> – udává počet pacientů, u kterých daná vyšetření nebylo možné provést/neproběhlo/výsledek není dostupný.

**Tabulka 2:** Klinická a demografická data pacientů s SCA

	SCA (SCA2 + 1 SCA1)
Počet pacientů	22 (62,9%)
Procento žen (%)	48%
Věk v čase vyšetření (r)	40,81 ± 12,95 (18-59) <sup>a</sup>
Věk začátku onemocnění (r)	31,81 ± 11,35 (11-47) <sup>a</sup>
Doba trvání onemocnění (r)	9 ± 5,16 (1-24) <sup>a</sup>
Počet repeatů (GAA/CAG)	40,62 ± 3,99 (37-49) <sup>a,9</sup>
Mini Mental State (MMS)	27,32 ± 3,63 (17-30) <sup>a</sup>
Zungova škála deprese	37,64 ± 10,76 (25-57) <sup>a</sup>
ABC škála	64,25 ± 27,72 (18,8-99,06) <sup>a</sup>
Tinetti-Mobility index - část rovnováha	17,64 ± 4,97 6-24) <sup>a</sup>
VADL	104,73 ± 62,39 (28-215) <sup>a</sup>
ICARS	27,68 ± 15,84 (1-54) <sup>a</sup>
ICARS postura	7,27 ± 4,57 (0-17) <sup>a</sup>
SARA	12,25 ± 8,65 (0-33) <sup>a</sup>
SARA postura	2,91 ± 2,93 (0-11) <sup>a</sup>
FARS	0
FARS postura	0
Rombergův příznak	4 (18%)
Slow eye movement	15(68%)
Ztráta polohocitu,/porucha vibračního čítí	3 (14%)
Rychlosti vedení dle EMG	3 (14%) lehce snížené; 6 (28%) v normě <sup>13</sup>
SEP	3 (14%) periferní postižení + prodloužené latence korových odpovědí; 6 (28%) v normě <sup>13</sup>
MRI mozku	8 (36%) atrofie mozkového kmenu + mozečku; 1 (5%) atrofie mozečku <sup>13</sup>

Legenda: SCA – autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie; SCA1 – spinocerebelární ataxie typu 1; SCA2 – spinocerebelární ataxie typu 2; r – rok; VADL – škála běžných denních činností pro pacienty s vestibulární poruchou; ICARS – International Cooperative Ataxia Rating Scale; ICARS postura – část stoj a chůze; SARA – Scale for the Assessment and Rating of Ataxia SARA postura – součet položek 1, 2 a 3; FARS – Friedreich's ataxia rating scale; FARS postura - část stabilita/chůze; SEP – vyšetření somatosenzorických evokovaných potenciálů; <sup>a</sup> – data jsou udávána jako průměr ± směrodatná odchylka a v závorce nejmenší a největší dosažená hodnota; <sup>číslo</sup> – udává počet pacientů, u kterých daná vyšetření nebylo možné provést/neproběhlo/výsledek není dostupný.

### *Laboratorní výsledky dle jednotlivých dílčích studií*

*(1) výsledek studie zjišťující, zda posturografické parametry, získané na baropodometrické multisenzorické plošině, korelují s výsledkem klinické škály ICARS, zejména její části týkající se rovnováhy*

Bylo vyšetřeno 30 pacientů (13 FRDA, 17 ADCA). Výsledky prokázaly korelace mezi částí ICARS týkající se rovnováhy (ICARS stoj a chůze; ICARS postura) a posturografickými parametry (antero-posteriorní a latero-laterální výchylka, celková dráha COP, rychlost COP) jak pro SCA2, tak i pro FRDA (mimo antero-posteriorní výchylku a parametry s ní související), ale také pro celou skupinu námi vyšetřených pacientů s hereditární ataxií (Tabulka 3).

**Z uvedených hodnot (Tabulka 3) je patrný signifikantní vztah mezi ICARS a ICARS postura a všemi hodnocenými posturografickými parametry u pacientů s SCA2 a u celé skupiny pacientů s hereditární ataxií. U pacientů s FRDA byla pozorovaná nižší míra závislosti mezi posturografickými parametry a ICARS postura (pro antero-posteriorní výchylku  $r = 0,283$ ) a ještě nižší mezi celkovým skóre ICARS a posturografickými parametry (pro latero-laterální výchylku  $r = 0,455$ ; pro antero-posteriorní výchylku  $r = 0,164$ ).**

**Tabulka 3:** Korelace mezi posturografickými parametry a klinickou škálou ICARS

PARAMETR	FRDA		SCA		SPOLU	
	ICARS	ICARS stoj a chůze	ICARS	ICARS stoj a chůze	ICARS	ICARS stoj a chůze
ICARS	1	,774**	1	,842**	1	,784**
ICARS stoj a chůze	0,774**	1	0,842**	1	,784**	1
delta X	0,455	,623**	,485**	,466*	,440**	,431**
SD X	0,455	,585*	,485**	,466*	,430**	,393**
RMS X	0,455	,585*	,485**	,466*	,428**	,390**
delta Y	0,164	0,283	,529**	,481**	,387**	,360**
SD Y	0,2	0,321	,471**	,481**	,355**	,349*
RMS Y	0,22	0,343	,471**	,481**	,359**	,352*
delta TTW	,648**	0,654**	,548**	,515**	,490**	,451**
SD TTW	,748**	,699**	,500**	,496**	,452**	,421**
TTW (RMS)	,709**	,699**	,539**	,506**	,479**	,437**
Rychlost (průměr)	,636**	,623**	,559**	,526**	,483**	,442**
Rychlost (SD)	,734**	,724**	,500**	,496**	,454**	,429**
Rychlost (RMS)	,709**	,699**	,544**	,511**	,481**	,439**
Celková dráha COP	,600*	,623**	,559**	,526**	,477**	,442**

Legenda: ICARS – International Cooperative Ataxia Rating Scale; ICARS postura – ICARS část stoj a chůze; FRDA – Friedreichova ataxia; SCA2 – Spinocerebelární ataxie typu 2; delta X – latero-laterální výchylka COP (Centre of Pressure); SD – směrodatná odchylka; RMS - kvadratický průměr; delta Y – antero-posteriorní výchylka COP; TTW – celková dráha COP; rychlost – rychlost pohybu COP; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ .



*(2) výsledek studie zjišťující, zda je možné pomocí vyšetření na multisenzorické plošině odlišit pacienty od zdravých kontrol (pomocí vyšetření stoje a výponu)*

- *Přímý stoj*

Bylo vyšetřeno 29 pacientů (12 FRDA, 17 ADCA) a 10 zdravých kontrol. Signifikantní účinek byl zjištěn u hlavního efektu (skupina) při meziskupinovém srovnání ( $F_{8,66} = 3,38$ ,  $p < 0,01$ ,  $\eta^2 = 0,290$ ), z čehož vyplývá, že **pomocí posturografie lze odlišit pacienty od zdravých kontrol**. Jednoduchá (univariate) analýza rozptylu prokázala signifikantní účinek efektu na parametry výchylek (delta X, deltaY,  $p < 0,01$ ) a směrodatnou odchylku rychlosti ( $p < 0,05$ ). V případě sledovaných výchylek byly zjištěny na základě Boferroniho post hoc testu signifikantní rozdíly u skupin pacientů ve srovnání s kontrolní skupinou (Tabulka 4). V případě latero-laterální (X-ové) výchylky vysvětluje tento faktor 25,3 % a v případě antero-posteriorní (Y-ové) 30,5 % z celkové variability údajů.

**Tabulka 4:** Srovnání meziskupinových efektů u sledovaných parametrů

	FRDA	SCA2	KONTROLY	F	Df	Eta
	M(SE)	M(SE)	M(SE)			
TTW (mm)	826,08(210,39)	870,16(166,33)	289,73(192,06)	2,92	2,35	0,143
deltaX (mm)	30,66(6,17) <sup>a†</sup>	27,93(4,87) <sup>b†</sup>	5,68(5,62)	5,92**	2,35	0,253
deltaY (mm)	49,98(8,60) <sup>a‡</sup>	43,49(6,80) <sup>b‡</sup>	9,21(7,85)	7,68**	2,35	0,305
Rychlost SD (mm.s <sup>-1</sup> )	25,97(6,21)	23,91(4,91)	7,17(5,67)	3,31*	2,35	0,159

Legenda: FRDA – Friedreichova ataxia; SCA2 – Spinocerebelární ataxie typu 2; TTW – celková dráha COP (Centre of Pressure); delta X – latero-laterální výchylka COP; delta Y – antero-posteriorní výchylka COP; Rychlost SD – směrodatná odchylka rychlosti COP; M – průměr; SE – střední chyba průměru; Df – stupně volnosti; Eta – koeficient věcné významnosti; \* signifikantní účinek hlavního faktoru (SKUPINA) na základě analýzy rozptylu ANOVA s rizikem  $p < 0,05$ ; \*\* signifikantní účinek hlavního faktoru (SKUPINA) na základě analýzy rozptylu ANOVA s rizikem  $p < 0,01$ ; † – signifikantní rozdíl průměrů s rizikem  $p < 0,05$  na základě post-hoc testů; ‡ – signifikantní rozdíl průměrů s rizikem  $p < 0,01$  na základě post-hoc testů; <sup>a</sup> – signifikantní rozdíl mezi skupinami FRDA versus KONTROLA, na základě post-hoc testů; <sup>b</sup> – signifikantní rozdíl mezi skupinami SCA versus KONTROLA, na základě post-hoc testů.

- **Výpon**

*a) hodnocení signifikantních rozdílů průměrů mezi skupinami*

Bylo vyšetřeno 17 SCA a 10 zdravých kontrol. Průměrná hodnota celkové dráhy (TTW) byla u pacientů s SCA vyšší o 10,34 %. Tento rozdíl se však při komparaci průměrů skupin jako signifikantní neprokázal ( $t_{(46)} = 1,22$ ,  $p > 0,05$ ). Pacienti dosahovali také vyšší rozptyl hodnot, jejich směrodatná odchylka byla více než dvojnásobná ve srovnání s kontrolní skupinou. Signifikantní rozdíl byl zjištěn při porovnání plochy konfidenční elipsy při realizované činnosti ( $t_{(46)} = 3,74$ ,  $p < 0,01$ ). Rozdíl průměrů srovnávaných hodnot představoval 56% a směrodatných odchylek 54,38%. Pacienti s SCA dosáhli během výponu vyšší hodnoty v latero-laterální rovině (v ose X). Průměrná hodnota pacientů byla  $114,25 \pm 46,77$  mm a kontrolní skupiny  $45,50 \pm 22,36$  mm. Tento rozdíl se prokázal jako signifikantní ( $t_{(46)} = 6,93$ ,  $p < 0,01$ ). Poloha konfidenční elipsy byla ve srovnání s pacienty ( $t_{(46)} = -4,97$ ,  $p < 0,01$ ) u zdravých jedinců signifikantně blíže ke středu opěrné báze (Tabulka 5). Zatímco průměrná výchylka zdravých jedinců od středu byla 12%, u pacientů to bylo až 38%, což nasvědčuje skutečnosti, že pacienti při výponu přednostně zatěžovali více jednu z končetin.

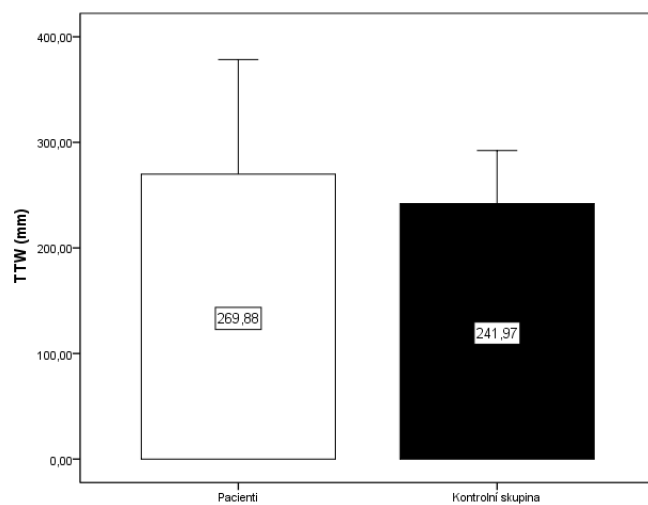
Souhrnně lze tedy konstatovat, že **výpon odlišil pacienty od zdravých kontrol** (latero-laterální výchylka, antero-posteriorní výchylka  $p < 0,01$ ; směrodatná odchylka rychlosti  $p < 0,05$ ) (Obrázek 3, 4).

**Tabulka 5:** Deskriptivní statistika a statistická významnost sledovaných parametrů během výponu

Parametr	Skupina	N	Průměr	Směrodatná odchylka	t - test	p
TTW (mm)	Pacienti	16	269,88	108,51	1,22	0,23
	Kontrolní skupina	32	241,97	50,22		
Konfidenční elipsa (mm <sup>2</sup> )	Pacienti	16	2069,38	1482,11	3,74	0,00
	Kontrolní skupina	32	909,66	676,09		
delta X (mm)	Pacienti	16	114,25	46,77	6,93	0,00
	Kontrolní skupina	32	45,50	22,36		
Offset konfidenční elipsy	Pacienti	16	0,62	0,26	-4,97	0,00
	Kontrolní skupina	32	0,88	0,10		

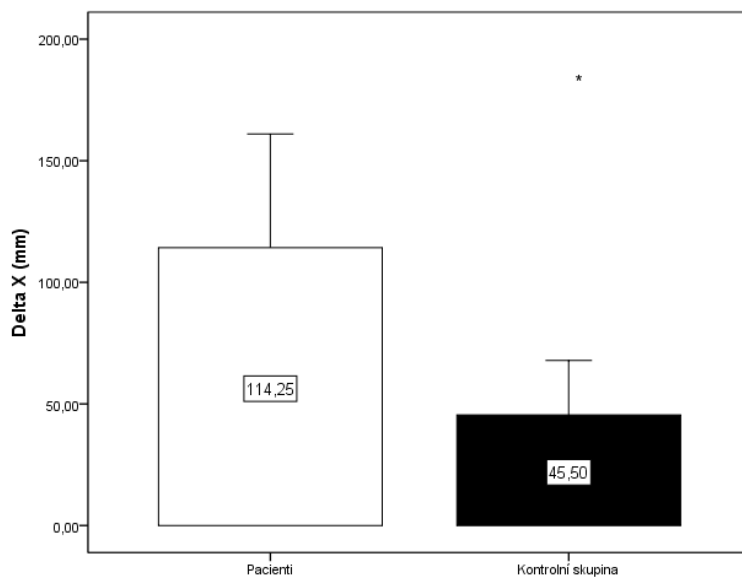
Legenda: TTW – celková dráha COP (Centre of Pressure); delta X – laterolaterální výchylka COP, p – hladina pravděpodobnosti.

**Obrázek 3:** Srovnání průměrů skupin a směrodatné odchylky celkové trajektorie



Legenda: TTW – celková dráha COP (Centre of Pressure)

**Obrázek 4:** Srovnání průměrů skupin a směrodatné odchylky v rozsahu latero-laterální výchylky

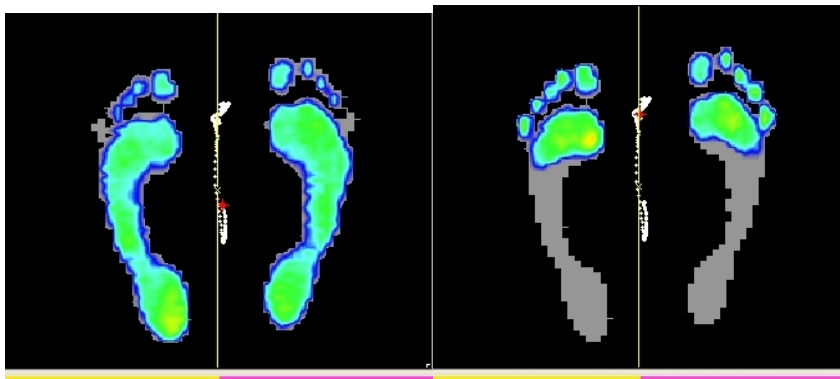


Legenda: delta X – latero-laterální výchylka COP (Centre of Pressure)

*b) hodnocení vybraných dráhových a tlakových parametrů středu tlakového působení při výponu*

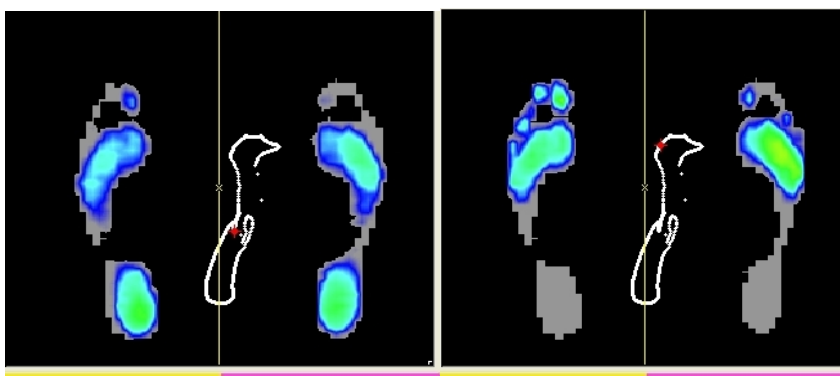
Porovnávány byly grafy zatížení plosek pacientů a zdravých kontrol při výponu. Na tlakové mapě (Obrázek 5) bylo u zdravých kontrol symetrické zatížení plosek s posunem COP (Centre of Pressure, střed tlakového působení) zejména v antero-posteriorním směru. U pacientů s ataxií byla pozorována jiná pohybová strategie. Pacienti měli tendenci predominantně zatěžovat jednu končetinu a také byl prokázán výrazný rozptyl v pravolevém směru. To lze dobře dokumentovat i na následujícím obrázku (Obrázek 6), kde jsou dráhy v jednotlivých osách znázorněny graficky spolu s tlakovým působením ve spodním grafu.

**Obrázek 5:** Ukázka FOOTSCANu zdravé kontroly - tlaková mapa chodidel měření osoby při stoji a po výponu při stoji na špičkách



Legenda: Každé chodidlo je tlakově hodnoceno zvlášť, levá strana označena pomocí žluté barvy, pravá strana pomocí růžové barvy. Z tlakového zatížení pod každým chodidlem je vypočtena hodnota středu tlakového působení, jejíž dráha je v obrázku znázorněna mezi chodidly bílou barvou a bod ukazuje okamžitou hodnotu vzhledem ke snímací frekvenci 150 snímků za sekundu.

**Obrázek 6:** Ukázka FOOTSCANu u pacienta s SCA



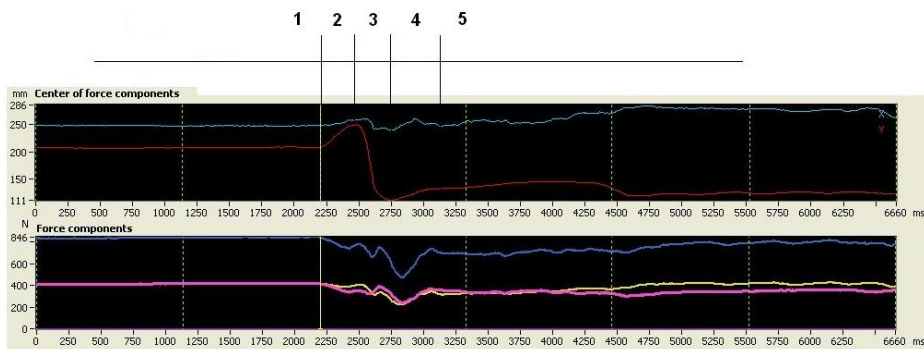
Legenda: Trajektorie středu tlakového působení má velký rozptyl v obou sledovaných směrech a to především v latero-laterálním směru.

Obrázek 7 zachycuje tlakové změny zatížení plosek u zdravé kontroly, obrázek 8 u vybraného pacienta s ataxií. U zdravých kontrol lze křivku průběhu COP v ose Y (antero-posteriorní) rozdělit na 5 fází (Obrázek 8). Fáze 1 až do vymezeného okamžiku představuje stoj na obou chodidlech a je vidět, že během ní nedochází k žádným výchylkám. Fáze 2 představuje přenesení váhy na patní část chodidla, což je prezentováno změnou polohy středu tlakového působení až do horní úvratě. Poté následuje fáze 3, což je prudký přesun středu tlakového působení směrem ke špičkám. V této fázi vykoná střed tlakového působení největší dráhu. Fáze 4 představuje dobu stabilizace, kdy se oporová fáze chodidla rozkládá mezi prsty a přední část plosky chodidla. Fáze 5 je již stoj na špičkách. U zdravé populace je výchylka v ose X (latero-laterální směr) minimální a k malým změnám dochází především ve fázi 3 a 4. Ve fázi 1 je tlakové zatížení symetrické pro obě chodidla, k malé změně zatížení mezi pravým a levým chodidlem, kdy se ve fázi 2 více projeví levá strana a ve fázi 3 naopak strana pravá. Od počátku fáze 5 je zatížení opět symetrické a k většímu zatížení vzhledem k pravé straně dochází až v druhé polovině času stoje ve výponu, avšak i tam není rozdíl nijak významný.

**U pacientů s ataxií mají fáze rozdílný charakter a jsou zcela nekonstantní. Na rozdíl od zdravých kontrol, 10/17 pacientů nebylo schopno ve výponu vydržet po celou dobu vyšetření. Také byl mnohem výraznější rozptyl v ose X (v pravolevém směru) a byla prokázána asymetrie zatížení plosek během výponu.**

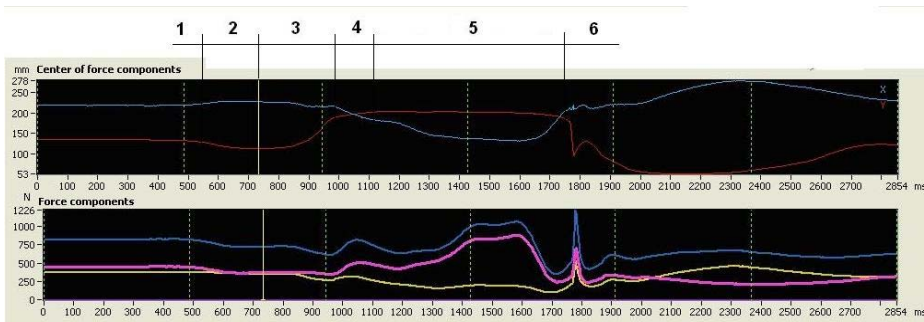


**Obrázek 7:** Tlakové změny zatížení plosek u zdravé kontroly - ukázka



Legenda: Znázornění průběhu středu tlakového působení v ose Y (antero-posteriorní směr) a v ose X (latero-laterální směr). Na průběhu jsou patrné základní fáze pohybu a tlakové změny na podložku během výponu na špičky. Dolní graf tohoto obrázku představuje tlakové působení chodidel na jednotku plochy v newtonech.

**Obrázek 8:** Tlakové změny zatížení plosek u pacientů s ataxií - ukázka



Legenda: Při inicializaci pohybu do výponu sice dochází k přenosu zatížení do pat, ale tato změna je velmi malá. Ke ztrátě stability (konec fáze 5) dochází především změnou zatížení v pravolevém směru. Při hodnocení tlakového působení je patrné, že při fázi 1 je zatížení symetrické. Při vlastním výponu dochází k dominantnímu zatížení pravého chodidla a asymetrie mezi pravou a levou stranou se následně zvyšuje. To vede ke ztrátě stability a návratu do stoje na celá chodidla, což na grafu reprezentuje fáze 6.

***(3) výsledek studie zjišťující, zda je možné odlišit pacienty s FRDA od pacientů s ADCA pomocí posturografického vyšetření na multisenzorické baropodometrické plošině***

*Stoj s/bez zrakové kontroly*

Bylo vyšetřeno 29 pacientů (12 FRDA, 17 ADCA) a 10 zdravých kontrol. Mnohonásobná analýza rozptylu prokázala signifikantní účinek hlavního efektu (vizuální kontroly) u sledovaných parametrů ( $F_{4,32} = 4,55$ ,  $p < 0,01$ ,  $\eta^2 = 0,363$ ). Významný účinek zrakové kontroly byl prokázán ve všech sledovaných parametrech (Tabulka 6). Nejvyšší věcně významný efekt zrakové kontroly byl zjištěn v parametru deltaY, který vysvětluje 34,2% z celkové variability údajů.

Interakce mezi zrakovou kontrolou a jednotlivými skupinami byla signifikantní ( $F_{8,66} = 2,94$ ,  $p < 0,01$ ,  $\eta^2 = 0,262$ ). U všech sledovaných parametrů byl zjištěn signifikantní efekt interakce sledovaných faktorů (SKUPINA versus ZRAKOVÁ KONTROLA) (Tabulka 7 a Obrázek 9-12), což ukazuje odlišné změny sledovaných parametrů u vybraných skupin v závislosti na zrakové kontrole. Z hlediska věcné významnosti (effect size) dosáhly výchyly v obou směrech nejvyšší hodnoty. **Stoj přímý bez zrakové kontroly tedy jasně odlišil nejen pacienty od zdravých kontrol, ale také pacienty s FRDA od pacientů s SCA2 (latero-laterální výchylka  $p < 0,01$ ).**

**Tabulka 6:** Efekt zrakové kontroly na změnu sledovaných parametrů

	Zraková	Bez zrakové	Hlavní efekt		
	kontrola	kontroly	(vizuální vnímání)		
	M(SE)	M(SE)	F	Df	Eta
TTW (mm)	400,78(61,60)	925,87(178,02)	12,2**	1,35	0,258
delta X (mm)	13,80(2,61)	29,04(5,21)	8,82**	1,35	0,201
delta Y (mm)	20,98(2,62)	47,48(7,27)	18,21**	1,35	0,342
rychlost SD (mm.s <sup>1</sup> )	10,21(1,52)	27,82(5,54)	12,97**	1,35	0,27

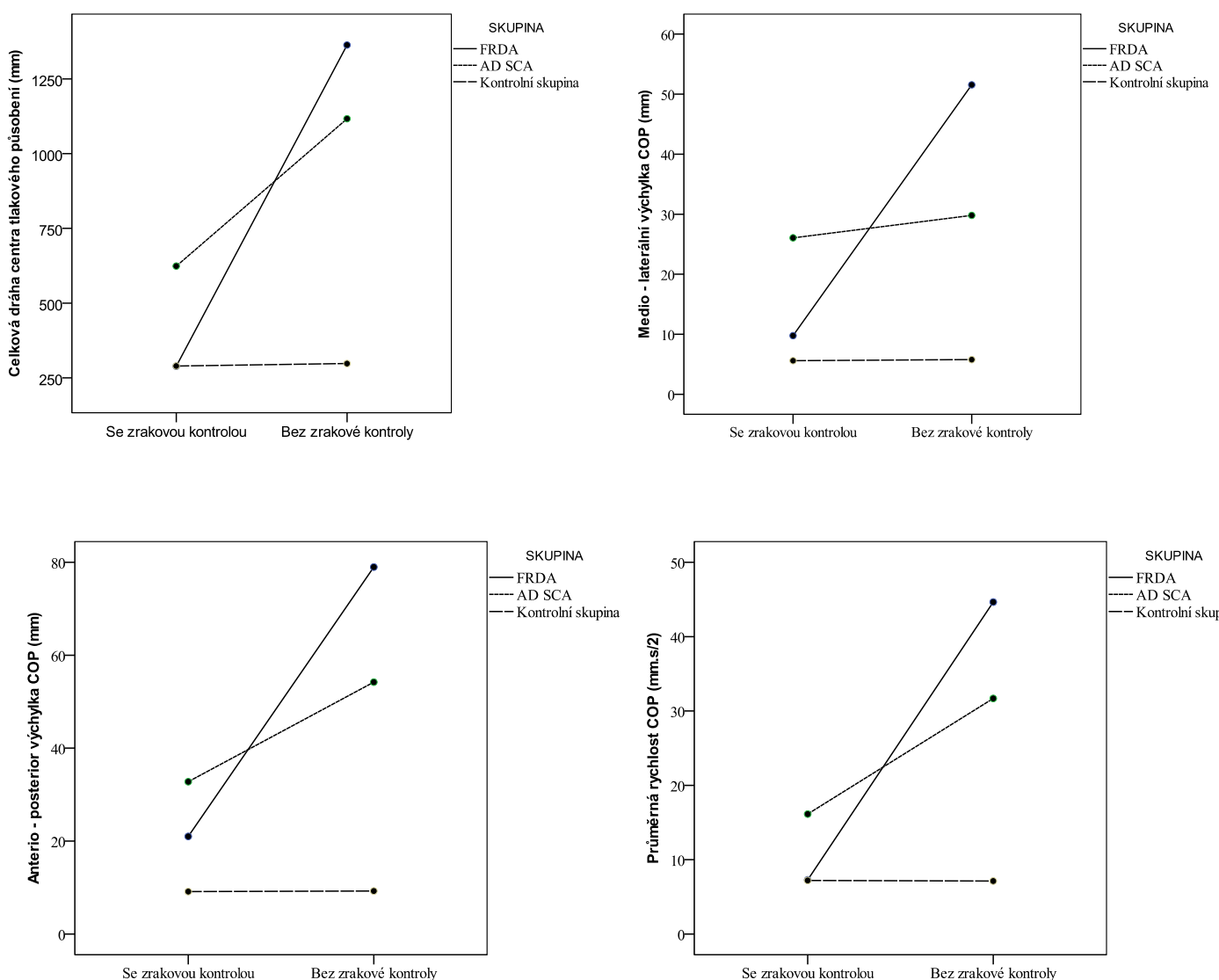
Legenda: TTW – celková dráha COP (Centre of Pressure); delta X – latero-laterální výchylka COP; delta Y – antero-posteriorní výchylka COP; rychlost SD – směrodatná odchylka rychlosti COP; M – průměr; SE – střední chyba průměru; Df – stupně volnosti; Eta – koeficient věcné významnosti; \*\* signifikantní účinek hlavního faktoru (SKUPINA) na základě analýzy rozptylu ANOVA s rizikem  $p < 0,01$ .

**Tabulka 7:** Efekt interakce mezi sledovanými faktory (SKUPINA versus ZRAKOVÁ KONTROLA) u sledovaných parametrů

Parametr	Skupina	Zraková kontrola	Bez zrakové kontroly	Efekt interakce		
		M(SE)	M(SE)	F	Df	Eta
TTW (mm)	FRDA	288,92(117,87) <sup>‡</sup>	1363,24(340,62)	3,75*	2,35	0,176
	SCA2	623,74(93,19) <sup>†</sup>	1116,58(269,29)			
	Kontrola	289,68(107,60)	297,79(310,95)			
delta X (mm)	FRDA	9,76(4,99) <sup>‡</sup>	51,55(9,96)	6,03**	2,35	0,256
	SCA2	26,06(3,95)	29,81(7,88)			
	Kontrola	5,59(4,56)	5,77(9,10)			
delta Y (mm)	FRDA	21,00(4,56) <sup>‡</sup>	78,97(13,91)	6,55**	2,35	0,272
	SCA2	32,78(3,96) <sup>†</sup>	54,20(11,00)			
	Kontrola	9,15(4,57)	9,27(12,70)			
rychlost SD (mm.s <sup>-1</sup> )	FRDA	7,28(2,90) <sup>‡</sup>	44,65(10,61)	4,38*	2,35	0,2
	SCA2	16,14(2,30) <sup>†</sup>	31,68(8,39)			
	Kontrola	7,21(2,65)	7,12(9,68)			

Legenda: FRDA – Friedreichova ataxie; SCA2 – spinocerebelární ataxie typu 2; TTW – celková dráha COP (Centre of Pressure); delta X – latero-laterální výchylka COP; delta Y – antero-posteriorní výchylka COP; rychlost SD – směrodatná odchylka rychlosti COP; M – průměr; SE – střední chyba průměru; Df – stupně volnosti; Eta – koeficient věcné významnosti; \* signifikantní účinek hlavního faktoru (SKUPINA) na základě analýzy rozptylu ANOVA s rizikem  $p < 0,05$ ; \*\* signifikantní účinek hlavního faktoru (SKUPINA) na základě analýzy rozptylu ANOVA s rizikem  $p < 0,01$ ; † – signifikantní rozdíl průměrů s rizikem  $p < 0,05$  na základě post-hoc testů; ‡ – signifikantní rozdíl průměrů s rizikem  $p < 0,01$  na základě post-hoc testů.

**Obrázek 9 – 12:** Vliv zrakové kontroly u vybraných parametrů



Legenda: FRDA – Friedreichova ataxie; AD SCA – autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie; TTW – celková dráha COP (Centre of Pressure); delta X – latero-laterální výchylka COP; delta Y – antero-posteriorní výchylka COP; rychlost SD – směrodatná odchylka rychlosti COP.

***(4) výsledek studie zjišťující, zda posturografické parametry, získané na baropodometrické multisenzorické plošině, korelují s nově vzniklou škálou pro pacienty s SCA – SARA***

Bylo vyšetřeno 30 pacientů (13 FRDA, 17 ADCA) a 10 zdravých kontrol. Průměrný čas vyšetření pomocí škály ICARS byl 16,87 min. a pomocí škály SARA 5,42 min.

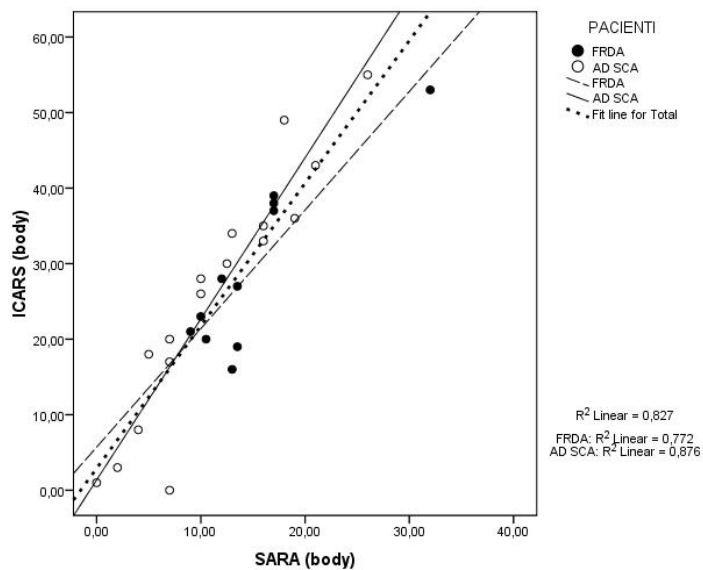
**Vysoká míra závislosti byla zaznamenána mezi výsledky ICARS, SARA a posturografickými parametry u skupiny všech probandů ( $\tau_b = 0,771$ ;  $p < 0,01$ ) a u pacientů s SCA ( $\tau_b = 0,862$ ;  $p < 0,01$ ).** V případě pacientů s FRDA byly zjištěny středně vysoké korelace mezi výsledky ICARS a SARA ( $\tau_b = 0,548$ ;  $p < 0,05$ ). Sledované posturografické parametry signifikantně korelovaly s výsledky ICARS ( $p < 0,01$ ), resp. s výsledky SARA ( $p < 0,05$ ) u všech probandů (Tabulka 8, Obrázek 13,14). Nejvyšší míra závislosti mezi škálami (ICARS, SARA) a vybranými parametry posturografie byla zjištěna v parametru  $\sigma\text{COP}$ , který vyjadřuje průměrnou vzdálenost dráhy COP za jednotku času (frekvence snímání). U pacientů s AD SCA byla prokázána nejvyšší korelace mezi ICARS a posturografickými parametry v celkové dráze COP a její průměrné rychlosti  $v_{\text{COP}}$  ( $\tau_b = 0,559$ ;  $p < 0,01$ ). Stejně indikátory stability dosáhly nejvyšší míru asociace s výsledky SARA ( $\tau_b = 0,472$ ;  $p < 0,01$ ). V případě FRDA pacientů byla nejvyšší korelace mezi ICARS a směrodatnou odchylkou  $\sigma\text{COP}$  ( $\tau_b = 0,748$ ;  $p < 0,01$ ). U pacientů s FRDA nekorelovala SARA ani s jedním ze sledovaných parametrů ( $p > 0,05$ ).

**Tabulka 8:** Závislost mezi sledovanými posturografickými parametry

PARAMETR	FRDA		SCA2		SPOLU	
	ICARS	SARA	ICARS	SARA	ICARS	SARA
ICARS	1	0,548*	1	0,862*	1	0,771**
SARA	0,548*	1	0,862**	1	0,771**	1
$\Phi_{COP}$	0,648**	0,25	0,548**	0,460*	0,490**	0,339*
$\Phi_{COP}$ - S.D.	0,748**	0,33	0,500**	0,442*	0,452**	0,309*
$\Phi_{COP}$ - RMS	0,709**	0,321	0,539**	0,451*	0,479**	0,329*
$v_{COP}$	0,636**	0,245	0,559**	0,472**	0,483**	0,333*
$v_{COP}$ - S.D.	0,734**	0,343	0,500**	0,442*	0,454**	0,315*
$v_{COP}$ - RMS	0,709**	0,321	0,544**	0,457*	0,481**	0,331*
COP	0,600*	0,208	0,559**	0,472**	0,477**	0,328*

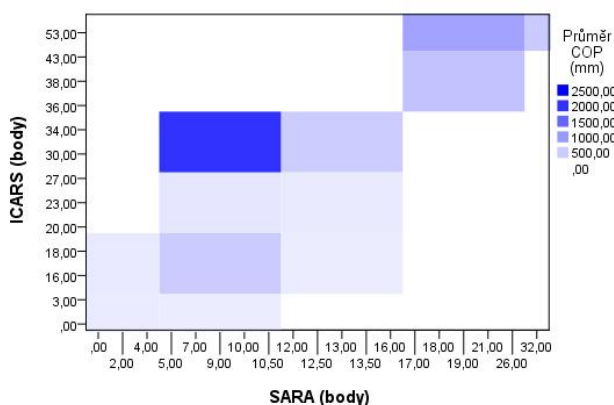
Legenda: FRDA – Friedreichova ataxia; SCA2 – Spinocerebelární ataxie typu 2; COP - Centrum tlakového působení (Centre of Pressure); ICARS – International Cooperative Ataxia Rating Scale; SARA – Scale for the Assessment and Rating of Ataxia;  $\Phi_{COP}$  - průměrná vzdálenost dráhy COP na jednotku snímací frekvence;  $\Phi_{COP}$  - S.D. - směrodatná odchylka vzdálenosti dráhy COP na jednotku snímací frekvence;  $\Phi_{COP}$  - RMS - kvadratický průměr vzdálenosti dráhy COP za jednotku snímací frekvence;  $v_{COP}$  - průměrná rychlost COP;  $v_{COP}$  - S.D. – směrodatná odchylka rychlosti COP;  $v_{COP}$  - RMS - kvadraticky průměr rychlosti COP; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

**Obrázek 13:** Závislost mezi výsledky hodnotících škál u sledovaných pacientů



Legenda: ICARS – International Cooperative Ataxia Rating Scale; SARA – Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; FRDA – Friedreichova ataxia; AD SCA – autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie.

**Obrázek 14:** Grafické zobrazení vztahů mezi ICARS, SARA a COP s pomocí tzv. „teplotní mapy“



Legenda: ICARS – International Cooperative Ataxia Rating Scale; SARA – Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; COP – Centre of Pressure.



*(5) výsledek studie zjišťující, zda škálu VADL, primárně vytvořenou pro pacienty s vestibulárním syndromem, lze použít i u pacientů s hereditární ataxií*

Bylo vyšetřeno 30 pacientů (13 FRDA, 17 SCA) a 10 zdravých kontrol. Hodnocení pomocí škály ICARS proběhlo u všech pacientů, hodnocení škály VADL neproběhlo u jednoho pacienta pro nespolupráci.

**Z uvedených hodnot (Tabulka 9) je patrný signifikantní vztah mezi všemi hodnocenými posturografickými parametry a vybranými klinickými škálami (VADL i ICARS).** Vyšší míra závislosti ve srovnání se škálou VADL je u hodnotící škály ICARS. Relativně nižší závislost lze pozorovat u parametru reprezentujícího předozadní výchylku COP, kde jsou hodnoty korelace okolo  $r = 0,44$ . Naopak nejvyšší závislost lze pozorovat u parametru reprezentujícího celkovou dráhu COP (TTW), kde je hodnota korelace  $r = 0,51$ . Vzhledem k tomu lze považovat tento indikátor za nejvhodnější pro objektivizaci kvalitativních hodnot.

**Tabulka 9:** Korelace mezi ICARS, VADL a posturografickými parametry

	ICARS	VADL
ICARS	1	0,56**
ADLS	0,56**	1
delta X (mm)	0,61**	0,46*
SD X (mm)	0,62**	0,44*
RMS X (mm)	0,61**	0,44*
delta Y (mm)	0,48*	0,45*
SD Y (mm)	0,44*	0,44*
RMS Y (mm)	0,44*	0,44*
M TTW (mm)	0,66**	0,50**
SD TTW (mm)	0,63**	0,49**
RMS TTW (mm)	0,65**	0,50**
TTW (mm)	0,66**	0,51**

Legenda: ICARS – International Cooperative Ataxia Rating Scale; VADL – Activity of Daily Living Scale pro pacienty s vestibulárním postižením; delta X – latero-laterální výchylka COP (Centre of Pressure); SD – směrodatná odchylka; RMS – kvadratický průměr; delta Y – antero-posteriorní výchylka COP; TTW – celková dráha COP; rychlost – rychlost pohybu COP; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ .

***(6) výsledek studie zjišťující, zda lze použít škálu SARA, primárně vytvořenou pro pacienty s SCA, i pro pacienty s FRDA***

Bylo vyšetřeno 24 pacientů (11 FRDA, 13 SCA2).

Ve stoji se zrakovou kontrolou u FRDA pacientů korelovaly všechny vybrané parametry posturální stability (delta X, delta Y a TTW) s částí klinických škál SARA a FARS týkající se postury, celkový výsledek SARA a FARS také koreloval s parametry posturální stability ve stoji se zrakovou kontrolou. Ve stoji bez zrakové kontroly část posturální stability na škále SARA, na rozdíl od FARS, s posturografickými parametry nekorelovala.

U SCA2 pacientů posturografické parametry korelovaly s částí posturální stability na škále SARA a také celkovým SARA skórem ve stoji s/bez zrakové kontroly. Výjimku tvořil parametr delta Y ve stoji bez zrakové kontroly.

Post-hoc power analýza ozřejmila sílu korelací v této studii (šedá barva v tabulce 10 A, B) a potvrdila: u FRDA pacientů – ve stoji se zrakovou kontrolou korelace mezi SARA/SARA postura a všemi posturografickými parametry, ve stoji bez zrakové kontroly korelace FARS postura a všemi posturografickými parametry; u SCA2 pacientů – ve stoji se zrakovou kontrolou korelace mezi SARA postura a delta Y, TTW a SARA a delta Y, ve stoji bez zrakové kontroly korelace SARA postura a delta X a SARA a delta X.

**Z uvedených hodnot vyplývá, že škálu SARA lze použít i u pacientů s FRDA, avšak škála FARS se pro tyto pacienty pořád jeví jako vhodnější.**

Všechny korelace mezi posturografickými parametry a výsledky klinických škál a výsledky post-hoc power analýzy (šedá barva) u pacientů s FRDA a SCA2 se nacházejí v tabulce 10 A, B.

**Tabulka 10 A, 10 B:** Korelace mezi klinickými škálami a parametry posturografie

**A OTEVŘENÉ OČI**

PARAMETR	FRDA		
	$\Delta X$	$\Delta Y$	TTW
SARA	0.793**	0.863**	0.735**
SARA postura	0.751**	0.807**	0.735**
FARS	0.711*	0.637*	0.730*
FARS postura	0.615*	0.642*	0.622*
PARAMETR	SCA		
	$\Delta X$	$\Delta Y$	TTW
SARA	0.640*	0.783**	0.701**
SARA postura	0.582*	0.753**	0.620*

**B ZAVŘENÉ OČI**

PARAMETR	FRDA		
	$\Delta X$	$\Delta Y$	TTW
SARA	0.547	0.663*	0.521
SARA postura	0.444	0.552	0.442
FARS	0.609*	0.623*	0.642*
FARS postura	0.740**	0.745**	0.732*
PARAMETR	SCA		
	$\Delta X$	$\Delta Y$	TTW
SARA	0.845**	0.598*	0.558*
SARA postura	0.797**	0.442	0.582*

Legenda: FRDA – Friedreichova ataxie; SCA2 – spinocerebelární ataxie typu 2; SARA postura – je součet položek 1, 2 a 3; FARS – Friedreich’s ataxia rating scale; část postura u škály FARS se myslí část stabilita/chůze; delta X – latero-laterální výchylka COP (Centre of Pressure); delta Y – antero-posteriorní výchylka COP (Centre of Pressure); TTW – celková dráha COP; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ ; šedé pozadí znamená významnost testované analýzy ( $1 - \text{pravděpodobnost statistické chyby } \beta) > 0.80$ .

*(7) výsledek studie zjišťující, zda lze využít vyšetření na baropodometrické plošině k rozšíření poznatků patofyziologie rovnováhy u pacientů s ataxií, tedy jestli lze pomocí dynamického vyšetření výponu odlišit pacienty s SCA (s převážně cerebelární ataxií) od pacientů s FRDA (s výraznou složkou senzitivní ataxie)*

#### *Výpon*

Bylo vyšetřeno 29 pacientů (12 FRDA, 17 ADCA) a 10 zdravých kontrol.

Na základě mnohonásobné analýzy rozptylu byl zjištěn signifikantní účinek u hlavního faktoru (skupina) ( $F_{8,66} = 2,17$ ,  $p < 0,05$ ,  $\eta^2 = 0,209$ ). Ze sledovaných parametrů byl na základě jednoduché (univariate) analýzy rozptylu zjištěn signifikantní účinek faktoru na parametry CI elipsa, offset elipsa ( $p < 0,05$ ) resp. delta X ( $p < 0,01$ ). Post hoc testy prokázaly signifikantní rozdíly u parametrů delta X a offset elipsa mezi skupinami FRDA vs. KONTROLA resp. SCA2 vs. KONTROLA. V případě konfidenční elipsy byl prokázán signifikantní rozdíl mezi SCA2 a KONTROLA skupinou (Tabulka 11). Z hlediska věcné významnosti byl meziskupinový efekt nejvýraznější v parametru delta X (antero-posteriorní výchylka), u kterého vysvětluje 32,7% z celkové variability.

**Na základě získaných výsledků nelze pomocí dynamického vyšetření výponu odlišit pacienty s SCA od pacientů s FRDA, ale lze rozlišit pacienty od zdravých kontrol.**

**Tabulka 11:** Signifikantní rozdíly u sledovaných parametrů během výponu

	FRDA M(SE)	SCA2 M(SE)	Kontroly M(SE)	F	Df	Eta
TTW (mm)	262,40(27,52)	252,50(21,75)	221,92(25,12)	0,681	2,35	0,037
CE (mm <sup>2</sup> )	1636,20(387,75)	1616,25(306,54) <sup>b†</sup>	489,67(353,97)	3,51*	2,35	0,167
delta X (mm)	104,50(16,04) <sup>a†</sup>	98,75(12,68) <sup>b‡</sup>	28,08(14,64)	8,51**	2,35	0,327
R:L	0,65(0,07) <sup>a†</sup>	0,65(0,05) <sup>b†</sup>	0,88(0,06)	4,95*	2,35	0,22

Legenda: FRDA – Friedreichova ataxie; SCA2 – spinocerebelární ataxie typu 2; TTW – celková dráha COP (Centre of Pressure); CE – konfidenční elipsa; R:L – tlaky pod pravou a levou dolní končetinou během inicializace výponu vyjádřené pomocí vzájemného poměru; M – průměr; SE – střední chyba průměru; Df – stupně volnosti; Eta – koeficient věcné významnosti; \* – signifikantní účinek hlavního faktoru (SKUPINA) na základě analýzy rozptylu ANOVA s rizikem  $p < 0,05$ ; \*\* – signifikantní účinek hlavního faktoru (SKUPINA) na základě analýzy rozptylu ANOVA s rizikem  $p < 0,01$ ; † – signifikantní rozdíl průměrů s rizikem  $p < 0,05$  na základě post-hoc testů; ‡ – signifikantní rozdíl průměrů s rizikem  $p < 0,01$  na základě post-hoc testů; <sup>a</sup> – signifikantní rozdíl mezi skupinami FRDA versus KONTROLA na základě post-hoc testů; <sup>b</sup> – signifikantní rozdíl mezi skupinami SCA2 versus KONTROLA na základě post-hoc testů.

## 6 DISKUZE

Na základě výsledků této studie se posturografické vyšetření na baropodometrické multisenzorické plošině jeví jako vhodné doplňkové vyšetření ke klasickému klinickému neurologickému vyšetření. Výsledky jednotlivých studií budou dále chronologicky diskutovány, závěrečná část je věnována celému projektu.

*(1) studie zjišťující, zda posturografické parametry, získané na baropodometrické multisenzorické plošině, korelují s výsledkem klinické škály ICARS, zejména její části týkající se rovnováhy*

Výsledky všech posturografických parametrů korelovaly s částí týkající se rovnováhy na škále ICARS (ICARS postura) u celé skupiny pacientů s hereditární ataxií a u pacientů SCA, což potvrdilo výsledky Gateva a kol. [Gatev et al. 1996]. U pacientů s FRDA většinou nekorelovala antero-posteriorní výchylka a parametry s ní související. Tento výsledek sice může být způsoben malým počtem pacientů, avšak také charakterem škály ICARS. Ta byla primárně navržena pro pacienty s SCA a je designovaná pro pacienty s ataxií cerebelární. U FRDA je však kromě cerebelární významná také složka senzitivní ataxie, která může být škálou ICARS nedostatečně reflektována.

Všechny posturografické parametry korelovaly s celkovým skóre ICARS, což potvrzuje předpoklad, že se jedná o difúzní postupně progredující onemocnění. Posturografické parametry by se tak mohly stát vhodným biomarkerem pro hodnocení neurologického nálezu pacientů s SCA.

Mauritz a kol. [Mauritz et al. 1979] a poté Diener a Dichigan [Diener and Dichgans 1992; Diener et al. 1984] publikovali mezi prvními výsledky týkající se hereditárních ataxií a posturografie. V té době byla posturografie jako vyšetřovací metoda méně dostupná zejména pro časovou náročnost – přepočítávání polohy COP a dalších parametrů bylo zdoluhavé. Vývoj počítačové techniky podstatně ulehčil získávání, ukládání a další zpracování dat, které v současnosti již není nijak složité ani finančně náročné. Naše výsledky potvrzují, že vyšetření na baropodometrické multisenzorické plošině může v rámci klinické praxe nahradit vyšetření na plošině tenzometrické.

***(2) studie zjišťující, zda je možné pomocí vyšetření na multisenzorické plošině odlišit pacienty od zdravých kontrol (pomocí vyšetření stoje a výponu)***

*Stoj*

Posturografické vyšetření na multisenzorické plošině ve stoji se zrakovou kontrolou jasně odlišilo pacienty od zdravých kontrol. Výsledky ve stoji přímém byly v případě antero-posteriorní výchylky ataktických pacientů v souladu s dříve publikovanými pracemi [Diener et al. 1984]. V našem souboru jsme zjistili i významné rozdíly u výchylky latero-laterální. Jedním z důvodů, proč se naše pozorování od výše uvedených prací liší, může být významnější neurologický deficit námi sledovaných pacientů. Další příčinu vidíme v testování souboru pacientů složeného z SCA, tak i FRDA pacientů, přičemž pro FRDA skupinu jsou typické větší výchylky ve všech směrech [Diener et al. 1984].

Je zajímavé, že i když vyšetření přímého stoje závisí převážně na senzitivní informaci, neprojevuje se zde výraznější patologie u pacientů s FRDA, jak by bylo možné předpokládat dle patofyziologie onemocnění. Nejpravděpodobnějším vysvětlením je dobrá kompenzace pomocí intaktního vestibulárního a zejména zrakového analyzátoru. Svoji roli může hrát



samozřejmě i stadium choroby, avšak ani výsledky škály ICARS významnější rozdíl v neurologickém deficitu u jedné ze skupin nepotvrzují.

### *Výpon*

Pro hodnocení stavu ataktických pacientů pomocí posturografie se z parametrů využívá mimo jiné hodnota celkové dráhy (TTW). Během dynamického testu výponu u pacientů s SCA bylo prokázáno, že pacienti během výponu mají hodnotu parametru TTW vyšší, ale ve srovnání s kontrolní skupinou se tento rozdíl nejeví jako signifikantní. Nález byl překvapivý, protože u ataktických pacientů, trpících mimo jiné poruchou rovnováhy, lze předpokládat, že celková dráha COP bude delší. Na druhé straně Ienaga a kol. [Ienaga et al. 2006] popisují u pacientů s poruchou stability redukcí rozsahu pohybů, kterou se vysvětluje kompenzační mechanismus při poruše rovnováhy. Tato skutečnost by mohla být v souladu s námi pozorovanými výsledky.

Během výponu byl u SCA pacientů zaznamenán také zajímavý způsob provedení tohoto testu – došlo k výraznému přesunu váhy na jednu končetinu. Zdá se, že se jedná o mechanismus kompenzační, kdy pohyb, který způsobuje výraznou změnu těžiště, je prováděn přes stabilizaci jedné dolní končetiny a druhá je používána k vybalancování těla.

Dále bylo prokázáno, že zdraví jedinci mají konstantní pohybový vzorec provádění pohybu, který lze rozdělit do jednotlivých fází. Tento pohybový vzorec připomíná dynamické změny středu tlakového působení při výskoku bez letové fáze. Ataktičtí pacienti žádný vzorec nedodrží. Do jaké míry je to způsobeno poruchou koordinace nebo rovnováhy nelze nyní určit. Bylo by však zajímavé zjistit, např. pomocí 3D analýzy, jaké jiné pohybové strategie pacienti používají a poznatky využít dále v rehabilitaci.

***(3) studie zjišťující, zda je možné odlišit pacienty s FRDA od pacientů s ADCA pomocí posturografického vyšetření na multisenzorické baropodometrické plošině***

Výsledky prokázaly, že posturografické vyšetření přímého stoje odliší jednoznačně skupinu pacientů od zdravých kontrol, avšak ne sledované skupiny pacientů mezi sebou.

Vyřazení kontroly zrakem, Rombergův test, vedlo k jednoznačnému zpřehlednění situace – naše výsledky potvrzují statisticky významné rozdíly jak mezi skupinami pacientů a zdravými osobami, tak i rozdíly mezi SCA2 a FRDA. I když stoj bez zrakové kontroly na první pohled jasně odlišil pacienty FRDA od pacientů s SCA2, z hlediska statistické významnosti odlišila skupinu FRDA od SCA2 pouze latero-laterální výchylka.

***(4) studie zjišťující, zda posturografické parametry, získané na baropodometrické multisenzorické plošině, korelují s nově vzniklou škálou pro pacienty s SCA – SARA***

Několik let se pro klinické sledování ataktických pacientů používala nejčastěji škála ICARS, jejíž validita byla potvrzena několika kvalitními studii [Cano et al. 2005; Fahey et al. 2007; Schmitz-Hubsch et al. 2006; Storey et al. 2004]. Její nevýhodou byla časová náročnost (10-15 minut u zkušeného vyšetřujícího). Posléze, na základě zkušeností se škálou ICARS, byla navržena škála nová - SARA [Schmitz-Hubsch et al. 2006]. Validitu a objektivitu škály SARA, stejně jako její menší časové nároky, potvrdilo na základě srovnání s jinými klinickými škálami několika studií [Schmitz-Hubsch et al. 2006; Weyer et al. 2007; Yabe et al. 2008].

V naší studii byla prokázána významná korelace mezi škálami ICARS a vybranými parametry posturografie u pacientů s FRDA, SCA i u celého souboru pacientů. To však

neplatí pro škálu SARA, kde vybrané posturografické parametry korelovaly pouze středně u všech pacientů a u pacientů s SCA, ale nekorelovaly u pacientů s FRDA. Příčinou může být menší počet pacientů, ale také charakter škály SARA, která nemusí dostatečně reflektovat senzitivní složku ataxie u pacientů s FRDA.

***(5) studie zjišťující, zda škálu VADL, primárně vytvořenou pro pacienty s vestibulárním syndromem, lze použít i u pacientů s hereditární ataxií***

Ukázalo se, že výsledky škály VADL korelovaly se všemi vybranými posturografickými parametry z čehož vyplývá, že tuto škálu je možné využít k hodnocení funkčního deficitu pacientů s hereditární ataxií.

VADL škála [Cohen and Kimball 2000] hodnotící schopnost pacienta provádět běžné denní činnosti byla primárně navržena pro pacienty s vestibulárním syndromem, který způsobuje poruchu posturální stability typickou také pro pacienty s ataxií. VADL na rozdíl od jiných klinických škál, posuzujících funkční omezení pacienta způsobené neurologickým deficitem jako je Funkční měření nezávislosti (Functional Independence Measures) [Grey and Kennedy 1993] nebo Barthelův index [Mahoney and Barthel 1965] vyplňuje sám pacient, což je časově výhodné pro vyšetřujícího, ale má to i své nevýhody. Střední, ne vysoké korelace mezi ICARS a VADL a menší korelace mezi VADL a posturografickými parametry ve srovnání s ICARS mohou být způsobeny jak mentálním a psychickým stavem pacientů, tak i osobností pacienta či předcházejícími zkušenostmi s nemocí. U pacientů s FRDA a ADCA se popisuje jak vyšší výskyt depresí, tak i možný mentální deficit [Alekseeva et al. 2005; McMurtray et al. 2006].

Z našich výsledků u pacientů s FRDA ani SCA mentální deficit nebyl zachycen a průměrná hodnota Zungovy sebeposuzovací škály deprese se také u obou skupin pohybovala

v mezích normy, i když u FRDA pacientů na hranici s lehkou formou deprese. Na druhé straně u obou metod se jednalo o screeningové vyšetření, proto nelze tyto výsledky brát absolutně a výše uvedené faktory nelze zcela vyloučit.

***(6) studie zjišťující, zda lze použít škálu SARA, primárně vytvořenou pro pacienty s SCA, i pro pacienty s FRDA***

SARA byla primárně vytvořena pro hodnocení cerebelární ataxie u SCA pacientů a zpočátku nebyla doporučena pro FRDA pacienty. U SCA pacientů, na rozdíl od FRDA pacientů, je ataxie způsobena ve větší míře izolovanou cerebelární lézí [Fahey et al. 2007]. Poslední studie naznačují, že SARA může být vhodná i pro FRDA pacienty [Burk et al. 2009; Marelli et al. 2012]. Tento předpoklad byl také podpořen výsledky vyšetření ve stoje se zrakovou kontrolou, ve kterém byly prokázány statisticky významné korelace mezi všemi posturografickými parametry a SARA celkovým skóre i částí SARA postura.

Dále byla nalezena asociace mezi posturografickým parametry ve stoji se zrakovou kontrolou a poruchou rovnováhy a celkovým skóre FARS a SARA. Na základě znalostí z patofyziologie Friedreichovy ataxie lze předpokládat, že zhoršení aferentace mozečku způsobuje cerebelární část ataxie, a tak tíže senzitivní ataxie bude přímo úměrná tíži ataxie cerebelární. Pokud je asociace mezi zadněprovazcovou symptomatikou, ataxií a posturografickými parametry, lze předpokládat, že i celkový výsledek FARS – což je součet jak symptomů souvisejících s ataxií, tak i zadněprovazcovou symptomatikou, by měl korelovat s posturografickými parametry.

U SARA, na rozdíl od FARS, ve stoji se zrakovou kontrolou nebyly nalezeny žádné korelace mezi posturografickými parametry a poruchou rovnováhy. Různá míra posturální instability, která je typická pro senzorickou ataxii, se zvyrazňuje ztrátou zrakové kontroly.

Hodnocení poruchy rovnováhy u FARS a SARA nemá žádnou část týkající se percepce a také obě tyto škály neobsahují testy s vyřazením zrakové kontroly. Avšak FARS byla navržena tak, aby v rámci hodnocení přiřadila větší význam vyšetření chůze a stoje [Saute et al. 2012; Subramony et al. 2005]. A právě to může být důvod, proč FARS hodnotí nebo popisuje klinický stav FRDA pacientů dle výsledků posturografie lépe než SARA.

U FRDA pacientů FARS celkové skóre/FARS postura korelovaly ve stoji s/bez zrakové kontroly se všemi posturografickými parametry. Tyto výsledky ukazují, že posturografii lze použít také jako doplňující marker k měření tíže a progresu onemocnění.

Pro FRDA pacienty bývá typické postižení okulomotoriky. Hocking a kol. [Hocking et al. 2010], poté Fahey a kol. a Fielding a kol. [Fahey et al. 2008; Fielding et al. 2010] doporučili jako biomarker pro sledování stavu pacientů v rámci klinických studií vyšetření latence sakád. V budoucnu by bylo zajímavé zjistit, jaký je vztah mezi posturografickými parametry a markery očních pohybů, které lze v obou případech měřit přesně a objektivně. Nevýhodou posturografie, na rozdíl od vyšetření očních pohybů u FRDA pacientů, je nutnost udržet přímý stoj, což zhoršuje možnost širšího využití u FRDA pacientů (ztráta schopnosti chůze u FRDA pacientů je 10-15let od počátku onemocnění) [Pandolfo and van de Warrenburg 2005].

SARA u SAC2 pacientů koreluje se všemi posturografickými parametry mimo delta Y. Je jenom několik studií týkajících se vztahu mezi posturografickými parametry a klinickými škálami [Gatev et al. 1996; Yabe et al. 2008]. V souladu s našimi výsledky Gatev a kol. [Gatev et al. 1996] prokázali korelace mezi posturografickými parametry a poruchou rovnováhy na klinické škále.

Ve stoji bez zrakové kontroly u SCA2 pacientů hodnota delta Y se SARA postura nekorelovala. V klinickém nálezu SCA2 pacientů je polyneuropatie velice častá. V našem souboru pacientů byla hyporeflexie nebo areflexie vylučujícím kritériem, ale výsledky elektromyografie/senzorických evokovaných potenciálů nebyly u všech pacientů k dispozici. Protože subklinická forma polyneuropatie nebyla zcela vyloučena, nelze také opomenout její možný vliv na výsledek posturografického vyšetření.

Vzhledem k malému počtu pacientů byla ještě doplněna post-hoc power study analýza. I když ne všechny výsledky byly potvrzeny power analýzou, výsledky související se zrakovou kontrolou ukazují, že FARS postura lépe reflektuje klinický stav pacientů než SARA postura.

Dle post-hoc power study analýzy nelze vyloučit, že u většího počtu vyšetřených pacientů by výsledky posturografie ve stoji bez zrakové kontroly korelovaly i se SARA postura a tím by se SARA, která je časově méně náročná ve srovnání s FARS, stala pro klinické lékaře velice zajímavou. Z toho důvodu je potřebné doplnit studii s větším počtem pacientů a také s pacienty v časném stádiu onemocnění.

*(7) studie zjišťující, zda lze využít vyšetření na baropodometrické plošině k rozšíření poznatků patofyziologie rovnováhy u pacientů s ataxií, tedy jestli lze pomocí dynamického vyšetření výponu odlišit pacienty s SCA (s převážně cerebelární ataxií) od pacientů s FRDA (s výraznou složkou senzitivní ataxie)*

Z neurofyziologického hlediska se na stoji přímým podílejí tři hlavní systémy - vizuální aparát, somatosenzorika a vestibulární systém; mozeček hraje v tomto případě minoritní roli.

Naopak u výponu na špičky, kde dochází k výrazné změně těžiště, participuje ve vyvažovacích reakcích mozeček významně. Zajímalo nás, zda bude rozdíl v provedení

výponu mezi pacienty s FRDA, kde je ataxie smíšená, a pacienty s SCA, kde je zejména ataxie cerebelární.

Na základě vybraných posturografických parametrů (CE, delta X and R:L ratio), bylo možné jednoznačně odlišit pacienty od zdravých kontrol, ale statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů nalezen nebyl.

Výpon je volní pohyb a předpokládá se, že pro provedení volního pohybu je důležitý tzv. vnitřní model pohybu ('internal models' of action) [Chen et al. 2006; Wolpert and Ghahramani 2000]. Ten se vytváří na základě zpracování informace ze senzitivního a sensorického systému v kombinaci s plánovaným motorickým vzorcem [Chen et al. 2006]. Současné studie ukazují, že nejdůležitější CNS strukturou pro tvorbu tohoto modelu je mozeček [Chen et al. 2006]. U ataxie Friedreichovy dochází k nedostatečné informaci mozečku a u pacientů s SCA zejména k špatnému vyhodnocení těchto dat. Podle našich výsledků se zdá, že pro tvorbu tzv. vnitřního modelu pohybu je stejně důležitá jak vstupní informace, tak poté její zpracování a vyhodnocení, které probíhá v mozečku.

Posturografie dokumentuje posturální stabilitu a hodnotí tlakové změny, které jsou pouze odrazem toho, co se ve skutečnosti děje s muskuloskeletálním systémem. Hodnocení výponu jako základní pohybové dovednosti je určeno kvalitou prováděného pohybu [Choi et al. 2008] a tu lze objektivizovat například pomocí 3D pohybové analýzy. Proto by bylo zajímavé doplnit analýzu pohybu, zejména ve vztahu k posturální stabilitě a poté tyto dvě skupiny opět srovnat.

### ***Celá studie***

Problémem, zejména pro některé dílčí cíle, bylo, že u spinocerebelárních ataxií se nevyskytuje pouze symptomatika cerebelární, ale také v klinickém neurologickém obrazu

nalézáme významnou polyneuropatii, symptomatiku pyramidovou, nebo známky současného postižení bazálních ganglií. Čistě cerebelární symptomatika se popisuje u pacientů s SCA6 a SCA15, ale v Centru hereditárních ataxií FNM nebyla ani jedna z těchto nosologických jednotek prozatím diagnostikována.

Ve vztahu ke klinickým škálám je, zejména u Friedreichovy ataxie, nedostatek pacientů v počínajícím stádiu verifikovaného onemocnění, kde bychom čekali malou senzitivitu klinických škál, zejména škály SARA, ve srovnání s posturografickými parametry.

Počet pacientů ve studii je malý, což souvisí zejména s počtem diagnostikovaných pacientů v České republice. Je evidentní, že s tímto problémem se potýká většina neurofyziologických studií, týkajících se hereditárních ataxií, kde je často vyšetřeno ještě méně pacientů než ve studii naší. Ve skupině SCA pacientů by bylo přínosné zavzít do studie pacienty i s jiným typem SCA než SCA2. Zlepšením a dostupností diagnostiky v České republice se tento problém v budoucnu může částečně vyřešit.

Naše studie byla transversální. Na základě získaných zkušeností s vyšetřováním pacientů s hereditární ataxií by bylo zajímavé srovnat výsledky pacientů vyšetřovaných v čase, jak pomocí klinických škál, tak i pomocí posturografie, kde se dá u posturografie předpokládat mnohem větší senzitivita vůči změnám v neurologickém nálezu.



## **7 ZÁVĚRY A ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ PRÁCE; VYUŽITÍ A PŘÍNOS VÝSLEDKŮ**

Vycházeli jsme z ověřených informací, že vyšetřením na tenzometrické plošině lze dokumentovat a hodnotit míru posturální instability u pacientů s hereditární ataxií. Vzhledem k tomu, že klasická kalibrovaná tenzometrická plošina je nepraktická svou vázaností na jedno místo a je také finančně nákladná, byla v našem projektu nahrazena plošinou baropodometrickou, která je přenosná a pro klinika lépe dostupná, i když méně přesná. Výsledky naší studie prokázaly validitu tohoto vyšetření a tedy možnost jeho zavedení do praxe.

SCA2 a FRDA jsou neurodegenerativní onemocnění, u kterých v neurologickém nálezu dominuje ataxie cerebelární a senzitivní způsobující postupné zhoršování posturální stability. Dle našich výsledků posturografie dokumentuje posturální instabilitu u obou typů onemocnění, navíc u SCA2, kde se popisuje difúzní mozečkové postižení, lze výsledek posturografie využít jako biomarker pro hodnocení celkového stavu pacientů. Posturografie tak může nahradit výsledek klinických škál, nebo být doplňkovým hodnocením ke klasické klinické neurologické škále.

Pomocí posturografie lze samozřejmě odlišit pacienty s poruchou posturální stability plynoucí z jejich neurologického postižení od zdravých jedinců. Diener a kol. [Diener et al. 1984] byli na základě posturografického vyšetření na tenzometrické plošině schopni odlišit pacienty s SCA od pacientů s FRDA. To potvrzují i naše výsledky na plošině baropodometrické multisenzorické, využitelnost tohoto nálezu je však omezená vzhledem k obvykle jasnému odlišení pomocí klinického nálezu, respektive genetického vyšetření.

Posturografii lze využít k hodnocení závažnosti neurologického nálezu a k dokumentaci posturální stability, ale má také své místo při zavádění klinických škál do praxe. Kupříkladu škála SARA, která byla primárně navržena pro pacienty s SCA, je i dle posturografie pro tuto skupinu pacientů vhodná. U pacientů s FRDA se však zdá, že má oproti škále FARS, která byla primárně navržena pro FRDA pacienty určité limity. Proto by bylo vhodné, ještě před zavedením SARA do klinických studií pro FRDA pacienty, doplnit studii s větším počtem pacientů, včetně těch, kteří jsou v časně fázi onemocnění. Také lze doporučit pro pacienty s hereditární ataxií škálu VADL, která byla primárně navržena jako škála monitorující běžné denní činnosti u pacientů s vestibulárním postižením. Dle posturografie se jeví vhodná i pro pacienty s hereditární ataxií, pro které podobná škála doposud navržena nebyla.

Vzhledem k tomu, že na baropodometrické multisenzorické plošině je také možné vyšetření dynamické, kdy je COP zaznamenáváno během pohybu – například během výponu, bylo na základě našich výsledků zjištěno, že pro výslednou míru postižení posturální stability je jedno, zdali je porucha v mozečku nebo se týká jeho aferentace.

Posturografie má tak své místo v procesu vyšetřování pacientů s hereditární ataxií a hodnocení jejich klinického stavu, ale také v rozšiřování poznatků patofyziologie poruch rovnováhy a pohybu. Do budoucna je zásadní prokázat, jak posturografie ve srovnání s klinickými škálami zaznamenává progresi onemocnění u hereditárních ataxií, což je u onemocnění neurodegenerativních v kontextu hledání vhodného nástroje pro objektivizaci klinických změn ve studiích týkajících se nových terapeutických možností zcela zásadní.

Posturografii na multisenzorické baropodometrické plošině tak lze doporučit jako součást klinického vyšetření ve specializovaných centrech zabývajících se problematikou hereditárních ataxií.

## SOUHRN

**Úvod:** Spinocerebelární ataxie typu 2 a ataxie Friedreichova jsou nejčastější hereditární ataxie v České republice. Jsou to onemocnění neurodegenerativní, pomalu progredující, bez kauzální léčby. Právě pomalá progresse, typická pro tato onemocnění, způsobuje těžkosti při hledání vhodného objektivizačního vyšetření zejména pro klinické studie týkající se zavádění nových terapeutických postupů. Doposud se zkoušely klinické škály (International Cooperative Ataxia Rating Scale – ICARS; Friedreich’s Ataxia Rating Scale – FARS; Scale for the Assessment and Rating of Ataxia – SARA), které jsou zatížené subjektivitou a také jsou méně citlivé na progresi onemocnění v čase. Pořád se však hledá vhodná elektrofyziologická metoda – objektivní a dostatečně citlivá na změny neurologického nálezu, která by byla vhodná pro hodnocení těchto onemocnění – jako např. latence očních pohybů u Friedreichovy ataxie.

Pro pacienty s hereditární ataxií je typická porucha stability, kterou lze dokumentovat pomocí posturografie. Posturografie je elektrofyziologická metoda, která pomocí dráhy středu tlakového zatížení (Centre of Pressure; COP) dokumentuje posturální stabilitu. V minulosti byly pomocí tohoto vyšetření prokázány odchylky u pacientů s hereditární ataxií ve srovnání se zdravou populací, ale také mezi SCA a FRDA. Také byla prokázána korelace mezi posturografií a výsledky klinické neurologické škály – části týkající se rovnováhy. K vyšetření se využívaly tenzometrické plošiny, nově se začínají používat plošiny baropodometrické, multisenzorické, jejich validita však zatím zkoumána nebyla.

**Cíl:** Cílem naší studie bylo zjistit: (1) zda posturografické parametry, získané na baropodometrické multisenzorické plošině, korelují s výsledkem klinické škály ICARS, zejména její části týkající se rovnováhy, (2) zda je možné pomocí vyšetření

na multisenzorické plošině odlišit pacienty od zdravých kontrol (pomocí vyšetření stoje a výponu), (3) zda je možné odlišit pacienty s FRDA od pacientů s ADCA pomocí posturografického vyšetření na multisenzorické baropodometrické plošině, (4) zda posturografické parametry, získané na baropodometrické multisenzorické plošině, korelují s nově vzniklou škálou pro pacienty s SCA – SARA, (5) zda škálu Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale (VADL), primárně vytvořenou pro pacienty s vestibulárním syndromem, lze použít i u pacientů s hereditární ataxií, (6) zda lze použít škálu SARA, primárně vytvořenou pro pacienty s SCA, i pro pacienty s FRDA, (7) zda lze využít vyšetření na baropodometrické plošině k rozšíření poznatků patofyziologie rovnováhy u pacientů s ataxií, tedy jestli lze pomocí dynamického vyšetření výponu odlišit pacienty s SCA (s převážně cerebelární ataxií) od pacientů s FRDA (s výraznou složkou senzitivní ataxie).

**Metodika:** Bylo vyšetřeno 22 pacientů s SCA a 13 s FRDA, u kterých bylo onemocnění potvrzeno na molekulární úrovni a 33 zdravých kontrol. Samotné vyšetření se skládalo ze dvou částí – nejdříve vyšetření pomocí klinických neurologických škál (jak specifických pro pacienty s hereditární ataxií, tak všeobecných pro pacienty s poruchou rovnováhy), poté samotné posturografické vyšetření.

**Výsledky:** (1) Byly prokázány vysoké korelace mezi posturografickými parametry a výsledky klinické škály ICARS. U pacientů s hereditární ataxií (FRDA i SCA) korelovaly všechny vybrané posturografické parametry s ICARS/ICARS postura ( $p < 0,01$ ); u SCA korelovaly všechny vybrané posturografické parametry s ICARS/ICARS postura ( $p < 0,05$ ), u pacientů s FRDA jenom některé (ICARS postura korelovala s delta X a delta TTW, ICARS jenom s delta TTW,  $p < 0,01$ ).

(2) Vyšetření na multisenzorické baropodometrické plošině odlišilo pacienty od zdravých kontrol pomocí vyšetření stoje (delta X,  $p < 0,05$ ; delta Y,  $p < 0,01$ ) i výponu (delta X, delta Y;

$p < 0,01$ ; směrodatná odchylka rychlosti,  $p < 0,05$ ), ale také (3) pacienty SCA od pacientů FRDA během stoje bez zrakové kontroly (delta X,  $p < 0,01$ ).

(4) Byla prokázána korelace mezi posturografickými parametry a výsledky škály SARA u hereditárních ataxií a SCA (TTW, průměrná rychlost COP i průměrná vzdálenost dráhy COP;  $p < 0,05$ ), u FRDA prokázány nebyly.

(5) Dále byly u pacientů s hereditární ataxií prokázány korelace mezi škálou VADL a posturografickými parametry (delta X, delta Y i TTW;  $p < 0,05$ ).

(6) Ve stoji se zrakovou kontrolou u FRDA pacientů korelovaly všechny vybrané parametry posturální stability s částí klinických škál SARA a FARS týkající se postury, celkový výsledek SARA a FARS také koreloval s parametry posturální stability ve stoje se zrakovou kontrolou (delta X, delta Y, TTW;  $p < 0,05$ ). Ve stoji bez zrakové kontroly, část posturální stability na škále SARA, na rozdíl od FARS nekorelovala s posturografickými parametry (FARS: delta X, delta Y, TTW  $p < 0,05$ ). Post-hoc power analýza potvrdila korelace mezi SARA/SARA postura a všemi posturografickými parametry ve stoji se zrakovou kontrolou u FRDA pacientů; FARS postura a všechny posturografické parametry ve stoji bez zrakové kontroly u FRDA pacientů.

(7) SCA pacienty od FRDA pacientů nebylo možné na základě posturografického vyšetření během výponu od sebe odlišit (delta X a offset elipsa signifikantní rozdíl mezi skupinami FRDA versus Kontrola a. SCA2 versus Kontrola  $p < 0,05$ ; konfidenční elipsy signifikantní rozdíl mezi SCA2 a Kontrola  $p < 0,05$ ).

**Závěry:** Výsledky ukazují, že vyšetření na multisenzorické baropodometrické plošině, která je výhodná zejména svojí klinickou dostupností, lze použít k dokumentaci posturální instability u hereditárních ataxií, navíc u SCA2 i jako biomarker pro hodnocení celkového

stavu pacientů. Posturografie tak může nahradit výsledek klinických škál, nebo být doplňkovým hodnocením ke klasické klinické neurologické škále. Pomocí posturografie lze také odlišit pacienty s SCA2 od FRDA pacientů, což má diagnosticky omezený význam vzhledem k jasnému a nutnému odlišení pomocí DNA analýzy. Dále lze posturografii využít při zavádění klinických škál do praxe. Validita škály SARA, navržené pro pacienty s SCA, byla potvrzena i posturografii. U pacientů s FRDA se však ukazuje, že má oproti škále FARS, což je specifická škála pro FRDA pacienty, určité limity. Také lze pro pacienty s hereditární ataxií na základě posturografie doporučit škálu VADL, která byla primárně navržena jako škála monitorující běžné denní činnosti u pacientů s vestibulárním postižením. Pomocí dynamického vyšetření bylo zjištěno, že pro výslednou míru postižení posturální stability je jedno, zdali je porucha v mozečku nebo se týká jeho aferentace. Posturografie má tak své místo v procesu vyšetřování pacientů s hereditární ataxií a hodnocení jejich klinického stavu a lze ji doporučit jako součást klinického vyšetření ve specializovaných centrech zabývajících se problematikou hereditárních ataxií.

## SUMMARY

**Introduction:** Spinocerebellar ataxia type 2 and Friedreich's ataxia are among the most commonly diagnosed hereditary ataxias in the Czech Republic. They are neurodegenerative disorders with no causal treatment. Because of their slow progression and heterogeneous presentation it is very difficult to find a reliable instrument for diagnosis especially for evaluating the efficacy of new therapeutic methods over time. For quantification and the possibility of comparing clinical findings, a range of clinical testing scales have been developed (International Cooperative Ataxia Rating Scale – ICARS; Friedreich's Ataxia Rating Scale – FARS; Scale for the Assessment and Rating of Ataxia – SARA). Such scales are unfortunately subjectively influenced to some extent and are less sensitive for evaluating disease progression. Clinicians are therefore still looking for an appropriate electrophysiological method for diagnosing patients with hereditary ataxias that is objective, adequately sensitive and suitable for neurological status evaluation such as measurement of saccadic latency in Friedreich's ataxia patients.

For patients with hereditary ataxia stability impairment is typical which can be documented by posturography. On the basis of posturographic examination, a group of hereditary ataxia patients was clearly differentiated from healthy controls. Moreover with the group, patients were clearly segregated (FRDA vs. SCA). Further correlations between posturographic parameters and balance impairment on clinical rating scales was observed. For posturographic examination, tensometric platform has been used. Recently, in some studies it has been replaced by multi-sensoric baropodometric platform, however its validity has not yet been investigated.

**Goals:** Our goal was to determine whether: (1) posturographic parameters obtained from baropodometric multi-sensoric platform correlates to the clinical rating scale ICARS, especially the part relating to balance impairment; (2) posturographic examination on the baropodometric multi-sensoric platform can differentiate a group of patients from healthy controls (testing in upright stance and toe standing position); (3) posturographic examination on the baropodometric multi-sensoric platform can differentiate within the group of patients (FRDA vs. SCA); (4) posturographic parameters obtained from baropodometric multi-sensoric platform correlates to the recently published clinical rating scale SARA; (5) Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale, a scale of self-perceived disablement in the vestibularly impaired population, can also be used in hereditary ataxia patients; (6) SARA, primarily designed for SCA patients, can also be used for FRDA patients; (7) posturographic examination on baropodometric multi-sensoric platform provides neurophysiological findings in cerebellar and sensoric ataxias. Dynamic examination of toe standing position may therefore differentiate the group of SCA (cerebellar ataxia) patients from FRDA patients (significant component of sensoric ataxia).

**Methods:** Twenty-two SCA patients and 13 FRDA patients were tested with 33 health controls. The disorder was verified on the molecular level. The examination had two parts – clinical evaluation of neurological status by rating scales (for patients with balance impairments and specific for hereditary ataxia patients), followed by posturographic examination.

**Results:** (1) An association between posturographic parameters and ICARS was found. In patients with hereditary ataxia (FRDA and SCA), all defined posturographic parameters correlated with ICARS/ICARS posture ( $p < 0,01$ ); in SCA patients, all defined posturographic



parameters correlated with ICARS/ICARS posture ( $p < 0,05$ ); in FRDA patients only some of them (ICARS posture with delta X and delta TTW, ICARS only with delta TTW,  $p < 0,01$ ).

(2) Posturographic examination on the multi-sensoric baropodometric platform differentiates the group of patients from healthy controls through examination of upright stance (delta X,  $p < 0,05$ ; delta Y,  $p < 0,01$ ) and toe standing position (delta X, delta Y;  $p < 0,01$ ; standard deviation of velocity,  $p < 0,05$ ), but also (3) SCA patients from FRDA patients through examination of upright stance without vision control (delta X,  $p < 0,01$ ).

(4) An association between posturographic parameters and SARA in hereditary ataxia patients and SCA was found (TTW, average velocity of COP, average of TTW;  $p < 0,05$ ). In FRDA patients no association was found.

(5) Further, in hereditary ataxia patients an association between VADL and posturographic parameters was demonstrated (delta X, delta Y and TTW;  $p < 0,05$ ).

(6) In FRDA patients, posturographic parameters correlated with SARA/SARA posture and FARS/FARS posture in stance with sight control. In stance without sight control SARA posture unlike FARS posture did not correlate with posturographic parameters (FARS: delta X, delta Y, TTW;  $p < 0,05$ ). Post-hoc power analysis confirmed correlations between SARA/SARA posture and all defined posturographic parameters in stance with sight control in FRDA patients and between FARS posture and all posturographic parameters in stance without sight control.

(7) There was no difference between patients in toe standing position (delta X and offset ellipse significant difference between FRDA versus Control and SCA2 versus Control  $p < 0,05$ ; confident ellipse significant difference between SCA2 and Control  $p < 0,05$ ),

suggesting not only the the cerebellum but also deep sensation help to create the adaptive controller.

**Conclusions:** The results suggested that posturographic examination on baropodometric, multi-sensoric platform, which is readily available and measures accurately and reliably, may be used for quantitative documentation of postural ataxia in hereditary ataxia patients. Moreover in SCA2 patients may be used as biomarker for neurological status evaluation. Based on the results of posturographic examination, FRDA patients were segregated from SCA patients but this finding has small clinical significance because DNA analysis provides more accurate diagnosis. Further, the results of posturographic examination demonstrate the benefits and limitations of introducing rating scales in clinical practice and provides neurophysiological findings in cerebellar and sensoric ataxia. Thus, posturography may be a surrogate endpoint for clinical scales or may be used in conjunction with clinical rating scales in order to perform a better evaluation of patients. The validity of the SARA developed for SCA patients was confirmed by posturography. In FRDA patients the results suggested that SARA may be appropriate in assessing their neurological status, but FARS may still have some advantages over SARA. According to the results from posturographic examination, VADL, a scale of self-perceived disablement in the vestibularly impaired population, seems to be a reasonably effective tool for clinically monitoring the neurological status of hereditary ataxia patients. In conclusion, posturography on baropodometric multi-sensoric platform as an objective diagnostic tool has proven to be useful method for objectification of neurological status in hereditary ataxia patients and can be recommended as a part of clinical examination in specialised centres for hereditary ataxia patients.

# LITERATURA

ABELE, M., BURK, K., SCHOLS, L., SCHWARTZ, S., BESENTHAL, I., DICHGANS, J., ZUHLKE, C., RIESS, O. AND KLOCKGETHER, T. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain*, May 2002, vol. 125, no. Pt 5, p. 961-968.

AL-MAHDAWI, S., PINTO, R.M., VARSHNEY, D., LAWRENCE, L., LOWRIE, M.B., HUGHES, S., WEBSTER, Z., BLAKE, J., COOPER, J.M., KING, R. AND POOK, M.A. GAA repeat expansion mutation mouse models of Friedreich ataxia exhibit oxidative stress leading to progressive neuronal and cardiac pathology. *Genomics*, Nov 2006, vol. 88, no. 5, p. 580-590.

ALEKSEEVA, N., KABLINGER, A.S., PINKSTON, J., GONZALEZ-TOLEDO, E.C. AND MINAGAR, A. Hereditary ataxia and behavior. *Adv Neurol*, 2005, vol. 96, p. 275-283.

ALLIKMETS, R., RASKIND, W.H., HUTCHINSON, A., SCHUECK, N.D., DEAN, M. AND KOELLER, D.M. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Genet*, May 1999, vol. 8, no. 5, p. 743-749.

ASHIZAWA, T., FIGUEROA, K.P., PERLMAN, S.L., GOMEZ, C.M., WILMOT, G.R., SCHMAHMANN, J.D., YING, S.H., ZESIEWICZ, T.A., PAULSON, H.L., SHAKKOTTAI, V.G., BUSHARA, K.O., KUO, S.H., GESCHWIND, M.D., XIA, G., MAZZONI, P., KRISCHER, J.P., CUTHBERTSON, D., HOLBERT, A.R., FERGUSON, J.H., PULST, S.M. AND SUBRAMONY, S.H. Clinical characteristics of patients with spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 and 6 in the US; a prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, vol. 8, p. 177.

AUBURGER, G., DIAZ, G.O., CAPOTE, R.F., SANCHEZ, S.G., PEREZ, M.P., DEL CUETO, M.E., MENESES, M.G., FARRALL, M., WILLIAMSON, R., CHAMBERLAIN, S. AND ET AL. Autosomal dominant ataxia: genetic evidence for locus heterogeneity from a Cuban founder-effect population. *Am J Hum Genet*, Jun 1990, vol. 46, no. 6, p. 1163-1177.

BABOVIC-VUKSANOVIC, D., SNOW, K., PATTERSON, M.C. AND MICHELS, V.V. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2) in an infant with extreme CAG repeat expansion. *Am J Med Genet*, Oct 12 1998, vol. 79, no. 5, p. 383-387.

BAKER, K.G., HARDING, A.J., HALLIDAY, G.M., KRIL, J.J. AND HARPER, C.G. Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience*, 1999, vol. 91, no. 2, p. 429-438.

BAKKER, M., ALLUM, J.H., VISSER, J.E., GRUNEBERG, C., VAN DE WARRENBURG, B.P., KREMER, B.H. AND BLOEM, B.R. Postural responses to multidirectional stance perturbations in cerebellar ataxia. *Exp Neurol*, Nov 2006, vol. 202, no. 1, p. 21-35.

BEKRI, S., KISPAL, G., LANGE, H., FITZSIMONS, E., TOLMIE, J., LILL, R. AND BISHOP, D.F. Human ABC7 transporter: gene structure and mutation causing X-linked sideroblastic anemia with ataxia with disruption of cytosolic iron-sulfur protein maturation. *Blood*, Nov 1 2000, vol. 96, no. 9, p. 3256-3264.

BERRY-KRAVIS, E., ABRAMS, L., COFFEY, S.M., HALL, D.A., GRECO, C., GANE, L.W., GRIGSBY, J., BOURGEOIS, J.A., FINUCANE, B., JACQUEMONT, S., BRUNBERG, J.A., ZHANG, L., LIN, J., TASSONE, F., HAGERMAN, P.J., HAGERMAN, R.J. AND LEEHEY, M.A. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord*, Oct 31 2007, vol. 22, no. 14, p. 2018-2030, quiz 2140.

BRUSCO, A., GELLERA, C., CAGNOLI, C., SALUTO, A., CASTUCCI, A., MICHIELOTTO, C., FETONI, V., MARIOTTI, C., MIGONE, N., DI DONATO, S. AND TARONI, F. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. *Arch Neurol*, May 2004, vol. 61, no. 5, p. 727-733.

BUCHANAN, J.J. AND HORAK, F.B. Emergence of postural patterns as a function of vision and translation frequency. *J Neurophysiol*, May 1999, vol. 81, no. 5, p. 2325-2339.

BURK, K., MALZIG, U., WOLF, S., HECK, S., DIMITRIADIS, K., SCHMITZ-HUBSCH, T., HERING, S., LINDIG, T.M., HAUG, V., TIMMANN, D., DEGEN, I., KRUSE, B., DORR, J.M., RATZKA, S., IVO, A., SCHOLS, L., BOESCH, S., KLOCKGETHER, T., KLOPSTOCK, T. AND SCHULZ, J.B. Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia (FRDA). *Mov Disord*, Sep 15 2009, vol. 24, no. 12, p. 1779-1784.

CABANTCHIK, Z.I., MUNNICH, A., YODIM, M.B. AND DEVOS, D. Regional siderosis: a new challenge for iron chelation therapy. *Front Pharmacol*, 2013, vol. 4, p. 167.

CAMPUZANO, V., MONTERMINI, L., MOLTO, M.D., PIANESE, L., COSSEE, M., CAVALCANTI, F., MONROS, E., RODIUS, F., DUCLOS, F., MONTICELLI, A., ZARA, F., CANIZARES, J., KOUTNIKOVA, H., BIDICHANDANI, S.I., GELLERA, C., BRICE, A., TROUILLAS, P., DE MICHELE, G., FILLA, A., DE FRUTOS, R., PALAU, F., PATEL, P.I., DI DONATO, S., MANDEL, J.L., COCOZZA, S., KOENIG, M. AND PANDOLFO, M. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*, Mar 8 1996, vol. 271, no. 5254, p. 1423-1427.

CANCEL, G., DURR, A., DIDIERJEAN, O., IMBERT, G., BURK, K., LEZIN, A., BELAL, S., BENOMAR, A., ABADA-BENDIB, M., VIAL, C., GUIMARAES, J., CHNEIWEISS, H., STEVANIN, G., YVERT, G., ABBAS, N., SAUDOU, F., LEBRE, A.S., YAHYAOU, M., HENTATI, F., VERNANT, J.C., KLOCKGETHER, T., MANDEL, J.L., AGID, Y. AND BRICE, A. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families. *Hum Mol Genet*, May 1997, vol. 6, no. 5, p. 709-715.

CANO, S.J., HOBART, J.C., HART, P.E., KORLIPARA, L.V., SCHAPIRA, A.H. AND COOPER, J.M. International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS): appropriate for studies of Friedreich's ataxia? *Mov Disord*, Dec 2005, vol. 20, no. 12, p. 1585-1591.

COHEN, H.S. AND KIMBALL, K.T. Development of the vestibular disorders activities of daily living scale. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, Jul 2000, vol. 126, no. 7, p. 881-887.

CORBEN, L.A., TAI, G., WILSON, C., COLLINS, V., CHURCHYARD, A.J. AND DELATYCKI, M.B. A comparison of three measures of upper limb function in Friedreich ataxia. *J Neurol*, Apr 2010, vol. 257, no. 4, p. 518-523.

CORNA, S., TARANTOLA, J., NARDONE, A., GIORDANO, A. AND SCHIEPPATI, M. Standing on a continuously moving platform: is body inertia counteracted or exploited? *Exp Brain Res*, Feb 1999, vol. 124, no. 3, p. 331-341.

CULTRERA, P., PRATELLI, E., PETRAI, V., POSTIGLIONE, M., ZAMBELAN, G. AND PASQUETTI, P. Evaluation with stabilometric platform of balance disorders in osteoporosis patients. A proposal for a diagnostic protocol. *Clin Cases Miner Bone Metab*, May 2010, vol. 7, no. 2, p. 123-125.

CUSHMAN-NICK, M., BONINI, N.M. AND SHORTER, J. Hsp104 suppresses polyglutamine-induced degeneration post onset in a drosophila MJD/SCA3 model. *PLoS Genet*, 2013, vol. 9, no. 9, p. e1003781.

CUTTER, G.R., BAIER, M.L., RUDICK, R.A., COOKFAIR, D.L., FISCHER, J.S., PETKAU, J., SYNDULKO, K., WEINSHENKER, B.G., ANTEL, J.P., CONFAYREUX, C., ELLISON, G.W., LUBLIN, F., MILLER, A.E., RAO, S.M., REINGOLD, S., THOMPSON, A. AND WILLOUGHBY, E. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, May 1999, vol. 122 ( Pt 5), p. 871-882.

DE CASTRO, M., GARCIA-PLANELLAS, J., MONROS, E., CANIZARES, J., VAZQUEZ-MANRIQUE, R., VILCHEZ, J.J., URTASUN, M., LUCAS, M., NAVARRO, G., IZQUIERDO, G., MOLTO, M.D. AND PALAU, F. Genotype and phenotype analysis of Friedreich's ataxia compound heterozygous patients. *Hum Genet*, Jan 2000, vol. 106, no. 1, p. 86-92.

- DEAN, G., CHAMBERLAIN, S. AND MIDDLETON, L. Friedreich's ataxia in Kathikas-Arodhes, Cyprus. *Lancet*, Mar 12 1988, vol. 1, no. 8585, p. 587.
- DELATYCKI, M.B. Evaluating the progression of Friedreich ataxia and its treatment. *J Neurol*, Mar 2009, vol. 256 Suppl 1, p. 36-41.
- DELLA NAVE, R., GINESTRONI, A., GIANNELLI, M., TESSA, C., SALVATORE, E., SALVI, F., DOTTI, M.T., DE MICHELE, G., PIACENTINI, S. AND MASCALCHI, M. Brain structural damage in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Jan 2008, vol. 79, no. 1, p. 82-85.
- DELLA NAVE, R., GINESTRONI, A., TESSA, C., SALVATORE, E., BARTOLOMEI, I., SALVI, F., DOTTI, M.T., DE MICHELE, G., PIACENTINI, S. AND MASCALCHI, M. Brain white matter tracts degeneration in Friedreich ataxia. An in vivo MRI study using tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, Mar 1 2008, vol. 40, no. 1, p. 19-25.
- DIENER, H.C. AND DICHGANS, J. Pathophysiology of cerebellar ataxia. *Mov Disord*, 1992, vol. 7, no. 2, p. 95-109.
- DIENER, H.C., DICHGANS, J., BACHER, M. AND GOMPF, B. Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar diseases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, Feb 1984, vol. 57, no. 2, p. 134-142.
- DIENER, H.C., DICHGANS, J., BACHER, M. AND GUSCHLBAUER, B. Improvement of ataxia in alcoholic cerebellar atrophy through alcohol abstinence. *J Neurol*, 1984, vol. 231, no. 5, p. 258-262.
- DIENER, H.C., DICHGANS, J., GUSCHLBAUER, B., BACHER, M., RAPP, H. AND LANGENBACH, P. Associated postural adjustments with body movement in normal subjects and patients with parkinsonism and cerebellar disease. *Rev Neurol (Paris)*, 1990, vol. 146, no. 10, p. 555-563.
- DICHGANS, J. AND DIENER, H.C. The contribution of vestibulo-spinal mechanisms to the maintenance of human upright posture. *Acta Otolaryngol*, May-Jun 1989, vol. 107, no. 5-6, p. 338-345.
- DICHGANS, J., MAURITZ, K.H., ALLUM, J.H. AND BRANDT, T. Postural sway in normals and atactic patients: analysis of the stabilising and destabilizing effects of vision. *Agressologie*, 1976, vol. 17, no. C Spec No, p. 15-24.
- DO CARMO COSTA, M. AND PAULSON, H.L. New hope for therapy in neurodegenerative diseases. *Cell Res*, Oct 2013, vol. 23, no. 10, p. 1159-1160.
- DRYER, S.E., LHUILLIER, L., CAMERON, J.S. AND MARTIN-CARABALLO, M. Expression of K(Ca) channels in identified populations of developing vertebrate neurons: role of neurotrophic factors and activity. *J Physiol Paris*, Jan 2003, vol. 97, no. 1, p. 49-58.
- DU MONTCEL, S.T., CHARLES, P., RIBAI, P., GOIZET, C., LE BAYON, A., LABAUGE, P., GUYANT-MARECHAL, L., FORLANI, S., JAUFFRET, C., VANDENBERGHE, N., N'GUYEN, K., LE BER, I., DEVOS, D., VINCITORIO, C.M., MANTO, M.U., TISON, F., HANNEQUIN, D., RUBERG, M., BRICE, A. AND DURR, A. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain*, May 2008, vol. 131, no. Pt 5, p. 1352-1361.
- DURR, A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol*, Sep 2010, vol. 9, no. 9, p. 885-894.
- DURR, A., COSSEE, M., AGID, Y., CAMPUZANO, V., MIGNARD, C., PENET, C., MANDEL, J.L., BRICE, A. AND KOENIG, M. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med*, Oct 17 1996, vol. 335, no. 16, p. 1169-1175.

EGGER, K., CLEMM VON HOHENBERG, C., SCHOCKE, M.F., GUTTMANN, C.R., WASSERMANN, D., WIGAND, M.C., NACHBAUER, W., KREMSER, C., STURM, B., SCHEIBER-MOJDEHKAR, B., KUBICKI, M., SHENTON, M.E. AND BOESCH, S. White Matter Changes in Patients with Friedreich Ataxia after Treatment with Erythropoietin. *J Neuroimaging*, Sep 9 2013.

EPPLEN, C., EPPLEN, J.T., FRANK, G., MITERSKI, B., SANTOS, E.J. AND SCHOLS, L. Differential stability of the (GAA)<sub>n</sub> tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene. *Hum Genet*, Jun 1997, vol. 99, no. 6, p. 834-836.

EVANS-GALEA, M.V., PEBAY, A., DOTTORI, M., CORBEN, L.A., ONG, S.H., LOCKHART, P.J. AND DELATYCKI, M.B. Cell and gene therapy for Friedreich ataxia - progress to date. *Hum Gene Ther*, Apr 21 2014.

FAHEY, M.C., CORBEN, L., COLLINS, V., CHURCHYARD, A.J. AND DELATYCKI, M.B. How is disease progress in Friedreich's ataxia best measured? A study of four rating scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Apr 2007, vol. 78, no. 4, p. 411-413.

FAHEY, M.C., CREMER, P.D., AW, S.T., MILLIST, L., TODD, M.J., WHITE, O.B., HALMAGYI, M., CORBEN, L.A., COLLINS, V., CHURCHYARD, A.J., TAN, K., KOWAL, L. AND DELATYCKI, M.B. Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia. *Brain*, Apr 2008, vol. 131, no. Pt 4, p. 1035-1045.

FIELDING, J., CORBEN, L., CREMER, P., MILLIST, L., WHITE, O. AND DELATYCKI, M. Disruption to higher order processes in Friedreich ataxia. *Neuropsychologia*, Jan 2010, vol. 48, no. 1, p. 235-242.

FILLA, A., DE MICHELE, G., CAVALCANTI, F., PIANESE, L., MONTICELLI, A., CAMPANELLA, G. AND COCOZZA, S. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet*, Sep 1996, vol. 59, no. 3, p. 554-560.

FILLA, A., DE MICHELE, G., COPPOLA, G., FEDERICO, A., VITA, G., TOSCANO, A., UNCINI, A., PISANELLI, P., BARONE, P., SCARANO, V., PERRETTI, A., SANTORO, L., MONTICELLI, A., CAVALCANTI, F., CARUSO, G. AND COCOZZA, S. Accuracy of clinical diagnostic criteria for Friedreich's ataxia. *Mov Disord*, Nov 2000, vol. 15, no. 6, p. 1255-1258.

FOLSTEIN, M.F., FOLSTEIN, S.E. AND MCHUGH, P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, Nov 1975, vol. 12, no. 3, p. 189-198.

FORTUNA, F., BARBONI, P., LIGUORI, R., VALENTINO, M.L., SAVINI, G., GELLERA, C., MARIOTTI, C., RIZZO, G., TONON, C., MANNERS, D., LODI, R., SADUN, A.A. AND CARELLI, V. Visual system involvement in patients with Friedreich's ataxia. *Brain*, Jan 2009, vol. 132, no. Pt 1, p. 116-123.

FREUND, H.J., BARNIKOL, U.B., NOLTE, D., TREUER, H., AUBURGER, G., TASS, P.A., SAMII, M. AND STURM, V. Subthalamic-thalamic DBS in a case with spinocerebellar ataxia type 2 and severe tremor-A unusual clinical benefit. *Mov Disord*, Apr 15 2007, vol. 22, no. 5, p. 732-735.

FRIEDMAN, L.S., FARMER, J.M., PERLMAN, S., WILMOT, G., GOMEZ, C.M., BUSHARA, K.O., MATHEWS, K.D., SUBRAMONY, S.H., ASHIZAWA, T., BALCER, L.J., WILSON, R.B. AND LYNCH, D.R. Measuring the rate of progression in Friedreich ataxia: implications for clinical trial design. *Mov Disord*, Mar 15 2010, vol. 25, no. 4, p. 426-432.

FUJIGASAKI, H., TARDIEU, S., CAMUZAT, A., STEVANIN, G., LEGUERN, E., MATSUURA, T., ASHIZAWA, T., DURR, A. AND BRICE, A. Spinocerebellar ataxia type 10 in the French population. *Ann Neurol*, Mar 2002, vol. 51, no. 3, p. 408-409.

FURRER, S.A., MOHANACHANDRAN, M.S., WALDHERR, S.M., CHANG, C., DAMIAN, V.A., SOPHER, B.L., GARDEN, G.A. AND LA SPADA, A.R. Spinocerebellar ataxia type 7 cerebellar disease requires the coordinated action of mutant ataxin-7 in neurons and glia, and displays non-cell-autonomous bergmann glia degeneration. *J Neurosci*, Nov 9 2011, vol. 31, no. 45, p. 16269-16278.

- GATEV, P., THOMAS, S., LOU, J.S., LIM, M. AND HALLETT, M. Effects of diminished and conflicting sensory information on balance in patients with cerebellar deficits. *Mov Disord*, Nov 1996, vol. 11, no. 6, p. 654-664.
- GEOFFROY, G., BARBEAU, A., BRETON, G., LEMIEUX, B., AUBE, M., LEGER, C. AND BOUCHARD, J.P. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci*, Nov 1976, vol. 3, no. 4, p. 279-286.
- GESCHWIND, D.H., PERLMAN, S., FIGUEROA, C.P., TREIMAN, L.J. AND PULST, S.M. The prevalence and wide clinical spectrum of the spinocerebellar ataxia type 2 trinucleotide repeat in patients with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet*, Apr 1997, vol. 60, no. 4, p. 842-850.
- GESCHWIND, D.H., PERLMAN, S., FIGUEROA, K.P., KARRIM, J., BALOH, R.W. AND PULST, S.M. Spinocerebellar ataxia type 6. Frequency of the mutation and genotype-phenotype correlations. *Neurology*, Nov 1997, vol. 49, no. 5, p. 1247-1251.
- GILMAN, S., ADAMS, K., KOEPPE, R.A., BERENT, S., KLUIN, K.J., MODELL, J.G., KROLL, P. AND BRUNBERG, J.A. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Ann Neurol*, Dec 1990, vol. 28, no. 6, p. 775-785.
- GOLDFARB, L.G., VASCONCELOS, O., PLATONOV, F.A., LUNKES, A., KIPNIS, V., KONONOVA, S., CHABRASHVILI, T., VLADIMIRTSEV, V.A., ALEXEEV, V.P. AND GAJDUSEK, D.C. Unstable triplet repeat and phenotypic variability of spinocerebellar ataxia type 1. *Ann Neurol*, Apr 1996, vol. 39, no. 4, p. 500-506.
- GREY, N. AND KENNEDY, P. The Functional Independence Measure: a comparative study of clinician and self ratings. *Paraplegia*, Jul 1993, vol. 31, no. 7, p. 457-461.
- GRILLNER, S. AND WALLEN, P. Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates. *Annu Rev Neurosci*, 1985, vol. 8, p. 233-261.
- GURFINKEL, V.S., LIPSHITS, M.I., MORI, S. AND POPOV, K.E. Postural reactions to the controlled sinusoidal displacement of the supporting platform. *Agressologie*, 1976, vol. 17 SPECNO, p. 71-76.
- HARDING, A.E. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: a clinical and genetic study of a disorder distinct from Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Jun 1981, vol. 44, no. 6, p. 503-508.
- HARDING, A.E. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain*, Sep 1981, vol. 104, no. 3, p. 589-620.
- HARDING, A.E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*, May 21 1983, vol. 1, no. 8334, p. 1151-1155.
- HENRY, S.M., FUNG, J. AND HORAK, F.B. Control of stance during lateral and anterior/posterior surface translations. *IEEE Trans Rehabil Eng*, Mar 1998, vol. 6, no. 1, p. 32-42.
- HENRY, S.M., FUNG, J. AND HORAK, F.B. EMG responses to maintain stance during multidirectional surface translations. *J Neurophysiol*, Oct 1998, vol. 80, no. 4, p. 1939-1950.
- HIRAYAMA, K., TAKAYANAGI, T., NAKAMURA, R., YANAGISAWA, N., HATTORI, T., KITA, K., YANAGIMOTO, S., FUJITA, M., NAGAOKA, M., SATOMURA, Y. AND ET AL. Spinocerebellar degenerations in Japan: a nationwide epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1994, vol. 153, p. 1-22.
- HOCKING, D.R., FIELDING, J., CORBEN, L.A., CREMER, P.D., MILLIST, L., WHITE, O.B. AND DELATYCKI, M.B. Ocular motor fixation deficits in Friedreich ataxia. *Cerebellum*, Sep 2010, vol. 9, no. 3, p. 411-418.

- HONEYCUTT, C.F. AND NICHOLS, T.R. The mechanical actions of muscles predict the direction of muscle activation during postural perturbations in the cat hindlimb. *J Neurophysiol*, Mar 2014, vol. 111, no. 5, p. 900-907.
- HORAK, F.B. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age Ageing*, Sep 2006, vol. 35 Suppl 2, p. ii7-ii11.
- HORAK, F.B. AND DIENER, H.C. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *J Neurophysiol*, Aug 1994, vol. 72, no. 2, p. 479-493.
- HORAK, F.B. AND MACPHERSON, J.M. Postural Orientation and Equilibrium. In *Comprehensive Physiology*. 2011, p. 255-292.
- CHARLES, P., CAMUZAT, A., BENAMMAR, N., SELLAL, F., DESTEE, A., BONNET, A.M., LESAGE, S., LE BER, I., STEVANIN, G., DURR, A. AND BRICE, A. Are interrupted SCA2 CAG repeat expansions responsible for parkinsonism? *Neurology*, Nov 20 2007, vol. 69, no. 21, p. 1970-1975.
- CHEN, H., HUA, S.E., SMITH, M.A., LENZ, F.A. AND SHADMEHR, R. Effects of human cerebellar thalamus disruption on adaptive control of reaching. *Cereb Cortex*, Oct 2006, vol. 16, no. 10, p. 1462-1473.
- CHOI, Y., QI, F., GORDON, J. AND SCHWEIGHOFER, N. Performance-based adaptive schedules enhance motor learning. *J Mot Behav*, Jul 2008, vol. 40, no. 4, p. 273-280.
- CHORT, A., ALVES, S., MARINELLO, M., DUFRESNOIS, B., DORNBIERER, J.G., TESSON, C., LATOUCHE, M., BAKER, D.P., BARKATS, M., EL HACHIMI, K.H., RUBERG, M., JANER, A., STEVANIN, G., BRICE, A. AND SITTLER, A. Interferon beta induces clearance of mutant ataxin 7 and improves locomotion in SCA7 knock-in mice. *Brain*, Jun 2013, vol. 136, no. Pt 6, p. 1732-1745.
- CHRISTODOULOU, K., DEYMEER, F., SERDAROGLU, P., OZDEMIR, C., PODA, M., GEORGIU, D.M., IOANNOU, P., TSINGIS, M., ZAMBA, E. AND MIDDLETON, L.T. Mapping of the second Friedreich's ataxia (FRDA2) locus to chromosome 9p23-p11: evidence for further locus heterogeneity. *Neurogenetics*, Jul 2001, vol. 3, no. 3, p. 127-132.
- IENAGA, Y., MITOMA, H., KUBOTA, K., MORITA, S. AND MIZUSAWA, H. Dynamic imbalance in gait ataxia. Characteristics of plantar pressure measurements. *J Neurol Sci*, Jul 15 2006, vol. 246, no. 1-2, p. 53-57.
- IMBERT, G., SAUDOU, F., YVERT, G., DEVYS, D., TROTTIER, Y., GARNIER, J.M., WEBER, C., MANDEL, J.L., CANCEL, G., ABBAS, N., DURR, A., DIDIERJEAN, O., STEVANIN, G., AGID, Y. AND BRICE, A. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet*, Nov 1996, vol. 14, no. 3, p. 285-291.
- JAYADEV, S. AND BIRD, T.D. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med*, Sep 2013, vol. 15, no. 9, p. 673-683.
- JIANG, H., TANG, B.S., XU, B., ZHAO, G.H., SHEN, L., TANG, J.G., LI, Q.H. AND XIA, K. Frequency analysis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias in mainland Chinese patients and clinical and molecular characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Chin Med J (Engl)*, May 20 2005, vol. 118, no. 10, p. 837-843.
- KAPTEYN, T.S., BLES, W., NJIOKIKTIEN, C.J., KODDE, L., MASSEN, C.H. AND MOL, J.M. Standardization in platform stabilometry being a part of posturography. *Agressologie*, Jun 1983, vol. 24, no. 7, p. 321-326.
- KELLER, J.L. AND BASTIAN, A.J. A Home Balance Exercise Program Improves Walking in People With Cerebellar Ataxia. *Neurorehabil Neural Repair*, Feb 13 2014.



- KIM, J.Y., PARK, S.S., JOO, S.I., KIM, J.M. AND JEON, B.S. Molecular analysis of Spinocerebellar ataxias in Koreans: frequencies and reference ranges of SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, and SCA7. *Mol Cells*, Dec 31 2001, vol. 12, no. 3, p. 336-341.
- KLUZIK, J., PETERKA, R.J. AND HORAK, F.B. Adaptation of postural orientation to changes in surface inclination. *Exp Brain Res*, Mar 2007, vol. 178, no. 1, p. 1-17.
- KOEPPEN, A.H. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci*, Apr 15 2011, vol. 303, no. 1-2, p. 1-12.
- KOSTRZEWA, M., KLOCKGETHER, T., DAMIAN, M.S. AND MULLER, U. Locus heterogeneity in Friedreich ataxia. *Neurogenetics*, May 1997, vol. 1, no. 1, p. 43-47.
- LA SPADA, A.R. Trinucleotide repeat instability: genetic features and molecular mechanisms. *Brain Pathol*, Jul 1997, vol. 7, no. 3, p. 943-963.
- LA SPADA, A.R., WEYDT, P. AND PINEDA, V.V. Huntington's Disease Pathogenesis: Mechanisms and Pathways 2011.
- LA SPADA, A.R., WILSON, E.M., LUBAHN, D.B., HARDING, A.E. AND FISCHBECK, K.H. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*, Jul 4 1991, vol. 352, no. 6330, p. 77-79.
- LAJOIE, Y. AND GALLAGHER, S.P. Predicting falls within the elderly community: comparison of postural sway, reaction time, the Berg balance scale and the Activities-specific Balance Confidence (ABC) scale for comparing fallers and non-fallers. *Arch Gerontol Geriatr*, Jan-Feb 2004, vol. 38, no. 1, p. 11-26.
- LEEHEY, M.A. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical phenotype, diagnosis, and treatment. *J Investig Med*, Dec 2009, vol. 57, no. 8, p. 830-836.
- LEGGO, J., DALTON, A., MORRISON, P.J., DODGE, A., CONNARTY, M., KOTZE, M.J. AND RUBINSZTEIN, D.C. Analysis of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6, dentatorubral-pallidoluysian atrophy, and Friedreich's ataxia genes in spinocerebellar ataxia patients in the UK. *J Med Genet*, Dec 1997, vol. 34, no. 12, p. 982-985.
- LORENZETTI, D., BOHLEGA, S. AND ZOGHBI, H.Y. The expansion of the CAG repeat in ataxin-2 is a frequent cause of autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurology*, Oct 1997, vol. 49, no. 4, p. 1009-1013.
- LYNCH, D.R., FARMER, J.M., TSOU, A.Y., PERLMAN, S., SUBRAMONY, S.H., GOMEZ, C.M., ASHIZAWA, T., WILMOT, G.R., WILSON, R.B. AND BALCER, L.J. Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology*, Jun 13 2006, vol. 66, no. 11, p. 1711-1716.
- LYNCH, D.R., PERLMAN, S.L. AND MEIER, T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in friedreich ataxia. *Arch Neurol*, Aug 2010, vol. 67, no. 8, p. 941-947.
- LYNCH, D.R., WILLI, S.M., WILSON, R.B., COTTICELLI, M.G., BRIGATTI, K.W., DEUTSCH, E.C., KUCHERUK, O., SHRADER, W., RIOUX, P., MILLER, G., HAWI, A. AND SCIASCIA, T. A0001 in Friedreich ataxia: biochemical characterization and effects in a clinical trial. *Mov Disord*, Jul 2012, vol. 27, no. 8, p. 1026-1033.
- MACPHERSON, J.M. AND FUNG, J. Weight support and balance during perturbed stance in the chronic spinal cat. *J Neurophysiol*, Dec 1999, vol. 82, no. 6, p. 3066-3081.
- MAGUIRE, A., HELLIER, K., HAMMANS, S. AND MAY, A. X-linked cerebellar ataxia and sideroblastic anaemia associated with a missense mutation in the ABC7 gene predicting V411L. *Br J Haematol*, Dec 2001, vol. 115, no. 4, p. 910-917.
- MAHONEY, F.I. AND BARTHEL, D.W. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*, Feb 1965, vol. 14, p. 61-65.

- MARELLI, C., FIGONI, J., CHARLES, P., ANHEIM, M., TCHIKVILADZE, M., VINCITORIO, C.M., DU MONTCEL, S.T., BRICE, A., GOLMARD, J.L. AND DURR, A. Annual change in Friedreich's ataxia evaluated by the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) is independent of disease severity. *Mov Disord*, Jan 2012, vol. 27, no. 1, p. 135-138.
- MARTIN, P.R., GIBBS, S.J., NIMMERRICHTER, A.A., RIDDLE, W.R., WELCH, L.W. AND WILLCOTT, M.R. Brain proton magnetic resonance spectroscopy studies in recently abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, Aug 1995, vol. 19, no. 4, p. 1078-1082.
- MARUYAMA, H., IZUMI, Y., MORINO, H., ODA, M., TOJI, H., NAKAMURA, S. AND KAWAKAMI, H. Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am J Med Genet*, Jul 8 2002, vol. 114, no. 5, p. 578-583.
- MATSUURA, T. AND ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxia type 10: a disease caused by a large ATTCT repeat expansion. *Adv Exp Med Biol*, 2002, vol. 516, p. 79-97.
- MATSUURA, T., RANUM, L.P., VOLPINI, V., PANDOLFO, M., SASAKI, H., TASHIRO, K., WATASE, K., ZOGHBI, H.Y. AND ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxia type 10 is rare in populations other than Mexicans. *Neurology*, Mar 26 2002, vol. 58, no. 6, p. 983-984.
- MAURITZ, K.H., DICHGANS, J. AND HUFSCHEIDT, A. Quantitative analysis of stance in late cortical cerebellar atrophy of the anterior lobe and other forms of cerebellar ataxia. *Brain*, Sep 1979, vol. 102, no. 3, p. 461-482.
- MCMURTRAY, A.M., CLARK, D.G., FLOOD, M.K., PERLMAN, S. AND MENDEZ, M.F. Depressive and memory symptoms as presenting features of spinocerebellar ataxia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, Summer 2006, vol. 18, no. 3, p. 420-422.
- MORETTI, P., BLAZO, M., GARCIA, L., ARMSTRONG, D., LEWIS, R.A., ROA, B. AND SCAGLIA, F. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) presenting with ophthalmoplegia and developmental delay in infancy. *Am J Med Genet A*, Feb 1 2004, vol. 124A, no. 4, p. 392-396.
- MOSELEY, M.L., BENZOW, K.A., SCHUT, L.J., BIRD, T.D., GOMEZ, C.M., BARKHAUS, P.E., BLINDAUER, K.A., LABUDA, M., PANDOLFO, M., KOOB, M.D. AND RANUM, L.P. Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology*, Dec 1998, vol. 51, no. 6, p. 1666-1671.
- MUNGAS, D. In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics*, Jul 1991, vol. 46, no. 7, p. 54-58, 63, 66.
- MURRAY, M.P., SEIREG, A. AND SCHOLZ, R.C. Center of gravity, center of pressure, and supportive forces during human activities. *J Appl Physiol*, Dec 1967, vol. 23, no. 6, p. 831-838.
- MUSSELMAN, K.E., STOYANOV, C.T., MARASIGAN, R., JENKINS, M.E., KONCZAK, J., MORTON, S.M. AND BASTIAN, A.J. Prevalence of ataxia in children: a systematic review. *Neurology*, Jan 7 2014, vol. 82, no. 1, p. 80-89.
- MYERS, A.M., FLETCHER, P.C., MYERS, A.H. AND SHERK, W. Discriminative and evaluative properties of the activities-specific balance confidence (ABC) scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, Jul 1998, vol. 53, no. 4, p. M287-294.
- NEIMAN, J., LANG, A.E., FORNAZZARI, L. AND CARLEN, P.L. Movement disorders in alcoholism: a review. *Neurology*, May 1990, vol. 40, no. 5, p. 741-746.
- OKUBO, J., WATANABE, I., TAKEYA, T. AND BARON, J.B. Influence of foot position and visual field condition in the examination for equilibrium function and sway of the center of gravity in normal persons. *Agressologie*, 1979, vol. 20, no. 2, p. 127-132.

- OROZCO, G., ESTRADA, R., PERRY, T.L., ARANA, J., FERNANDEZ, R., GONZALEZ-QUEVEDO, A., GALARRAGA, J. AND HANSEN, S. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological, and biochemical findings. *J Neurol Sci*, Oct 1989, vol. 93, no. 1, p. 37-50.
- ORR, H.T., CHUNG, M.Y., BANFI, S., KWIATKOWSKI, T.J., JR., SERVADIO, A., BEAUDET, A.L., MCCALL, A.E., DUVICK, L.A., RANUM, L.P. AND ZOGHBI, H.Y. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet*, Jul 1993, vol. 4, no. 3, p. 221-226.
- PANDOLFO, M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol*, Oct 2008, vol. 65, no. 10, p. 1296-1303.
- PANDOLFO, M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol*, Mar 2009, vol. 256 Suppl 1, p. 3-8.
- PANDOLFO, M. AND HAUSMANN, L. Deferiprone for the treatment of Friedreich's ataxia. *J Neurochem*, Aug 2013, vol. 126 Suppl 1, p. 142-146.
- PANDOLFO, M. AND VAN DE WARRENBURG, B.P. Spinocerebellar ataxia type 14: opening a new door in dominant ataxia research? *Neurology*, Apr 12 2005, vol. 64, no. 7, p. 1113-1114.
- PARKINSON, M.H., SCHULZ, J.B. AND GIUNTI, P. Co-enzyme Q10 and idebenone use in Friedreich's ataxia. *J Neurochem*, Aug 2013, vol. 126 Suppl 1, p. 125-141.
- PETERKA, R.J. Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol*, Sep 2002, vol. 88, no. 3, p. 1097-1118.
- PIRKER, W., BACK, C., GERSCHLAGER, W., LACCONE, F. AND ALESCH, F. Chronic thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord*, Feb 2003, vol. 18, no. 2, p. 222-225.
- POWELL, L.E. AND MYERS, A.M. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, Jan 1995, vol. 50A, no. 1, p. M28-34.
- PULST, S.M., NECHIPORUK, A., NECHIPORUK, T., GISPERT, S., CHEN, X.N., LOPES-CENDES, I., PEARLMAN, S., STARKMAN, S., OROZCO-DIAZ, G., LUNKES, A., DEJONG, P., ROULEAU, G.A., AUBURGER, G., KORENBERG, J.R., FIGUEROA, C. AND SAHBA, S. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet*, Nov 1996, vol. 14, no. 3, p. 269-276.
- QUAN, F., JANAS, J. AND POPOVICH, B.W. A novel CAG repeat configuration in the SCA1 gene: implications for the molecular diagnostics of spinocerebellar ataxia type 1. *Hum Mol Genet*, Dec 1995, vol. 4, no. 12, p. 2411-2413.
- REGIS, H., TROUCHE, E. AND MASSION, J. [Effect of ablation of the motor cortex or the cerebellum on postural-kinetic coordination in the cat]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, Oct 1976, vol. 41, no. 4, p. 348-356.
- RIBAI, P., POUSET, F., TANGUY, M.L., RIVAUD-PECHOUX, S., LE BER, I., GASPARINI, F., CHARLES, P., BERAUD, A.S., SCHMITT, M., KOENIG, M., MALLET, A., BRICE, A. AND DURR, A. Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up. *Arch Neurol*, Apr 2007, vol. 64, no. 4, p. 558-564.
- RIESS, O., EPPLER, J.T., AMOIRIDIS, G., PRZUNTEK, H. AND SCHOLS, L. Transmission distortion of the mutant alleles in spinocerebellar ataxia. *Hum Genet*, Feb 1997, vol. 99, no. 2, p. 282-284.
- ROSINI, F., FEDERIGHI, P., PRETEGIANI, E., PIU, P., LEIGH, R.J., SERRA, A., FEDERICO, A. AND RUFA, A. Ocular-motor profile and effects of memantine in a familial form of adult cerebellar ataxia with slow saccades and square wave saccadic intrusions. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 7, p. e69522.

- RUANO, L., MELO, C., SILVA, M.C. AND COUTINHO, P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*, 2014, vol. 42, no. 3, p. 174-183.
- RUB, U., BURK, K., SCHOLS, L., BRUNT, E.R., DE VOS, R.A., DIAZ, G.O., GIERGA, K., GHEBREMEDHIN, E., SCHULTZ, C., DEL TURCO, D., MITTELBRONN, M., AUBURGER, G., DELLER, T. AND BRAAK, H. Damage to the reticulotegmental nucleus of the pons in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *Neurology*, Oct 12 2004, vol. 63, no. 7, p. 1258-1263.
- RUB, U., BURK, K., TIMMANN, D., DEN DUNNEN, W., SEIDEL, K., FARRAG, K., BRUNT, E., HEINSEN, H., EGENSPERGER, R., BORNEMANN, A., SCHWARZACHER, S., KORF, H.W., SCHOLS, L., BOHL, J. AND DELLER, T. Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1): new pathoanatomical and clinico-pathological insights. *Neuropathol Appl Neurobiol*, Dec 2012, vol. 38, no. 7, p. 665-680.
- RUB, U., DEL TURCO, D., BURK, K., DIAZ, G.O., AUBURGER, G., MITTELBRONN, M., GIERGA, K., GHEBREMEDHIN, E., SCHULTZ, C., SCHOLS, L., BOHL, J., BRAAK, H. AND DELLER, T. Extended pathoanatomical studies point to a consistent affection of the thalamus in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropathol Appl Neurobiol*, Apr 2005, vol. 31, no. 2, p. 127-140.
- RUB, U., DEL TURCO, D., DEL TREDICI, K., DE VOS, R.A., BRUNT, E.R., REIFENBERGER, G., SEIFRIED, C., SCHULTZ, C., AUBURGER, G. AND BRAAK, H. Thalamic involvement in a spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) and a spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) patient, and its clinical relevance. *Brain*, Oct 2003, vol. 126, no. Pt 10, p. 2257-2272.
- RUB, U., SCHULTZ, C., DEL TREDICI, K., GIERGA, K., REIFENBERGER, G., DE VOS, R.A., SEIFRIED, C., BRAAK, H. AND AUBURGER, G. Anatomically based guidelines for systematic investigation of the central somatosensory system and their application to a spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) patient. *Neuropathol Appl Neurobiol*, Oct 2003, vol. 29, no. 5, p. 418-433.
- SALEEM, Q., CHOUDHRY, S., MUKERJI, M., BASHYAM, L., PADMA, M.V., CHAKRAVARTHY, A., MAHESHWARI, M.C., JAIN, S. AND BRAHMACHARI, S.K. Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation. *Hum Genet*, Feb 2000, vol. 106, no. 2, p. 179-187.
- SALING, M., KOPRDOVA, I., HRUBY, M. AND HLAVACKA, F. [Quantitative evaluation of disorders of upright posture using stabilometry]. *Cesk Neurol Neurochir*, Jan 1991, vol. 54, no. 1, p. 14-21.
- SANDI, C., SANDI, M., JASSAL, H., EZZATIZADEH, V., ANJOMANI-VIRMOUNI, S., AL-MAHDAWI, S. AND POOK, M.A. Generation and characterisation of Friedreich ataxia YG8R mouse fibroblast and neural stem cell models. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 2, p. e89488.
- SANPEI, K., TAKANO, H., IGARASHI, S., SATO, T., OYAKE, M., SASAKI, H., WAKISAKA, A., TASHIRO, K., ISHIDA, Y., IKEUCHI, T., KOIDE, R., SAITO, M., SATO, A., TANAKA, T., HANYU, S., TAKIYAMA, Y., NISHIZAWA, M., SHIMIZU, N., NOMURA, Y., SEGAWA, M., IWABUCHI, K., EGUCHI, I., TANAKA, H., TAKAHASHI, H. AND TSUJI, S. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet*, Nov 1996, vol. 14, no. 3, p. 277-284.
- SARSERO, J.P., HOLLOWAY, T.P., LI, L., FINKELSTEIN, D.I. AND IOANNOU, P.A. Rescue of the Friedreich ataxia knockout mutation in transgenic mice containing an FXN-EGFP genomic reporter. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 3, p. e93307.
- SAUTE, J.A., DONIS, K.C., SERRANO-MUNUERA, C., GENIS, D., RAMIREZ, L.T., MAZZETTI, P., PEREZ, L.V., LATORRE, P., SEQUEIROS, J., MATILLA-DUENAS, A. AND JARDIM, L.B. Ataxia rating scales--psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials. *Cerebellum*, Jun 2012, vol. 11, no. 2, p. 488-504.

- SEIDEL, K., SISWANTO, S., BRUNT, E.R., DEN DUNNEN, W., KORF, H.W. AND RUB, U. Brain pathology of spinocerebellar ataxias. *Acta Neuropathol*, Jul 2012, vol. 124, no. 1, p. 1-21.
- SEQUEIROS, J., RAMOS, E.M., CERQUEIRA, J., COSTA, M.C., SOUSA, A., PINTO-BASTO, J. AND ALONSO, I. Large normal and reduced penetrance alleles in Huntington disease: instability in families and frequency at the laboratory, at the clinic and in the population. *Clin Genet*, Oct 2010, vol. 78, no. 4, p. 381-387.
- SHAKKOTTAI, V.G. AND FOGEL, B.L. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurol Clin*, Nov 2013, vol. 31, no. 4, p. 987-1007.
- SHIMIZU, Y., YOSHIDA, K., OKANO, T., OHARA, S., HASHIMOTO, T., FUKUSHIMA, Y. AND IKEDA, S. Regional features of autosomal-dominant cerebellar ataxia in Nagano: clinical and molecular genetic analysis of 86 families. *J Hum Genet*, 2004, vol. 49, no. 11, p. 610-616.
- SCHIEPPATI, M., TACCHINI, E., NARDONE, A., TARANTOLA, J. AND CORNA, S. Subjective perception of body sway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Mar 1999, vol. 66, no. 3, p. 313-322.
- SCHMAHMANN, J.D. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev*, Sep 2010, vol. 20, no. 3, p. 236-260.
- SCHMAHMANN, J.D. AND SHERMAN, J.C. Cerebellar cognitive affective syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 1997, vol. 41, p. 433-440.
- SCHMAHMANN, J.D. AND SHERMAN, J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, Apr 1998, vol. 121 ( Pt 4), p. 561-579.
- SCHMITZ-HUBSCH, T., DU MONTCEL, S.T., BALIKO, L., BERCIANO, J., BOESCH, S., DEPOND, C., GIUNTI, P., GLOBAS, C., INFANTE, J., KANG, J.S., KREMER, B., MARIOTTI, C., MELEGH, B., PANDOLFO, M., RAKOWICZ, M., RIBAI, P., ROLA, R., SCHOLS, L., SZYMANSKI, S., VAN DE WARRENBURG, B.P., DURR, A., KLOCKGETHER, T. AND FANCELLU, R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, Jun 13 2006, vol. 66, no. 11, p. 1717-1720.
- SCHMITZ-HUBSCH, T., TEZENAS DU MONTCEL, S., BALIKO, L., BOESCH, S., BONATO, S., FANCELLU, R., GIUNTI, P., GLOBAS, C., KANG, J.S., KREMER, B., MARIOTTI, C., MELEGH, B., RAKOWICZ, M., ROLA, R., ROMANO, S., SCHOLS, L., SZYMANSKI, S., VAN DE WARRENBURG, B.P., ZDIENICKA, E., DURR, A. AND KLOCKGETHER, T. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: a study in 156 spinocerebellar ataxia patients. *Mov Disord*, May 2006, vol. 21, no. 5, p. 699-704.
- SCHOLS, L., AMOIRIDIS, G., BUTTNER, T., PRZUNTEK, H., EPPLER, J.T. AND RIESS, O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol*, Dec 1997, vol. 42, no. 6, p. 924-932.
- SCHOLS, L., BAUER, P., SCHMIDT, T., SCHULTE, T. AND RIESS, O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*, May 2004, vol. 3, no. 5, p. 291-304.
- SCHULZ, J.B. AND PANDOLFO, M. 150 years of Friedreich ataxia: from its discovery to therapy. *J Neurochem*, Aug 2013, vol. 126 Suppl 1, p. 1-3.
- SILVEIRA, I., MIRANDA, C., GUIMARAES, L., MOREIRA, M.C., ALONSO, I., MENDONCA, P., FERRO, A., PINTO-BASTO, J., COELHO, J., FERREIRINHA, F., POIRIER, J., PARREIRA, E., VALE, J., JANUARIO, C., BARBOT, C., TUNA, A., BARROS, J., KOIDE, R., TSUJI, S., HOLMES, S.E., MARGOLIS, R.L., JARDIM, L., PANDOLFO, M., COUTINHO, P. AND SEQUEIROS, J. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG)<sub>n</sub> allele at the SCA17 locus. *Arch Neurol*, Apr 2002, vol. 59, no. 4, p. 623-629.

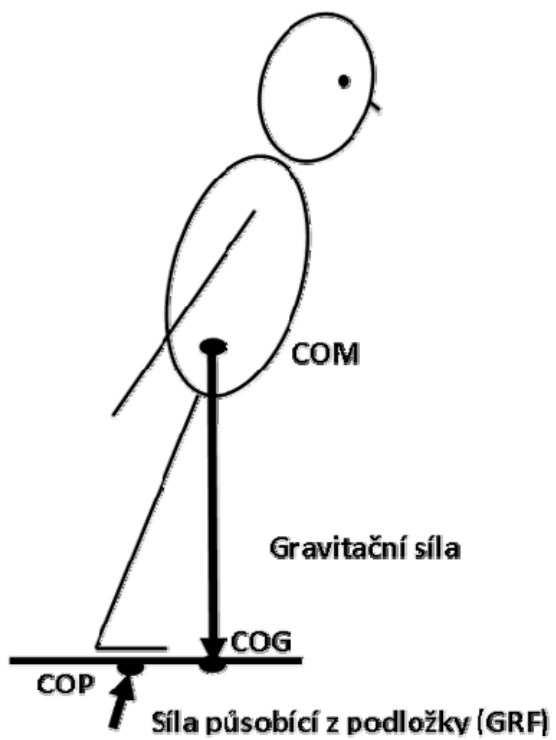
- SMEYERS, P., MONROS, E., VILCHEZ, J., LOPEZ-ARLANDIS, J., PRIETO, F. AND PALAU, F. A family segregating a Friedreich ataxia phenotype that is not linked to the FRDA locus. *Hum Genet*, Jun 1996, vol. 97, no. 6, p. 824-828.
- STOREY, E., DU SART, D., SHAW, J.H., LORENTZOS, P., KELLY, L., MCKINLEY GARDNER, R.J., FORREST, S.M., BIROS, I. AND NICHOLSON, G.A. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 in Australian patients with spinocerebellar ataxia. *Am J Med Genet*, Dec 11 2000, vol. 95, no. 4, p. 351-357.
- STOREY, E., TUCK, K., HESTER, R., HUGHES, A. AND CHURCHYARD, A. Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). *Mov Disord*, Feb 2004, vol. 19, no. 2, p. 190-192.
- SUBRAMONY, S.H., MAY, W., LYNCH, D., GOMEZ, C., FISCHBECK, K., HALLETT, M., TAYLOR, P., WILSON, R. AND ASHIZAWA, T. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology*, Apr 12 2005, vol. 64, no. 7, p. 1261-1262.
- SULLIVAN, E.V., ROSE, J. AND PFEFFERBAUM, A. Effect of vision, touch and stance on cerebellar vermian-related sway and tremor: a quantitative physiological and MRI study. *Cereb Cortex*, Aug 2006, vol. 16, no. 8, p. 1077-1086.
- TANG, B., LIU, C., SHEN, L., DAI, H., PAN, Q., JING, L., OUYANG, S. AND XIA, J. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch Neurol*, Apr 2000, vol. 57, no. 4, p. 540-544.
- TIMMANN, D. AND HORAK, F.B. Prediction and set-dependent scaling of early postural responses in cerebellar patients. *Brain*, Feb 1997, vol. 120 ( Pt 2), p. 327-337.
- TINETTI, M.E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, Feb 1986, vol. 34, no. 2, p. 119-126.
- TROUILLAS, P., TAKAYANAGI, T., HALLETT, M., CURRIER, R.D., SUBRAMONY, S.H., WESSEL, K., BRYER, A., DIENER, H.C., MASSAQUOI, S., GOMEZ, C.M., COUTINHO, P., BEN HAMIDA, M., CAMPANELLA, G., FILLA, A., SCHUT, L., TIMANN, D., HONNORAT, J., NIGHOGHOSSIAN, N. AND MANYAM, B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*, Feb 12 1997, vol. 145, no. 2, p. 205-211.
- VAN DE WARRENBURG, B.P., BAKKER, M., KREMER, B.P., BLOEM, B.R. AND ALLUM, J.H. Trunk sway in patients with spinocerebellar ataxia. *Mov Disord*, Aug 2005, vol. 20, no. 8, p. 1006-1013.
- VAN DE WARRENBURG, B.P., SINKE, R.J., VERSCHUUREN-BEMELMANS, C.C., SCHEFFER, H., BRUNT, E.R., IPPEL, P.F., MAAT-KIEVIT, J.A., DOOIJES, D., NOTERMANS, N.C., LINDHOUT, D., KNOERS, N.V. AND KREMER, H.P. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology*, Mar 12 2002, vol. 58, no. 5, p. 702-708.
- WATANABE, H., TANAKA, F., MATSUMOTO, M., DOYU, M., ANDO, T., MITSUMA, T. AND SOBUE, G. Frequency analysis of autosomal dominant cerebellar ataxias in Japanese patients and clinical characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Clin Genet*, Jan 1998, vol. 53, no. 1, p. 13-19.
- WEYER, A., ABELE, M., SCHMITZ-HUBSCH, T., SCHOCH, B., FRINGS, M., TIMMANN, D. AND KLOCKGETHER, T. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov Disord*, Aug 15 2007, vol. 22, no. 11, p. 1633-1637.
- WINTER, D.A., PATLA, A.E. AND FRANK, J.S. Assessment of balance control in humans. *Med Prog Technol*, May 1990, vol. 16, no. 1-2, p. 31-51.

- WINTER, D.A., PATLA, A.E., PRINCE, F., ISHAC, M. AND GIELO-PERCZAK, K. Stiffness control of balance in quiet standing. *J Neurophysiol*, Sep 1998, vol. 80, no. 3, p. 1211-1221.
- WOLPERT, D.M. AND GHARAMANI, Z. Computational principles of movement neuroscience. *Nat Neurosci*, Nov 2000, vol. 3 Suppl, p. 1212-1217.
- YABE, I., MATSUSHIMA, M., SOMA, H., BASRI, R. AND SASAKI, H. Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *J Neurol Sci*, Mar 15 2008, vol. 266, no. 1-2, p. 164-166.
- YABE, I., SASAKI, H., YAMASHITA, I., TAKEI, A. AND TASHIRO, K. Clinical trial of acetazolamide in SCA6, with assessment using the Ataxia Rating Scale and body stabilometry. *Acta Neurol Scand*, Jul 2001, vol. 104, no. 1, p. 44-47.
- YAMADA, M., SATO, T., TSUJI, S. AND TAKAHASHI, H. CAG repeat disorder models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol*, Jan 2008, vol. 115, no. 1, p. 71-86.
- ZHANG, J. AND GU, W. [Advance in research on spinocerebellar ataxia 17]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, Feb 2014, vol. 31, no. 1, p. 44-47.
- ZORTEA, M., ARMANI, M., PASTORELLO, E., NUNEZ, G.F., LOMBARDI, S., TONELLO, S., RIGONI, M.T., ZULIANI, L., MOSTACCIUOLO, M.L., GELLERA, C., DI DONATO, S. AND TREVISAN, C.P. Prevalence of inherited ataxias in the province of Padua, Italy. *Neuroepidemiology*, Nov-Dec 2004, vol. 23, no. 6, p. 275-280.
- ZUNG, W.W. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*, Jan 1965, vol. 12, p. 63-70.

# PŘÍLOHY

## PŘÍLOHA 1. Střed tlakového zatížení

Obrázek 1: Střed tlakového zatížení



Legenda: COP – střed tlakového zatížení; COG – průmět těžiště na podložku; COM – těžiště;

GRF – síla působící z podložky



## PŘÍLOHA 2. Schéma použití posturografické desky

**Obrázek 2:** Schéma použití posturografické desky FootScan

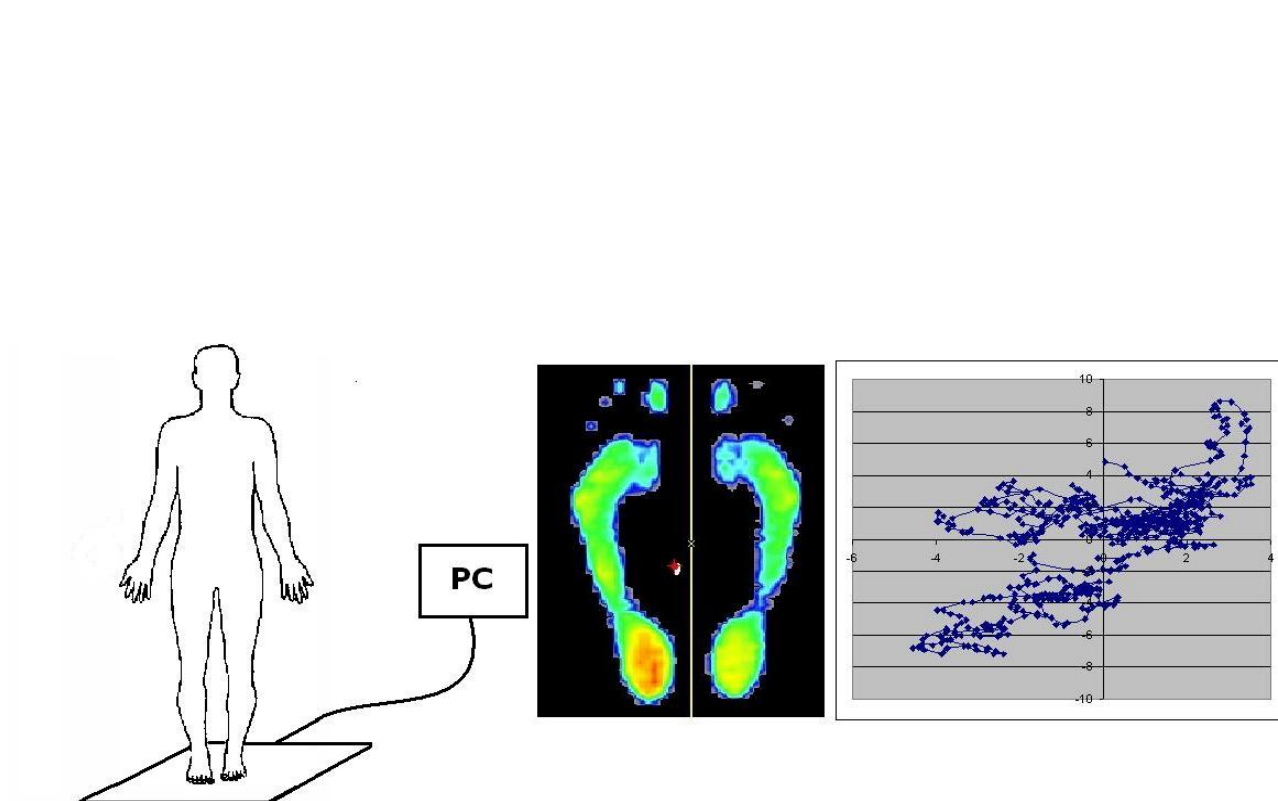


Schéma použití posturografické desky FootScan včetně projekce zátěže chodidel a zobrazení změn průmětu pomyslného těžiště - COP (Centre of Pressure) do podložky v čase.

PC – počítačové zpracování

## **PŘÍLOHA 3. Seznam publikací**

### **PUBLIKACE V ČASOPISECH S IF**

#### **a) se vztahem k dizertační práci**

SCHWABOVA, J., MALY, T., LACZO, J., ZUMROVA, A., KOMAREK, V., MUSOVA, Z. AND ZAHALKA, F. Application of a Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) in Friedreich's ataxia patients according to posturography is limited. J Neurol Sci, Apr 12 2014. (IF12 = 2,243)

SCHWABOVA, J., MALY, T., ZAHALKA, F., MUSOVA, Z., APLTOVA, I., KOMAREK, V. AND ZUMROVA, A. Význam zadněprovazcové symptomatiky v diferenciální diagnostice hereditárních ataxií. Cesk Slov Neurol N, 2013, vol. 76/109, no. 3, p. 336-342. (IF12 = 0,372)

SCHWABOVA, J., ZAHALKA, F., KOMAREK, V., MALY, T., HRASKY, P., GRYC, T., CAKRT, O. AND ZUMROVA, A. Uses of the postural stability test for differential diagnosis of hereditary ataxias. J Neurol Sci, May 15 2012, vol. 316, no. 1-2, p. 79-85. (IF12 = 2,243)

SCHWABOVA, J., ZAHALKA, F., KOMAREK, V., MALY, T., HRASKY, P., GRYC, T. AND ZUMROVA, A. Validita mezinárodní škály pro pacienty s ataxií. Cesk Slov Neurol N, 2010, vol. 73/106, no. 6, p. 689-693. (IF10 = 0,393)

#### **b) bez vztahu k dizertační práci**

GOETZ, M., SCHWABOVA, J., HLAVKA, Z., PTACEK, R., ZUMROVA, A., HORT, V. AND DOYLE, R. Cerebellar Symptoms Are Associated With Omission Errors and Variability of Response Time in Children With ADHD. J Atten Disord, Jan 10 2014. (IF12 = 2,163)

SCHWABOVA, J., BROZKOVA, D. S., PETRAK, B., MOJZISOVA, M., PAVLICKOVA, K., HABERLOVA, J., MRAZKOVA, L., HEDVICAKOVA, P., HORNOFOVA, L., KALUZOVA, M., FENCL, F., KRUTOVA, M., ZAMECNIK, J. AND SEEMAN, P. Homozygous EXOSC3 mutation c.92G-->C, p.G31A is a founder mutation causing severe pontocerebellar hypoplasia type 1 among the Czech Roma. J Neurogenet, Dec 2013, vol. 27, no. 4, p. 163-169. (IF12 = 2,159)

ZUMROVÁ, A., MUŠOVÁ, Z., HAVLOVICOVÁ, M., SCHWABOVÁ, J., JECH, R., HLAVOVÁ, E. Syndrom fragilního chromosomu X s tremorem/ataxií (FXTAS). Cesk Slov Neurol N, 2007, vol. 70/103, no. 5, p. 558-561. (IF07 = 0,037)

## **PUBLIKACE V ČASOPISECH BEZ IF**

### **a) se vztahem k dizertační práci**

SCHWABOVÁ, J., ZAHÁLKA, F., MALÝ, T., KOMÁREK, V., HRÁSKÝ, P., GRYC, T., ZUMROVÁ, A. Objektivizace dynamických změn středu tlakového působení těla u pacientů s ataxií Česká Kinantropologie, 2010, vol. 14, no. 3, p. 186-202.

SCHWABOVÁ, J., ZAHÁLKA, F., MALÝ, T., ZUMROVÁ, A., KOMÁREK, V., HRÁSKÝ, P., GRYC, T. Activities of Daily Living Scale - the tool for clinical state monitoring of AD SCA and FRDA patient. Archives - The International Journal Of Medicine, 2009, vol. 2, no. 4, p. 295–298.

SCHWABOVÁ, J., ZAHÁLKA, F., MALÝ, T., ZUMROVÁ, A., KOMÁREK, V., HRÁSKÝ, P., GRYC, T. Možnosti využití hodnocení posturální stability pro objektivizaci neurologického postižení u vybraných skupin pacientů. Česká Kinantropologie, 2009, vol. 13, no. 3, p. 137-145.

SCHWABOVÁ, J., ZAHÁLKA, F., ZEDKA, M., KOMÁREK, V., NOVÁKOVÁ, H., MALÝ, T., HRÁSKÝ, P., VYHNÁLEK, M., ZUMROVÁ, A. Objektivizace poruch lokomoce a rovnováhy u pacientů s neurologickým onemocněním. Locomotor System, 2008, vol. 15, no. 3+4, p. 218-225.

## PŘÍLOHA 4. Publikace se vztahem k disertační práci in extenso

### a) s IF

1 Application of a Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) in Friedreich's ataxia patients according to posturography is limited



1 Application of a Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) in Friedreich's ataxia patients according to posturography is limited

2 Význam zadněprovazcové symptomatiky v diferenciální diagnostice hereditárních ataxií



2 Význam zadněprovazcové symptomatiky v diferenciální diagnostice hereditárních ataxií

3 Uses of the postural stability test for differential diagnosis of hereditary ataxias



3 Uses of the postural stability test for differential diagnosis of hereditary ataxias

4 Validita mezinárodní škály pro pacienty s ataxií



4 Validita mezinárodní škály pro pacienty s ataxií

## **b) bez IF**

### 5 Objektivizace dynamických změn středu tlakového působení těla u pacientů s ataxií



5 Objektivizace  
dynamických změn s

### 6 Activities of Daily Living Scale - the tool for clinical state monitoring of AD SCA and FRDA patient



6 Activities of Daily  
Living Scale - the to

### 7 Možnosti využití hodnocení posturální stability pro objektivizaci neurologického postižení u vybraných skupin pacientů



7 Možnosti  
hodnocení posturál

### 8 Objektivizace poruch lokomoce a rovnováhy u pacientů s neurologickým onemocněním



8 Objektivizace  
poruch lokomoce a