

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Martina Hoskocová

Poruchy stability a chůze u extrapyramidových onemocnění

Balance and gait disorders in movement disorders

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., FCMA, FEAN

Praha, 2016

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, 1. 3. 2016

MARTINA HOSKOVCOVÁ

Identifikační záznam:

HOSKOVCOVÁ, Martina. *Poruchy stability a chůze u extrapyramidových onemocnění. [Balance and gait disorders in movement disorders]*. Praha, 2016. 164 s., 3 přílohy. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd. Školitel: Růžička, Evžen.

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří mě podporovali po celou dobu mé disertační práce.

V první řadě patří velké poděkování mému školiteli prof. MUDr. Evženu Růžičkovi, DrSc., FCMA, FEAN za uvedení do problematiky Parkinsonovy nemoci a jeho nadšení a znalosti o problematice poruch stoje a chůze u extrapyramidových onemocnění. Dále bych ráda poděkovala všem lékařům a ostatním pracovníkům týmu pro extrapyramidová onemocnění a rovněž našemu rehabilitačnímu kolektivu za jejich pomoc při sběru dat a podnětné diskuse na dané téma. Obrovský dík patří Mgr. Tomáši Siegerovi, Ph.D. za statistické zpracování všech dat a rovněž jeho nadstandardní snahu mě z této problematiky něco přiučit.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala celé svojí rodině, především svému manželovi, za dlouhodobou trpělivost po celou dobu této práce.

Abstrakt

Poruchy stability stoje a chůze a z nich rezultující pády jsou významnou součástí klinického obrazu Parkinsonovy nemoci (PN) a dalších extrapyramidových onemocnění. Především v pozdních stádiích PN postihují pády více než 80 % pacientů, přesto nejlepším prediktorem pádů stále zůstává údaj o pádech v minulosti, který nemůže být využit pro prevenci pádů. Dopaminergní farmakoterapie zlepšuje posturální instabilitu a poruchy chůze u PN pouze v časně fázi, nicméně míra této odpovědávosti se s progresí PN významně snižuje. Stále ovšem není znám vliv této medikace na riziko vzniku budoucích pádů. Dostatečně není také objasněna souvislost mezi poruchami stability stoje a chůze a kognitivní dysfunkcí u PN. Současný stav poznání v problematice poruch stability stoje a chůze u PN není uspokojivý, proto bylo v experimentální části cíli této práce prospektivní sledování rizikových faktorů a prediktorů pádů, sledování vlivu dopaminergní medikace na riziko vzniku budoucích pádů a ověření vztahu mezi motorickým postižením a kognitivním výkonem u PN. Čtvrtým cílem práce bylo upřesnění typu a tíže poruch stability stoje a chůze u pacientů s esenciálním tremorem (ET). Ačkoli je ET jedním z vůbec nejčastějších neurologických onemocnění, doposud není známa prevalence a přesný typ a tíže těchto poruch. Výsledky této práce popisují příčiny a rizikové faktory pádů u PN a ukazují, že nejvýznamnějším prediktorem pádů je zvýšená variabilita doby trvání dvojroku v kombinaci s vyšším počtem kroků za minutu v OFF medikačním stavu (tj. po vysazení dopaminergní medikace). Rovněž prokazují, že pouze parametry přístrojového chůzového vyšetření stanovené v OFF medikačním stavu jsou schopny predikovat budoucí pády u pacientů s PN. Výsledky dále poukazují na úzkou souvislost mezi mírou kognitivní dysfunkce (syndrom demence) a poruchami motoriky u PN, konkrétně posturální instabilitu a hybnosti horních končetin. Závěry studie u pacientů s ET prokazují subklinickou poruchu stability u pacientů, kteří nemají subjektivní pocit nestability ve stoji i chůzi, a současně poukazují na roli funkčního nebo neurodegenerativního postižení mozečku. Proto by tyto poruchy měly být cíleně sledovány a vyšetřovány, protože mohou narušovat funkční mobilitu, obzvláště u starších pacientů s delší délkou trvání nemoci.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, esenciální tremor, poruchy stability, poruchy chůze, prediktory pádů, kognitivní funkce

Abstract

Gait and balance disorders and the resulting falls are a substantial part of Parkinson's disease (PD) and other movement disorders. Especially in the late stage of PD more than 80 % of the patients fall. History of falls remains the best predictor of falls nonetheless, but it can not be used in falls prevention. Dopaminergic pharmacotherapy improves postural stability and gait in PD only in the early stage and the dopaminergic responsiveness of these symptoms decreases significantly during the disease progression. The impact of this medication on future falls risk remains still unclear. The connection between balance and gait disorders and cognitive impairment in PD is also not fully understood. The current state of knowledge about gait and balance disorders and cognitive impairment in PD is not satisfactory. Therefore the aims of the experimental part of this thesis were prospective monitoring of risk factors and predictors of falls, observation of the impact of dopaminergic medication on future falls risk and verifying the relationship between gait and balance disorders and cognitive impairment in PD. The fourth aim of the thesis was to specify the type and severity of gait and balance disorders in patients with essential tremor (ET). Although ET is one of the most common neurological disorders, its prevalence, type and severity are not known yet. The results of this thesis describe the causes and risk factors of falls and demonstrate that the most significant predictor of falls is stride time variability and cadence in OFF medication state (i.e. after the withdrawal of all dopaminergic medications). The results also show that only instrumental gait assessment parameters in OFF medication state predict future falls in PD patients. Furthermore they highlight a close relationship between the severity of cognitive impairment (dementia syndrome) and motor impairment in PD, i.e. postural instability and upper extremity motor impairment. The conclusions of the ET study prove a subclinical balance and gait disorder in ET patients without subjectively evaluated instability in stance and gait and point to the role of the functional or neurodegenerative cerebellar impairment. Therefore, these disorders should be assessed and targeted, as they might interfere with functional mobility in activities of daily living, especially in elderly patients with longer disease duration.

Key words: Parkinson's disease, essential tremor, gait and balance disorders, fall predictors, cognitive impairment

OBSAH

1. ÚVOD	8
1.1. Mechanismy a systémy posturální kontroly	8
1.1.1. Zajištění stability při klidovém vzpřímeném stoji	23
1.1.2. Proaktivní (anticipační) posturální kontrola	25
1.1.3. Reaktivní posturální kontrola.....	26
1.1.4. Dynamická kontrola stability při chůzi.....	28
1.2. Mechanismy a systémy kontroly chůze.....	30
1.2.1. Spinální lokomoční systém.....	30
1.2.1.1. Okruhy generující základní lokomoční vzorce	30
1.2.1.2. Regulace spinální lokomoční sítě sensorickými aferentními podněty.....	35
1.2.2. Kontrolní supraspinální okruhy chůze.....	36
1.2.2.1. Lokomoční centra v mozgovém kmeni.....	36
1.2.2.2. Modulace lokomoce okruhy zahrnujícími kortex, bazální ganglia a mozeček.....	39
1.2.2.3. Limbicko-hypotalamický systém	42
1.2.2.4. Kortikální mechanismy posturální kontroly a lokomoce	42
1.2.2.5. Vliv kognitivních funkcí na kontrolu stability stoje a chůze	46
1.3. Klinické a přístrojové vyšetření poruch stoje a chůze.....	49
1.4. Poruchy stability stoje a chůze u Parkinsonovy nemoci	52
1.4.1. Parkinsonova nemoc	52
1.4.2. Poruchy stability stoje u Parkinsonovy nemoci.....	54
1.4.3. Poruchy chůze u Parkinsonovy nemoci	61
1.4.4. Mechanismy a výskyt pádů u Parkinsonovy nemoci.....	68
1.4.5. Dopaminergní a non-dopaminergní dysfunkce a poruchy stoje a chůze u Parkinsonovy nemoci.....	71
1.4.6. Poruchy stoje a chůze a kognitivní funkce u Parkinsonovy nemoci.....	78
1.5. Poruchy stability stoje a chůze u esenciálního tremoru.....	83
2. HYPOTÉZY A CÍLE	88
3. JEDNOTLIVÉ STUDIE VZTAHUJÍCÍ SE K HYPOTÉZÁM A CÍLŮM DISERTAČNÍ PRÁCE	89

3.1. Studie 1: Predikce pádů u pacientů s Parkinsonovou nemocí: Jakou hodnotu mají instrumentální testy v OFF medikačním stavu?	89
3.1.1. Úvod.....	89
3.1.2. Pacienti a metody.....	91
3.1.3. Výsledky	94
3.1.4. Diskuse.....	101
3.1.5. Závěry	104
3.2. Studie 2: Dírkovaná deska je prediktorem kognitivního spíše než motorického postižení u Parkinsonovy nemoci.....	105
3.2.1. Úvod.....	105
3.2.2. Pacienti a metody.....	107
3.2.3. Výsledky	108
3.2.4. Diskuse.....	109
3.2.5. Závěry	111
3.3. Studie 3: Poruchy stability stoje a chůze u pacientů s esenciálním tremorem souvisí s tremorem osového aparátu a věkem.	112
3.3.1. Úvod.....	112
3.3.2. Pacienti a metody.....	113
3.3.3. Výsledky	115
3.3.4. Diskuse.....	119
3.3.5. Závěry	121
4. ZÁVĚRY.....	122
5. LITERATURA.....	125
6. ZKRATKY.....	155
7. SEZNAM PUBLIKACÍ.....	162
8. PŘÍLOHA I (soubor publikací in extenso přímo souvisejících s disertační prací).....	165

1. ÚVOD

1.1. Mechanismy a systémy posturální kontroly

Zajištění stability je důležité pro všechny živočichy. Specifikem člověka je vzpřímený bipedální postoj, který klade na zajištění stability vysoké nároky, protože přibližně dvě třetiny našeho těla doslova nejistě balancují nad dvěma „dlouhými a tenkými“ dolními končetinami (DKK), které poskytují pouze poměrně úzkou bázi opory (Winter et al., 1990). Posturální kontrola, podobně jako všechny aspekty motorické kontroly, vyplývá z interakce subjektu provádějícího určitý úkol s konkrétním prostředím. Schopnost kontroly pozice těla v prostoru je umožněna vzájemným působením dvou systémů, a to muskuloskeletálního a nervového, které jsou označovány společným termínem posturální kontrolní systém. Základním úkolem posturální kontroly je zajištění stability a orientace v prostoru (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). Biomechanické požadavky posturální kontroly se u jednotlivých živočichů odlišují, protože závisí na jejich anatomii a posturální orientaci. Nicméně kontrolní mechanismy posturální stability a orientace mají u různých živočišných druhů mnoho společných rysů. Přestože je běžné držení těla člověka a kvadrupedálních savců rozdílné, jsou jejich senzomotorické mechanismy posturální kontroly vcelku podobné (Macpherson & Horak, 2013).

Posturální orientace („postural orientation“) je definována jako schopnost zajištění přiměřených vztahů mezi jednotlivými tělesnými segmenty a současně mezi tělem a okolním prostředím při určitém úkolu (Horak, 2006). Někdy je k popisu biomechanických vztahů tělesných segmentů a současné orientace těla v prostoru používán termín postura, ale zdá se, že pojem posturální orientace lépe vystihuje obě podmínky kontroly pozice těla v okolním prostředí (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). Posturální stabilita („postural stability“), někdy nazývaná rovnováha („balance“), je schopnost kontrolovat těžiště („center of mass“, COM) ve vztahu k opěrné bázi („base of support“, BOS). COM je hypotetický bod, do kterého je soustředěna hmotnost celého těla, určený jako vážený průměr COM všech tělesných segmentů. Ačkoliv zemská tíže působí na všechny tělesné segmenty, její konečný efekt na tělo je realizován prostřednictvím COM (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). Lokalizace COM není fixní, ale záleží právě na posturální orientaci. Např. při vzpřímeném stoji je COM lokalizováno přibližně 20 milimetrů (mm) před druhým lumbálním obratlem, ale při flexi v kyčlích se COM posouvá směrem dopředu a je situováno mimo tělo (Macpherson &

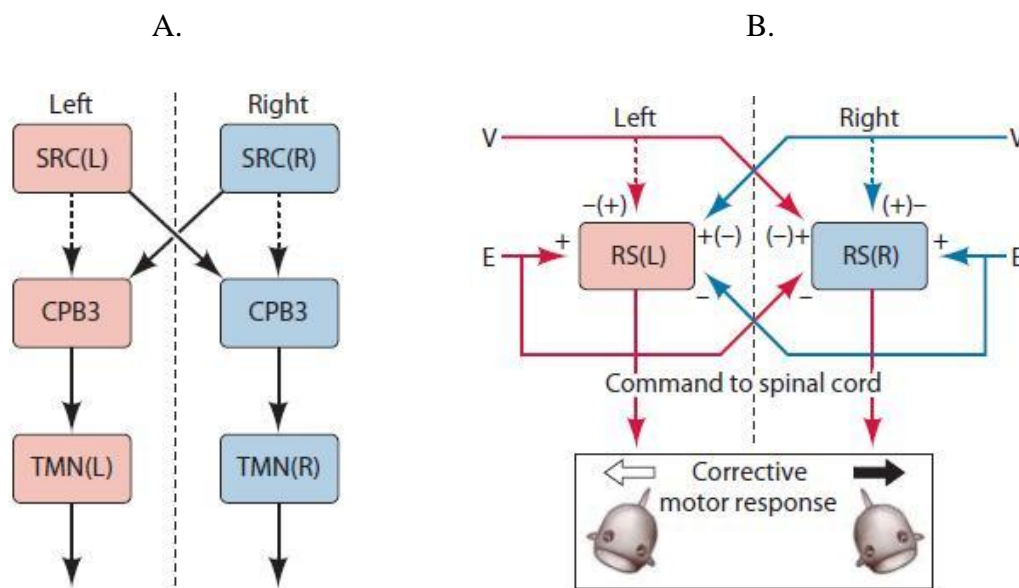
Horak, 2013). Pohyb COM na hranici pádu vymezuje tzv. limits stability („limits of stability“, LOS). Průmět společného těžiště těla do roviny báze opory je nazýván COG („center of gravity“). Ve statické poloze se COG musí vždy nacházet v opěrné bázi (Vařeka, 2002). Působíště vektoru reakční síly podložky je COP („center of pressure“), které lze vypočítat jako vážený průměr všech tlaků snímaných senzory z opěrné podložky (např. u přístroje typu Footscan) nebo jej lze počítat z hodnot reakční síly naměřených v rozích silových plošin typu Kistler nebo AMTI. COP v podstatě reflektuje motorický vzorec svalů hlezenního kloubu a tudíž odpověď centrálního nervového systému (CNS) na změny COG. Rozdíl mezi COP a COG je stále detekován v čase a je používán k navádění a řízení posturálního kontrolního systému (Winter et al., 1990).

Zásadní poznatky o posturální kontrole přinesly četné experimentální animální studie uplynulých let, které zkoumaly neurální mechanismy této kontroly u různých živočichů, především u velkého mořského měkkýše („Clione limacina“, Mořského anděla), nižších obratlovců (mihule) a dvou kvadrupedálních savců (králíka a kočky). Srovnávací animální studie posturálních mechanismů jsou založeny na předpokladu, že navzdory rozdílné anatomii a chování těchto živočichů, bude neurální kontrola antigravitačního chování v určitých aspektech podobná (Deliagina & Orlovsky, 2002). U měkkýšů funguje síť dvou antagonistických posturálních reflexů, které se vzájemně kompenzují. Síť je aktivována působením gravitační síly ze dvou smyslových receptorů (statocyst), které prostřednictvím identifikovaných skupin interneuronů (CPB2 a CPB3) aktivují motoneurony na obou stranách ocasu a plovacích lemů připomínajících křídla, které následně kompenzují jakoukoliv odchylku měkkýše od normální posturální orientace. Posturální orientace je ovlivněna také měnícími se podmínkami prostředí, např. teplotou okolí (Deliagina et al., 1999). U plavající mihule je posturální orientace v transverzální i sagitální rovině umožněna kontrolními systémy fungujícími na principu jednoho uzavřeného okruhu (Deliagina & Fagerstedt, 2000; Pavlova & Deliagina, 2002; Deliagina et al., 2008), které jsou aktivovány vestibulárními aferentními informacemi. Vestibulární reflexy přispívají také ke stabilizaci v horizontální rovině (Karayannidou et al., 2007). Vestibulární informace přicházejí do mozkového kmene k retikulo-spinálním neuronům, které představují jediné dobře definované descendentní dráhy u mihule a tvoří supraspinální posturální síť (Deliagina et al., 2008). Vestibulo-spinální dráhy mihule obsahují malé množství vláken a jsou dosti nedokonale vyvinuty. Končí v rostrálních spinálních segmentech a mají při posturální kontrole malý vliv na konečnou motorickou

aktivitu (Deliagina et al., 2014). Retikulo-spinální neurony vysílají axony do nejkaudálnějších segmentů spinální míchy k motoneuronům, které kontrolují dorzální a ventrální část myotomů na obou stranách těla. Aktivace motoneuronů probíhá přímo nebo nepřímo prostřednictvím interneuronů (Zelenin et al., 2001). Obě skupiny retikulo-spinálních neuronů přijímají rovněž excitační informace ze stejnostranného oka a inhibiční informace z kontralaterální strany (Deliagina et al., 2014). U mihule vytvářejí supraspinální kontrolní mechanismy příkazy k posturální kontrole na základě vestibulárních informací, zatímco spinální struktury senzorické informace nedostávají a slouží pouze k realizaci příslušného motorického vzorce (Deliagina et al., 2008). Navzdory rozdílné neurální struktuře posturálního systému u dvou evolučně odlišných živočichů (mořského měkkýše a mihule), je jejich funkce založena na stejném principu, a to na interakci dvou antagonistických gravitačních posturálních reflexů (OBR. 1).

U kvadrupedů jsou požadavky na zajištění posturální stability složitější. Beloozerova et al. (2003a) pomocí kinematického a elektromyografického (EMG) vyšetření prokázali, že při pravidelných náklonech plošiny ve frontální rovině dochází u pokusných králíků k extenzi končetin na skloněné straně plošiny a flexi na straně opačné. Pohyb končetin je primárně způsoben modulací svalové aktivity extenzorů. Dále zjistili, že při asynchronních náklonech plošiny je nervový systém schopen nezávislé posturální kontroly přední a zadní části těla. Rovněž potvrdili, že posturální odpovědi jsou generovány hlavně somatosenzorickými informacemi, ale pokud jsou tyto informace k zajištění stability nedostatečné, přispívají k aktivaci posturálních mechanismů rovněž aferentní podněty z vestibulárního aparátu. Posledním závěrem studie byl poznatek, že posturální korekční odpovědi se objevují pouze při náklonech plošiny, které dosahují určité prahové hodnoty. Deliagina et al. (2006b) zkoumali podobným způsobem posturální koordinaci u kočky a zjistili, že také u koček je posturální kontrola přední a zadní části těla včetně končetin nezávislá. U stojících kvadrupedů jsou aferentní senzorické informace zpracovávány ze všech končetin a následná laterální stabilizace trupu ve frontální rovině je umožněna dvěma relativně nezávislými autonomními subsystemy, které zajišťují kontrolu přední a zadní části těla. Každý subsystem je aktivován somatosenzorickými informacemi z příslušných končetin (Deliagina et al., 2008).

OBR. 1. Posturální regulační okruhy u mořského měkkýše (A) a mihule (B) (převzato z Deliagina et al., 2006a)



Vysvětlivky: SRC(L) a SRC(R): statocysty na levé a pravé straně; CPB3: interneurony; TMN(L) a TMN(R): motoneurony na levé a pravé straně; V: aferenty z labyrintu; E: vizuální aferenty; RS(L) a RS(R): skupina retikulo-spinálních neuronů na levé a pravé straně. Znaménka (+ a -) značí hlavní vliv aferentních sensorických informací na retikulo-spinální neurony; znaménka v závorkách znamenají méně významný efekt.

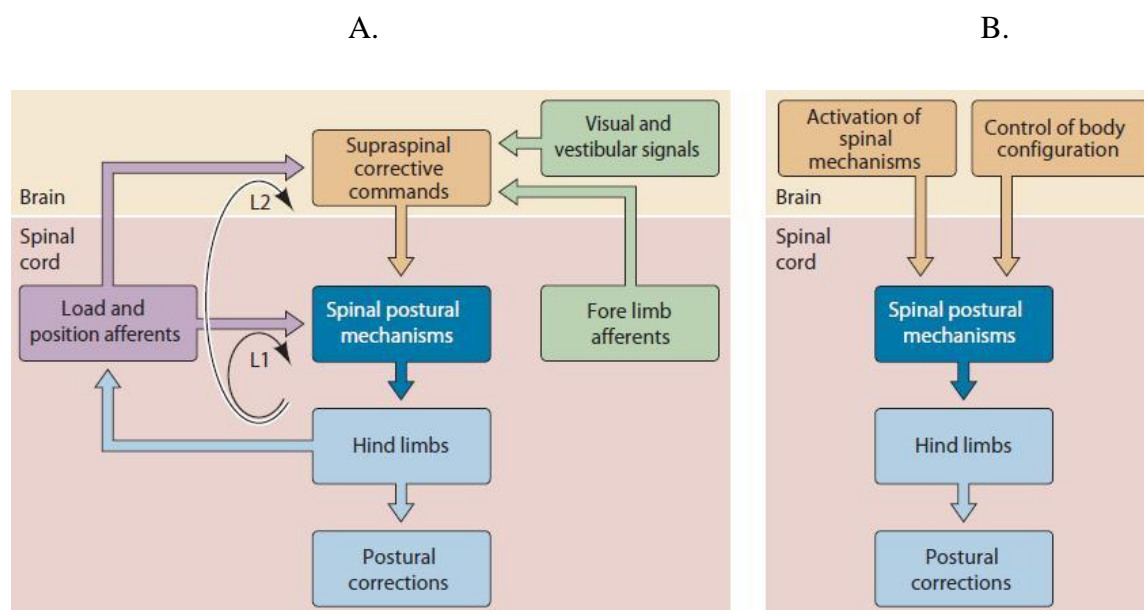
U kvadrupedů jsou základní neurální mechanismy posturální kontroly lokalizovány v mozgovém kmeni, mozečku a spinální míše, protože u decerebrovaných zvířat bylo v chronické fázi prokázáno, že jsou schopny sedu, stoje a chůze (Deliagina et al., 2008; Deliagina et al., 2014). Je pravděpodobné, že iniciace posturálních reakcí je u lidí, stejně jako u suchozemských kvadrupedů, zajištěna právě mechanismy realizovanými mozgovým kmenem, mozečkem a spinální míchou (Deliagina et al., 2014). Interakce mezi spinálními a supraspinálními systémy posturální kontroly je poměrně komplexní a je schematicky znázorněna na obrázku 2, konkrétně pro zadní část těla zvířete včetně zadních končetin. Posturální stabilizaci a orientaci těla umožňují dva uzavřené kontrolní okruhy (OBR. 2A). První okruh (L1) je lokalizován ve spinální míše a je aktivován aferentními signály z mechanoreceptorů končetin (Deliagina et al., 2006a). Druhý okruh (L2) zahrnuje mozkový kmen a motorický kortex. Tento okruh je rovněž aktivován z mechanoreceptorů končetin, ale současně přijímá aferentní informace ohledně orientace hlavy v prostoru z vizuálního a vestibulárního systému (Deliagina et al., 2008). Prostřednictvím descendentních motorických drah (retikulo-spinální, kortiko-spinální,

vestibulo-spinální a rubro-spinální) realizují eferentní spoje tohoto okruhu posturální korekci pomocí fázičkových signálů („phasic corrective signals“) směřujících do spinální míchy. Ke korekci postury přispívají tyto descendentní dráhy společně se spinálními reflexy. Druhou skupinou jsou tonické supraspinální posturální signály (OBR. 2B), které mají dva základní úkoly: 1) aktivují spinální posturální mechanismy a 2) kontrolují tělesné segmenty při různém nastavení těla, např. při rozdílné vzdálenosti mezi končetinami, odlišném nastavení tělesné osy, různém stupni extenze končetin apod. Aktivace antigravitačních svalů a posturálních reflexů je pravděpodobně realizována ventromediálním systémem motorických drah, tj. vestibulo-spinálními a retikulo-spinálními drahami (Deliagina et al., 2006a).

OBR. 2. Spinální a supraspinální posturální kontrolní mechanismy u kvadrupedů (převzato z Deliagina et al., 2006a)

A. Dva uzavřené kontrolní okruhy: L1-spinální okruh, L2-supraspinální okruh

B: Supraspinální tonická kontrola spinálních mechanismů



Poznatky o roli kortikálních struktur v posturální kontrole byly většinou získávány z klinických studií nebo ze studií s lokalizovanými lézemi CNS u lidí. V roce 2003 byla publikována studie dokumentující účast kortikálních struktur v posturální kontrole u králíků (Beloozerova et al., 2003b). Autoři prokazují, že většina neuronů páté kortikální vrstvy, které jsou počátkem kortiko-spinální dráhy, moduluje posturální odpovědi při

laterálních náklonech plošiny. Podobná aktivita pyramidových buněk byla nalezena i u koček, které byly rovněž sledovány při náklonech plošiny. Aktivita těchto neuronů není dostatečně objasněna, protože účast mozkového kortexu není pro základní posturální zajištění nezbytná. Předpokládá se, že kortikální vliv by mohl být důležitý při nácvičku nových posturálních synergií nebo ke kompenzaci poškozených posturálních okruhů (Deliagina et al., 2006a). Deliagina et al. (2008) uvádějí, že kortiko-spinální trakt pravděpodobně zajišťuje u kvadrupedů správnou koordinaci mezi končetinami, stejně jako koordinaci jednotlivých segmentů každé končetiny.

K zajištění posturální kontroly u lidí jsou nejvíce využívány aferentní informace ze somatosenzorického, vestibulárního a vizuálního systému, protože neexistuje žádný specifický senzor, který by CNS informoval o výchylkách těžiště od směru vektoru tíhové síly. Informace z jednotlivých senzorických systémů mohou být rozporuplné, a proto musí být integrovány v řídicích centrech, kde je rozhodnuto, která informace o pohybu těla v prostoru je přiměřená. Stále ovšem není dostatečně objasněno, jak k této integraci rozdílných senzorických systémů v CNS dochází (Peterka, 2002). V současné době převažuje teorie, že integrované senzorické modalitty vytvářejí interní reprezentaci těla, kterou CNS využívá k plánování a provedení motorického úkolu. Toto schéma těla pro posturální kontrolu navržené Viktorem Gurfinkelem není pouze jednoduchou senzorickou mapou, tak jako je tomu např. u somatotopické reprezentace kůže v primárním senzorickém kortexu. Základní rozdíl proti této mapě spočívá v reprezentaci tělesných segmentů, které jsou ovšem ve vztahu k okolnímu prostředí. Tato reprezentace je využívána k výpočtu vhodných anticipačních a automatických posturálních reakcí vedoucích k zajištění stability a orientace v prostoru (Macpherson & Horak, 2013). Zdá se, že integrace aferentních signálů z různých senzorických systémů je dynamicky regulována, aby byla zajištěna adaptace na změny okolního prostředí. Jednou z možností, jak tuto regulaci zajistit, je kontinuální vyhodnocování nejvhodnějšího senzorického vstupu („sensory reweighting“), který přináší nejpřesnější informace k zajištění stability v dané situaci (Peterka, 2002; Maurer et al., 2006; Mahboobin et al., 2009). Jakmile je určitá senzorická modalita méně spolehlivá, CNS sníží významnost (závažnost) příslušného aferentního systému a spoléhá se na ostatní senzorické systémy (Peterka, 2002). Např. při stožení na pevné podložce primárně spoléháme na informace ze somatosenzorického systému. Pokud je podložka nestabilní, zvýší se význam vestibulárních a vizuálních informací. Vestibulární informace jsou rozhodující zejména,

pokud jsou vizuální a somatosenzorické informace nejasné nebo zcela chybí, jako např. při sjezdovém lyžování nebo při chůzi v podpalubí na lodi. V aktualizaci tělesného schématu hrají roli rovněž měnící se zkušenosti a podmínky prostředí, na které se systém adaptuje, změny tvaru těla v průběhu dospívání i proces stárnutí (Macpherson & Horak, 2013).

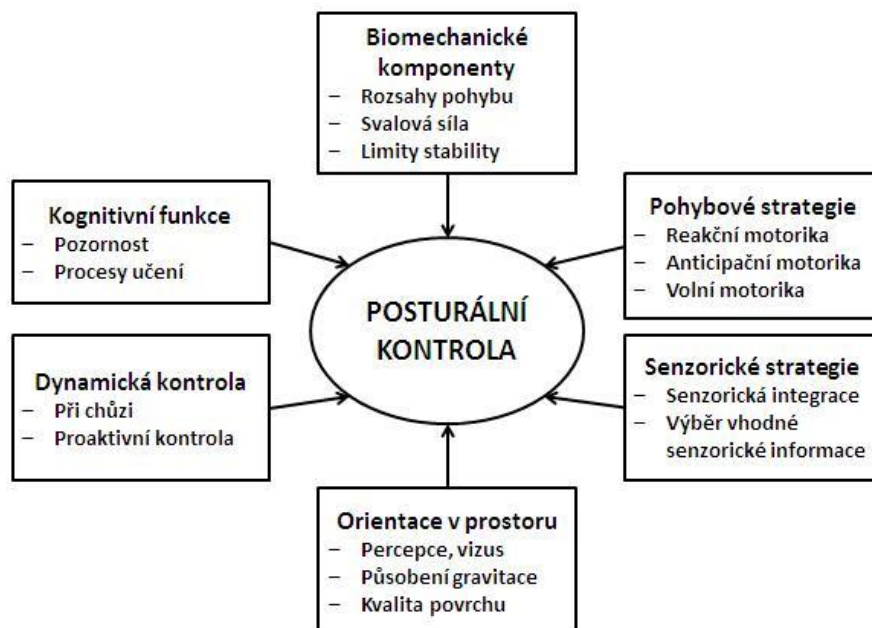
Zásadní aferentní informace pro posturální kontrolu jsou u lidí získávány ze somatosenzorického systému, který informuje o vzájemném vztahu tělesných segmentů a o poloze a pohybu těla vzhledem k podložce. Tento systém je důležitý pro časování a směr automatických posturálních odpovědí, ale doposud nebyla přesně identifikována somatosenzorická vlákna, která tyto odpovědi zajišťují. Zdá se, že pro normální latence posturálních odpovědí jsou nezbytná silná myelinizovaná vlákna typu Ia a Ib (průměr 12-20 mikrometrů) vedoucí signály z primárních zakončení svalových větének a z Golgiho šlachových tělísek. Tato vlákna poskytují rychlé informace ohledně svalového natažení i síly. Při jejich ztrátě (v experimentu nebo u periferních neuropatií) dochází k prodloužení latence a snížení amplitudy posturální odpovědi, což má za následek rychlejší a vzdálenější pohyb COM z iniciální pozice a následně pozdější návrat COM zpět. Klinicky to můžeme pozorovat jako ataxii, instabilitu, případně až pád. Při formování automatických posturálních odpovědí mohou hrát roli i vlákna typu II, vedoucí signály ze sekundárních zakončení svalových větének a z kožních mechanoreceptorů, ale ta jsou pravděpodobně příliš pomalá na to, aby se podílela na nejčasnější fázi posturální odpovědi. Předpokládá se, že akcelerace COM je signalizována hlavně vlákny typu I a rychlost a polohu COM částečně signalizují pomalejší vlákna typu II. Pro posturální orientaci jsou tak důležitá propioceptivní i kožní aferentní vlákna. Např. během klidového stoje jsou při zatížení a protažení svalů generovány propioceptivní aferentní signály, kompresi v kloubech detekují kloubní receptory a kožní receptory v plosce odpovídají na pohyb COP a reakční síly podložky. Všechny somatosenzitivní signály jsou tedy důležité k vytváření neurální mapy, která zahrnuje vzájemnou polohu jednotlivých segmentů a jejich vztah k podložce a přispívají tak k výpočtu pohybu COM (Macpherson & Horak, 2013). Vestibulární systém detekuje polohu a pohyb hlavy v prostoru vzhledem k zemské tíži. Detekci rotačního (úhlového) zrychlení hlavy zajišťují polokruhové kanálky a polohu hlavy vzhledem k vektoru tíhové síly i lineární zrychlení hlavy umožňují utriculus a sacculus vestibulárního ústrojí. Spojení vláskových buněk ampulárních krist a utrikulárních i sakulárních makul s CNS je zajištěno

bipolárními neurony, jejichž těla leží v ganglion vestibulare Scarpae. Axony neuronů tohoto ganglia vstupují do mozkového kmene a vytvářejí synaptické spoje s neurony v komplexu vestibulárních jader (Pokorný, 2011; Vrabc et al., 2002). Vestibulární informace jsou důležité pro zajištění stability na nestabilním povrchu a při pohybech hlavy. Macpherson & Horak (2013) uvádějí, že úhlový pohyb nebo náklon plošiny, na které stojí experimentální zvíře i člověk s absencí vestibulárních informací, způsobuje opačnou posturální odpověď, než u kontrolních subjektů (KS). Při náklonu plošiny dochází u pokusných zdravých zvířat k extenzi končetin na skloněné straně plošiny a flexi na zvednuté straně plošiny. EMG záznam ze svalů zadních končetin u kočky stojící na pohyblivé plošině před a po oboustranné labyrintektomii prokázal opačnou reakci končetin se zvýšeným náklonem těla dopředu a následnou ztrátou stability (Macpherson et al., 2007). Naproti tomu při lineárním pohybu plošiny lze u pokusných zvířat i v klinických studiích pozorovat přiměřenou posturální odpověď, dokonce i při akutní lézi, tj. před vestibulární kompenzací. Při náklonu plošiny se zdravé subjekty orientují směrem k vektoru tíhové síly a využívají vestibulární informace k zajištění vzpřímeného stoje. U subjektů s vestibulární lézí jsou využívány somatosenzorické informace a při náklonu plošiny dochází k pádu. Během lineárního pohybu jsou vektory tíhové síly i plošiny souhlasné a somatosenzorické informace jsou tak ke korekci posturální odpovědi dostačující. Využití zrakových informací ke kompenzaci instability není dostatečné, protože jsou při rychlém náklonu plošiny příliš pomalé k zajištění posturální odpovědi, obzvláště v akutní fázi vestibulární poruchy (Macpherson & Horak, 2013). Vestibulární aferentní informace zprostředkují následující reakce: 1) vestibulookulární reflex (VOT) umožňující udržet oči fixované na sledovaný objekt i při změnách polohy hlavy a 2) posturální reflexní reakce udržující hlavu a trup ve vzpřímené a vyvážené poloze (Králíček, 2011). VOR je určitý typ kompenzačního pohybu očních bulbů jako odpověď na pohyb hlavou. Dovoluje stabilizovat obraz na sítnici během pohybu hlavy, a to díky pomalé složce VOR. Rovněž umožňuje znovu fixovat pohled na sledovaný obraz cestou rychlé složky tohoto reflexu. Kompenzační pohyby oka závisí na stimulovaném receptoru a jsou vždy v rovině shodné s rovinou rotace, ale směřující opačným směrem. VOR jednotlivých polokruhovitých kanálků dovoluje kompenzační pohyby v odpovědi na rotační pohyby hlavy, kdežto VOR otolitického systému je využíván při nutnosti stabilizace cíle za současného lineárního posunu hlavy nebo při změnách vzdálenosti pozorovatele od cíle. Vestibulospinální reflex (VSR) je tvořen komplexním systémem

řady reflexních oblouků schopných ovládat aktivitu kosterního svalstva s cílem udržení stability nastavené polohy vzhledem ke gravitačnímu poli. Směr působení gravitace je určen stimulační makul otolitického systému (určení polohy hlavy v prostoru vzhledem ke gravitačnímu vektoru) a polohou hlavy vzhledem k tělu pomocí informací z proprioceptorů krční svalstva. Výsledná informace o definitivní poloze těla jako celku je potom kombinací těchto dvou informací (Vrabec et al., 2002). Zrakový systém poskytuje informace o poloze těla a hlavy vzhledem k okolním objektům a hraje tak významnou úlohu při zajištění posturální orientace. Zpracování vizuálních informací je příliš pomalé, proto nemohou přispět k zajištění stability při náhlých destabilizujících situacích. Zrakové informace hrají důležitou úlohu v anticipačním posturálním nastavení při volných plánovaných pohybech, např. při chůzi přes překážky. Poskytují také přídatnou informaci při nových nebo riskantních balančních situacích (Macpherson & Horak, 2013).

Systémy posturální kontroly vyžadují komplexní interakci složitých neurálních a muskuloskeletálních mechanismů (OBR. 3). Na udržení vzpřímeného stoje se podílí velký počet hierarchicky uspořádaných reflexních okruhů, které fungují jako zpětnovazební regulační obvody. Posturální orientace a stabilita je zajišťována na různých úrovních CNS, od spinální míchy až po mozkový kortex. Mezi nejjednodušší reflexní děje zajišťující vzpřímenou polohu patří postojové reflexy (tj. lokální, segmentální a celkové statické reakce), které lze sledovat u spinalizovaných a decerebrovaných zvířat. Hierarchicky vyšší skupinu reflexních mechanismů představují vzpřimovací reflexy (tj. labyrintový a šíjový vzpřimovací reflex, zrakové vzpřimovací reflexy a tělový vzpřimovací reflex působící na polohu hlavy a těla), které lze pozorovat až u dekontrovaných zvířat, u nichž byla odstraněna celá mozková hemisféra. Mezi umístovací reakce řadíme vestibulární a zrakové reakce a reakce poskoku (Králiček, 2011). Z experimentálních pokusů u spinalizovaných koček s kompletní míšní lézí v hrudní oblasti vyplývá, že spinální okruhy jsou schopny zajistit antigravitační funkci zadních končetin a trupu, ale nikoliv stabilitu. U lidí po poranění míchy je přítomno antigravitační svalové napětí, ale chybí automatické posturální reakce pod úrovní léze. Tyto poznatky ukazují, že antigravitační funkce a kontrola rovnováhy jsou odlišné mechanismy, a že zajištění stability vyžaduje zapojení supraspinálních okruhů (Macpherson & Horak, 2013).

OBR. 3. Zásadní podmínky zajištění posturální stability a orientace (modifikováno z Horak, 2006)



Doposud přesně nevíme, která supraspinální centra zajišťují automatické posturální odpovědi, ale zdá se, že je to pravděpodobně mozkový kmen a mozeček, které jsou úzce propojeny a společně modulují prostřednictvím eferentních drah spinální motorická centra pro DKK a trup. Jsou to struktury, které přijímají a integrují aferentní senzorické vstupy a pravděpodobně vytvářejí vnitřní model tělesného schématu pro zajištění stability. Svalové synergie pro automatické posturální odpovědi jsou nejspíše organizovány v retikulární formaci (RF) mozkového kmene a adaptaci těchto synergií na měnící se podmínky okolí a změny úkolů zajišťuje mozeček (Macpherson & Horak, 2013).

Posturální stabilitu a orientaci ovlivňují dvě oblasti mozečku, konkrétně vestibulární [noduloflokulární lalok, část vermis a nucleus (ncl.) fastigii] a spinální (vermis, intermediální část mozečkových hemisfér a ncl. interpositus) mozeček (Langmeier & Trojan, 2011; Macpherson & Horak, 2013; Lisberger & Thach, 2013). *Vestibulární mozeček* (vestibulocerebellum) přijímá informace z vestibulárního aparátu prostřednictvím vestibulárních jader mozkového kmene. Další aferentní informace přicházejí ze zrakového systému, konkrétně z pretectálních jader v hloubi mozkového

kmene pod úrovní colliculi superiores a ze sekundárního vizuálního kortexu prostřednictvím pontinních a pretektálních jader (Lisberger & Thach, 2013). Vestibulární mozeček přijímá informace i z bazálních ganglií (BG), a to přes pontinní jádra (Langmeier & Trojan, 2011). Eferentní spoje obcházejí hluboká jádra mozečku a směřují přímo do vestibulárních jader v mozkovém kmeni. Purkyňovy buňky střední části vestibulárního mozečku vysílají axony k laterálnímu vestibulárnímu jádru a modulují laterální a mediální vestibulo-spinální trakt, které kontrolují především axiální svaly a extenzory končetin k zajištění stability stoje a chůze. Purkyňovy buňky laterální části vestibulárního mozečku vysílají eferentní spoje k mediálnímu vestibulárnímu jádru a kontrolují tak oční pohyby a koordinaci pohybů hlavy a očí (Lisberger & Thach, 2013). Léze mozkového kmene a vestibulární části mozečku narušují kontrolu hlavy a trupu s tendencí k vychylování od vertikály dokonce i s otevřenými očima, což svědčí pro poruchu interní reprezentace pro posturální orientaci (Macpherson & Horak, 2013). *Spinální mozeček* (spinocerebellum), konkrétně vermis, přijímá aferentní vizuální i sluchové informace, aference z oblasti hlavy, proximálních částí těla a vestibulárního labyrintu. Paravermální oblast mozečkových hemisfér (intermediální zóna) přijímá somatosenzorické informace také z končetin (Mauk & Thach, 2008; Lisberger & Thach, 2013). Informace o realizaci pohybu na periferii je předávána odlišnými cestami pro DKK a horní končetiny (HKK). Proprioceptivní informace z DKK a dolní poloviny trupu se přepojují v ipsilaterálním zadním míšním rohu a stoupají jako tractus (tr.) spinocerebellaris dorsalis (nekříží se) a ventralis (kříží se v příslušném míšním segmentu) do kůry spinálního mozečku (Králíček, 2011; Lisberger & Thach, 2013). Dorzální spino-cerebeleární trakt přeposílá informace při pasivním a volním pohybu, zatímco ventrální trakt je aktivován pouze při aktivním pohybu (Lisberger & Thach, 2013). Vlákná vedoucí proprioceptivní informace z horní poloviny trupu, šije a HKK se po vstupu do míchy zatáčejí kolem zadních rohů do zadních míšních provazců, přepojují se v prodloužené míše v ncl. cuneatus lateralis a jako tr. cuneocerebellaris (nezkříženě) pronikají do kůry spinálního mozečku (Králíček, 2011; Lisberger & Thach, 2013). Eferentní spoje spinálního mozečku, konkrétně vermis, jdou po přepojení v neuronech ncl. fastigii bilaterálně do RF mozkového kmene a laterálního vestibulárního jádra a cestou příslušných descendentních drah ovlivňují ventromediální spinální motoneurony (Lisberger & Thach, 2013). Další axony jdou po přepojení v talamu kontralaterálně do mozkové kůry a následně tak rovněž formují ventromediální systém motorických drah

(Králíček, 2011; Macpherson & Horak, 2013; Lisberger & Thach, 2013). Z paravermální oblasti jdou eferentní projekce do ncl. interpositus. Část axonů prochází přes horní mozečkové pedunkly a po překřížení střední roviny končí v červeném jádře mezencefala. Po dalším překřížení sestupují axony jako rubro-spinální trakt do spinální míchy a ovlivňují dorzolaterální systém motorických drah. Část axonů jde po přepojení v talamu kontralaterálně do korové oblasti, jejíž buňky jsou zdrojem laterálního kortiko-spinálního traktu (Králíček, 2011; Lisberger & Thach, 2013). Protože se rubro-spinální a laterální kortiko-spinální dráha před terminací ve spinální míše opět kříží, ovlivňuje intermediální zóna mozečku ipsilaterální svaly končetin (Králíček, 2011). Spinální mozeček se podílí na řízení svalového napětí a na modulaci pohybů hlavy, krku a svalů končetin tím, že tlumí aktivitu sestupných motorických drah a prostřednictvím talamu i činnost primární mozkové kůry (Langmeier & Trojan, 2011). Předpokládá se, že spinální mozeček dostává jakousi kopii povelových vzorů (prostřednictvím tr. corticopontocerebellaris) o realizovaném pohybu z mozkové kůry. Pokud se příslušná tělesná partie nepohybuje podle záměrů kortexu, mozeček detekuje tuto diskrepanci a zásahem do aktivity neuronů sestupných drah opraví vzniklý rozdíl (Králíček, 2011). Systémy mozkového kmene jsou ovlivňovány descendními drahami a velkým množstvím senzoričeských informací a mozeček pravděpodobně spíše moduluje a iniciuje, než kontroluje descendní příkazy do spinální míchy (Lisberger & Thach, 2013).

Role vermis a vestibulární části mozečku v kontrole stability stoje a chůze je velmi dobře dokumentována v animálních studiích. Léze vestibulárních jader nebo ncl. fastigii u koček a opic způsobují abnormální změny posturálního tonu při vzpřímení, potíže při zajištění stability sedu a stoje, potíže při chůzi a časté pády dozadu a na stranu léze (Chambers & Sprague, 1955; Thach et al., 1992). U lidí je role mozečku při zajištění stability obtížněji identifikovatelná než v experimentu, protože postižení mozečku je často součástí rozsáhlejšího poškození CNS nebo je v případě fokálních lézí současně zasaženo více oblastí mozečku. Studie prokazují, že typickým důsledkem postižení mozečku je zvýšení posturální výchylky, které je specifické a závislé na lokalizaci léze (Dichgans & Mauritz, 1983; Diener et al., 1984; Morton & Bastian, 2004). Pacienti s postižením spinálního mozečku, konkrétně atrofií lobus anterior, vykazují pouze dominantní zvýšení COP trajektorie (charakterizované vysokou rychlostí a nízkou amplitudou) v předozadním („anterio-posterior“, AP) směru a zvýšení intersegmentálního pohybu v oblasti hlavy, trupu a DKK. Zatímco u pacientů s vestibulocerebellární lézí je

trajektorie COP (daná nízkou frekvencí a vysokou amplitudou) zvýšená v různých směrech bez jakékoliv preference a současně nedochází ke zvýšení intersegmentálního pohybu axiálních částí těla. Subjekty s neocerebellární (laterální) lézí vykazují pouze velmi malou posturální instabilitu, která není odlišná od KS. Léze mediální části mozečku má za následek nadměrné posturální výchylky, ataxii při chůzi a hypermetrické posturální odpovědi, které ukazují na poruchu balančních reakcí (Horak & Diener, 1994; Králíček, 2011; Macpherson & Horak, 2013). Souhrnem lze konstatovat, že mediální část mozečku a vestibulární mozeček hrají důležitou roli v kontrole stability stoje a chůze, především při kontrole tonu extenzorů a modulaci vestibulárních a retikulárních jader (Morton & Bastian, 2004). Při postižení intermediální mozečkové zóny byly v animálních studiích zaznamenány pouze malé nebo žádné poruchy stoje a chůze (Chambers & Sprague, 1955; Thach et al., 1992). Timmann et al. (2009) ve svém přehledovém článku uvádějí, že u lidí by intermediální zóna mohla hrát důležitou roli v kontrole mezikloubní souhry při cílených pohybech končetin a při chůzi. Léze této zóny mohou vést k porušení koordinace DKK a trupu, což může posléze narušovat posturální kontrolu při stoji i chůzi. Adaptaci posturálních odpovědí na měnící se podmínky okolí zajišťuje spinální mozeček a také BG. Spinální část mozečku určuje velikost posturální odpovědi na základě předešlé zkušenosti a BG jsou velmi důležitá pro rychlé a přiměřené nastavení posturálních svalových synergií při náhlé změně prostředí. Spinální mozeček i BG regulují svalový tonus a sílu volního posturálního nastavení, ale tyto struktury nejsou nezbytné pro tvorbu a spouštění základních posturálních vzorců (Macpherson & Horak, 2013).

Anticipační i automatické posturální odpovědi ovlivňuje také mozková kůra, protože většina volných pohybů vyžaduje určité posturální nastavení. Kortex zajišťuje ve větší míře kontrolu anticipačního posturálního nastavení než automatických posturálních reakcí (Macpherson & Horak, 2013). Jacobs & Horak (2007) udávají, že mozkový kortex modifikuje posturální odpovědi prostřednictvím kognitivně-motorických procesů zahrnujících: 1) schopnost změny pozornosti a kognitivního nastavení při zajištění stability během konkurenčního úkolu, 2) schopnost využití specifických strategií při zajištění stability, 3) modifikaci a učení nových strategií na základě předchozí zkušenosti a 4) zapojení pozornosti, paměti a různých emočních stavů. Pozornost je nezbytná pro posturální zajištění při kontrole volní hybnosti. V situacích, kdy je nutné zajistit rovnováhu a současně provést další úkol (tzv. „dual task“, DT) se zvyšuje reakční čas, a to vždy s obtížností úkolu. Při provedení kognitivního druhého úkolu (např. odečítání

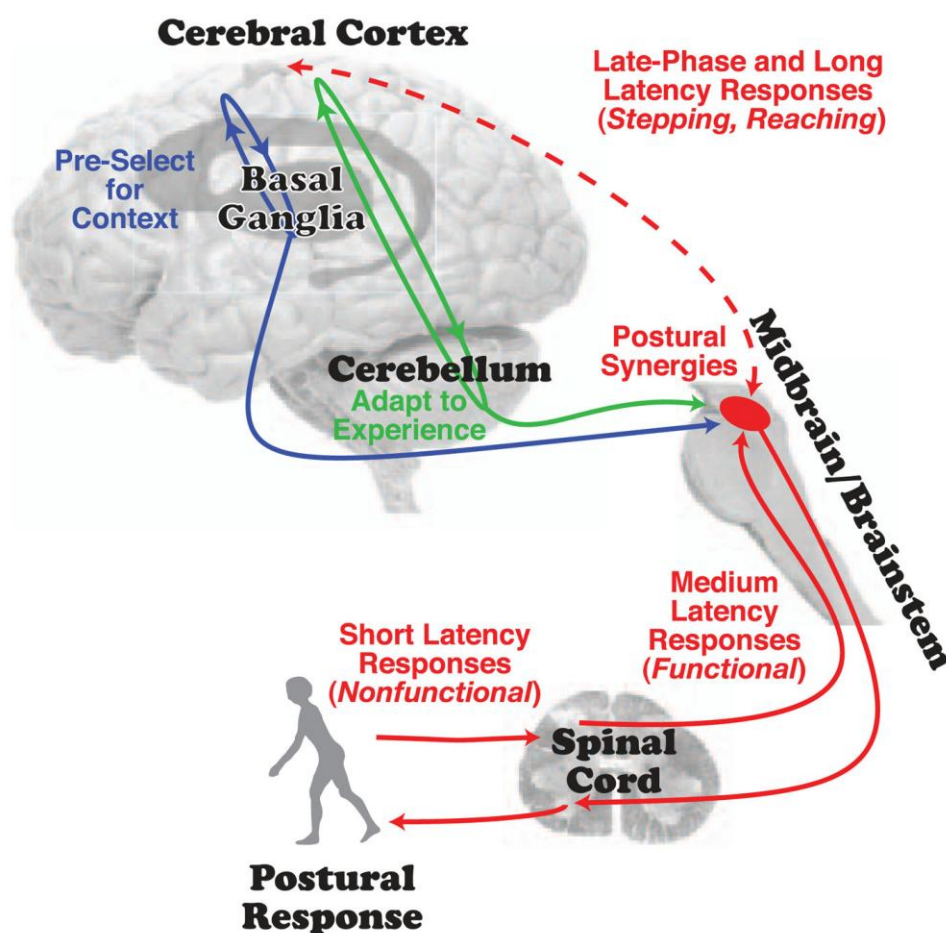
sedmi od sta) se navíc zhoršuje zajištění stability i provedení kognitivní úlohy (Macpherson & Horak, 2013).

Stále zůstává kontroverzní, jestli je transkortikální obvod s dlouhou latencí odpovědi přímou součástí posturálních odpovědí. Prozatím je obecně akceptováno, že automatické posturální odpovědi zahrnují komponenty posturálních odpovědí s krátkou („short-latency“, SLt), střední („medium-latency“, MLt) a dlouhou latencí („long-latency“, LLt), a že se stoupající latencí odpovědi se zvyšuje pravděpodobnost zapojení transkortikálního obvodu. Nejsou ovšem známy přesné hodnoty odpovědí střední a dlouhé latence, protože tyto závisí na vzdálenosti vedení (výška subjektu a rozdílný typ odpovědi z HKK nebo DKK, či trupu), typu perturbace (rychlost, akcelerace, směr, lokalizace apod.) a výchozím nastavení svalového tonu, postury, svalové aktivity atd. (Jacobs & Horak, 2007). Na obrázku 4 je zobrazen jednoduchý model nervových drah, které by mohly být zapojeny do kortikální kontroly automatických posturálních odpovědí s různými délkami latencí v odpovědi na zevní perturbace. Odpovědi s SLt pravděpodobně aktivují mono- nebo oligo-synaptické spinální okruhy, což závisí hlavně na podmínkách předcházejících perturbaci. Tyto odpovědi zajišťují především antigravitační svalový tonus, ale jsou příliš malé na to, aby zajistili posturální stabilitu (Jacobs & Horak, 2007). Tento fakt byl potvrzen u koček s transverzální spinální lézí a zachovalými SLt reflexy, které při zevních perturbacích nebyly schopny stát stabilně bez podpory (Fung & Macpherson, 1999; Macpherson et al., 1997). Na posturální reakce s SLt navazují reakce zahrnující odpovědi s MLt a LLt, které umožňují funkční aktivaci celkových svalových synergií. Jejich počátek opět záleží na původním typu perturbace. Občas je obtížné odlišit od sebe odpovědi se střední a dlouhou latencí, protože tyto odpovědi mohou konvergovat (Jacobs & Horak, 2007).

Jacobs & Horak (2007) uvádějí, že cerebello-kortikální okruh by mohl být zodpovědný za adaptaci posturálních odpovědí na základě předchozí zkušenosti a okruh zahrnující BG a kortex by mohl zajišťovat určitou předvolbu a optimalizaci posturálních odpovědí na základě aktuálně dané situace. Tyto poznatky jsou v souladu s očekávanou úlohou kůry při optimalizaci kontroly rovnováhy jako části motorického plánování. Do řízení posturální kontroly je pravděpodobně zapojena suplementární motorická oblast („supplementary motor area“, SMA) a temporoparietální kůra. SMA je nejspíše zapojena do anticipačního posturálního nastavení před volným pohybem a temporoparietální kůra

integruje senzorické informace a může zahrnovat interní model vnímání vertikály těla (Macpherson & Horak, 2013). Mozkový kortex velmi pravděpodobně ovlivňuje posturální odpovědi s dlouhou latencí, a to přímo skrze kortiko-spinální okruh. Rovněž působí na posturální odpovědi s krátkou latencí, a to nepřímou přes centra v mozkovém kmeni (Jacobs & Horak, 2007). Přesná role všech oblastí mozkové kůry při zajištění stability není dosud objasněna, ale není pochyb, že kůra je důležitá pro motorické učení nových komplexních posturálních strategií a vědomé zajištění stability (Macpherson & Horak, 2013).

OBR. 4. Jednoduchý model nervových drah potenciálně zapojených do kortikální kontroly automatických posturálních odpovědí při zevní perturbaci (převzato z Jacobs & Horak, 2007)



Posturální stabilitu zajišťují především čtyři hlavní systémy posturální kontroly (Schoneburg et al., 2013):

1. Systém zajišťující rovnováhu při klidovém vzpřímeném stoji
2. Systém anticipační posturální kontroly
3. Systém reaktivní posturální kontroly
4. Systém zajišťující dynamickou stabilitu při chůzi

Posturální kontrolu rovněž významně ovlivňují kognitivní funkce, pozornost, motivace a celkový emoční stav. U Parkinsonovy nemoci (PN) a dalších parkinsonských syndromů (PS) je porušena většina základních systémů posturální kontroly a dalších zmíněných domén.

1.1.1. Zajištění stability při klidovém vzpřímeném stoji

K zajištění vzpřímeného klidového stoje je nutné: 1) zajištění postavení jednotlivých tělesných segmentů proti působení zemské tíže a udržení COM v určité přiměřené vzdálenosti od podložky a 2) zajištění stability, tj. kontroly trajektorie COM v horizontální rovině. Obě funkce jsou kontrolovány nervovým systémem odděleně a mohou být také rozdílně postiženy při různých patologických stavech (Macpherson & Horak, 2013).

Pro zajištění postavení tělesných segmentů proti působení zemské tíže jsou nutné dva základní faktory, a to optimální postoj nebo držení těla („posture“) a svalový tonus. Při ideálním držení těla prochází těžiště středem mezi processus mastoideus, kyčelním kloubem (nebo těsně za ním) a těsně před středem kotníku (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). Posturální tonus představuje tonickou aktivitu svalů generujících sílu proti podložce, která má za úkol udržet COM v určité vzdálenosti od této podložky a zajistit extenzi DKK. U zvířat, stojících s končetinami v semiflektované poloze, převažuje tonická aktivita extenzorů bránící nadměrné flexi v kloubech a následnému podklesnutí. U lidí je antigravitační funkce mnohem více zajištěna pasivními tlaky kostí v kloubech proti sobě (např. v kolenou, které jsou ve stoji extendovány) a také ligamenty, např. na přední straně kyčelního kloubu (Macpherson & Horak, 2013). Nicméně pro antigravitační funkci je u lidí rovněž důležitá aktivní svalová kontrakce, která byla prokázána např. u musculus (m.) soleus, musculi (mm.) gastrocnemii a m. tibialis

anterior, který koriguje výchylku dozadu. Ze svalů pletence pánevního je tonicky aktivní m. gluteus medius, m. tensor fasciae latae a m. iliopsoas, který zabraňuje hyperextenzi v kyčli. Aktivní ovšem není m. gluteus maximus, m. quadriceps a hamstringy. V oblasti trupu jsou aktivní hrudní erektory ve spolupráci s intermitentní aktivací břišních svalů (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). Koaktivace břišních a trupových svalů je důležitá také pro posturální kompenzaci pohybů těla vyvolaných dýchacími pohyby. Tonická aktivace antigavitačních svalů není ovšem pro zajištění klidové stability dostatečná. Při bipedálním i kvadrupedálním klidovém stoji jsou vždy přítomny drobné výchylky těžiště, a proto tento stoj vyžaduje aktivní komplexní svalovou aktivitu, která umožní kontrolu COM ve všech směrech vychýlení (Macpherson & Horak, 2013). Při vzpřímeném stoji s nohama na šířku pánve je aktivní kontrola stoje v AP směru zajišťována aktivitou kotníkových svalů. V menším rozsahu je přítomna ko-aktivace abduktorů a adduktorů kyčelního kloubu současně s evertory a invertory hlezna, které společně zajišťují stabilitu v mediolaterálním („medio-lateral“, ML) směru (Termoz et al., 2008). Podrobně jsou tyto posturální strategie popsány v kapitole Reaktivní posturální kontrola.

Během klidového stoje se těžiště konstantně promítá do opěrné báze definované postavením obou chodidel. Tělo ovšem není v úplném klidu, ale neustále se spontánně vychyluje, což bývá nazýváno spontánní posturální výchylkou („postural sway“). Tato výchylka je citlivým ukazatelem zpětnovazebného senzomotorického reflexního oblouku kontrolujícího stabilitu ve stoji. Z tohoto důvodu je využívána k objektivnímu hodnocení posturální instability v této situaci (Horak & Mancini, 2013). Posturální výchylky mohou být hodnoceny pomocí statické posturografie, která detekuje COP parametry nebo pomocí akcelerometrie hodnotící fluktuace COM (Schoneburg et al., 2013). Vychylování se zvyšuje s věkem a rovněž u některých neurologických onemocnění postihujících senzorický a / nebo motorický systém zapojený do posturální kontroly. Bezpečné vychýlení COM do všech směrů bez použití úkročné strategie nebo pádu je vymezeno LOS. Úkolem posturálního kontrolního systému je neustálá kontrola COM ve vztahu k LOS. Velikost LOS závisí na umístění chodidel a charakteru opěrné báze.

K zajištění posturální kontroly je nezbytná komplexní integrace vizuálních, somatosenzorických a vestibulárních informací. Vzhledem k tomu, že se pohybujeme v neustále se měnícím senzorickém prostředí, musí řídicí centra posturální kontroly na

tyto změny reagovat a vyhodnocovat přesnost přicházejících aferentních informací vzhledem ke změně polohy těla ve vztahu k okolí. Tento koncept kontinuálního zvažování správnosti sensorických informací vzhledem k měnícímu se prostředí umožňuje spolehnout se více na senzor, který aktuálně poskytuje správnou aferentní informaci a potlačit informaci nesprávnou (Peterka, 2002; Maurer et al., 2006; Mahboobin et al., 2009). Při stožení na pevné podložce v místnosti s dobrým osvětlením je u zdravých osob ke kontrole posturální výchylky využíváno 70 % ze somatosenzorického, 10 % z vizuálního a 20 % z vestibulárního systému. Stoj na nestabilní podložce ovšem změni sensorickou situaci a zvyšuje se závislost na vestibulárních a vizuálních informacích na úkor somatosenzorické aferentace, která v této situaci neposkytuje dostatečně přesné informace (Peterka, 2002; Horak, 2006). Při zavření očí je využití vestibulární sensorické informace dokonce stoprocentní (Schoneburg et al., 2013).

1.1.2. Proaktivní (anticipační) posturální kontrola

Anticipační posturální nastavení („anticipatory postural adjustment“, APAs) jsou posturální reakce předcházející volným pohybům, protože volný pohyb může destabilizovat stávající zajištění rovnováhy. Nervový systém má doslova předchozí zkušenosti s působením volných pohybů na stabilitu a aktivuje APAs před volným pohybem (Macpherson & Horak, 2013). Tato posturální kontrola tak funguje na základě dopředného programování založeného na očekávání (anticipaci) následného pohybového úkolu. Před každým pohybem dochází k okamžitému výběru vhodných posturálních svalů, které mohou zajistit přiměřenou podporu těla nebo tělesných segmentů v konkrétní situaci. Nastavení senzomotorického systému v souvislosti s nadcházejícím pohybem je označováno jako centrální nastavení („central set“) svalových synergií (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). Změny v tomto nastavení umožňují nervovému systému rychle reagovat na nové situace a zajistit přitom optimální posturální reakce (Chong et al., 2000). Proaktivní posturální kontrola je nezbytná nejenom před anticipací volního pohybu, ale také k zajištění stability při předvídání zevního rušivého stimulu. V tomto případě je míra svalové odpovědi úměrná očekávané velikosti následné perturbace, dále je závislá na předchozích zkušenostech a v čase se zmenšuje opakováním daného úkolu. Centrální nastavení přitom neovlivňuje latenci posturální odpovědi (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). Proaktivní nastavení je také důležité před iniciací chůze, kdy je COM

akcelerováno dopředu a do strany k nezátížené dolní končetině (DK), ale zdá se, že toto posturální nastavení je nezávislé na chůzovém programu, který je základem navazující lokomoce (Macpherson & Horak, 2013). Neurální okruhy zajišťující APAs před chůzí jsou tedy nejspíše odlišné od neurální kontroly volných pohybů. Tyto okruhy zahrnují RF prodloužené míchy a projekce z BG a propojují posturální nastavení a iniciaci volního kroku. Anticipační kontrola vyžaduje pravděpodobně i aktivaci SMA (Rocchi et al., 2012).

1.1.3. Reaktivní posturální kontrola

Posturální odpověď na zevní rušivý podnět není nikdy pouze reaktivní. Primárně tato odpověď závisí na charakteru náhlého zevního podnětu, ale je utvářena také centrálními nervovými mechanismy. Velkou roli přitom hraje pozornost, očekávání, předchozí zkušenost a v neposlední řadě předprogramované svalové vzorce, nazývané svalové synergie (Horak et al., 1997). Ve svalových synergiích dochází ke ko-aktivaci více svalů, přičemž podle starších konceptů synergií se předpokládalo, že dochází ke společné aktivaci vždy stejných svalů. Podle novějšího pohledu se každý sval uplatňuje ve více než jedné svalové synergii a během posturální odpovědi je aktivováno více synergií současně. Tímto způsobem je mnoho svalů kontrolováno pouze několika málo signály, čímž se výrazně zkracuje čas nutný k výpočtu přiměřené posturální odpovědi (Ting et al., 2012; Macpherson & Horak, 2013). Horak & Nashner (1986) jako jedni z prvních popsali dvě rozdílné posturální strategie, a to kotníkovou a kyčelní, při nichž se nemění báze opory (Maki & McIlroy, 1997). Posléze byla popsána ještě strategie, při které dochází ke změně báze opory, a kterou lze rozdělit na strategii s ochrannou reakcí DKK nebo HKK. Reakce DKK je nazývána kroková strategie a reakce HKK úchopová strategie (Maki & McIlroy, 1997). Aktivní posturálně pohybové strategie jsou realizovány zejména v AP a ML směru. Při kotníkové strategii jsou posturální výchylky korigovány pohyby v hlezenním kloubu a také aktivací svalů nohy. Tato rotace těla kolem kotníku se často připodobňuje k flexibilnímu převrácenému kyvadlu. Následné zapojení jednotlivých svalů je disto-proximální. Kyčelní strategie je využívána při zvýšených nárocích na zajištění stability. To znamená např. při stojí na úzké podložce nebo na nerovném terénu, které nedovolují použití kotníkové strategie, případně při nutnosti rychlého přesunu těžiště. Sekvence zapojování jednotlivých svalů je proximo-distální a dochází přitom k rychlému pohybu v

kyčelních kloubech s opačnou rotací v kotníku (Horak, 2006; Shumway-Cook & Woollacott, 2012). Kroková pohybová strategie znamená, že k udržení stability je zapotřebí udělat rychlý úkrok, a její součástí může být i pohyb HKK. Poměrně často je uváděno, že strategie se změnou báze opory jsou využívány v případě, že předchozí strategie nestačí vzhledem k vysokým nárokům na zajištění stability. V rozporu s tímto tvrzením bylo prokázáno, že kroková strategie může být zahájena podstatně dříve, a to ještě před dosažením hranice LOS (Maki & McIlroy, 1997). Mimoto se zdá, že pokud si subjekt může zvolit typ reakce na zevní podnět, dává někdy přednost úkročné nebo úchopové strategii před kyčelní, protože ji považuje za více efektivní a funkční. Od čistě volního pohybu končetin odlišuje tuto kompenzační strategii vysoká rychlost provedení. Navíc u reakční krokové strategie obvykle chybí anticipační složka, a pokud je přítomna, má poměrně malý funkční význam (Maki & McIlroy, 1997). V ML směru je stabilita zajišťována zejména kyčelní strategií, která je realizována laterálním pohybem pánve (aktivace adduktorů na jedné straně a abduktorů na straně druhé) s následnou aktivací svalů kotníku (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). U lidí byla při perturbaci prokázána delší latence automatické posturální odpovědi než u experimentálních zvířat. Toto zpoždění je přičítáno větší velikosti těla a delší vzdálenosti vedení ze sensorických receptorů do CNS a zpět ke svalům. Latence automatické posturální reakce je kratší [70-80 milisekund (ms)] než u volního reakčního času (180-250 ms), ale je delší než latence napínacího reflexu, která je 40-50 ms (Macpherson & Horak, 2013). Schoneburg et al. (2013) uvádějí, že kotníková a kyčelní strategie mají krátkou latenci kolem 100 ms, zatímco kroková strategie má latenci přibližně 250 ms. Podle Ting et al. (2012) je časování svalových synergií řízeno zpožděnou zpětnou vazbou z kinematických proměnných COM, to znamená z výchylky, akcelerace a rychlosti COM, nikoliv kinematikou kloubů. Posturální odpověď má určitou latenci, která je vypočítána na základě zpětné vazby z kinematických proměnných COM s následnou aktivací příslušných svalových synergií. Ko-aktivace jednotlivých svalů se v rámci každé svalové synergie mění také v závislosti na různých úhlových stupních perturbací (Ting et al., 2012). Změny prostředí vyžadují rychlou adaptaci posturálně pohybových strategií, a pokud je stávající strategie při určitých podmínkách nedostatečná, je nutné ji adekvátně změnit (Horak & Nashner, 1986). Velmi důležitá je rovněž flexibilita posturálních odpovědí v závislosti na prostoru a čase, tzv. časoprostorová koordinace automatických posturálních odpovědí. Iniciální odpovědi na neočekávané zevní stimuly jsou vždy

nadměrné a neefektivní a vyžadují velkou svalovou aktivitu. Při opakování těchto zevních stimulů dochází k adaptaci automatických posturálních odpovědí. Snižuje se dynamika (rozsah a četnost) odpovědí a současně se objeví aktivace jiných svalů než při úvodním stimulu (Horak et al., 1997).

1.1.4. Dynamická kontrola stability při chůzi

Bipedální chůze vyžaduje dynamickou posturální kontrolu zajišťující posturální orientaci jednotlivých segmentů těla ve vztahu k měnícím se podmínkám prostředí. Tento proces je závislý na senzorní integraci a současně musí být přizpůsoben určitému biomechanickému postavení jednotlivých tělních segmentů v souvislosti s daným úkolem a konkrétním jedincem. Základem dynamické posturální kontroly při chůzi je časoprostorová koordinace jednotlivých segmentů končetin a současně koordinace mezi oběma končetinami (OBR. 5).

Neurální okruhy pravděpodobně neustále porovnávají současnou a nově požadovanou polohu těla a upravují tento „chybný signál“ co nejlépe vzhledem k novému úkolu a prostředí. Aktivace a koordinace jednotlivých svalových skupin se tedy dynamicky mění směrem k požadovanému směru chůze (Earhart, 2013). Chůze klade vysoké nároky na zajištění laterální a dopředné stability, při které musí být kontinuálně kontrolovány proměnlivé pohyby těžiště. COM se při každém kroku pohybuje v ML směru vždy k nezátížené končetině, ale současně se musí pohybovat směrem dopředu až za přední hranice LOS. Tato přechodná instabilita musí být zastavena dostatečně dlouhým krokem situovaným před COM, aby nedošlo k pádu dopředu (Schoneburg et al., 2013). Je to vlastně určitá série kontrolovaných pádů, které jsou pasivně a aktivně stabilizovány, např. aktivním bržděním COM při přechodu do fáze dvojí opory (Earhart, 2013). Stabilita je dále umožněna trupovými a kyčelními svaly kontrolujícími laterální pohyb trupu a kompenzačními úkrokovými strategiemi (Horak & Mancini, 2013). Vyšší úroveň posturální kontroly při chůzi je zajištění určité stálosti (konzistence) mezi jednotlivými kroky (OBR. 5). I v situaci, kdy se vnější podmínky nemění, existuje neustálá proměna (variabilita) v trvání a délce jednotlivých dvojkroků, a to doslova krok od kroku (OBR. 6). Variabilita se měří jako standardní odchylka nebo koeficient variability (Schoneburg et al., 2013). U zdravých jedinců je fluktuace mezi jednotlivými kroky relativně malá a koeficient této proměny je u většiny chůzových parametrů velmi

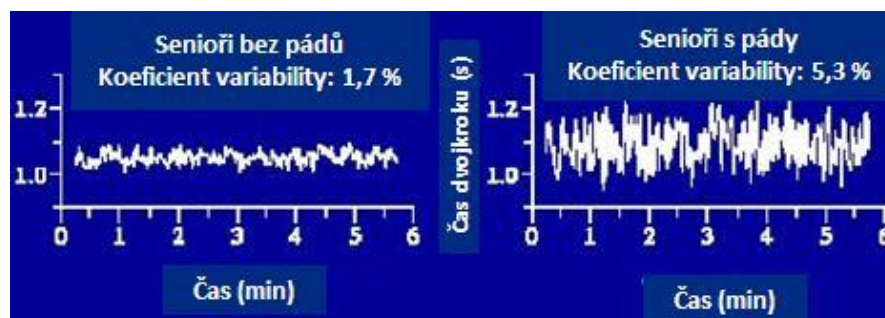
nízký. Chůzi ovlivňují mnohé fyziologické faktory jako neurální a posturální kontrola, funkce svalů, kardiovaskulární systém, kognitivní funkce aj. I nepatrné změny těchto fyziologických funkcí mohou variabilitu chůze měnit, situace se dále zhoršuje procesem stárnutí nebo vlivem různých onemocnění (Hausdorff, 2005). Spekuluje se o tom, že variabilita délky a doby trvání kroku (ukazatel rytmicity) může reflektovat dysfunkci lokomočních generátorů chůze a variabilita doby trvání fáze dvojí opory a šířky kroku (ukazatel stability) reflektuje spíše narušení neurálních balančních okruhů (Schoneburg et al., 2013). Koordinace a konzistence chůze musí být vždy regulována v souvislosti s měnícími se podmínkami prostředí, jak ukazuje obrázek 5.

OBR. 5. Dynamická posturální kontrola při chůzi (modifikováno z Earhart, 2013)



OBR. 6. Příklad fluktuace časování jednotlivých kroků u seniorů bez pádů a seniorů s výskytem pádů (modifikováno z Hausdorff, 2005)

U seniorů s pády je fluktuace podstatně vyšší a rovněž se zvyšuje koeficient variability.



1.2. Mechanismy a systémy kontroly chůze

1.2.1. Spinální lokomoční systém

Neurální mechanismy kontroly chůze a krokového mechanismu u savců jsou intenzivněji zkoumány zhruba od počátku minulého století. Z těchto prvních prací bylo vyvozeno, že pro tvorbu základních vzorců krokového mechanismu nejsou zcela nezbytné supraspinální struktury, a že základní rytmus chůzového mechanismu je tvořen neurálními okruhy, které jsou umístěny výhradně ve spinální míše. Dalším poznatkem prvních prací bylo, že tyto spinální okruhy mohou být aktivovány tonickými descendními signály z mozku a přesto, že spinální chůzový generátor nevyžaduje aferentní vstupní informace, je výrazně ovlivňován proprioceptivní aferencí z končetin (Pearson & Gordon, 2013).

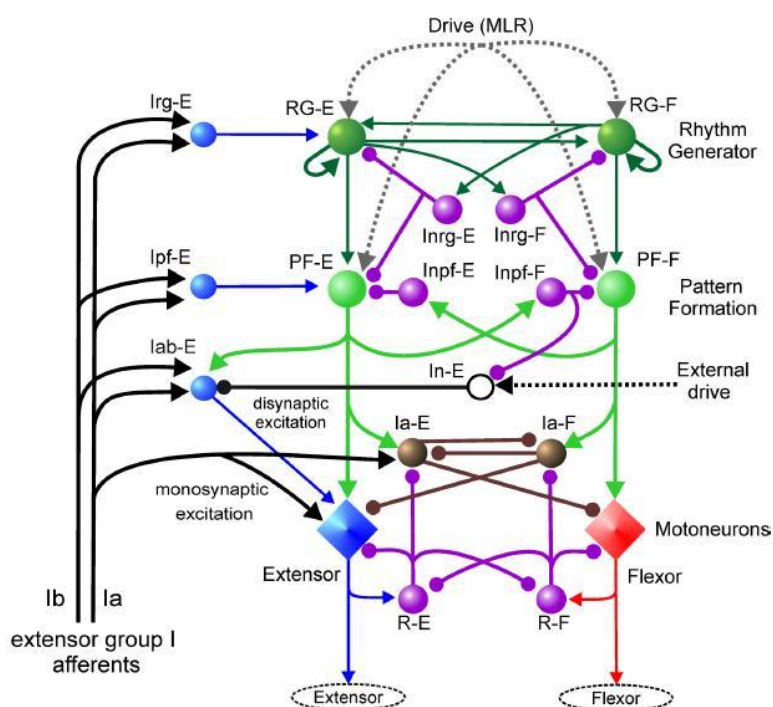
1.2.1.1. Okruhy generující základní lokomoční vzorce

Základní lokomoční vzorce u obratlovců nevyžadují zpětnou senzoryckou vazbu, ale jsou utvářeny tzv. centrálními generátory vzorců („central pattern generators“, CPGs). Tyto zásadní poznatky o rytmické lokomoční aktivitě vzešly z pionýrských prací Grahama Browna a von Holsta z první poloviny dvacátého století a změnily dosud existující pohled na komplexní lokomoční chování. V současné době víme, že u všech obratlovců i u bezobratlých je pohyb kontrolován prostřednictvím sítí CPGs, které určují příslušné sekvence aktivity jednotlivých svalů. Každý živočich je obdařený rozsáhlým souborem CPGs, které jsou lokalizovány v různých částech CNS, a které koordinují velmi rozdílné pohybové činnosti. Patří mezi ně např. ochranné spinální reflexy, lokomoční CPGs ve spinální míše, respirace, sakadické oční pohyby v mozkovém kmeni a jiné (Grillner, 2006). CPGs jsou schopny generovat základní motorický vzorec, ale je zřejmé, že pro jejich flexibilní aktivitu v závislosti na veškerých dynamických zevních podnětech je nezbytná senzorycká zpětná vazba. Ačkoliv jsou některé generátory aktivní po celý život (např. dýchání), většina z nich je v klidových podmínkách neaktivní a do činnosti jsou uváděny pouze na příkaz řídicího centra ve vyšší etáži CNS. Příkladem této kontroly shora („top-down“) je právě řídicí centrum lokomoce v mezencefalu. Toto centrum určuje, kdy bude lokomoční vzorec spuštěn a rovněž udává míru lokomoční aktivity, tj. zda bude chůze pomalá či rychlá (Grillner, 2006).

Hlavním úkolem konceptu CPGs bylo vysvětlit tři základní rysy lokomoce: 1) rytmicitu a cyklické střídání pohybu, 2) koordinované střídání aktivity flexorů a extenzorů jedné končetiny a 3) střídání pohybu obou končetin (Kiehn, 2006; Floeter & Mentis, 2008). Graham Brown v roce 1914 jako první navrhnul obecný schematický model spinálního centrálního generátoru vzorců (CPG). Jde o dva systémy spinálních interneuronů neboli „half-centers“ (HCs), které se vzájemně inhibují a během lokomoce generují střídavou rytmickou aktivitu motoneuronů flexorů a extenzorů. Klíčové body organizace tohoto původního HCs generátoru jsou následující: 1) každá končetina je kontrolována samostatným CPG, 2) každý CPG obsahuje dva druhy excitačních interneuronů, které přímo kontrolují aktivitu flexorových a extenzorových motoneuronů, 3) vzájemné inhibiční spoje mezi HCs umožňují v určitém čase aktivitu pouze jednoho centra, 4) nedefinovaný proces vyčerpání („fatigue“) postupně snižuje excitaci v aktivním centru, 5) při snížení excitability pod kritickou hodnotu dochází k odtlumení opačného centra a změní se fázování a 6) inhibice antagonistů je velmi úzce spojena s excitací agonistů (McCrea & Rybak, 2008).

V průběhu dalších let se ovšem ukázalo, že Brownův HCs model CPG má řadu omezení a nemůže zodpovědět některé nejasnosti a otázky. Proto byl tento originální jednostupňový model postupně doplňován o další přídatné okruhy umožňující komplexnější organizaci CPG. Dalším pokrokem byl návrh dvoustupňového modelu CPG, který pomocí dvou populací neuronů umožňoval oddělené generování rytmu a nábor motoneuronů (OBR. 7). Model obsahuje half-center generátor rytmu („rhythm generator“, RG) a generátor lokomočního vzorce („pattern formation network“, PF). PF centrum řídí flexorové a extenzorové motoneurony a je kontrolováno prostřednictvím RG (McCrea & Rybak, 2008). Velmi důležitou charakteristikou tohoto modelu je schopnost nezávisle regulovat rychlost chůze pomocí RG centra a úroveň aktivity motoneuronů pomocí PF generátoru, který přijímá vlastní nezávislé aferentní informace z mezencefalické lokomoční oblasti. Toto uspořádání představuje flexibilní mechanismus sensorické a descendentní kontroly chůze, kterou jednostupňový model CPG nemohl nabídnout (Shumway-Cook & Woollacott, 2012).

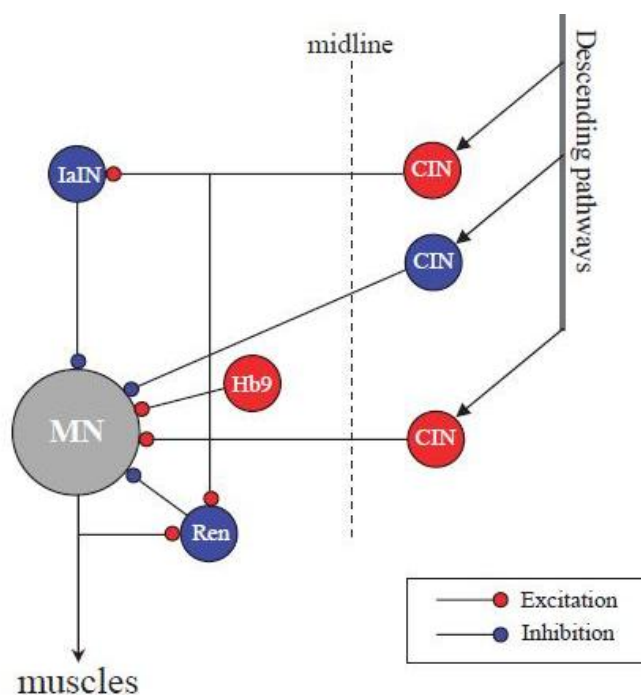
OBR. 7. Podrobný dvoustupňový „half-center“ model CPG podle Rybaka a kolektivu (převzato z McCrea & Rybak , 2008).



Těla spinálních interneuronů jsou situována ve spinální míše a jejich axony tvoří synapse s jinými spinálními neurony. Mají tři důležité funkce: 1) zajišťují přepojení sensorických informací na motoneurony a modulaci motorické odpovědi, 2) přepojují a moduluji signály z vyšších etáží CNS prostřednictvím eferentních drah a 3) vzájemně propojují interneurony vytvářející síť, která zajišťuje CPGs (Floeter & Mentis, 2008). Mezi excitační interneurony zodpovědné za rytmickou činnost patří pravděpodobně komisorální interneurony (CIN) a glutamatergní interneuron (Hb9) v lumbální spinální míše identifikovaný expresí HB9 transkripčního faktoru, který je rytmicky aktivní při lokomoci (Kiehn, 2006; Grillner, 2006; Floeter & Mentis, 2008). Přesto, že tyto interneurony pravděpodobně formují RG, musí být tento fakt ještě definitivně potvrzen, protože ne všechny rytmicky aktivní neurony jsou součástí CPGs sítě (Floeter & Mentis, 2008). Dalším charakteristickým rysem lokomoce je rytmické střídání flexorů a extenzorů. Existuje mnoho spinálních interneuronálních sítí, které umožňují reciproční inhibici antagonistických svalů. Kromě Ia interneuronů, jejichž mediátorem je kyselina gama-aminomáselná (GABA), a které umožňují presynaptickou inhibici, existují také

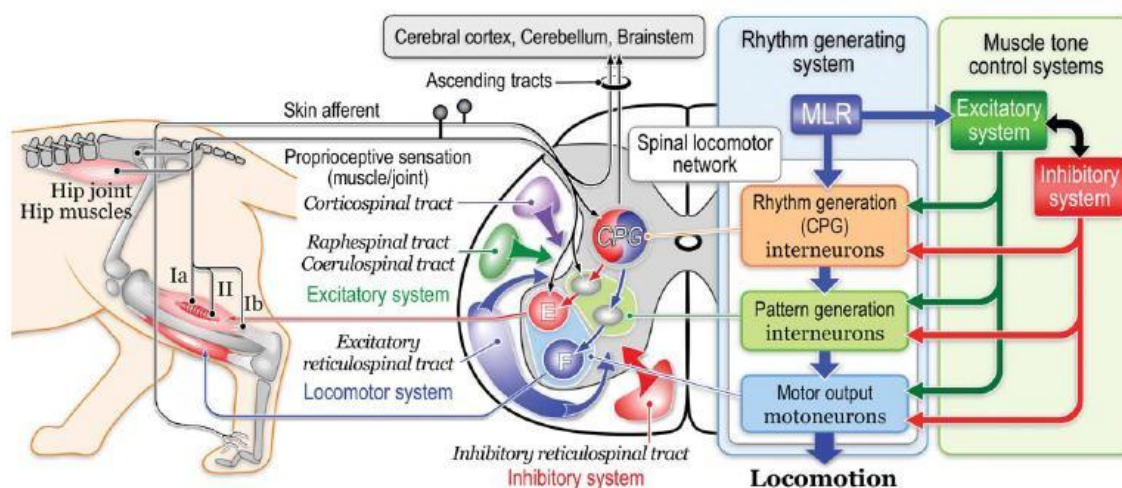
glycinergní Ia inhibiční interneurony (IaIN), které při lokomoci vykazují rytmickou aktivitu dokonce i bez zpětné vazby ze svalových vřetének (Kiehn, 2006; Floeter & Mentis, 2008). Během lokomoce je rytmicky aktivní rovněž populace inhibičních interneuronů v předních rozích míšních, zvaných Renshawovy buňky, které dostávají signály také z kontralaterálních interneuronů. Motoneurony přijímají informace přímo z excitačních i inhibičních kontralaterálních interneuronů (Grillner, 2006). Třetím základním rysem lokomoce je koordinace mezi oběma končetinami a hlavními kandidáty této koordinace je několik populací komisurálních interneuronů. Tyto interneurony mají axony křížící střední rovinu spinální míchy na úrovni přední komisury (Kiehn, 2006). Jsou rozdělovány na tři podtřídy podle směru jejich axonů: descendentní, ascendentní nebo axony s dvojitou funkcí („bifurcated axon“). Zdá se, že právě ascendentní komisurální interneurony by mohly hrát roli při koordinaci mezi končetinami (Floeter & Mentis, 2008). Schématický model některých známých kandidátních interneuronů zapojených do modulační lokomočních CPGs u savců je znázorněn na obrázku 8.

OBR. 8. Schématický model některých kandidátních interneuronů, které jsou zapojeny do modulační lokomočních CPGs u savců (převzato z Floeter & Mentis, 2008). Excitační interneurony (červené) s rytmickou aktivitou zahrnují komisurální interneurony (CIN) a interneurony Hb9. Inhibiční interneurony (modré) zahrnují Renshawovy buňky (Ren), Ia interneurony (IaIN) a některé komisurální interneurony (CIN).



Na základě současných poznatků o spinálních mechanismech kontroly chůze získaných z animálních studií lze souhrně konstatovat, že určitá část spinální interneuronální sítě vytváří rytmickou aktivitu i bez zpětné aferentní vazby z periferních receptorů a nazývá se CPGs (Pearson & Gordon, 2013; Takakusaki, 2013). Základní rytmická aktivita je umožněna flexorovými a extenzorovými HCs. CPGs řídí další skupinu interneuronů v intermediální šedé hmotě (Rexedova lamina IV – VII), které generují lokomoční vzorce při každém pohybu končetin (Takakusaki, 2003; McCrea & Rybak, 2008; Takakusaki, 2013). Do této skupiny interneuronů jsou pravděpodobně zařazeny také reciproční Ia interneurony, klasické Ib interneurony a Renshawovy buňky. Signály jsou nakonec přenášeny k cílovým motoneuronům, které inervují svaly ipsilaterální končetiny (OBR. 9). Interneurony v Rexedově lamině VIII zajišťující projekci na kontralaterální stranu se podílejí na střídavé aktivitě obou končetin. Pomocí ascendentních spino-talamických, spino-retikulárních a spino-cerebellárních drah jsou informace o lokomočním rytmu a vzorcích přenášeny do supraspinálních struktur, které tímto způsobem monitorují činnost spinální míchy (Takakusaki, 2013).

OBR. 9. Spinální mechanismy lokomoce – animální model (převzato z Takakusaki, 2013).



Vysvětlivky: MLR: mezencefalické lokomoční centrum; CPG: centrální generátory vzorců; Ia: vlákna vedoucí signály z primárních zakončení svalových vřetének; Ib: vlákna vedoucí signály z Golgiho šlachových tělísek; II: vlákna vedoucí signály ze sekundárních zakončení svalových vřetének a z kožních mechanoreceptorů.

1.2.1.2. Regulace spinální lokomoční sítě senzorickými aferentními podněty

Lokomoční vzorce jsou u savců neustále ovlivňovány senzorickými aferentními podněty v závislosti na změnách terénu nebo při neočekávaných situacích. Aferentní informace jsou zajišťovány třemi senzorickými systémy: somatosenzorickým, vestibulárním a vizuálním. Kloubní a svalové propioceptory poskytují aferentní informace o pohybu tělních segmentů a jsou zahrnuty do automatické regulace chůze. Kožní receptory přizpůsobují chůzový mechanismus externím stimulům a rovněž mohou poskytovat zpětnou informaci o pohybu těla. Experimentální práce prokázaly, že chůzový mechanismus lze u zvířat vyvolat i při absenci senzorické zpětné vazby z končetin, ale jejich lokomoční pohyb přesto vykazoval určité rozdíly od normálního vzorce (Pearson & Gordon, 2013). Prvním zásadním poznatkem těchto studií bylo, že senzorické informace z končetin nejspíše přispívají k přiměřené frekvenci chůze, protože u spinalizovaných koček s následným přetětím zadních míšních kořenů byla délka chůzového cyklu signifikantně delší, než u spinalizovaných koček bez deafferentace (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). Dále bylo v experimentu zjištěno, že aferentní podněty z propioceptorů modulují aktivitu CPGs v závislosti na fázi chůzového cyklu. Sherrington jako první pozoroval, že svalové propioceptory kyčelního kloubu jsou primárně zodpovědné za regulaci stojné fáze chůze. Zjistil, že rychlá extenze v kyčli (ale ne v kolenu a kotníku) způsobí následnou kontrakci flexorů kyčelního kloubu u chronických spinalizovaných koček a psů (Pearson & Gordon, 2013). Další experimentální studie ukázaly, že propioceptivní aferentaci z flexorů kyčelního kloubu ovlivňují neurony RG (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). Ke konci stojné fáze dochází k dostatečnému protažení flexorů kyčle a současnému podráždění jejich svalových vřetének, což vyvolá facilitaci flexorů a inhibici extenzorů kyčle a následný přechod ze stojné do švihové fáze chůze (Kriellaars et al., 1994).

Aferentní Ib informace z extenzorů nohy silně ovlivňují časování lokomočního vzorce. Aferenty ze šlachových tělísek hlezenního kloubu inhibují stejnostranné motoneurony, pokud je zvíře v klidu. Při lokomoci ovšem excitují motoneurony extenzorů a inhibují antagonisty, tj. flexory hlezna (Shumway-Cook & Woollacott, 2012; Pearson & Gordon, 2013). Funkční význam tohoto opačného reflexního působení spočívá v tom, že švihová fáze nemůže být zahájena, dokud nejsou extenzorové svaly „zatíženy“. Neustálá regulace svalového tonu extenzorů pomocí propioceptivní zpětné vazby

pravděpodobně umožňuje automatické nastavení síly a délky těchto svalů v závislosti na změnách zatížení končetin (Takakusaki, 2013).

Rovněž kožní aferentace má významný vliv na CPGs. Kožní receptory jsou důležité pro detekci překážek při chůzi a umožňují zvířeti se jim vyhnout. Výsledkem je pohybový reflexní vzorec, který zajistí překonání překážky a současně koriguje případné zakopnutí (Forssberg, 1979). Vzhledem k tomu, že tuto reakci snadno pozorujeme u spinalizovaných preparátů, musí být velkou měrou regulována právě spinálními okruhy (Takakusaki, 2013).

1.2.2. Kontrolní supraspinální okruhy chůze

Základní motorický vzorec chůze a regulace svalového tonu jsou řízeny ze spinální míchy a mozkového kmene. Lokomoce je rovněž reaguována okruhy BG a mozečku a aktivována z limbicko-hypotalamického systému a mozkové kůry.

1.2.2.1. Lokomoční centra v mozkovém kmeni

V současné době jsou z experimentálních studií známa nejméně tři lokomoční centra. Mezencefalické lokomoční centrum (MLR) poprvé popsala v roce 1966 skupina ruských výzkumníků, a to Mark Shik, Fidor Severin a Grigori Orlovsky (Rossingol et al., 2006). Zjistili, že při tonické elektrické stimulaci určité oblasti mezencefala lze u decerebrované kočky pozorovat normální lokomoci na Treadmillu, která není bez této stimulace možná (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). MLR se nachází zhruba 6 mm ventrálně od colliculi inferiores (Pearson & Gordon, 2013), tj. v oblasti odpovídající přibližně ncl. cuneiformis. Toto jádro leží v blízkosti pedunkulopontinního jádra, označovaného PPN (Takakusaki et al., 2004). Lokomoční rytmus, který je vyvolán elektrickou stimulací MLR souvisí pouze s intenzitou této stimulace, nikoliv se změnou lokomočního vzorce. Nízká stimulace vyvolává u decerebrované kočky pomalou chůzi na Treadmillu, která se zrychluje při zvyšující se intenzitě stimulace. Při dalším progresivním zvýšení stimulace se chůze mění na poklus a dále přechází v běh tryskem (Pearson & Gordon, 2013). V animálních experimentech lze u akutních spinalizovaných zvířat pomocí aplikace adrenergických léků vyvolat chůzový mechanismus, proto se původně předpokládalo, že zahájení a pokračování v chůzi je závislé na aktivitě noradrenergických a serotonergických

drah z locus coeruleus (LC) a buněk rapheálního systému (RN). Nicméně se ukázalo, že lokomoční aktivita může být vyvolána i při absenci noradrenalinu a serotoninu, a proto jsou tyto neurotransmitery v současnosti považovány za modulátory, které regulují míru aktivity a časování motoneuronů spinální lokomoční sítě. Adrenergní léky mohou aktivovat chůzový mechanismus v experimentu, ale nemohou tuto funkci plnit za fyziologických podmínek. Existenci MLR v mezopontinním tegmentu u lidí podporuje kazuistika pacienta s hemoragickou lézí v dorzolaterálním mezopontinním tegmentu, který nebyl schopen stoje a chůze (Takakusaki et al., 2004). MLR nevytváří přímé eferentní spoje se spinálním lokomočním centrem, ale řídí je prostřednictvím struktur v mozkovém kmeni. Neurony ve ventromediální RF prodloužené míchy (v-MRF) aktivují prostřednictvím excitačních retikulo-spinálních drah interneuronální spinální síť RG a následně interneurony PF. Součástí systému působícího excitačně na svalový tonus jsou kromě excitačních retikulo-spinálních drah také monoaminergní dráhy, tj. coeruleo-spinální a raphe-spinální dráha (OBR. 10A). Interneurony RG jsou rovněž aktivovány subtalamickým lokomočním centrem označovaným zkratkou SLR (Takakusaki et al., 2004; Rossignol et al., 2006), které je součástí laterální hypotalamické oblasti, a může tak přispívat k emočnímu ovlivnění lokomočního vzorce (Takakusaki et al., 2011). Eferentní signály z SLR aktivují lokomoční systém přímo nebo nepřímo přes MLR (Takakusaki et al., 2011). Supraspinální inhibici svalového tonu zajišťuje především PPN. Cholinergní neurony PPN vysílají své axony postupně do pontinní retikulární formace (PRF), dorzomediální RF prodloužené míchy (d-MRF), především ncl. reticularis gigantocellularis a nakonec k spinálním interneuronům v Rexedově lamině VII, které inhibují příslušné alfa a gama motoneurony (Takakusaki et al., 2004; Takakusaki, 2011). Inhibiční regulační systém neovlivňuje pouze úroveň svalového tonu, ale také lokomoční rytmus a vzorec (OBR. 9). Regulace svalového tonu je zajištěna vzájemným ovlivňováním a rovnováhou mezi excitačním a inhibičním systémem. Serotonergní projekce do PPN pravděpodobně inhibují mezopontinní cholinergní neurony a serotonergní projekce do PRF redukují aktivitu inhibičního systému. Naproti tomu, inhibiční systém tlumí aktivitu coeruleo-spinální dráhy (Takakusaki, 2011), což je znázorněno na obrázku 10B. Svalový tonus rovněž ovlivňuje vestibulo-spinální dráha, která primárně kontroluje celkovou úroveň svalového tonu, zatímco neurony retikulo-spinální dráhy určují relativní míru působení jednotlivých svalů, zvláště pokud je vzorec asymetrický. Neurony rubro-spinální dráhy jsou aktivní především na konci stojné fáze a během švihové fáze

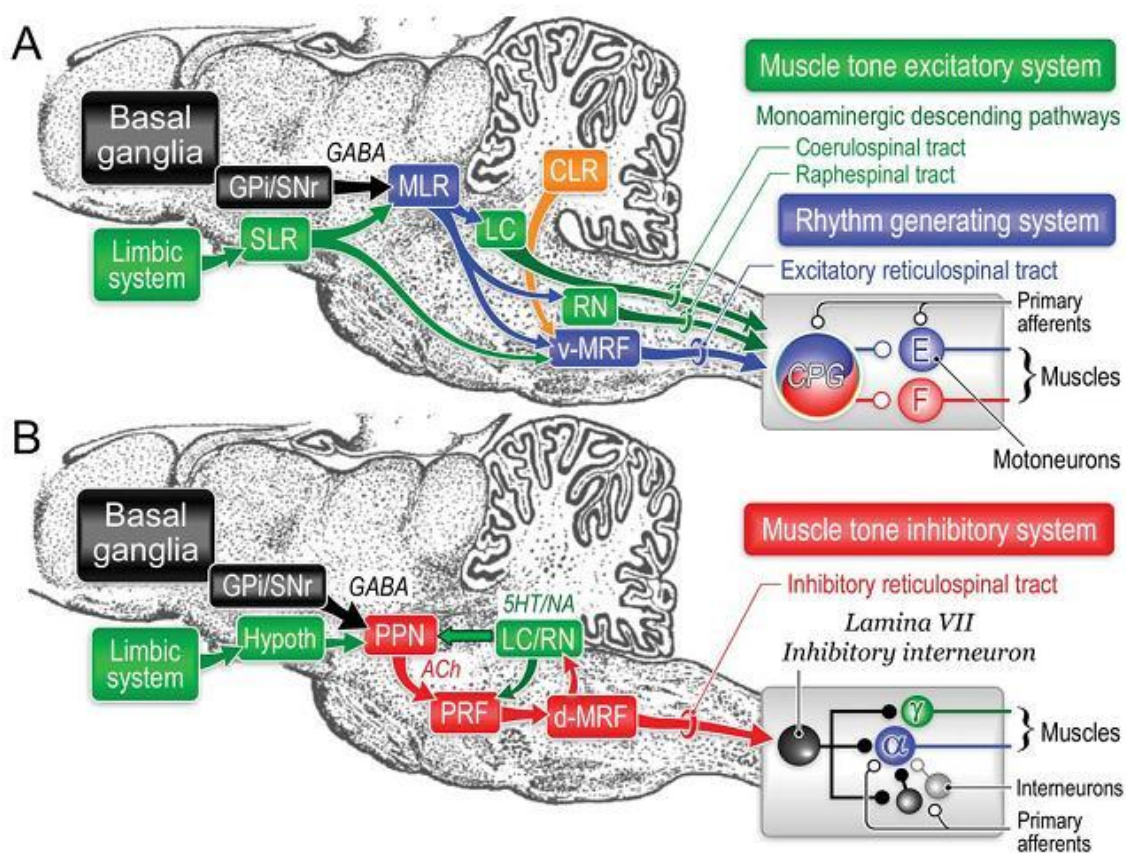
stejnostranné končetiny, je tedy možné, že regulují aktivitu flexorů obzvláště při chůzi přes překážky (Takakusaki, 2013).

OBR. 10A A B. Struktury a mechanismy mozkového kmene kontrolující lokomoci a svalový tonus u koček (převzato z Takakusaki, 2013)

A. Systém generující lokomoční rytmus a aktivující svalový tonus.

B. Cholinergní eferentní systém inhibující svalový tonus.

Na obrázku A a B jsou GABAergní projekce z BG do MLR a PPN kontrolující lokomoci a svalový tonus. Zobrazeny jsou i projekce z CLR, limbického systému a hypothalamu.



Vysvětlivky: 5-HT: serotonin; α : alfa-motoneurony; Ach: acetylcholin; GABA: kyselina gama-aminomáselná; E: motoneurony extenzorů; F: motoneurony flexorů; γ : gama-motoneurony; Hypoth: hypothalamus; NA: noradrenalin; CPG: centrální generátory vzorců; GPI: vnitřní pallidum; SNr: pars reticularis substantia nigra; MLR: mezencefalické lokomoční centrum; PPN: pedunkulopontinní jádro; CLR: mozečkové lokomoční centrum; PRF: pontinní retikulární formace; d-MRF: dorzomediální retikulární formace prodloužené míchy; v-MRF: ventromediální retikulární formace prodloužené míchy; LC: locus coeruleus; RN: buňky rapheálního systému.

Dalším subkortikálním centrem je mozečkové lokomoční centrum (CLR) lokalizované ve střední sagitální rovině bílé hmoty mozečku, v oblasti eferentních spojů ncl. fastigii (Mori et al., 1999), tj. fasciculus uncinatus cerebelli, „hook bundle of Russel“ (Petrovický, 2002). V experimentu vyvolává stimulace této oblasti lokomoční aktivitu podobnou stimulaci MLR (Mori et al., 1999). Prostřednictvím RF prodloužené míchy se CLR pravděpodobně podílí na aktivaci systému generujícího automatický lokomoční rytmus (OBR. 10A).

1.2.2.2. Modulace lokomoce okruhy zahrnujícími kortex, bazální ganglia a mozeček

U obratlovců jsou základní motorické programy (dýchání, lokomoce, sakadické oční pohyby apod.) realizovány především řídicími centry a okruhy na subkortikální úrovni. U kočky, u níž je provedena dekontikace v době jejího narození, lze pozorovat pouze malé nebo žádné rozdíly v lokomočním vzorci ve srovnání se zvířaty s intaktním kortexem. Dále je u ní zachována schopnost sycení a použití předních končetin k explorativním lokomočním pohybům. Tyto poznatky ukazují na schopnost subkortikálních struktur řídit základní motorické vzorce bez účasti mozkového kortexu. Významnou roli přitom hrají talamické projekce do BG, které zajišťují příjem aferentních sensorických informací a následnou selekci vhodného motorického chování. Poznatky získané z výzkumu dekontikovaných savců ovšem neznamenají, že by obratlovci za fyziologických podmínek kortikální vliv během motorického úkolu nevyužívali. Mozkový kortex se pravděpodobně uplatňuje při iniciaci cíleného motorického chování (Grillner et al., 2005). Obecné kontrolní strategie lokomoce u obratlovců zahrnují zvýšenou aktivaci spinálních CPGs retikulo-spinálními neurony lokomočních center a současnou interakci CPGs se zpětnou sensorickou vazbou z periferie, čímž dochází ke generování lokomočního vzorce. BG primárně inhibují různá motorická centra včetně lokomočních, ale jakmile je zvolen optimální vzorec motorického chování, dochází k poklesu tohoto inhibičního vlivu a následné aktivaci lokomočních center v mozkovém kmeni (Grillner et al., 2005).

BG zásadním způsobem integrují volní a automatické aspekty descendentní kontroly posturální stability a hybnosti. Talamokortikální okruh je zodpovědný za kontrolu volní hybnosti a okruh BG, mozkový kmen a spinální mícha zajišťuje automatickou kontrolu hybnosti. Výstupní jádra BG, to znamená pars reticularis

substantia nigra (SNr) a vnitřní pallidum (GPi), jsou regulována přímou a nepřímou dráhou okruhu BG a rovněž prostřednictvím glutamatergní dráhy vedoucí z kortexu přes subtalamičné jádro (STN). Neurony GPi/SNr primárně inhibují cílové neurony v talamu a mozkovém kmeni, a brání tak nadbytečným pohybům (Takakusaki et al., 2011). Před iniciací pohybu se zvyšuje inhibiční aktivita výstupních jader BG prostřednictvím eferentní projekce z kortexu přes STN a tím se ještě více snižuje excitabilita cílových struktur (talamu a mozkového kmene). Následně se uplatní přímá dráha BG ze striata, která sníží inhibiční vliv GPi/SNr, čímž dochází k desinhibici cílových struktur. K zahájení pohybu dochází, jakmile excitabilita cílového systému překročí určitý práh. Při ukončení pohybu se uplatňují signály z nepřímé dráhy BG probíhající přes zevní pallidum a STN, které opět inhibují cílové struktury (Takakusaki et al., 2011). *Prvním klíčovým mechanismem kontroly pohybu* prostřednictvím okruhů BG je tedy jejich schopnost přesného načasování iniciace, exekuce i ukončení zvoleného programu, zatímco ostatní protichůdné programy mohou být potlačeny. Z pohledu lokomoce ovlivňují tyto mechanismy především cílové struktury v mozkovém kmeni (Takakusaki et al., 2011). Z experimentu vyplývá, že okruh BG a mozkový kmen kontroluje stálost (např. rytmický pohyb končetin) i dynamiku (např. iniciaci a ukončení) lokomoce (Takakusaki et al., 2011). BG mají přímý vliv na mezopontinní tegmentum mozkového kmene a uplatňují se v regulaci svalového napětí a rytmických pohybů DKK při lokomoci (Pahapill & Lozano, 2000; Takakusaki et al., 2004). Jedná se o eferentní GABAergní inhibiční projekce z SNr a GPi do oblasti MLR pro řízení lokomoce a do oblasti PPN pro regulaci svalového tonu (OBR. 10A A B). Tonická aktivita neuronů SNr inhibuje před zahájením lokomoce neurony MLR i PPN a tato inhibice se ještě zvýrazní prostřednictvím kortikální glutamatergní projekce přes STN. Posléze se prostřednictvím přímé dráhy BG tato inhibice sníží a zvýšená excitabilita obou struktur mozkového kmene umožní iniciaci lokomoce s následným plynulým snížením úrovně svalového tonu. Ukončení lokomoce je umožněno nepřímou dráhou, která přes výstupní jádra BG inhibuje MLR/PPN a přeruší tak rytmickou lokomoční aktivitu a současně zvýší úroveň svalového tonu, to znamená, že dojde ke svalové ko-kontrakci (Takakusaki et al., 2004; Takakusaki et al., 2011). GABAergní nigrosegmentální projekce mají nejspíše částečnou funkční topografii, to znamená, že laterální SNr reguluje posturální svalový tonus a mediální SNr ovlivňuje lokomoci. Předpokládá se, že tato paralelní organizace

nigrosegmentálních eferentních drah zajišťuje nezávislou kontrolu lokomoce a svalového tonu (Takakusaki et al., 2004; Takakusaki et al., 2011).

Okruh BG a mozkový kmen kontroluje lokomoční vzorec a úroveň svalového tonu a talamokortikální okruh umožňuje kontrolu rychlosti a amplitudy volných pohybů. Za fyziologických okolností vykazují eferentní projekce z BG vysokou variabilitu, která zajišťuje velký stupeň volnosti v nastavení svalového tonu, rychlosti chůze a rychlosti i rozsahu volných pohybů při různých činnostech. Např. při chůzi a současném nesení těžkého břemene si automaticky (nevědomě) zvolíme chůzový vzorec, který je asociován s vyšší úrovní svalového tonu a pomalejší rychlostí chůze. Nepřetržitá eferentní projekce z BG tak kontroluje míru excitability cílových struktur, což je *druhým klíčovým mechanismem kontroly pohybu prostřednictvím okruhů BG* (Takakusaki et al., 2011). Při experimentální elektrické stimulaci SNr frekvencí 50-100 Hz se potence tlumivý GABAergní vliv na PPN i MLR a snižuje se aktivita lokomočního systému i systému inhibujícího svalový tonus. Tyto poznatky jsou důležité z klinického hlediska, protože u PN se předpokládá zvýšená aktivita výstupních jader BG. Nadměrný tlumivý vliv těchto GABAergních drah na MLR/PPN by u PN mohl být patofyziologickým podkladem poruch chůze a svalového tonu typu rigidity (Takakusaki, 2013).

Do kontroly volných pohybů i do automatického provedení naučených a vytvořených motorických programů jsou kromě BG zapojeny i mozečkové okruhy a motorické korové oblasti. Spoje motorických korových oblastí s putamen a intermediální částí mozečku se podílí na regulaci volných, ipsilaterálních pohybů končetin. Mediální část mozečku zajišťuje automatickou kontrolu posturálního nastavení, rovnováhy a pohybů končetin během lokomoce (Takakusaki et al., 2008). Bipedální lokomoce není tak stabilní jako kvadrupedální lokomoce a pravděpodobně vyžaduje dodatečnou kontrolu i z laterálních částí mozečku, která u zvířat nebude tak zásadní (Morton & Bastian, 2004). Okruhy prefrontálního kortexu s ncl. caudatus a laterálními částmi mozečkových hemisfér se podílí na plánování programu a následném řízení komplexních, vizuálně kontrolovaných pohybů končetin (Takakusaki et al., 2008). V experimentu bylo zjištěno, že spinální mozeček získává aferentní informace o aktuálních lokomočních pohybech zadních končetin a činnosti CPGs pomocí dvou ascendentních drah. Dorzální spino-cerebelární trakt přináší detailní informace o mechanickém pohybu z proprioceptorů zadních končetin. Interneurony CPGs naopak aktivují neurony ventrálního spino-

cerebelárního traktu a informují mozeček o aktuálním stavu spinální interneuronální sítě (Morton & Bastian, 2004; Pearson & Gordon, 2013).

1.2.2.3. Limbicko-hypotalamický systém

Lokomoce může být iniciována a aktivována prostřednictvím volných příkazů z motorických kortikálních oblastí a/nebo emočně vyvolanými vzruchy z limbicko-hypotalamického systému. Za emoční kontrolu lokomoce jsou pravděpodobně zodpovědné projekce z limbických struktur (hipokampus a amygdala) do nejstarších částí BG, tj. ncl. accumbens a ventrálního pallida a posléze do MLR. Z experimentů rovněž vyplývá, že stimulace SLR vyvolává stav pohotovosti, vedoucí k explorativnímu lokomočnímu chování u zvířat. Projekce ze SLR je dále vedena do MLR a konečně do RF prodloužené míchy. Další důležitou projekci zajišťují neurony obsahující neuropeptid orexin, které jsou lokalizované v preforikální laterální hypotalamické oblasti. Orexinergní projekce do MLR nejspíše umožňují facilitaci lokomočního systému zvířete při shánění potravy (Takakusaki et al., 2008).

1.2.2.4. Kortikální mechanismy posturální kontroly a lokomoce

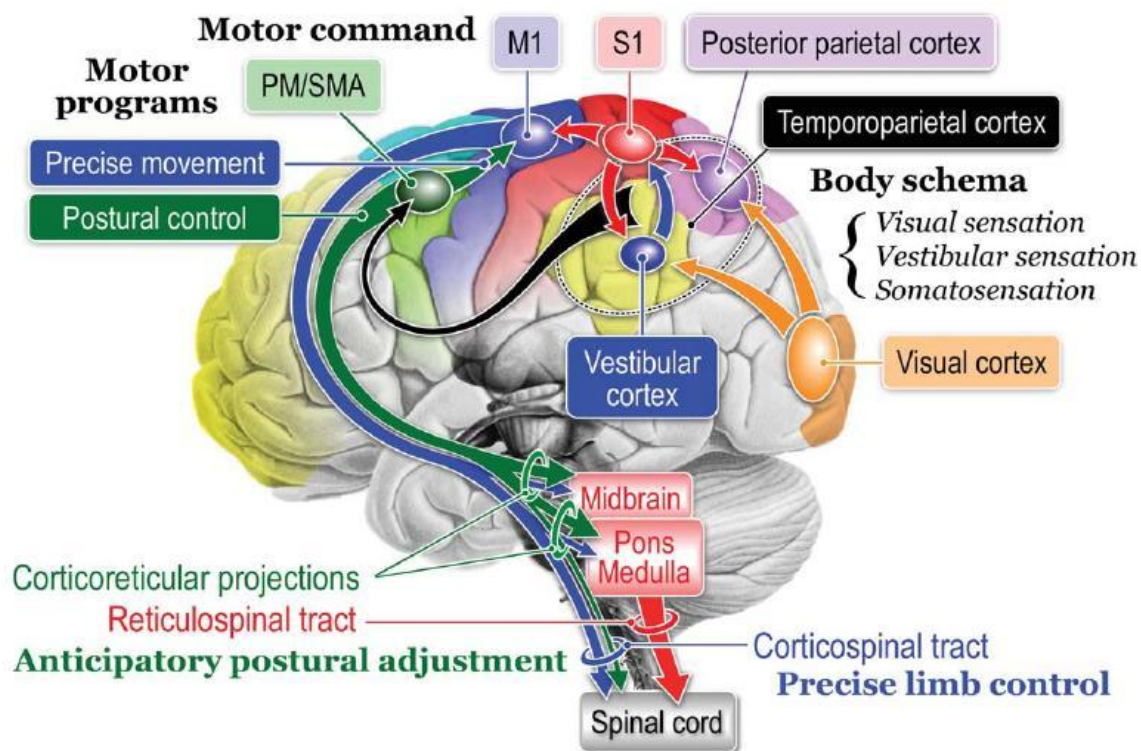
Předpokládá se, že primární motorický kortex se podílí na přesné kontrole pohybů končetin při chůzi, protože z primární motorické korové oblasti (M1) jdou prostřednictvím kortiko-spinálního traktu přímé projekce do spinální míchy. Role sekundárních motorických oblastí v řízení lokomoce není z animálních neurofyziologických studií doposud dostatečně objasněna (Hanakawa, 2006). Kortikální kontrolní mechanismy stability chůze byly v experimentu zkoumány především u vyšších primátů, konkrétně při bipedální lokomoci u opic. V těchto experimentech bylo prokázáno, že injekční aplikace alkaloidu muscimolu (agonista GABAergních receptorů) do M1 oblasti reprezentující zadní končetiny vyvolala lokální parézu kontralaterální zadní končetiny. Při aplikaci téhož alkaloidu do oblasti SMA reprezentující trup a zadní končetiny nedošlo k paréze končetin, ale narušení posturální kontroly při chůzi. V případě, že byl u opic muscimol aplikován do dorzální premotorické oblasti („premotor area“, PMA), nebylo možné iniciovat chůzi pomocí sensorické navigace. Tyto experimenty naznačují, že M1 je pravděpodobně strukturou řídící pohyb končetin, SMA

zajišťuje posturální kontrolu při lokomoci a PMA by mohla být zodpovědná za iniciaci chůze na základě senzoryckého podnětu (Takakusaki et al., 2008; Takakusaki, 2013). SMA je lokalizována na mediální ploše gyrus frontalis superior (Brodmannova area 8) a je somatotopicky organizována. Hlavní aferentace přicházejí ze zadní parietální korové oblasti a z BG (v případě projekcí z BG s přepojením v ncl. ventralis anterior talamu). Eferentní projekce směřují do M1 k neuronům laterálního kortiko-spinálního traktu, který ovládá distální svaly končetin. Další kortiko-retikulární projekce směřují do mozkového kmene k neuronům ventromediálního descendentního systému, jejichž axony formují retikulo-spinální trakt (Králíček, 2011). Další sekundární motorickou oblastí je PMA, která je uložena před M1 na předním okraji gyrus praecentralis a v dorzolaterální oblasti gyrus frontalis superior a medius (Brodmannova area 6). Hlavní aferentace přicházejí ze zadní parietální korové oblasti, z SMA a cerebrálního mozečku (z mozečku po přepojení v ncl. ventralis lateralis talamu). Hlavní eferentní projekce směřují k neuronům ventromediálního descendentního systému mozkového kmene, jejichž axony formují retikulo-spinální trakt (Králíček, 2011). Retikulo-spinální trakt inervuje veškeré spinální segmenty (motoneurony axiálního a pletencového svalstva), a kontroluje tak posturální svalový tonus a symetrické posturální nastavení (Králíček, 2011; Takakusaki, 2013). Z tohoto důvodu může kortiko-retikulární a retikulo-spinální trakt zajišťovat anticipační posturální nastavení předcházející zahájení chůze (Takakusaki, 2013).

Kontrolní mechanismy chůze vyžadují kromě motorických programů ve frontálním laloku také zapojení dalších kortikálních oblastí, protože např. chůze přes překážky klade vysoké nároky na přesné pokládání nohou. To znamená precizní vizuomotorickou koordinaci a schopnost modifikovat trajektorii každého kroku. Tento úkol by mohl zajišťovat především zadní parietální kortex (Drew et al., 2008; Lajoie et al., 2010). Vizuální informace o velikosti a lokalizaci překážek jsou u kvadrupedů registrovány a ukládány v krátkodobé paměti, protože jakmile zvíře překročí zadními končetinami překážku, ztrácí se z jeho zorného pole. Krátkodobá paměť je vždy spojena s tělesným schématem, které je vnitřním posturálním modelem umožňujícím percepci těla a jeho částí ve spojení s pohybem. Vnitřní posturální model je z tohoto důvodu zcela zásadní pro vizuomotorické zpracování. Tělesné schéma musí být stále aktualizováno, což umožňuje temporo-parietální kortex, který reálně v čase integruje signály vizuální, proprioceptivní a vestibulární. Informace o tělesném schématu jsou poté využity k vyvolání motorických programů v PMA/SMA. Ke zpřesnění kontroly chůze je také

nezbytné zpracování kognitivních informací v temporo-parietálním kortexu, obzvláště pokud se subjekt pohybuje v neznámém prostředí (Takakusaki, 2013). Na obrázku 11 jsou znázorněny kortikální mechanismy posturální kontroly a lokomoce.

OBR. 11. Kortikální mechanismy posturální kontroly a lokomoce (převzato z Takakusaki, 2013).

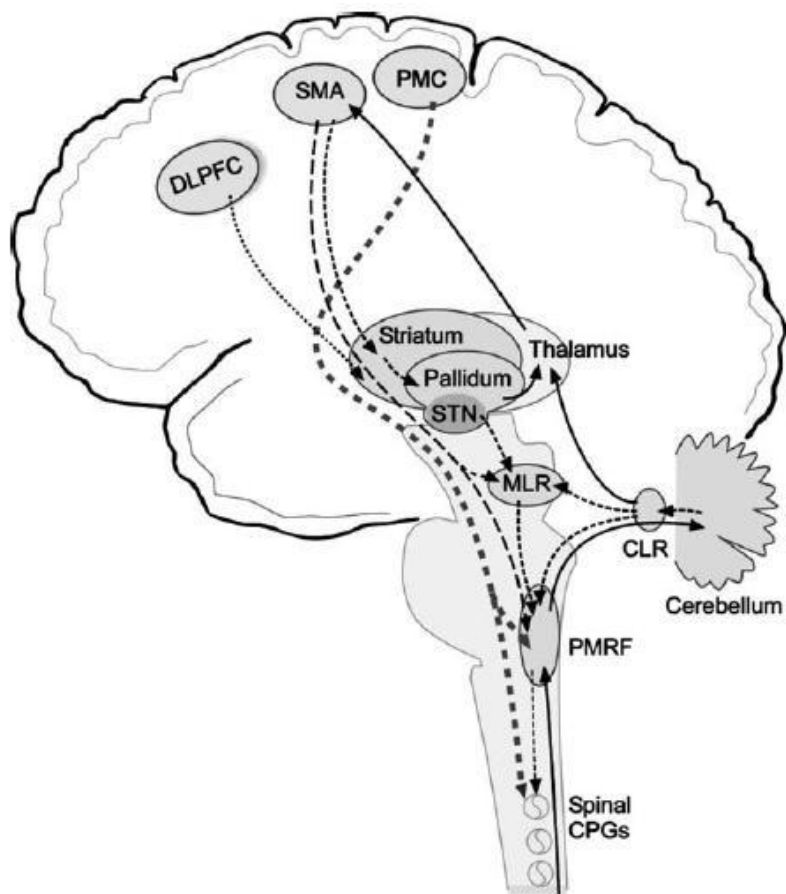


Vysvětlivky: M1: primární motorická korová oblast; S1: primární sensorický kortex; PM: premotorická korová oblast; SMA: suplementární motorická korová oblast.

Zdá se, že supraspinální regulační okruhy zůstaly u lidí podobné jako u kvadrupedů přesto, že u lidí došlo k přechodu na bipedální lokomoci. Tyto poznatky byly ve studiích zkoumány v posledních letech pomocí různých zobrazovacích technik, např. metodou jednofotonové emisní výpočetní tomografie („Single-Photon Emission Computed Tomography“, SPECT), pozitronové emisní tomografie („Positron Emission Tomography“, PET), spektroskopie pomocí blízkého infračerveného záření („Near Infrared Spectroscopy“, NIRS) a funkční magnetické rezonance („functional magnetic resonance“) označované zkratkou fMRI (Nutt et al., 2011). Mezi supraspinální regulační

okruhy chůze u lidí jsou řazeny především frontální kortex, BG, tegmentum mezencefala (konkrétně MLR) a mozeček (OBR. 12). Modulaci chůzového vzorce v závislosti na externích podnětech, to znamená změny směru, modulace rychlosti, iniciace a ukončení chůze, zajišťuje tzv. nepřímá dráha. Tato dráha začíná ve frontálním kortexu, konkrétně v SMA a dorzolaterálním prefrontálním kortexu („dorsolateral prefrontal cortex“, DLPFC), a pokračuje do BG a posléze do lokomočních center mozkového kmene (Jahn et al., 2008; la Fougère et al., 2010; Maillet et al., 2012; Bohnen & Jahn, 2013). Mezencefalické tegmentum tak umožňuje integraci multisenzorických informací (Nutt et al., 2011). Jahn et al. (2008) zkoumali pomocí fMRI zapojení supraspinálních lokomočních center při představě stoje, chůze a běhu u zdravých subjektů a zjistili, že MRL dostává aferentní informace z mozečku (vermis a paravermální oblasti) a CLR. Vermis mozečku integruje přicházející propioceptivní, exteroceptivní, vizuální a vestibulární aferentní informace z různých zdrojů a CLR reguluje rychlost chůze. Studie srovnávající chůzi v představě a reálnou chůzi pomocí zobrazovacích metod, konkrétně pomocí fMRI a ¹⁸F-fluorodeoxyglukóza (FDG)-PET potvrdila, že chůzové vzorce jsou v obou situacích podobné. V obou případech byla zjištěna aktivace ve frontálním kortexu, mozečku, pontomezencefalickém tegmentu a oblasti parahipokampálních, fusiformních a okcipitálních gyrů. Odlišná aktivace byla při reálné chůzi zaznamenána v oblasti motorického a sensorického kortexu a při představě chůze v SMA a BG. Při představě chůze byla rovněž více zřetelná aktivita lokomočních center mozkového kmene (la Fougère et al., 2010). Zmíněné rozdíly mohly být dány testováním rozdílných lokomočních vzorců, ale přesto by to mohlo podporovat domněnku zapojení SMA, BG a MLR do nepřímé dráhy řízení lokomoce. Při stereotypní chůzi se může uplatnit tzv. přímá dráha vedoucí z primární motorické oblasti frontálního kortexu do spinální míchy. Tato dráha „obchází“ lokomoční centra mozkového kmene (Bohnen & Jahn, 2013) a využívá rytmické signály z CLR, které se uplatňuje jako pacemaker (Ebersbach et al., 2013). Spojení frontálního kortexu s mozečkem je zajištěno přes talamus a pontinní jádra a rovněž přes BG prostřednictvím pallido-talamo-kortikální dráhy (Bohnen & Jahn, 2013). Při vizuálně řízené prostorové navigaci je při chůzi aktivován zadní parahipokampální a fusiformní gyrus (Jahn et al., 2009).

OBR. 12. Schéma supraspinální lokomoční kontroly chůze u lidí vycházející ze zobrazovacích studií (převzato z Nutt et al., 2011)



Vysvětlivky: CLR: mozečkové lokomoční centrum; CPGs: centrální generátory vzorců; PMRF: pontomedulární retikulární formace; MLR: mezencefalické lokomoční centrum; STN: subtalamičké jádro; DLPFC: dorzolaterální prefrontální kortex; PMC: primární motorický kortex; SMA: suplementární motorická area.

1.2.2.5. Vliv kognitivních funkcí na kontrolu stability stoje a chůze

Chůze není pouze automaticky řízená motorická aktivita, ale vyžaduje také neporušené kognitivní funkce. Předpokládá se, že chůze by mohla být modulována neurální sítí ve frontálním laloku, která využívá a zpracovává sensorické informace z kortikálních sensorických asociačních oblastí, konkrétně z parietálního a okcipitálního kortexu. Právě spojení mezi frontálním a zadním kortexem může zodpovídat za regulaci jak rychlosti, tak variability chůze, které odrážejí dynamickou stabilitu chůze. Tato neuronální síť je zapojena do flexibilní adaptace motorického chování obzvláště v situacích, kdy se mění okolní prostředí. Zmíněné poznatky jsou dále podpořeny závěry zobrazovacích studií, které prokázaly asociaci mezi atrofií fronto-parietálních kortikálních oblastí a/nebo jejich

sníženou aktivací na jedné straně a zvýšenou variabilitou chůze, instabilitou nebo zamrznáním při chůzi („freezing of gait“, FOG) na druhé straně. Tyto studie rovněž poukazují na snížení metabolismu v hipokampálních oblastech, což může znamenat, že na kontrole chůze se podílí také paměť. Hipokampus je strukturou udržující rytmickou aktivitu při lokomoci, a proto je možné spekulovat o přímé roli paměťových funkcí v udržování této rytmické aktivity nebo o společných neurálních okruzích paměti a rytmicity lokomoce (Amboni et al., 2013).

Experimentální a neuropsychologické studie potvrzují, že pro účinnou kontrolu lokomoce a regulaci rychlosti i variability chůze jsou nezbytné exekutivní funkce (EF) a pozornost. EF označují řadu kognitivních procesů, které jsou podkladem efektivní regulace našeho chování a činnosti a rovněž chování zaměřeného na určitý cíl. Klasicky uváděným neuroanatomickým substrátem EF je oblast prefrontálního kortexu, zejména DLPFC (Brodmannova area 9) a přední cingulátový kortex zahrnující Brodmannovu areu 24 a 32 (Yogev-Seligmann et al., 2008). Výzkumy prováděné v posledním desetiletí ovšem naznačují, že EF nejsou umožněny pouze frontálním kortexem a mohou být poškozeny i v důsledku propojení frontálních laloků s jinými částmi mozku, např. parietálním lalokem, asociačními a subkortikálními oblastmi, včetně limbického systému (Stuss & Levine, 2002; Collette et al., 2006). Pojem frontální syndrom není přesným synonymem pro poruchu EF (Stuss & Alexander, 2000). Mezi základní komponenty EF patří: a) volní procesy, které vedou k zahájení činnosti, b) plánování a generování plánu činnosti, c) výběr a spouštění patřičných (motorických) programů dané činnosti, d) jejich realizace ve správném prostoru a čase, e) monitorování výsledků těchto programů a posuzování jejich efektivity, f) změna plánu a strategie a přechod mezi programy a g) inhibice a ukončení činnosti pro umožnění efektivní adaptace chování (Cummings & Miller, 2007). Porucha jedné nebo více komponent EF zhoršuje výkonnost chůze a snižuje její bezpečnost. V tabulce 1 jsou uvedeny jednotlivé komponenty EF a jejich možný vliv na chůzi (Yogev-Seligmann et al., 2008).

Pomocí kognitivních procesů získáváme informace o okolním světě nebo o změnách uvnitř našeho organismu. Zaměření poznávacího procesu na určitý podnět zevního nebo vnitřního prostředí v daném okamžiku označujeme jako pozornost. Mechanismy, které řídí pozornost organismu, jsou dosud málo známé. Zatím relativně největší množství poznatků bylo získáno výzkumem neuronálních mechanismů, které řídí

vizuální pozornost (Králíček, 2011). Pozornost může být rozdělena na zaměřenou a rozdělenou. Pokud je pozornost selektivně zaměřena na konkrétní podnět, zatímco vnímání ostatních podnětů je potlačeno, označuje se jako koncentrace. Zaměřená pozornost znamená schopnost zaměřit se na určitý úkol v průběhu času, rozdělená pozornost umožňuje vykonávat více než jeden úkol ve stejném čase. Právě rozdělená pozornost hraje důležitou roli při chůzi a dalších souběžných aktivitách (Yogev-Seligman et al., 2008).

TABULKA 1. Teoretický pohled na jednotlivé komponenty exekutivních funkcí a jejich možný vliv na chůzi (modifikováno z Yogev-Seligmann et al., 2008)

Jednotlivé komponenty EF	Poškození EF a následný vliv na chůzi
Volní procesy	Ztráta mobility v důsledku snížené motivace. Pokles vnitřního úsilí („pohonu“) k pohybu, který může být zaměněn za bradykinezi.
Sebeuvědomění	Neopatrná chůze s nepřesným odhadem fyzických omezení a nástrah prostředí, která může vést k pádům.
Plánování	Neefektivní nebo chybné vytvoření strategie, případně až riskantní plánování činnosti. Narušení rozhodovacích schopností při chůzi ve složitých okolních situacích. Při pokusu dosáhnout cíl lokomoce dochází ke ztrátě směru nebo doslova plýtvání časem nebo ke ztrátě snahy dosáhnout tento cíl.
Inhibice a ukončení	Porucha soustředění se na chůzi v situaci, kdy je subjekt vystaven četným rozptylujícím vlivům okolního prostředí v průběhu běžného denního života.
Monitorování	Porucha se může projevit v komplexních okolních podmínkách. Pacienti s demencí mohou kvůli redukované inhibici chodit příliš rychle, čímž se zvyšuje riziko pádů.

Příjem sensorických informací z okolního světa může dále iniciovat určitý motivační proces, který nutí člověka k provedení jistého vzorce chování. Soudí se, že programy motivačního a emočního chování jsou uloženy v paměťových médiích v limbickém systému a paralimbické asociační korové oblasti, které zabezpečují učením získanou kontrolu nad těmito vrozenými programy. Paralimbická asociační oblast zahrnuje následující korová pole: 1) orbitofrontální korová oblast, 2) gyrus cinguli, 3) gyrus parahippocampalis a 4) přední pól temporálního laloku (Králíček, 2011).

1.3. Klinické a přístrojové vyšetření poruch stoje a chůze

Vyšetření stability stoje a chůze zahrnuje pět základních kategorií testů (Smithson et al., 1998): a) testy hodnotící stabilitu stoje při různém postavení nohou, b) testy hodnotící proaktivní stabilitu např. při zvednutí paží, stojí na špičkách, předklonu apod., c) testy reaktivní stability při náhlém neočekávaném zevním podnětu, d) funkční testy stability při denních činnostech jako vstávání ze židle, otáčení nebo chůze a e) testy hodnotící schopnost integrace aferentních vestibulárních, vizuálních a somatosenzorických podnětů k zajištění stability (tzv. senzoričná organizace). Základní informace o klidové stabilitě s různou polohou nohou získáváme z neurologického vyšetření. Posuzujeme stoj s chodidly na šířku ramen, stoj spatný s chodidly u sebe a Rombergův stoj při zavření očí. Zhoršení stability při zavření očí ukazuje na poruchy propiocepce nebo vestibulárního aparátu. Periferní postižení vestibulárních funkcí můžeme ještě více ozřejmit ve stoji s otočením hlavy na obě strany, kdy pacient padá ve směru poškozeného vestibulárního aparátu. Pokud vyšetřovaný subjekt vykazuje instabilitu i při otevřených očích nebo ve stoji spatném, lze usuzovat na mozečkovou poruchu. Při podezření na subklinickou poruchu mozečkových funkcí lze tuto poruchu zvýraznit v tandemovém stoji. Další interferencí senzoričných informací může být stoj na měkké nebo nestabilní podložce. Nejjednodušším způsobem vyšetření anticipační posturální kontroly je stoj na jedné noze nebo „Functional Reach Test“ (FRT), který hodnotí maximální natažení předpažených paží do 90 ° v centimetrech při stoji s fixovanými chodidly na podložce (Duncan et al., 1990). K vyšetření reaktivní posturální kontroly se nejčastěji využívá tzv. „Pull test“ nebo „Push and Release Test“ (PRT). Pull test je zkouška zvrácení trupu ve stoje, kdy vyšetřující provede silné a náhlé trhnutí za ramena subjektu směrem dozadu, a to po předchozí instrukci. Při PRT je výchozí postavení vyšetřovaného stejné, ale opírá se tělem do dlaní vyšetřujícího, který je má položené na lopatkách subjektu. Jakmile vyšetřovaný subjekt přenesl plnou váhu těla za vertikálu směrem dozadu do dlaní, uvolní vyšetřující ruce a sleduje balanční reakci pacienta (Jacobs et al., 2006b). V klinické praxi je jedním z nejčastěji používaných komplexních testů stability „Berg Balance Scale“ (BBS) čítající 14 položek hodnocených od stupně 0, který značí výraznou instabilitu do stupně 4, který znamená velmi dobrou stabilitu (Berg et al., 1992). U PS patří k nejpoužívanějším funkčním testům „Balance Evaluation System Test“ (BESTest) podle Horak et al. (2009). BESTest obsahuje 36 položek a je velmi komplexní, protože hodnotí všechny modalitativní posturální kontroly, to znamená biomechanické omezení, limity

stability, anticipační i reaktivní posturální stabilitu, senzoričnou orientaci a integraci a rovněž stabilitu při chůzi (Horak et al., 2009). V poslední době byly validovány zkrácené varianty BESTestu, a to „Mini BESTest“ a „Brief BESTest“, které jsou lépe využitelné v běžné klinické praxi, a přesto jsou u pacientů s PN stále schopné predikce pádů (Leddy et al., 2011a; Duncan et al., 2013). Funkční mobilitu ověřujeme pomocí „Timed Up and Go“ (TUG) testu, který je u PN velmi rozšířený a validní. Při tomto vyšetření měřeném na čas stopkami a zaznamenaném na video pacient vstane ze židle, ujde tři metry, otočí se kolem značky, jde zpět a posadí se na židli. Mobilita pacienta je hodnocena na pětistupňové škále od normálního až po těžce abnormální výkon (Morris et al., 2001). Schopnost bezpečné mobility a přesunů lze vyšetřovat pomocí Tinettihové škály mobility (Kegelmeyer et al., 2007), v originále nazývané „Tinetti Performance-Oriented Mobility Assessment“ (POMA) nebo „Tinetti Mobility Test“ (TMT). Posuzuje stabilitu stoje a chůze včetně běžných funkčních činností jako otáčení, posazení nebo iniciace chůze. Integraci senzoričných informací lze vyšetřovat pomocí „Sensory Organization Balance Testu“ (SOT) v šesti situacích, a to při otevřených a zavřených očích na pevné podložce, otevřených očích se somatosenzoričnou interferencí, otevřených očích s vizuální interferencí, zavřených očích se somatosenzoričnou interferencí a otevřených očích s vizuální i somatosenzoričnou interferencí (Cohen et al., 1996). Testování senzoričné integrace je součástí BESTestu nebo ji lze hodnotit při dynamické posturografii. Přístrojové vyšetření stoje je možno realizovat pomocí statické nebo dynamické počítačové posturografie („computerized dynamic posturography“, CDP). Klidový statický nebo kvazistatický stoj lze hodnotit pomocí COP parametrů trajektorie (rychlost a dráha COP) a parametrů plochy (95% konfidenční elipsa). Základem CDP (např. na různých typech přístroje Balance Master; Neurocom, Clackamas, Oregon, USA) je SOT, motorický kontrolní test („Motor Control Test“, MCT) hodnotící posturální reakci na přední a zadní translace podložky a adaptační test („Adaptation Test“, ADT) posuzující posturální adaptaci na zvednutí prstů nahoru a dolů.

Při klinickém vyšetření chůze hodnotíme rychlost chůze (m/s), kadenci (počet kroků za určitý čas), šířku a výšku kroku, symetrii a rytmus chůze. Všíáme si biomechanických vztahů jednotlivých segmentů a jejich diferenciaci v otočkách, rotaci pánve a kontra-rotaci trupu, pohybu chodidel v jednotlivých fázích chůzového cyklu a časování jednotlivých svalů DKK. Zaznamenáváme odchylky chůze a počet úkoků od přímé dráhy, případně výskyt epizodičných fenoménů. Při klinickém vyšetření je velmi

vhodná videodokumentace pro možnost srovnání v čase a další nezávislé objektivní hodnocení. Specifickým vyšetřením je tandemová chůze, chůze po patách a špičkách a chůze pozadu. Rychlost chůze měříme desetimetrovým testem (Combs et al., 2014), označovaným „Ten Meter Walk Test“ (10 MWT) a vytrvalost chůze šestimetrovým testem (Falvo & Earhart, 2009), který má název „Six Minute Walk Test“ (6 MWT). Komplexním testem hodnocení stability při chůzi je „Functional Gait Assessment“ (FGA) původně vytvořený pro pacienty s vestibulárním postižením, který obsahuje 10 položek skórovanych 0 až 3. Tento test zahrnuje chůzi dopředu, dozadu, se zavřenými očima, přes překážky, se změnou rychlosti, s otočením hlavy a se zúženou bází (Wrisley et al., 2004). Jako předchůdce FGA je uváděn „Dynamic Gait Index“ (DGI) podle Shumway-Cook et al. (1997), který byl validován u pacientů s roztroušenou sklerózou a po mozkové příhodě, přesto vykazoval potenciální stropový efekt (Leddy et al., 2011b). K přístrojovému vyšetření chůze se využívají goniometry, akcelerometry, tlakové senzory do bot, chůzové měřicí pásy nebo koberce (např. systém Footscan a GaitRite) a 3D kinematická analýza chůze hodnotící záznam pohybu pomocí určení souřadnic vybraných bodů na těle (např. systém Vicon nebo Qualisys). Ve špičkových laboratořích je standardně synchronizována 3D kinematická analýza s polyelektromyografickým a posturografickým záznamem.

Důležitou součástí vyšetření stability je subjektivní hodnocení pomocí dotazníků. Nejčastěji se v problematice extrapyramidových onemocnění používá „Activities-specific Balance Confidence (ABC) scale“ (Powell & Myers, 1995) a „Falls Efficacy Scale“ (FES) podle Thomas et al. (2010) nebo její zkrácená verze „Falls Efficacy Scale-International“ (FES-I) vytvořená Kempenem et al. (2008). ABC škála je dotazník obsahující 16 položek, kdy subjekt hodnotí pocit stability v rutinních situacích denního života na škále 0 % (ztráta rovnováhy nebo výrazná nestabilita) až 100 % (dobrý pocit stability). FES je subjektivním hodnocením strachu z pádů při běžných denních činnostech. Specifickým subjektivním hodnocením je posouzení frekvence a tíže FOG, frekvence festinací a jejich vztah k pádům v běžném životě pomocí dotazníku „Freezing of Gait Questionnaire“ (FOGQ) vytvořeného Giladim et al. (2000). Pacienti zde hodnotí své potíže na pětistupňové škále, kdy stupeň 0 znamená absenci symptomů a stupeň 5 největší tíži postižení v dané položce.

1.4. Poruchy stability stoje a chůze u Parkinsonovy nemoci

1.4.1. Parkinsonova nemoc

Parkinsonova nemoc je chronicko-progresivní onemocnění nervové soustavy na podkladě neuronální degenerace v pars compacta substantia nigra (SNc), která vede k nedostatku dopaminu ve striatu a je zodpovědná za hlavní motorické příznaky PN (Růžička, 2010). Nové poznatky o patogenezi PN ukazují, že neurodegenerativní postižení CNS je rozsáhlejší a postihuje další nervové systémy i orgány. Tyto léze jsou asociovány s přítomností nitrobuněčných inkluzí (Lewyho tělíska a dystrofické Lewyho neurity) obsahujících depozita alfa-synukleinu, který je hlavním biologickým markerem PN a dalších synukleinopatií (Jellinger et al., 2012). Progresivní neurodegenerativní proces zasahuje podle Braaka et al. (2002) predilekční oblasti mozku postupně v šesti stádiích, a to ascendentně od prodloužené míchy až po neokortex. Tento koncept progresu u PN ovšem může být diskutabilní, protože u některých jednotlivců s absencí neurologických příznaků byla postmortem nalezena synukleinopatie odpovídající Braakovu stadiu 4 až 6, a navíc v určitých případech není potvrzena souvislost mezi stadiem podle Braaka a tíží klinických příznaků PN (Burke et al., 2008). Jellinger et al. (2012) charakterizuje PN doslova jako multisystémovou proteinopatii, u níž se předpokládá synergická role alfa-synukleinu, tau proteinu, beta-amyloidu a pravděpodobně i prionů. Na vzniku dalších motorických a non-motorických příznaků se kromě dopaminu podílí pokles hladiny dalších neurotransmiterů, a to serotoninu v RN, noradrenalinu v LC a acetylcholinu v mozkové kůře (Devos et al., 2010; Pifl et al., 2012; Halliday, 2012; Rochester et al., 2012). Prevalence PN stoupá s věkem, přičemž podle recentní metaanalýzy (Pringsheim et al., 2014) se ve věkové skupině nad 65 let udává 425 případů na 100 000 obyvatel a ve skupině nad 70 let dokonce 1087 případů na 100 000 obyvatel.

PN se projevuje charakteristickou poruchou hybnosti neboli hypokineticko-rigidním syndromem, který je tvořen tetádou příznaků (hypokineze, rigidita, klidový třes a posturální poruchy). Na počátku pacienty nejvíce obtěžuje bradykineze, která se iniciálně často manifestuje jako zpomalení v běžných denních aktivitách, zpomalení pohybů a snížení reakčního času. To se může projevit v jemné motorice a v omezení spontánních pohybů i výrazových gest (Jankovic, 2008). Pozorujeme také snížený rozsah pohybů (hypokineze) a potíže při iniciaci pohybu (akineze). Postupně se objevuje mikrografie, hypomimie, ztráta synkinéz HKK při chůzi, tichá monotónní, nemelodická

řeč, případně hypokinetická dysartrie (Růžička, 2010). Dalším příznakem je rigidita projevující se zvýšením klidového napětí a ztuhlostí svalů, které kladou odpor v celém rozsahu pasivního pohybu, zpravidla doprovázená fenoménem „ozubeného kola“ (Jankovic, 2008; Růžička, 2010). S rigiditou mohou souviset bolesti, především syndrom bolestivého ramene, který je jednou z nejčastějších iniciálních manifestací PN (Jankovic, 2008). Tyto potíže bývají často mylně diagnostikovány jako artritida, burzitida nebo syndrom rotátorové manžety (Stamey & Jankovic, 2007). Nejběžnějším příznakem PN je klidový tremor, který je asymetrický a převážně lokalizovaný akrálně na končetinách s frekvencí 4-6 Hz. Tremor může postihnout rovněž dolní čelist, rty, bradu a DKK, ale na rozdíl od esenciálního třesu se objevuje výjimečně na hlavě, krku nebo hlasivkách (Jankovic, 2008). Třes ustupuje při volném pohybu a ve spánku a zvýrazňuje se při stresu, mentálním úsilí, únavě a pohybem druhostranné končetiny (Růžička, 2010). Poruchy stability stoje a chůze jsou podrobně popsány v následujících kapitolách.

Od počátku PN jsou v určité míře přítomny i non-motorické poruchy, zejména příznaky z postižení vegetativního nervového systému a psychické změny odpovídající postižení jader mozkového kmene a ascedentních neuronálních systémů (Růžička, 2010). Non-motorické příznaky zahrnují především autonomní dysfunkce (obstipace, ortostatická hypotenze, poruchy pocení, erektilní dysfunkce, poruchy mikce aj.), kognitivní dysfunkce (exekutivní dysfunkce, mírná kognitivní porucha až demence), psychické změny (deprese, anxiety, apatie) a senzorické dysfunkce (hyposmie až anosmie, porucha vizuální kontrastní senzitivity aj.). S progresí PN se objevují pozdní komplikace léčby levodopou (L-dopou). Hybné komplikace zahrnují především motorické fluktuace, to znamená kolísání tíže motorických příznaků, kdy se mohou objevovat ranní akineze nebo akineze na konci dávky, případně akineze, které se náhle objeví a skončí. Další hybnou komplikací jsou dyskineze, které se dělí na dyskineze na vrcholu účinku levodopy, bifázické dyskineze, ranní dystonie a dystonie na konci dávky.

Diagnóza PN je založena na cílené anamnéze a klinickém vyšetření. Diagnóza PN je klinicky pravděpodobná, pokud jsou přítomny nejméně dva ze tří hlavních příznaků (hypokineze a rigidita nebo klidový třes), průběh onemocnění je chronicko-progresivní a nevyskytují se zpochybňující příznaky ukazující na jinou příčinu PS. Hlavním diagnostickým testem PN je ověření odpovídavosti na dopaminergní podnět (Růžička, 2010). Definitivní diagnózu PN je možné stanovit pouze post mortem, protože při

porovnání pravděpodobné klinické diagnózy stanovené neurologem na základě kritérií „United Kingdom Parkinson's disease Brain Bank Criteria“ (UKPDSBB) a diagnózy stanovené patologem byla zjištěna přesnost 91-92 % (Hughes et al., 2001).

Hlavním medikamentózním léčebným postupem u PN je substituce dopaminu preparáty L-dopa, případně agonisty dopaminu. Antagonisté glutamátových receptorů typu NMDA (N-methyl-D-aspartát), inhibitory MAO-B (monoaminoxidázy B), inhibitory COMT (katechyl-O-methyltransferázy) a anticholinergika působí kompenzačně a adjuvantně. V časných stádiích PN je při správně stanovené diagnóze vysoká úspěšnost léčby, kdežto v pozdních stádiích je nutno řešit hybné a psychické komplikace PN a její léčby. Nedílnou součástí komplexní terapie PN je také neurochirurgická léčba a rehabilitace.

1.4.2. Poruchy stability stoje u Parkinsonovy nemoci

V časně fázi PN je držení těla i končetin zcela fyziologické, pouze těžiště těla se lehce posouvá směrem dozadu. Později v průběhu nemoci ovlivňuje **klidový stoj** zvýšená pasivní tuhost kotníků (Lauk et al., 1999) a vyšší základní tonus svalů především v oblasti DKK a trupu (Burleigh et al., 1995). Kromě vyššího základního tonu přispívá k axiální ztuhlosti („axial stiffness“) ko-kontrakce agonistů a antagonistů trupu a DKK, věk, změny elasticity kloubů, svalů a ligament spojené s hypoaktivitou nebo také strach z pádů, který přispívá k určité „aktivní“ ztuhlosti (Grimbergen et al., 2004). Těžiště se postupně posouvá dopředu, dochází ke zvýšené flexi krční páteře i hlavy a kyfotizaci hrudní páteře. Toto klasické flekční držení („stooped posture“) je nejčastější posturální deformitou pozorovanou u pacientů s PN, ale etiologie tohoto patologického posturálního nastavení není doposud uspokojivě objasněna (Schoneburg et al., 2013). Některé studie naznačují, že abnormální flekční držení by mohlo být i následkem nesprávného vnímání vertikály, tj. poškozené axiální kinestézie (Carpenter & Bloem, 2011). Na základě toho zaujímají pacienti s PN polohu, kdy se COM dostává mimo BOS a pacienti jsou tak ohroženi pády. Tyto poznatky jsou v souladu s klinickým sledováním, kdy jsou pacienti s PN často překvapeni při pozorování svojí postury v zrcadle, protože neodpovídá jejich představě ideální vertikály (Carpenter & Bloem, 2011). Pokud je přítomna výraznější asymetrie, rozvine se i skolióza páteře. Držení končetin se mění v pozdější fázi onemocnění, kdy dominuje flexe v loketních a kolenních kloubech a flexe zápěstí i

metakarpofalangeálních kloubů. Interfalangeální klouby jsou často v hyperextenzi, až na poslední distální skloubení, které je opět ve flexi (striatální ruka). Podobné deviace jsou přítomny na prstech DKK, kde však palec bývá často hyperextendován (Růžička, 2000). V pozdních stádiích PN je relativně častá také lateroflexe trupu s úklonem hlavy na stejnou stranu, která může být vyjádřena jako plynulá křivka od sakra až po krční páteř nebo může být izolována na oblast bederní páteře. V extrémních případech vidíme posturální deformity typu výrazné anteflexe hlavy a krční páteře (antecollis) vyskytující se kromě PN také u multisystémové atrofie („multiple system atrophy“, MSA) nebo perzistující lateroflexi trupu (Pisa syndrom), která se většinou objeví jako následek léčby neuroleptiky, antiemetiky a inhibitory cholinesterázy, ale může se rozvinout rovněž spontánně jako vzácná forma axiální dystonie (Benatru et al., 2008; Doherty et al., 2011). U pacientů s progresivní supranukleární obrnou („progressive supranuclear palsy“, PSP) se v porovnání s PN častěji vyskytuje retroflexe krční páteře a hlavy (retrocollis). Posledním typem deformity u PN je výrazná anteflexe hrudně-bederní páteře (kamptokormie), která může být v některých případech asociována s lateroflexí. Prevalence kamptokormie se udává 3-18 %, což odráží její nejasná diagnostická kritéria a sledování rozdílných populací v publikovaných studiích (Doherty et al., 2011). Kamptokormie se zhoršuje únavou během dne a při chůzi nebo při prodlouženém stoji, naopak ke zlepšení postury dochází vsedě, vleže na zádech nebo při volní extenzi páteře pomocí „ručkování“ po zdi (Azher & Jankovic, 2005). Kromě PN se kamptokormie může vyskytovat i u jiných PS, při užívání léků (např. neuroleptik), u dystonií, při vaskulárních lentikulárních lézích a u svalových i revmatologických onemocnění. Pro pacienty s PN a kamptokormií je charakteristický starší věk subjektů, predominance mužského pohlaví, delší délka trvání nemoci, dominantní axiální postižení, motorické fluktuace a autonomní dysfunkce (Lepoutre et al., 2006).

Většina publikovaných studií potvrzuje, že u pacientů s PN jsou ve srovnání s KS přítomny **abnormity posturální výchylky**, ovšem některé studie tyto rozdíly mezi skupinami nenašly (Marchese et al., 2003; Frenklach et al., 2009). Abnormity posturální výchylky při klidovém stoji jsou u PN přítomny již v časném stadiu a dokonce ještě před zahájením terapie L-dopou (Beuter et al., 2008; Chastan et al., 2008; Mancini et al., 2011). Beuter et al. (2008) vyšetřovali pacienty s PN v optimálním stavu hybnosti na vrcholu dávky dopaminergní léčby (ON medikační stav) a také po vysazení všech dopaminergních léků, což je obvykle 48 hodin pro agonisty dopaminu a 12 hodin pro

levodopu a COMT inhibitory (OFF medikační stav). Autoři zjistili, že pacienti s PN, kteří mají skóre podle Hoehnové a Yahra (H&Y) v rozmezí 1-2, vykazují ve srovnání s KS horší stabilitu ve stoji s otevřenýma očima a většina parametrů COP se zlepší po podání L-dopy. Chastan et al. (2008) vyšetřovali pacienti s PN v podobném stadiu nemoci (H&Y skóre 1-1,5) v ON stavu a popsali zhoršení stability především v ML směru ve stoji s otevřenýma i zavřenýma očima ve srovnání s KS. Nicméně v této studii byli zařazeni také pacienti, kteří již měli nasazenu dopaminergní léčbu, která může posturální stabilitu negativně ovlivňovat. V tomto směru je cenná studie Mancini et al. (2011), která pomocí akcelerometrie hodnotila klidovou stabilitu u dosud neléčených pacientů s PN, kteří měli negativní Pull test. Autoři zmíněné studie popisují signifikantně větší plochu COP u pacientů s PN ve srovnání s KS. Další studie prokázaly při objektivním přístrojovém hodnocení stability u pacientů s PN prokazatelně vyšší COP parametry plochy i trajektorie ve srovnání s KS (Viitasalo et al., 2002; Rocchi et al., 2002; Stylianou et al., 2011). Signifikantně vyšší posturální výchylku v ML směru u pacientů s PN prokazují Viitasalo et al. (2002) a Stylianou et al. (2011). Naproti tomu Rocchi et al. (2002) udávají signifikantní rozdíl ve srovnání s KS v AP směru. V prvních dvou studiích ovšem byla u pacientů průměrná délka PN 7 let a ve druhé uváděné studii 16 let. Rocchi et al. (2002) vyšetřovali pacienti s PN v OFF medikačním stavu, to znamená, že mohli posoudit kontrolní mechanismy posturální stability bez vlivu medikace. Spekuluje o tom, že zvýšení posturální výchylky u PN by mohlo být zapříčiněno zvýšenou aktivitou řídicích mechanismů, rigiditou, zvýšením základního svalového tonu svalů hlezna a zvýšenou ko-kontrakcí svalů DKK ve vzpřímeném stoji. Zvětšení plochy posturální výchylky by mohlo být způsobeno narušenou somatosenzorickou integrací aferentních informací, především z proprioceptorů DKK. Přesto, že je klidový stoj považován za automatický proces nezávislý na kortikální kontrole, bylo u pacientů s PN při klidovém stoji a DT prokázáno signifikantní zvýšení posturální výchylky ve srovnání s KS (Morris et al., 2000). Závěr této studie naznačuje, že na zajištění rovnováhy při klidovém stoji se podílejí také vyšší kortikální struktury (Schoneburg et al., 2013). Další studie se zabývaly vlivem farmakoterapie a stereotaktické neurochirurgie na posturální výchylku. V časně fázi PN bylo prokázáno, že levodopa posturální výchylku v klidovém stoji významně snižuje, což by mohlo znamenat, že v této fázi jsou posturální mechanismy závislé na modulaci dopaminem (Beuter et al., 2008). Ve střední až pokročilé fázi PN L-dopa posturální výchylku zvyšuje (Rocchi et al., 2002) a zhoršení je udáváno především v ML

směru (Mitchell et al., 1995; Nantel et al., 2012a; Rocchi et al., 2002). Zvýšení instability v tomto směru může reflektovat snížení tonu svalů trupu a kyčlí, které přeruší ko-aktivaci trupových výchylek s výchylkami DKK. Z těchto poznatků lze rovněž usuzovat, že zvýšená ML výchylka u pacientů s PN může být snahou o zvýšení stability v klidovém stoji vzhledem k porušené schopnosti kompenzovat tuto případnou instabilitu v AP směru (Mitchell et al., 1995). Zvýšení výchylky (např. zvětšení 95% konfidenční elipsy) v ON stavu je pravděpodobně způsobeno snížením svalového tonu a následným snížením efektivity tzv. stiffness strategie, ovšem bez současného zlepšení posturální kontroly (Rocchi et al., 2002). Pallidotomie a hluboká mozková stimulace („Deep brain stimulation“; DBS) cílového jádra GPi posturální výchylku snižuje (Bronte-Stewart et al., 2002; St George et al., 2010 a 2012). Výsledky studií zkoumajících vliv DBS-STN na posturální stabilitu u PN jsou spíše nekonzistentní. Colnat-Coulbois et al. (2005) uvádějí zlepšení posturální výchylky po stimulaci STN a zvažují, že tento pozitivní vliv je způsoben ovlivněním non-dopaminergních drah touto stimulací. Nantel et al. (2012a) prokázali, že u pacientů s PN a normální klidovou výchylkou zlepšuje STN-DBS posturální instabilitu původně zhoršenou L-dopou. Zhoršení posturální výchylky u PN po DBS-STN ovšem demonstrovali St George et al. (2010 a 2012).

Při klidovém stoji je bezpečné vychýlení COM vymezeno tzv. **limity stability**, které jsou u pacientů s PN vnímány omezeně, především při vychýlení v sagitální rovině. Ve studiích byla u pacientů s PN ve srovnání s KS prokázána redukce LOS (Schieppati et al., 1994; Mancini et al., 2008; Doná et al., 2015) a bylo zaznamenáno omezení pohybu hlavně směrem dopředu (Schieppati et al., 1994; Mancini et al., 2008). Při vychýlení dopředu byla u pacientů s PN rovněž prokázána nižší rychlost pohybu při srovnání s KS, což jsme pozorovali také ve vlastním nepublikovaném klinickém hodnocení LOS na přístroji Balance Master. Pacienti s PN zůstávají nahrbeni a nedokáží dopřednému pohybu přizpůsobit posturální nastavení. Mancini et al. (2008) uvádějí, že levodopa zvyšuje hranice LOS při naklonění dopředu (nikoliv dozadu), ale nedokáže ovlivnit posturální strategie používané k jejich dosažení, stejně jako rychlost naklonění. Zpomalení při naklonění dozadu může být způsobeno oslabením extenzorů hlezna nebo obtížností tohoto úkolu (Mancini et al., 2008). Redukci LOS při naklonění dopředu může ovlivňovat několik faktorů, nejčastěji se uvádí typická flekční postura, zvýšená rigidita a narušení přípravné posturální fáze před dopředným pohybem (Shumway-Cook & Woollacott, 2012). Zvýšení LOS je velmi důležitým úkolem rehabilitace, protože by

mohlo zvyšovat bezpečnost při běžných denních činnostech. Zlepšení senzorické organizace částečně v důsledku zvýšení LOS bylo u PN prokázáno např. u Tai Chi cvičení (Li et al., 2012).

U pacientů s PN je rovněž problematická **senzorická integrace a následné posturální nastavení**. Při zajištění stability byla prokázána porucha dostatečně flexibilní a rychlé adaptace svalů DKK na měnící se podmínky okolí. To znamená, že při změně okolního prostředí nedokáží pacienti s PN dostatečně rychle zvažovat správnost aktuálních aferentních informací a přizpůsobit tomu posturální nastavení (Chong et al., 1999). V klinické praxi by to mohlo znamenat, že při náhlé změně okolních podmínek mohou být nestabilní a padat přesto, že mají k dispozici asistenci nebo kompenzační pomůcku. I použití kompenzačních pomůcek často vyžaduje rychlou změnu navigace nebo změnu úchopu hole či doprovázející osoby při náhlé změně okolí (Chong et al., 1999). Tyto poznatky jsou využívány při rehabilitaci k nácviku bezpečných přesunů v běžných denních činnostech, které u PN vyžadují více času a pozornosti. U pacientů s Alzheimerovou nemocí nebo onemocněním mozečku nebyly tyto obtíže zaznamenány, což naznačuje, že BG hrají významnou regulační roli při změnách posturálního nastavení (Chong et al., 1999; Chong et al., 2014).

Anticipační posturální kontrolu před chůzí pravděpodobně zajišťují neurální okruhy v RF prodloužené míchy, které přijímají projekce z BG. Tyto okruhy propojují posturální nastavení a iniciaci volního kroku. Předpokládá se, že anticipační kontrola vyžaduje také účast SMA. U pacientů s PN jsou postiženy neurální okruhy anticipační posturální kontroly a rovněž je suprimována SMA (Rocchi et al., 2012). Studie zkoumající APAs u PN vykazují poměrně velkou variabilitu. Bazalgette et al. (1987) popsali absenci APAs až u 95 % pacientů s PN, zatímco Diener et al. (1989) neprokázali žádné změny v reakčním čase ani aktivačních vzorcích APAs. Frank et al. (2000) uvádějí, že u PN je ve srovnání s KS snížena amplituda APAs v ON i OFF stavu a dochází k opožděné aktivaci jednotlivých posturálních svalů zapojených do anticipační reakce a následného volního pohybu. Snížení amplitudy a delší trvání APAs u PN ve srovnání s KS prokázali také Rocchi et al. (2012). Burleigh-Jacobs et al. (1997) zjistili, že toto snížení a prodloužení APAs je u pacientů s PN rovněž přítomno před iniciací chůze v OFF stavu, přičemž v ON stavu se anticipační nastavení zlepšilo. Rovněž Horak & Mancini (2013) ve svém review potvrzují, že u PN (konkrétně u reprezentativního vzorku

dosud neléčených pacientů v časném stadiu) dochází ke snížení amplitudy APAs při ML akceleraci trupu před zahájením chůze ve srovnání s KS. Dále uvádějí, že bradykinetické APAs u PN jsou asociovány se zpomalenou chůzí, což znamená zkrácení kroku, zpomalení rychlosti a opožděné zahájení chůzového mechanismu. Levodopa zvyšuje amplitudu APAs (Burleigh-Jacobs et al., 1997; Frank et al., 2000), ale DBS ji snižuje dokonce i při současné terapii L-dopou, přičemž nebyl zaznamenán rozdílný vliv na APAs při stimulaci STN nebo GPi (Rocchi et al., 2012).

U PN je prokázáno **snížení amplitudy automatické posturální odpovědi na zevní perturbace** (Horak et al., 1996), ale zdá se, že začátek latence této odpovědi (Horak et al., 1992; Horak et al., 1996) a vzorce svalových synergií jsou srovnatelné s KS (Horak et al., 1996). Tyto bradykinetické posturální odpovědi jsou přítomny při všech pohybových strategiích včetně krokové (King et al., 2010) a jsou u PN příčinou zpomaleného nebo nedostatečného návratu COM do LOS se zvýšeným rizikem pádů (Schoneburg et al., 2013). Reaktivní posturální odpověď u PN je charakterizována nesprávným načasováním zapojení jednotlivých svalů a ko-aktivací antagonistů s následným zvýšením tuhosti jednotlivých segmentů těla („stiffness“), což výrazně zhoršuje stabilitu (Horak et al., 1992; Horak et al., 1996; Dimitrova et al., 2004; Carpenter et al., 2004). U krokové strategie rovněž dochází ke zpoždění posturální odpovědi a zkrácení kompenzačních úkoků. Klinicky můžeme tuto odpověď pozorovat při Pull testu nebo PRT testu (Jacobs et al., 2006b). Kompenzační úkok není přiměřeně dlouhý a nemusí tak být dostatečný k zastavení pohybujícího se COM, což může být kompenzováno dalšími úkroky a propulzí při pohybu COM dopředu nebo retropulzí při pohybu COM dozadu (Schoneburg et al., 2013). Abnormální a nedostatečně flexibilní posturální reflexy jsou asociovány s opožděnou korektivní posturální strategií a zvýšenou výchylkou COM (Bloem et al., 1995). Jacobs & Horak (2007) uvádějí, že cerebello-kortikální okruh je zodpovědný za adaptaci posturálních odpovědí na základě předchozí zkušenosti a okruh BG a kortex zajišťuje předvolbu a optimalizaci posturálních odpovědí na základě aktuální situace. BG jsou tak doslova prostředníkem mezi kortexem a mozkovým kmenem při automatizaci výběru i provedení specifické posturální odpovědi, která odpovídá aktuálně vzniklé situaci (Grillner et al., 2005). Dysfunkce BG u PN neumožní změnu posturální odpovědi při 1) náhlé změně opěrné báze, 2) snaze reagovat na zevní perturbaci jinou strategií nebo 3) změně směru zevní perturbace. U pacientů s PN dochází na rozdíl od KS ke změně a volbě optimálních posturálních synergií až po

několika opakovaných pokusech, a to na základě nově nabyté zkušenosti (Jacobs & Horak, 2007). Pomalé generování a snížení adekvátní síly posturálních svalů v reakci na zevní stimul bylo pozorováno především v OFF medikačním stavu. Dopaminergní medikace zlepšuje základní svalový tonus, ale může ještě více oslabit automatické posturální odpovědi při externí perturbaci. Role BG v posturální kontrole tak nejspíše spočívá v regulaci základního tonu svalů a v generování přiměřené svalové síly působící proti náhlým zevním podnětům (Horak et al., 1996). Levodopa i DBS obou jader (STN a GPi) spíše zhoršuje reaktivní posturální kontrolu, a tím stabilitu při reakci na zevní stimuly (Schoneburg et al., 2013).

U pacientů s PN jsou přítomny již časně známky **poruchy dynamické kontroly stability chůze**, které mohou být prokázány pomocí objektivního přístrojového hodnocení chůze. Zampieri et al. (2010) pozorovali u neléčených pacientů s PN v TUG testu (pomocí akcelerometrického měření) omezení rotací trupu a snížení i asymetrii švihových pohybů HKK. Dynamická stabilita je časně narušena také v otočkách (Crenna et al., 2007), přičemž typické je opožděné natáčení hlavy směrem k novému cíli, narušení postupné navazující rotace ramen a trupu do nového směru, zpomalení chůze s instabilitou a větší počet kroků nutných k dokončení otočky (Carpinella et al., 2007; Hong & Earhart, 2010; Zampieri et al., 2010). Zpomalení v otočce je obvykle první známkou poruchy dynamické kontroly stability chůze pozorovanou při klinickém vyšetření (Schoneburg et al., 2013). Později není pacient s PN schopen diferenciaci jednotlivých tělních segmentů do směru natočení a otáčí se strategií „en block“, která ovšem často vede k pádům. Dalším ukazatelem dynamické posturální stability při chůzi je trvání fáze dvojí opory a variabilita mezi jednotlivými dvojkroky v době trvání, šířce a délce dvojkroku i v trvání fáze dvojí opory (Hausdorff, 2005). U pacientů s PN bylo prokázáno prodloužení fáze dvojí opory a především zvýšená variabilita doby trvání dvojkroku (Hausdorff et al., 1998; Hausdorff, 2009). Při iniciaci chůze byla u PN prokázána zvýšená variabilita délky i doby trvání prvního kroku ná kročné DK (Roemmich et al., 2012). Zvýšená variabilita doby trvání dvojkroku byla zjištěna také u pacientů s PN a výskytem pádů i u pacientů s FOG (Schaafsma et al., 2003; Hausdorff et al., 2003b). Stále není zcela jasný mechanismus, jakým může zvýšená variabilita chůze zvyšovat riziko pádů, ale předpokládá se, že by to mohlo být v důsledku abnormálního časování CPGs nebo větším zapojením kompenzačních krokových strategií, které korigují zhoršenou stabilitu při chůzi (Horak & Mancini, 2013). Zvýšená variabilita chůze u PN

byla pozorována také při chůzi s DT (Yogev et al., 2005). Dynamická kontrola stability chůze je u PN zhoršena i při překonávání překážek a při chůzi pozpátku (Earhart, 2013). Parkinsonskou chůzi významně ovlivňuje omezená schopnost regulovat pohyby COM za přední hranice LOS, kterou pacienti kompenzují zkrácením kroku a zvýšením rychlosti chůze. Neschopnost provést dostatečně dlouhý krok dopředu k zastavení pohybu COM při chůzi znamená instabilitu, která musí být korigována provedením dalších kroků. Jestliže jsou tyto korekční kroky příliš krátké, objeví se festinace nebo propulze. Korekční kroky směrem dozadu jsou nazývány retropulze. Všechny tyto příznaky jsou typické v pokročilé fázi PN, kdy se již významně snižuje rychlost chůze, zkracuje krok, zvyšuje se trvání fáze dvojí opory a postupně se zvyšuje i počet kroků za minutu (Schoneburg et al., 2013). L-dopa snižuje variabilitu délky kroku (Bryant et al., 2011b), variabilitu doby trvání kroku nebo dvojkroku (Schaafsma et al., 2003; Lord et al., 2011; Bryant et al., 2011b; Rochester et al., 2011) i fáze dvojí opory (Bryant et al., 2011b), přičemž toto zlepšení zmíněných parametrů znamená následné zlepšení dynamické rovnováhy při chůzi (Horak & Mancini, 2013). DBS-STN a současná medikace levodopou dále snižuje variabilitu chůze, ale toto zlepšení je v rozporu se zjištěním některých studií, které uvádějí zvýšení počtu pádů po DBS (Schoneburg et al., 2013).

1.4.3. Poruchy chůze u Parkinsonovy nemoci

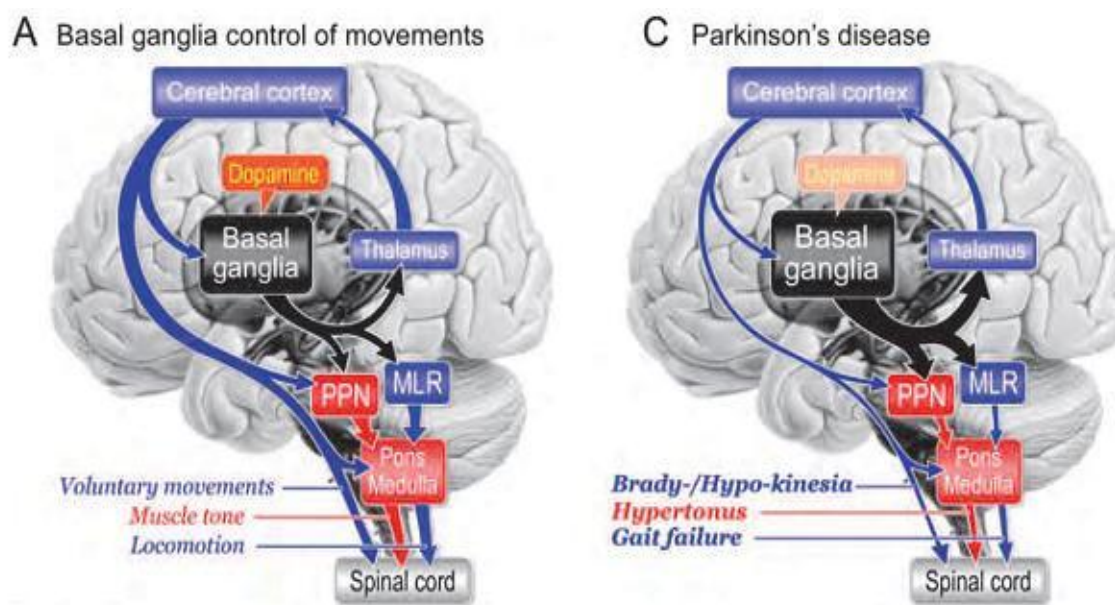
Nedostatek dopaminu v SNc zvyšuje GABAergní eferentní projekci výstupních jader BG a nadměrná inhibice talamo-kortikálních neuronů následně snižuje rychlost (bradykineze) a amplitudu (hypokineze) pohybu, což vede ke zkrácení kroku a zpomalení rychlosti chůze (Takakusaki et al., 2011). Snižuje se aktivita také v prefrontálním kortexu a PMA/SMA, což může vést k poruše plánování a programování motorických vzorců (Hanakawa et al., 1999b). To by mohlo dále narušovat úmyslnou kontrolu chůze (iniciaci chůze, přesné pokládání nohou při chůzi atd.) a přispívat ke vzniku FOG (Takakusaki et al., 2011). Zvýšená GABAergní inhibice kmenových struktur snižuje aktivitu MLR a způsobí poruchy chůze, zatímco inhibice PPN způsobí patologické zvýšení tonu (Takakusaki et al., 2004). Nadměrná inhibice MLR společně se sníženou kortikální excitací FR snižuje aktivitu lokomočního systému, čímž se naruší automatická kontrola rytmického pohybu končetin, tzn. stálost lokomočního vzorce. Primárním podkladem poruch chůze u PN je tedy nejspíše dysfunkce okruhu BG a mozkového kmene

(Takakusaki et al., 2004; Takakusaki et al., 2011). Na obrázku 13 je zobrazen hypotetický model regulace motoriky BG za fyziologických podmínek a u PN.

OBR. 13. Hypotetický model regulace motoriky bazálními ganglii (modifikováno z Takakusai et al., 2011)

A. Regulace volní motoriky, chůze a svalového tonu při normální funkci okruhů BG. GABAergní projekce z BG do kortexu, do MLR a PPN ke kontrole volní hybnosti, lokomoce a svalového tonu.

B. Regulace hybnosti a lokomoce u PN. Nedostatek dopaminu v BG zvyšuje GABAergní eferenci do talamo-kortikálního okruhu a kmenových struktur a výsledkem je bradykineze/hypokineze, hypertonus a poruchy chůze.

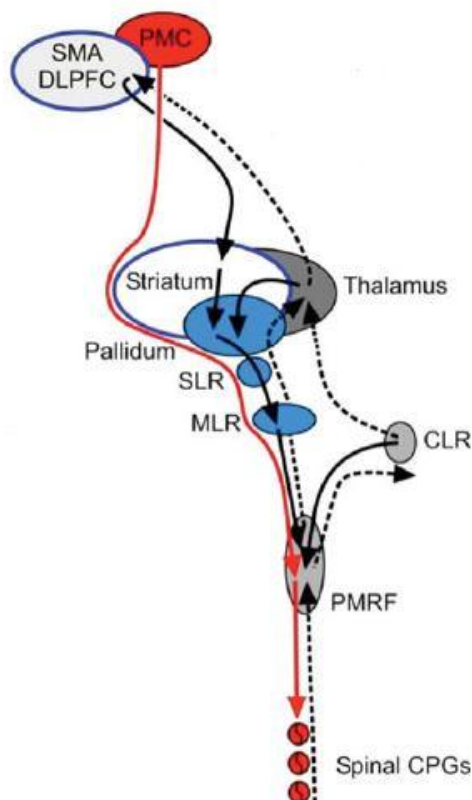


Vysvětlivky: PPN: pedunkulopontinní jádro; MLR: mezencefalické lokomoční centrum.

V současnosti je prokázáno, že lokomoce je zprostředkována automatickými, volnými i emocionálními procesy. Základní chůzový cyklus je kontrolován spinálními CPGs, které jsou regulovány MLR a pontomedulární RF. Vyšší kontrolní centra zahrnující BG, mozeček a parietální i frontální kortex umožňují specifické lokomoční funkce jako navigaci v prostoru, překonávání překážek, dosažení určitého cíle apod. (Maillet et al., 2012). Na obrázku 14 je znázorněna supraspinální regulace chůze u pacientů s PS. Je pravděpodobné, že přímá dráha (znázorněna červeně) kompenzuje nedostatečnou aktivitu dráhy nepřímé (podrobně vysvětleno v kapitole 1.2.2.4.), ale tato kompenzace přesto není

dostatečná při adaptaci chůze na měnící se podmínky okolního prostředí (Bohnen & Jahn, 2013). Kromě pacientů s PN byla dysfunkce nepřímé dráhy a zvýšená aktivita přímé dráhy popsána také u pacientů PSP (Zwergal et al., 2013).

OBR. 14. Schéma supraspinální lokomoční kontroly chůze u pacientů s PS (převzato z Bohnen & Jahn, 2013)



Vysvětlivky: CPGs: centrální generátory vzorců; PMRF: pontomedulární retikulární formace; CLR: mozečkové lokomoční centrum; MLR: mezencefalické lokomoční centrum; SLR: subtalamičké lokomoční centrum; DLPFC: dorzolaterální prefrontální kortex; PMC: primární motorický kortex; SMA: suplementární motorická area.

U pacientů s PN byla pomocí funkčních zobrazovacích metod (SPECT) zjištěna snížená aktivita SMA, pravého prekuneu a levé mozečkové hemisféry a naopak hyperaktivita střední části mozečku, pravé insuly a levého temporálního a cingulátového gyru ve srovnání s KS (Hanakawa, 1999b). Je možné, že zvýšená aktivita v insule může u pacientů s PN znamenat snahu o zvýšenou senzoryckou kontrolu a zvýšená aktivita ve střední části mozečku může být kompenzací frontálního deficitu chůze. V další studii

pomocí SPECT prokázali Hanakawa et al. (1999a) u pacientů s PN zvýšenou aktivitu především pravé laterální části PMA při paradoxním zlepšení hypokinetické chůze na základě vizuální podnětové strategie. Efekt vizuální stimulace ukazuje, že PMA by mohla být zodpovědná za spouštění motorických programů na základě vizuálně zprostředkovaných vjemů (Takakusaki, 2013), což by mohlo být kompenzací za narušenou funkci SMA, která je významně ovlivňována projekcemi z dysfunkčních BG (Hanakawa et al., 1999a).

V časně fázi PN jsou přítomny pouze subklinické poruchy chůze, které jsou prokazatelné pomocí kinematické analýzy chůze nebo chůzového elektronického koberce. Pacienti s PN mají ve srovnání s KS nižší rychlost chůze a kratší krok (Baltadjieva et al., 2006; Carpinella et al., 2007). Při normální chůzi nejsou přítomny významné poruchy chůzového rytmu, bylo prokázáno především zkrácení švihové fáze společně s prodloužením doby trvání fáze dvojí opory a zvýšení asymetrie při švihu paží (Baltadjieva et al., 2006; Lewek et al., 2010). Pokud se pacienti s PN snaží zvýšit rychlost chůze, nedochází přitom ke zvětšení délky kroku, ale kompenzačnímu zvýšení kadence (počtu kroků za určitý čas). Subklinické poruchy chůze mohou být časně prokazatelné pomocí druhotného kognitivního úkolu. Panyakaew & Bhidayasiri (2013) využili při chůzi odečítání sedmi od třímístného čísla a pomocí chůzové analýzy na systému GAITRite zjistili, že pacienti s PN (se skóre H&Y 1,6) mají vyšší kadenci, větší šířku dvojkroku a delší trvání chůzového cyklu, švihové fáze i fáze jednoduché opory. Autoři navrhují, že tyto parametry by mohly být součástí tzv. preklinického chůzového syndromu. Klinicky může počáteční zpomalení a snížení rozsahu pohybu působit dojmem únavy nebo depresivního ladění. Pokud si pacient s PN začne poruchy chůze všímat sám, často popisuje jako první snížení synkinéz jedné HK a určitou neobratnost v otočkách.

V pozdější fázi PN se zřetelně snižuje rychlost a rozsahy pohybu HKK i DKK, kroky jsou velmi krátké a šouravé se zúženou bází opory a oboustranně téměř vymizí synkinézy HKK. Chůzový stereotyp je komplikován dalšími fenomény. Pacient má často porušenou iniciaci pohybu a nemůže se rozejít (hezitace). Může být ohrožen ztrátou rovnováhy při náhlých výkyvech těžiště (pulze), které nedokáže vyrovnat ukročením, ale snaží se je kompenzovat drobnými kroky. Zrychlováním a zkracováním kroku v reakci na pulzi jsou charakteristické festinace, tj. kolísání rychlosti chůze. Od pulze lze dobře odlišit kolapsové stavy způsobené hypoperfúzí mozku. Příčinou bývá ortostatická,

posturálně vázaná hypotenze v prvních měsících po nasazení dopaminergní terapie (Růžička, 2000). Změny směru a otočky provádí pacient strnule bez rozfázování pohybu jednotlivých částí těla. Použití strnulé strategie je vynuceno rigiditou a poruchou diferenciací pohybu v otočce. Velmi specifickými epizodickými fenomény parkinsonské chůze jsou paradoxní kineze a FOG. Paradoxní kineze je spíše vzácný stav náhle zlepšené hybnosti pod vlivem silného emocionálního zážitku. Pacienti jsou po krátkou dobu schopni téměř normální pohybové aktivity. Tento prožitek bývá obvykle pozitivní, protože při negativních afektivních zážitcích dochází u většiny pacientů spíše ke zhoršení hybnosti. Výjimkou ovšem mohou být extrémní situace ohrožující život, kdy pacient nezuhne, ale naopak začne pod vlivem akutního podnětu utíkat (Růžička, 2000). Relativně častým fenoménem je FOG, pacienty typicky popisovaný jako pocit přimrznutí nebo přilepení k podložce. Objevuje se intermitentně a epizody FOG trvají několik sekund, maximálně několik minut. Nejčastěji se objevuje v otočkách, při průchodu úzkým prostorem, při náhlé změně směru, při zahájení pohybu, ale i ve volném prostoru nebo při dokončení pohybu. V pozdních fázích se přidávají hybné komplikace typu dyskinezií. Nejčastějším typem je chorea, která způsobí celkovou nepravidelnost chůze včetně kadence a rozšíření šířky kroku. Velkým problémem je balismus s prudkými pohyby končetin vycházejícími z proximálních segmentů, který může způsobit náhlou nestabilitu a pády. Dystonická chůze je naopak toporná s častými bolestivými inverzemi nebo everzemi chodidla, které mohou působit jako kulhání.

Jedna z prvních ucelených **klinických klasifikací** popisující různorodé vzorce chůze je pravděpodobně Hughlings Jacksonova klasifikace chůze, která rozděluje poruchy do tří úrovní nervového systému. Dolní etáž zahrnuje přední roh míšni, střední etáž BG, mozeček a motorický kortex a nejvyšší etáž prefrontální kortex (Nutt, 2013). Začátkem devadesátých let minulého století byla klasifikace přepracována a doplněna především o senzorní systémy i jejich poruchy. Z hlediska vyšších etáží CNS v ní byl brán větší zřetel na integraci senzorních informací a následnou organizaci motorických programů (Nutt, 2013). Jedna z nejnovějších klasifikací byla navržena v roce 2013 a je založena na klinickém pozorování poruch chůze s přihlédnutím na závěry neurologického vyšetření (TAB. 2). Autoři Giladi et al. (2013) se rozhodli rozdělit poruchy chůze na dvě skupiny, a to kontinuální a epizodické, protože věří, že to splňuje hledisko funkční, prognostické i mechanické. Kontinuální poruchy chůze jsou na rozdíl od epizodických očekávané, pacient se na ně může dobře adaptovat a vytvořit si tak kompenzační

mechanismy nebo používat kompenzační pomůcky (Giladi et al., 2013). Jestliže je porucha chůze důsledkem dobře definovaného poškození periferního nervového systému, izolovaného poškození spinální míchy, kortiko-spinálního traktu, mozečku a dalších struktur, není obvykle obtížné tuto poruchu definovat a zařadit. Obtíže nastávají při postižení více systémů nebo při postižení především ve vyšších etážích CNS.

TABULKA 2. Klinická klasifikace poruch chůze (modifikováno z Giladi et al., 2013; Valkovič & Růžička, 2013 a Snijders et al., 2007)

Klinická klasifikace poruch chůze	Přidružené příznaky
Kontinuální poruchy chůze: porucha je při chůzi konstantně přítomna (různá tíže postižení)	
Ataktická: nestabilita ve stoji a chůzi, široká báze, nekoordinovanost	Mozečková ataxie: přítomnost jiných mozečkových příznaků, Romberg negativní Senzorická ataxie: poruchy propriocepce, Romberg pozitivní Vestibulární ataxie při bilaterální vestibulopatii: oscilopsie, pozitivní head-impulse test, Romberg pozitivní
Vestibulární (při akutní jednostranné lézi): deviace na stranu poškozeného labyrintu	horizontálně-rotační nystagmus, nauzea, Romberg, Haughton a Unterberger pozitivní
Spastická (hemi-, para- a kvadraparetická): extenční nebo flekční dystonické vzorce, nůžkovitá chůze; Kompenzační mechanismy: cirkumdukce, crabbing, abdukce DKK aj.	svalová hyperaktivita, hyperreflexie, pozitivní pyramidové příznaky
Bradykinetická/hypokineticá: pomalé a krátké kroky a/nebo snížené a zpomalené posturální odpovědi, snížený souhyb paží, zúžená báze, porucha iniciace chůze, hezitace, FOG	Parkinsonismus: rigidita, klidový a/nebo posturální třes, akineze Cerebrovaskulární onemocnění a normotenzní hydrocefalus: kognitivní deficit, inkontinence
Dyskinetická/choreatická/dystonická: mimovolní pohyby při chůzi	dystonie, chorea, myoklonus, tiky

Paretická: asymetrie, charakteristický nález motorického deficitu (stepáž-kohoutí chůze, kolébání při chůzi aj.)	paréza, svalová atrofie, fascikulace, asymetrie myotatických reflexů, radikulární/periferní sensorický deficit
Trupová: statické poruchy páteře, axiální posturální deformity	omezení rozsahu pohybu a porucha biomechanicky páteře
Antalgická: sekundární v souvislosti s muskuloskeletální nebo centrální bolestí; kulhání a zkrácení stojné fáze na postižené končetině	bolest v dermatomu, resp. inervační oblasti nervu, omezení rozsahu pohybu
Vyšší etáž poruch (HLGD): opatrná, úzkostná: chůze „po laně“ nebo o široké bazi, krátké kroky, často předklon, odpažení HKK, výrazné zlepšení s minimální oporou funkční: různé vzorce, nekonzistentní projevy, často excesivní zpomalení, tendence podklesávat v kolenou, často nedokončené pády nebo pády ve směru očekávané pomoci „apraktická“, bizarní	strach z pádů, netolerance stoje bez opory v anamnéze může být přítomnost těžké životní situace nebo traumatu
Neurčená: někdy může být velmi složité poruchu chůze zařadit	různorodé příznaky
Epizodické poruchy chůze: intermitentně během lokomoce (různá frekvence a tíže)	
FOG: neschopnost udělat efektivní krok	event. další extrapyramidové příznaky
Festince: neúmyslné zvýšení rychlosti chůze, obvykle malými kroky	event. další extrapyramidové příznaky
Nestabilita: přechodná ztráta stability	
Smíšený typ: kombinace více kontinuálních nebo kontinuální a epizodické poruchy chůze	

Pro poruchy ve vyšší úrovni CNS se v současné době používá název „higher-lever gait disorders“ (HLGD) a v češtině mají často ekvivalent frontální poruchy chůze, i když tento název nevystihuje zcela přesně komplexitu chůzového postižení. U pacientů s HLGD můžeme pozorovat abnormální vzorec chůze, ale obvykle nejsme schopni přesně odlišit, jakou měrou k tomuto obrazu přispívají specifické sensorické, motorické a mentální modalitty. Na úskalí klasifikační jednotky HLGD upozorňuje Nutt (2013), který uvádí hlavní problémy tohoto konceptu: 1) HLGD je určitá kategorie postižení, nikoli

specifický chůzový vzorec, 2) HLGD není jednotlivá patologická nebo etiologická entita a mohou ji způsobit neurodegenerativní, vaskulární, neoplastické aj. stavy v různých částech supraspinálních oblastí, 3) HLGD je akomodací více chůzových vzorců a navíc jsou často přítomny příznaky, které nelze odhalit tradičním neurologickým vyšetřením a 4) diagnóza HLGD neznámá, že nemohou být přítomny příznaky postižení z nižších etáží CNS, ale ty obvykle nejsou dostatečné k vysvětlení chůzové poruchy. Navíc některé poruchy chůze, jako např. u parkinsonismu, začínají ve střední etáži CNS a později se rozvinou do obrazu HLGD. Ve své práci Nutt (2013) rovněž navrhuje rozdělení HLGD na přední (frontální) a zadní (parieto-temporo-okcipitální) typ poruchy. Předpokládá se, že frontální lalok, BG, MLR, mozeček a jejich spoje s pontomedulární RF a následně s CPGs jsou zodpovědné za frontální typ HLGD a parietální, temporální a okcipitální kortex a jejich spoje za zadní typ HLGD. *Frontální typ poruchy* je v klinické praxi běžnější a je charakterizován FOG nebo hezítacemi při iniciaci chůze a v otočkách, malými kroky, poruchami rovnováhy, bizarními posturálními synergemi a nepřiměřenými nebo chybějícími ochrannými reakcemi (Nutt, 2013). Pacienti mohou mít dominující poruchy chůze (FOG a hezítace) nebo převažující poruchy rovnováhy (např. u PSP nebo frontálních lézí), případně kombinaci obou poruch. Frontální typ HLGD je asociován s PS, multiinfarktovým nebo subkortikálním postižením malých cév, normotenzním hydrocefalem a různými patologiemi frontálního laloku. *Zadní typ poruchy* je charakterizován prostorovými abnormitami, kdy je porušena orientace směrem k vertikále, nebo zkreslení celého prostoru a tělesné mapy. Typickým příkladem je pusher syndrom (Nutt, 2013).

Závěrem lze konstatovat, že při stanovení poruchy chůze je vhodné vycházet ze třístupňového diagnostického modelu (Snijders et al., 2007; Valkovič & Růžička, 2013), kdy prvním krokem je klasifikace patologického vzorce chůze. Ve druhé fázi je na řadě stanovení klinicky „pravděpodobné“ diagnózy a do úvahy je nutno brát různá pomocná vyšetření, efekt specifické terapie a klinický vývoj onemocnění v čase. Definitivní diagnóza se stanoví až na základě histopatologického vyšetření.

1.4.4. Mechanismy a výskyt pádů u Parkinsonovy nemoci

Z recentních studií vyplývá, že 35 až 90 % pacientů s PN udává nejméně jeden pád za rok. U 68 % pacientů s PN se vyskytují opakující se pády a jejich frekvence je 5 až 68

pádů za rok (Allen et al., 2013). Větší predispozici k výskytu pádů vykazují pacienti s tzv. PIGD („postural instability and gait difficulty“) subtypem PN (Jankovic et al, 1990; Williams et al., 2006; Rudzinska et al., 2007). PIGD subtyp PN se definuje poměrem průměrných subskóre Jednotné stupnice hodnocení Parkinsonovy nemoci („Unified Parkinson's disease rating scale“, UPDRS) tremoru a PIGD (průměrná hodnota položek zahrnujících poruchy stability, pády, poruchy chůze a FOG) menším nebo rovným jedné (Jankovic et al., 1990). PIGD subtyp PN je rovněž asociován s rychlejší progresí PN a kognitivní dysfunkcí (Alves et al., 2006; Rajput et al., 2009). Vzhledem k závažnosti této problematiky bylo v posledním desetiletí publikováno mnoho retrospektivních (Ashburn et al., 2001a; Dennison et al., 2007; Mak & Pang, 2009a) i prospektivních (Bloem et al., 2001; Pickering et al., 2007; Latt et al., 2009; Matinolli et al., 2011, Voss et al., 2012; Paul et al. 2013) studií, které se pokusily určit rizikové faktory pádů nebo prediktory budoucích pádů u pacientů s PN.

První velmi kvalitní metaanalýza šesti prospektivních studií, které sledovaly mechanismy a prediktory pádů byla publikována v roce 2007 (Pickering et al., 2007). Autoři uzavírají, že u pacientů s PS je vysoké riziko pádů. Až 50 % subjektů spadlo již v průběhu tří měsíců od počátku onemocnění, přičemž u jedné čtvrtiny z nich došlo ke zranění. Novým a zajímavým poznatkem bylo zjištění, že je relativně vysoké riziko pádů v budoucnu (21 %) i u pacientů, kteří v minulosti nikdy nepadli. Nejlepším prediktorem pádů byla přítomnost dvou nebo více pádů v průběhu minulého roku (sensitivita 68 % a specifická 81 %). Riziko pádů roste se zvyšujícím se skóre UPDRS (60 % při UPDRS 25-35), ale poté zůstává již na stejné úrovni, protože hůře mobilní pacienti tolik nepadají. Vzhledem k této stoupající a následně klesající tendenci (křivka ve tvaru U) není tíže onemocnění dobrým prediktorem pádů u pacientů s PN. Je tak obtížné určit riziko pádů ještě před prvním pádem a jednoduché klinické testy jsou k této predikci nedostatečné (Pickering et al., 2007). Vzhledem k multifaktoriální etiologii pádů u pacientů s PN se prospektivní studie pokoušely zaměřit na identifikaci optimální kombinace funkčních klinických testů a specifických faktorů spojených s PN. Např. Jacobs et al. (2006a) popsali jako ideální kombinaci stoje na jedné noze a dvou položek motorického subskóre UPDRS (UPDRS-III), konkrétně chůze a Pull testu. Podle Landers et al. (2008) jsou nejlepšími testy k rozlišení pacientů s pády („PD fallers“, PD-F) a pacientů s PN bez výskytu pádů („PD non-fallers“, PD-NF) běžné klinické testy, a to subskóre UPDRS aktivity běžného denního života (UPDRS-ADL), celkové skóre UPDRS a skóre BBS.

Kerr et al. (2010) určili jako optimální prediktivní model padání kombinaci celkového skóre UPDRS, FOG, přítomnosti posturální hypotenze, balančního skóre podle Tinettiové a míry posturální výchylky v AP směru. Podle jedné z novějších studií (Paul et al., 2013) byla pro predikci pádů doporučena jako ideální kombinace tří jednoduchých klinických testů, a to dotaz na počet pádů v minulém roce, výskyt FOG v uplynulém měsíci a měření rychlosti chůze na dráze čtyř metrů. Tato kombinace testů ovšem nebyla prozatím všeobecně přijata a standardizována. Při hledání vyšetření citlivého pro predikci pádů se velká naděje vkládala do vyšetření chůze s konkurenčním úkolem. Přesto, že byl opakovaně prokázán negativní dopad souběžných činností na chůzi u pacientů s PN (Yogev et al., 2005; Yogev-Seligmann et al., 2008; Hausdorff et al., 2003a), nebyla ve velké prospektivní studii s 263 pacienty s PN prokázána korelace parametrů chůze se současným kognitivním konkurenčním úkolem a výskytem pádů (Smulders et al., 2012).

U pacientů s atypickým parkinsonským syndromem (APS), především PSP, je výskyt posturální instability a opakovaných pádů ještě větší než u PN. Mezi faktory přispívající k pádům patří poruchy chůze (hypokineze, ataxie a FOG), retrocollis (pády přes nízké překážky a při chůzi ze schodů), abnormality úlekových reakcí vedoucí ke zpomalení reaktivních posturálních reakcí, vizuální a okulomotorické poruchy (vertikální obrna pohledu, diplopie a zamlžení vizu), „bezhlavé“ motorické chování přispívající k vysokému procentu zranění u PSP a poruchy somatosenzorické integrace vedoucí k poruše prostorové orientace (Bloem et al., 2004). Je rovněž uváděna spojitost časného výskytu pádů se symetrickým postižením v počátku nemoci, časnou kognitivní dysfunkcí, axiální rigiditou, dysfagií a okohybnou poruchou (Williams et al., 2006). U pacientů s MSA a výskytem pádů jsou přítomny především axiální symptomy (časná axiální rigidita, poruchy řeči a dysfagie) a známky časného postižení pyramidového traktu. Signifikantní souvislost s výskytem pádů má u MSA, stejně jako u PSP, věk začátku nemoci a posturální instabilita (Williams et al., 2006).

Závěry studií z uplynulých let tedy prokazují, že nejlepším klinickým prediktorem budoucích pádů u pacientů s PN je v prospektivních studiích výskyt pádů v anamnéze (Bloem et al., 2001; Pickering et al., 2007; Paul et al., 2013; Latt et al., 2009; Matinelli et al., 2011, Voss et al., 2012), větší tíže postižení PN (Bloem et al., 2001; Allcock et al., 2009; Matinelli et al., 2011), přítomnost FOG (Latt et al., 2009; Kerr et al., 2010), strach z pádů (Mak & Pang, 2009b; Lindholm et al., 2015), poruchy stability (Latt et al., 2009;

Kerr et al., 2010; Duncan et al., 2012; Duncan et al., 2013) a omezení funkční mobility (Kerr et al., 2010; Foreman et al., 2011; Yang et al., 2014). Přesto, že se zmíněné studie pokoušely určit prediktory pádů pomocí kombinace funkčních klinických testů stability stoje a chůze a neurologického hodnocení specifických faktorů spojených s PN, není doposud znám konzistentní prediktor pádů u pacientů s PN. Jedním z možných vysvětlení je skutečnost, že prováděná klinická vyšetření nejsou k odhalení prediktorů pádů dostatečně citlivá. Prospektivních studií, které použily k identifikaci prediktorů pádů potenciálně citlivější instrumentální vyšetření, bylo doposud publikováno jen velmi málo. Tyto práce (Latt et al., 2009; Cole et al., 2010) naznačily, že parametry kinematické analýzy chůze jako stabilita měřená koordinačním stabilizačním testem, kadence, rychlost chůze a ML pohyb hlavy mohou rozlišovat mezi skupinou PD-F a PD-NF.

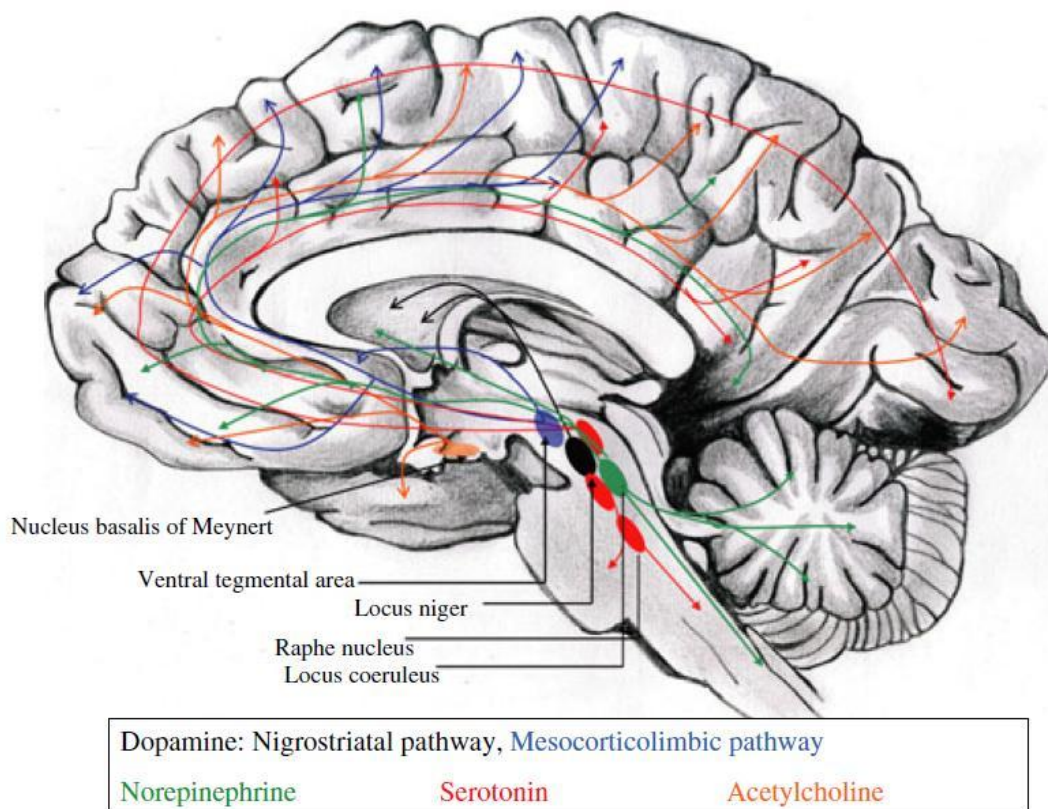
Souhrn: Výskyt pádů v populaci pacientů s PN je až 6x vyšší než v populaci stejně starých seniorů. U pokročilé PN postihují pády více než 80 % nemocných a jsou tak nejzávažnějším faktorem disability. Přesto doposud nejsou známy ideální prediktory budoucích pádů u PN. Z dosud publikovaných studií vyplývá, že nejlepším prediktorem pádů u PN zůstává především údaj o pádech v minulosti, který nemůže být využit pro včasný záchyt a prevenci budoucích pádů včetně terapeutické intervence. Současný stav poznání je tak velmi neuspokojivý a my předpokládáme, že podrobnou analýzou anamnestických údajů, zařazením klinických a především přístrojových vyšetření a důsledným prospektivním sledováním pádů se nám podaří určit rizikové faktory a prediktory pádů u pacientů s PN.

1.4.5. Dopaminergní a non-dopaminergní dysfunkce a poruchy stoje a chůze u Parkinsonovy nemoci

Chemické systémy CNS mají v klinice i farmakologii význam pro pochopení etiologie a terapie mnoha onemocnění, nejvíce ze skupiny poruch BG a některých duševních poruch. V literatuře jsou nejčastěji uváděny tyto chemické systémy a buňky: monoaminergní (dělená dále na katecholaminergní a serotoninergní), cholinergní, glutamatergní, GABAergní a další (Petrovický, 2002).

V časně fázi PN je hlavním problémem hypokinetické chůze schopnost regulace délky dvojkroků a typickou kompenzací je následné zvýšení kadence (Morris et al., 1994). Postupně se přidává snížení švihů paží, toporné držení trupu a fluktuace chůze. Zdá se, že hypokineze chůze a motorické fluktuace mají přímou souvislost s dopaminergním úbytkem v SNc, protože při dopaminergní terapii se potíže zlepšují (Devos et al., 2010). Nicméně míra této odpovědi na L-dopu se s progresí PN snižuje, obzvláště jakmile se objeví FOG, festinace, poruchy iniciace chůze a axiální symptomy (především posturální instabilita). Ovlivnění zmíněných symptomů pomocí dopaminergní léčby je již méně uspokojivé (Devos et al., 2010). Doparezistenci těchto pozdních příznaků by bylo možné vysvětlit degenerací struktur přímo (PPN, prefrontální a frontální kortex) nebo nepřímo (subkortikální a kortikální propioceptivní nebo vizuální senzory systémy) zapojených do kontroly chůze, případně postižením dalších non-dopaminergních neurotransmiterových systémů (Devos et al., 2010). Na obrázku 15 jsou znázorněny chemické systémy a struktury související s poruchami chůze u PN.

OBR. 15. Chemické systémy a neurotransmitery související s poruchami chůze u PN (převzato z Devos et al., 2010)

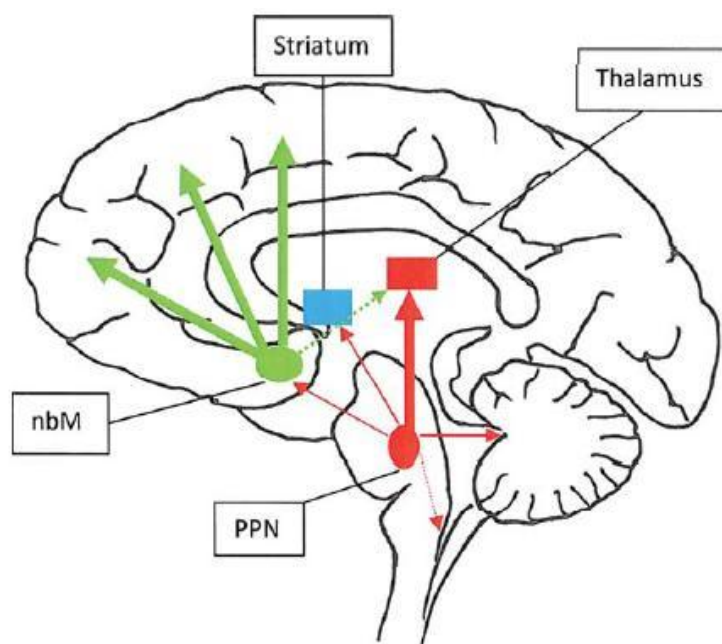


Při PN je postižena většina mozkových neuromediátorů, časné neurodegenerativní změny postihují oblast substantia nigra a v menší míře ventrální tegmentum a noradrenergní LC. Neurodegenerace LC postupně přispívá k motorické dysfunkci u PN, protože se uvádí, že dochází ke ztrátě až 70 % buněk v LC. Dokonce se zdá, že tato ztráta může znamenat rozhodující zvrat v progresi PN (Devos et al., 2010). Pifl et al. (2012) zjistili, že u PN je v důsledku degenerace LC přítomen noradrenergní deficit ve většině oblastí talamu a míra tohoto deficitu je podobná jako nedostatek dopaminu v putamen. Autoři popisují významnou roli noradrenergního talamického deficitu v patofyziologii motorických i non-motorických příznaků PN a upozorňují, že by mohl mít větší dopad na eferentní talamo-kortikální aktivitu než dopaminergní deficit BG. Zarow et al. (2003) ve své postmortem studii prokázali, že u PN je míra degenerace neuronů v LC překvapivě větší než u dopaminergního (SNc) a cholinergního (incl. basalis) systému. Některé studie rovněž prokázaly, že k dopaminergním a noradrenergním změnám dochází současně, a to již v časných fázích PN (Halliday, 2012). Halliday (2012) rovněž poukazuje na to, že noradrenergní degenerace LC by se mohla podílet na patologii klidového i esenciálního tremoru, stejně tak jako na depresi u PN. Také pacienti s PN a syndromem demence (PN-D) prokazují větší ztrátu buněk LC než pacienti s PN bez syndromu demence (PN-ND).

Dalším neurotransmitterem je serotonin, přičemž serotoninergní inervace striata je v časně fázi PN relativně neporušena (Devos et al., 2010). Ve striatu je velké množství serotoninových receptorů (Barnes & Sharp, 1999), které jsou lokalizovány v nigrostriatálních i striatopallidálních GABAergních neuronech. Serotoninergní neurony inervující striatum mohou být prospěšné při konverzi exogenní levodopy na dopamin a následném uvolnění dopaminu (jako „falešného neurotransmiteru“) ze serotoninergních neuronů (Devos et al., 2010). V animálním experimentu bylo prokázáno, že toto uvolnění dopaminu může být nefyziologické a důsledkem mohou být např. levodopou indukované dyskineze. V této situaci by mohla být u PN pozdější ztráta serotoninergních neuronů inervujících striatum doslova pomocná (Carta et al., 2007). U pacientů s pokročilou PN byla prokázána snížená koncentrace serotoninu v mozkomíšním moku ve srovnání s KS a signifikantní snížení této koncentrace bylo rovněž demonstrováno u pacientů s PIGD subtypem PN ve srovnání s pacienty s dominujícím tremorem a levodopou indukovanými dyskinezemi (Devos et al., 2010).

Spíše později v průběhu PN dochází k degeneraci cholinergních ncl. basalis Meynerti (s kortikálními a limbickými projekcemi), PPN i ncl. latero-dorsalis (Devos et al., 2010). Schéma cholinergních eferencí do CNS je znázorněno na obrázku 16. PPN je lokalizováno v pontomezencefalickém tegmentu a je složeno ze dvou částí: pars dissipata zajišťuje hlavně glutamatergní projekce a pars compacta obsahuje cholinergní neurony, které jsou zapojeny do kontroly stability stoje a chůze (Karachi et al., 2010; Jenkinson et al., 2009). Jenkinson et al. (2009) uvádějí, že jádro je heterogenní a kromě glutamátu je zde rovněž přítomen dopamin a GABA.

OBR. 16. Schéma cholinergních eferencí do CNS (převzato z Yarnall et al., 2011)
Cholinergní interneurony jsou znázorněny modře. Pedunkulopontinní jádro (PPN) a jeho projekce do thalamu, ncl. basalis Meynerti (nbM), striata, substantia nigra, ncl. subthalamicus, vnitřního pallida, mozečku a spinální míchy jsou zobrazeny červeně. Projekce z nbM do kortexu a thalamických jader jsou zelené.



Ve studiích je cholinergní aktivita posuzována pomocí aktivity thalamické acetylcholinesterázy (z terminálních neuronů PPN), jejíž snížení bylo prokázáno již v časně fázi PN (Gilman et al., 2010; Bohnen & Albin, 2011), stejně jako v pozdní fázi u PD-F ve srovnání s PD-NF (Bohnen et al., 2009). Acetylcholin je důležitým mediátorem

pro kognitivní funkce, které jsou úzce spojeny s řízením lokomoce. Riziko demence je u PN vyšší než u KS a dominantně je postižena pozornost, zrakově-prostorové a exekutivní funkce, které jsou důležité pro kontrolu chůzového mechanismu (viz kapitola 1.4.6.). PD-F skutečně vykazují horší skóre v testech pozornosti než PD-NF a větší posturální nestabilita je spojena s horším skóre testů, které hodnotí pozornostní a exekutivní funkce (Yarnall et al., 2011). Studie se zobrazovacími metodami podporují myšlenku, že degenerace cholinergních systémů u PN může být zodpovědná za množství motorických i non-motorických symptomů, včetně kognitivní dysfunkce, deprese, apatie, posturální instability a pádů (Yarnall et al., 2011), ale stále jsou to důkazy nepřímé. Jednu z prvních přímých objektivizací těchto souvislostí přinesla práce Rochester et al. (2012), která prokázala, že již v časně fázi PN se cholinergní dysfunkce podílí na poruchách chůze.

Hledání optimální terapie poruch stability stoje a chůze u PN je již řadu let velkou výzvou a tématem mnoha studií. Hlavním důvodem je výše zmíněný fakt, že dopaminergní terapie nedokáže ovlivnit non-dopaminergně vzniklé dysfunkce chůze, a proto je důležité stanovit, které parametry chůze jsou medikamentózně ovlivnitelné (dopasenzitivní) a které nikoliv (doparezistentní). Pro doparezistentní parametry je nutné najít jiné terapeutické intervence zlepšující stabilitu stoje a chůze u pacientů s PN. Již v devadesátých letech minulého století se objevily první studie vyšetřující pacienty v ON i OFF medikačním stavu. Autoři těchto studií předpokládají, že dopaminergní terapií je možno lépe ovlivnit prostorové parametry chůze než parametry časové. Rovněž poukazují na to, že pokud jsou některé parametry chůze doparezistentní, potom by mohly být ve hře i non-dopaminergní systémy řízení kontroly stability chůze. Blin et al. v roce 1991 pomocí kvantitativní analýzy chůze prokázali, že délka kroku a kinematické parametry (maximální rychlost chůze a rychlost švihové fáze) vztahující se k energii pohybu jsou u pacientů s PN dopasenzitivní, zatímco časové parametry (doba trvání dvojkroku a švihové fáze a variabilita trvání dvojkroku) vztahující se k rytmu chůze jsou doparezistentní. Dobrý efekt L-dopy na rychlost chůze a délku kroku byl potvrzen také dalšími studiemi (O'Sullivan et al., 1998; Moore et al., 2008; Lord et al., 2011; Bryant et al., 2011a; Rochester et al.; 2011; McNeely et al., 2012). Jako nedostatečný byl efekt L-dopy prokázán u kadence (O'Sullivan et al., 1998; Moore et al., 2008; Lord et al., 2011; Rochester et al., 2011; Bryant et al., 2011a; McNeely et al., 2012) a trvání fáze dvojí opory (O'Sullivan et al., 1998). Spíše nekonzistentní výsledky jsou publikovány ohledně vlivu dopaminergní terapie na variabilitu chůze. V ON stavu dochází ke zlepšení

variability délky kroku a rychlosti chůze (Bryant et al., 2011b) a variability doby trvání kroku nebo dvojkroku (Schaafsma et al., 2003; Lord et al., 2011; Bryant et al., 2011b; Rochester et al., 2011). Moore et al. (2008) zlepšení variability časování dvojkroků v ON stavu neprokázali. Nedostatečný efekt dopaminergní terapie na variabilitu doby trvání fáze dvojí opory („double limb support“, DLS) potvrdili Lord et al. (2011) a Rochester et al. (2011). Naopak Bryant et al. (2011b) demonstrovali pozitivní efekt L-dopy na variabilitu trvání DLS. Nejčastěji sledovanými parametry variability jsou právě doba trvání dvojkroku („stride time“) a DLS, protože reprezentují dva rozdílné ukazatele kontroly chůze. Variabilita doby trvání dvojkroku hodnotí fluktuaci mezi jednotlivými dvojkroky v průběhu chůze a je časovým ukazatelem stabilního a konzistentního chůzového rytmu a schopnosti generovat lokomoční sekvence (Schaafsma et al., 2003). Variabilita trvání DLS posuzuje fluktuaci časových intervalů, kdy jsou obě nohy v kontaktu s podložkou. Tento parametr je ukazatelem dynamické posturální kontroly při chůzi. Variabilita je nejjednodušeji počítána ze standardní (SD) a průměrné odchylky a je popsána jako koeficient variability [$CV = 100 \times (\text{standardní odchylka} / \text{průměrná odchylka})$]. Schaafsma et al. (2003) prokázali, že variabilita je signifikantní prediktor pádů u pacientů s PN, ale rozdělení pacientů na skupiny PD-F a PD-NF bylo v této studii provedeno retrospektivně. Z hlediska hledání ideální terapie k ovlivnění doparezistentních chůzových dysfunkcí byla publikována důležitá práce, která hodnotila vliv podnětových („cueing“) a vnitřních kompenzačních pohybových strategií (Rochester et al., 2011). Autoři zjistili, že v rámci těchto strategií jsou pouze externí podněty schopny ovlivnit non-dopaminergní dysfunkce chůze.

Velmi důležitý je vliv dopaminergní medikace na riziko vzniku budoucích pádů u pacientů s PN. V běžném denním životě je u pacientů s pokročilou PN sledován častý výskyt levodopou indukovaných motorických fluktuací a dyskinéz, ale stále není dostatečně objasněno, jak tento měnící se motorický stav (kolísající mezi optimálním a sub-optimálním vlivem dopaminergní medikace) ovlivňuje výskyt pádů. Na základě klinických zkušeností můžeme spekulovat, že pády se budou vyskytovat spíše v ON medikačním stavu, kdy jsou pacienti více mobilní. McNeely et al. (2012) zjistili, že v ON stavu se u pacientů s PN zlepšila stabilita a funkční mobilita v BBS, Mini-BESTestu a TUG testu. Přesto i v ON stavu byly parametry stability a funkční mobility signifikantně horší ve srovnání s KS. Autoři spekulují, že tento přetrvávající deficit by mohl přispívat ke ztrátě stability a pádům u pacientů s PN. Rovněž další studie potvrdily, že ve střední

až pokročilé fázi PN L-dopa zvyšuje posturální výchylku (Rocchi et al., 2002) a zhoršení je udáváno především v ML směru (Mitchell et al., 1995; Nantel et al., 2012a; Rocchi et al., 2002). Zvýšení instability v tomto směru může reflektovat snížení tonu svalů trupu a kyčlí, které přeruší koaktivaci trupových výchylek s výchylkami DKK (Mitchell et al., 1995). Snížení svalového tonu by mohlo vést k následnému snížení efektivity tzv. stiffness strategie, ovšem bez současného zlepšení posturální kontroly (Rocchi et al., 2002). Zmíněné poznatky jsou rovněž v souladu s publikovaným zvýšením posturální výchylky v ML směru u seniorů, které je asociováno se zvýšeným rizikem pádů (Maki et al., 1994). Existují ovšem i důkazy, že k pádům dochází v OFF stavu v důsledku horšího motorického stavu. Schaafsma et al. (2003) prokázali, že pouze 25 % subjektů v jejich souboru udávalo retrospektivně pády v ON stavu ve srovnání se 41 % subjektů, kteří pády udávali v OFF stavu ($p < 0,0001$), a navíc žádný ze subjektů nezmiňoval pády pouze v ON stavu. Dalším zjištěním této studie byla prokázaná nezávislost pádů na kardinálních příznacích PN (tremor, bradykineze a rigidita), která by přinejmenším v OFF stavu mohla poukazovat na non-dopaminergní mechanismus pádů. Z naší klinické zkušenosti rovněž vyplývá, že v OFF stavu mají pacienti s PN tzv. stiffness strategii, kterou poměrně dobře zajišťují klidovou stabilitu pomocí svalů hlezna. Ale jakákoliv zevní perturbace vede k instabilitě a případně pádům, protože tato strategie je pod vlivem zevního rušivého podnětu nedostatečná. Vyšetření pacientů v obou medikačních stavech tedy může zpřesnit hodnocení rizika pádů u PN ve vztahu k dopaminergní medikaci (Valkovic et al., 2008). Do současné doby byla ovšem publikována pouze jediná prospektivní studie (Foreman et al., 2011) hodnotící prediktivní hodnotu motorických, balančních a chůzových parametrů s ohledem na budoucí pády a vliv medikačního stavu. Důležitým závěrem této studie je, že provedení FGA a TUG testu v OFF medikačním stavu poskytuje přesnější predikci budoucích pádů u prospektivně sledovaných pacientů s PN.

Souhrn: Dopaminergní medikace ovlivňuje riziko vzniku budoucích pádů u pacientů s PN, ale doposud byla publikována pouze jedna prospektivní studie hodnotící prediktivní parametry pádů v ON i OFF medikačním stavu. Předpokládáme, že vyšetřením balančních, chůzových a PN specifických parametrů v obou medikačních stavech lze zpřesnit predikci budoucích pádů u pacientů s PN. Na základě naší klinické klinické

zkušenosti a vzhledem k nejasnostem ohledně vlivu dopaminergní medikace na riziko vzniku budoucích pádů u pacientů s PN jsme se rozhodli ověřit, zda vyšetření v OFF medikačním stavu bude poskytovat přesnější hodnocení rizika pádů u prospektivně sledovaných pacientů v našem souboru než vyšetření v ON stavu.

1.4.6. Poruchy stoje a chůze a kognitivní funkce u Parkinsonovy nemoci

Kognitivní dysfunkce je běžným non-motorickým příznakem PN. U mírné kognitivní poruchy („mild cognitive impairment“, MCI) se udává průměrná prevalence 27 % s rozpětím 19-38 % (Aarsland et al., 2010a; Litvan et al., 2011), přičemž Cholerton et al. (2013) uvádějí prevalenci MCI až 59 %. MCI je asociována s vyšším věkem pacientů a délkou i tíží trvání PN (Litvan et al., 2011) a predikuje vysoké riziko časně demence u PN (Pedersen et al., 2013). Prevalence syndromu demence u PN je kolem 20 až 30 % (Aarsland et al., 2003; Aarsland & Kurz, 2010b; Cholerton et al., 2013), přičemž Aarsland & Kurz (2010) prokázali také vysokou kumulativní prevalenci demence, která po 10 letech rozvoje PN dosahuje přibližně 75 %. Po 20 letech rozvoje PN trpí demencí až 83 % pacientů a její příznaky korelují s vyšším věkem pacientů (Hely et al., 2008). Snížení kognitivní výkonnosti je asociováno se zvýšeným rizikem mortality (Shipley et al., 2008). Patofyziologicky se pravděpodobně uplatňuje úbytek dopaminergních buněk i rozsáhlejší degenerativní procesy, zejména degenerace cholinergních buněk a přerušení jejich vzestupných drah. Morfologické studie s použitím nových technik magnetické rezonance (MRI), konkrétně voxel-based morfometrie, prokazují zejména atrofii v oblasti předního cingula, hipokampu, talamu, ncl. caudatus a prefrontálního i okcipitálního kortexu u pacientů s PN-D ve srovnání s PN-ND (Rektorová, 2008). Kognitivní deficit u PN má specifický profil, kdy převažuje dysexekutivní syndrom s postižením zrakově-prostorových funkcí, pozornosti a snížením psychomotorického tempa a rovněž mohou být přítomny poruchy paměti (Aarsland et al., 2003; Whittington et al., 2006; Aarsland et al., 2010a; Litvan et al., 2012). Primární poruchy paměti (pracovní nebo krátkodobá paměť) jsou u pacientů s PN spíše odrazem deficitu pozornosti než vlastního postižení. U PN jsou rovněž porušeny složky sekundární (dlouhodobé) paměti, a to jak paměť explicitní (především aktivní vybavování předem naučené informace), tak paměť implicitní, kdy pacienti s PN ztrácejí schopnost naučit se nové dovednosti nebo provádět již dříve naučené automatické úkony (Růžička, 2000). Poruchy paměti u PN jsou ovšem

přítomny i po odstranění vlivu pozornosti a exekutivních dysfunkcí (Aarsland et al., 2010a).

Byla prokázána souvislost mezi globální kognitivní dysfunkcí a PIGD fenotypem PN, i když výsledky studií nejsou zcela jednotné. Pacienti s PIGD vykazují ve srovnání s pacienty s tremor dominantní (TD) formou větší postižení globálních kognitivních funkcí (Verbaan et al., 2007), vyšší riziko MCI (Poletti et al., 2012) a také zvýšené riziko rozvoje demence (Burn et al., 2006; Alves et al., 2006; Williams-Gray et al., 2007). Dlouhodobé sledování pacientů od časně fáze PN po dobu deseti let nenašlo přímou souvislost mezi motorickým fenotypem a kognitivní dysfunkcí (Williams-Gray et al., 2013). Autoři uvedené studie se ovšem soustředili výhradně na vstupní prediktivní parametry, a proto připouštějí, že k rozvoji non-tremor dominantního fenotypu a jeho asociaci s demencí může dojít později v průběhu PN, stejně jako to prokázali např. Alves et al. (2006) a Burn et al. (2006). Kelly et al. (2015) uvádějí, že v souboru jejich pacientů s PN byl s těžším PIGD postižením asociován globální kognitivní deficit, exekutivní dysfunkce a poruchy paměti a fonemické fluence. Exekutivní dysfunkce souvisela především s poruchami chůze, posturální instabilitou a FOG, postižení zrakově-prostorových funkcí bylo spojeno pouze s těžší formou FOG a horší paměťové funkce s větší posturální instabilitou. V retrospektivní klinicko-patologické studii demonstrovali Selikhova et al. (2009) těsnou souvislost non-tremor dominantní PN s kognitivním deficitem a kortikální patologií. V další studii byla u TD formy PN prokázána lepší odpověď na levodopu, pomalejší progresse onemocnění, delší přežití a nižší výskyt demence než u formy smíšené a formy s dominující akinezi a rigiditou (Rajput et al., 2009). U pacientů s PN byla dále prokázána asociace mezi poruchami stoje i chůze a exekutivní dysfunkcí, případně s poruchami pozornosti. Nocera et al. (2010) demonstrovali negativní korelaci mezi parametry klidové stability stoje (COP) a neuropsychologickými testy, jejichž provedení vyžaduje aktivaci dorzolaterálních prefrontálních oblastí (Stroopův test, verbální fluence, opakování čísel pozpátku), a to již v časně až střední fázi PN. Závislost chůzových parametrů na kognici zkoumá většina recentních studií především v DT situacích. Toto paradigma je voleno právě proto, že současné provedení dvou úkolů vede k přetížení pozornostních zdrojů, ale rovněž zvyšuje nároky na upřednostnění jednoho úkolu před druhým. Vliv konkurenčního úkolu při chůzi tedy přímo souvisí s kognitivní dysfunkcí (Amboni et al., 2013). Při chůzi a DT byla potvrzena souvislost mezi exekutivní dysfunkcí a zvýšenou variabilitou chůze

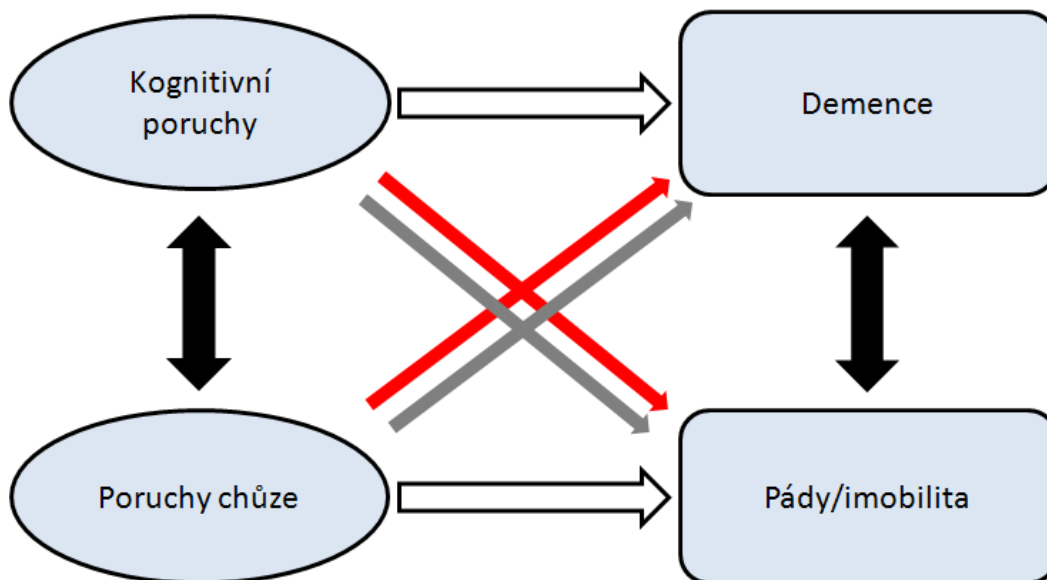
(Yogev et al., 2005) a FOG (Amboni et al., 2008; Amboni et al., 2010; Naismith et al., 2010; Shine et al., 2013). Pacienti s PN mají při chůzi s konkurenčním úkolem zvýšenou asymetrii chůze reflektující potenciální rozdíly ve variabilitě dvojkroku pravé a levé DK (Yogev et al., 2007), sníženou bilaterální koordinaci a zvýšenou variabilitu chůze (Hausdorff et al., 2003a; Plotnik et al., 2009; Plotnik et al., 2011a; Yogev-Seligmann et al., 2012), zkrácenou délku kroku a sníženou rychlost chůze (Plotnik et al., 2011a) ve srovnání s KS. Pacienti s PN upřednostňují při DT modelu chůze konkurenční úkol před zajištěním stability při chůzi (tzv. „posture second“ strategie), a proto mají vyšší riziko pádů (Bloem et al., 2006). U pacientů bez kognitivního deficitu je tato strategie využívána podobně jako u zdravých seniorů (Yogev-Seligmann et al., 2012). Kromě rozhodující úlohy exekutivních funkcí a pozornosti při řízení kontroly chůze hrají důležitou roli také zrakově-prostorové funkce, jejichž porucha byla ve studiích prokázána ve spojitosti s porušením stability stoje a chůze u PN, a to i u nově diagnostikovaných pacientů (Domellöf et al., 2011; Nantel et al., 2012b; Amboni et al., 2012).

Výsledky PET studií u PD-F a závěry animálních studií podporují hypotézu, že pády jsou výsledkem interakce mezi ztrátou cholinergních projekcí z bazálních částí předního mozku do kortexu a striatálních dopaminergních projekcí (Kucinski et al., 2013; Sarter et al., 2014). Ztráta dopaminu je příčinou nedostatečné kontroly pohybu a stability stoje i chůze a kortikální cholinergní deafferentace poškozuje celou řadu pozornostních mechanismů včetně monitorace chůze, posturálního nastavení a komplexních pohybových vzorců. Ztráta cholinergních buněk doslova odhaluje vliv úbytku dopaminu na motoriku a odráží ztrátu kompenzační kontroly pohybu prostřednictvím pozornosti. Dysregulace dorzomediálních striatálních okruhů je nezbytným, nikoliv však výhradním mediátorem pádů v tomto duálním systémovém modelu (Sarter et al., 2014). U PD-F byla ve srovnání s PD-NF popsána větší exekutivní dysfunkce a horší pozornost, zvýšená variabilita chůze, snížená rychlost chůze a zhoršená bilaterální koordinace v ON medikačním stavu, kdy jsou pacienti mobilnější a více se projeví negativní efekt dvojího úkolu (Plotnik et al., 2011b). Kognitivní dysfunkce je potenciálním rizikovým faktorem pádů u pacientů s PN, ale výsledky dosavadních studií jsou stále nekonzistentní. Některé prospektivní (Latt et al., 2009; Camicioli & Majumdar, 2010; Paul et al., 2014) a retrospektivní (Contreras & Grandas, 2012) studie prokázaly, že globální kognitivní deficit je rizikovým faktorem pádů u PN, ovšem další prospektivní (Cole et al., 2010; Mak & Pang, 2010; Matinolli et al., 2011) a retrospektivní studie (Matinolli et al., 2007;

Plotnik et al., 2011b; Robinson et al., 2005) tento fakt nepotvrdily. Exekutivní dysfunkci jako rizikový faktor pádů u PN demonstrovali Mak et al., (2014) a Latt et al. (2009), zatímco Lim et al. (2008) a Plotnik et al. (2011b) tento rizikový faktor nepotvrdili. Dalším významným rizikovým faktorem pádů u PN je snížený pozornostní výkon (Sarter et al., 2014), který byl prokázán dvěma studiemi (Allcock et al., 2009; Plotnik et al., 2011b), ale Smulders et al. (2012) toto tvrzení nepotvrdili. Riziko pádů také zvyšuje strach z pádů (Paul et al., 2013; Cole et al., 2010; Mak & Pang, 2009b; Ashburn et al., 2001b) a deprese (Ashburn et al., 2001a; Wood et al., 2002; Balash et al., 2005; Matinolli et al., 2007; Robinson et al., 2005).

V klinické praxi jsou kognitivní poruchy velmi často pozorovány společně s poruchami chůze a zvýšeným rizikem pádů a v tradičním pojetí kognitivní porucha predikuje vznik demence, zatímco abnormality chůze zvyšují riziko pádů. Výše zmíněné poznatky ukazují, že vztahy mezi jednotlivými příčinami a následky jsou komplexnější. Poruchy chůze a pády rovněž předpovídají vznik kognitivního deficitu a syndromu demence, které naopak ovlivňují poruchy chůze a zvyšují riziko pádů (OBR. 17). Z tohoto pohledu se jako velmi důležitá jeví snaha o terapeutické ovlivnění kognitivních funkcí i zlepšení poruch chůze (Amboni et al., 2013; Montero-Odasso et al., 2012) a rovněž doplnění vyšetření kognitivní výkonnosti u PN o vyšetření motorických aspektů tohoto onemocnění v kognitivním výkonu (Bezdíček, 2014). Vyšetření motorických schopností v klinické neuropsychologii zahrnuje především zkoušky na motoriku HKK, které se zaměřují hlavně na motorickou rychlost prstů („Finger Tapping Test“, FTT), sílu stisku („Grip Strength“, GS), lateralitu a koordinaci HKK (deska „Purdue Pegboard Test“, PPT) a motorickou rychlost a lateralitu HKK vyšetřovanou pomocí dírkované desky („Grooved Pegboard Test“) označované zkratkou GPT (Bezdíček, 2014). GPT aktivuje řadu motorických funkcí, ale i řadu kognitivních funkcí, jako jsou koordinace oka a ruky apod. Předchozí studie prokázaly vazbu GPT s měřítky EF, konkrétně střední korelaci s testem cesty (část B), s testem pozornosti („Test for Attentional Performance“, TAP), psychomotorického tempa a úlohami na neverbální usuzování, jako jsou kostky a skládání objektů z revidované Wechslerovy inteligenční škály pro dospělé („Wechsler Adult Intelligence Scale-revised“, WAIS-R) nebo Montrealským kognitivním testem („Montreal Cognitive Assessment“), označovaným zkratkou MoCA (Bezdíček, 2014).

OBR. 17. Vzájemné vztahy mezi poruchami kognitivních funkcí a chůze, demencí a rizikem pádů a možnosti terapeutického ovlivnění (upraveno z Amboni et al., 2013).



Bílé šipky znázorňují tradiční spojení kognitivní poruchy a demence, stejně jako poruch chůze a pádů. Černé šipky ukazují komplexnější propojení mezi kognicí, poruchami chůze, demencí a pády. Šedé šipky poukazují na prediktivní spojení mezi poruchami chůze a demencí a zvýšením rizika pádů při poruchách kognice na základě recentních studií. Červené šipky znázorňují možnosti terapeutického ovlivnění mezi jednotlivými poruchami.

Souhrn: Kognitivní dysfunkce je podle předchozích studií potenciálním rizikovým faktorem pádů u pacientů s PN, ale výsledky studií, které rizikové faktory v jednotlivých kognitivních doménách verifikují, jsou stále nejednotné. Proto jsme se rozhodli ověřit vztah mezi motorickým postižením u PN (snížená rychlost HKK a poruchy stoje a chůze s pády) a kognitivním výkonem. Předpokládáme, že pomocí komplexního neuropsychologického vyšetření prokážeme, že prospektivně sledovaní PD-F v našem souboru podávají horší kognitivní výkon než PD-NF a KS. Rovněž předpokládáme, že test GPT je vhodným testem vyšetření motorických a kognitivních funkcí u PN a dovede rozlišit PD-F a PD-NF, přičemž PD-F budou mít na rozdíl od PD-NF významně horší výkon v GPT.

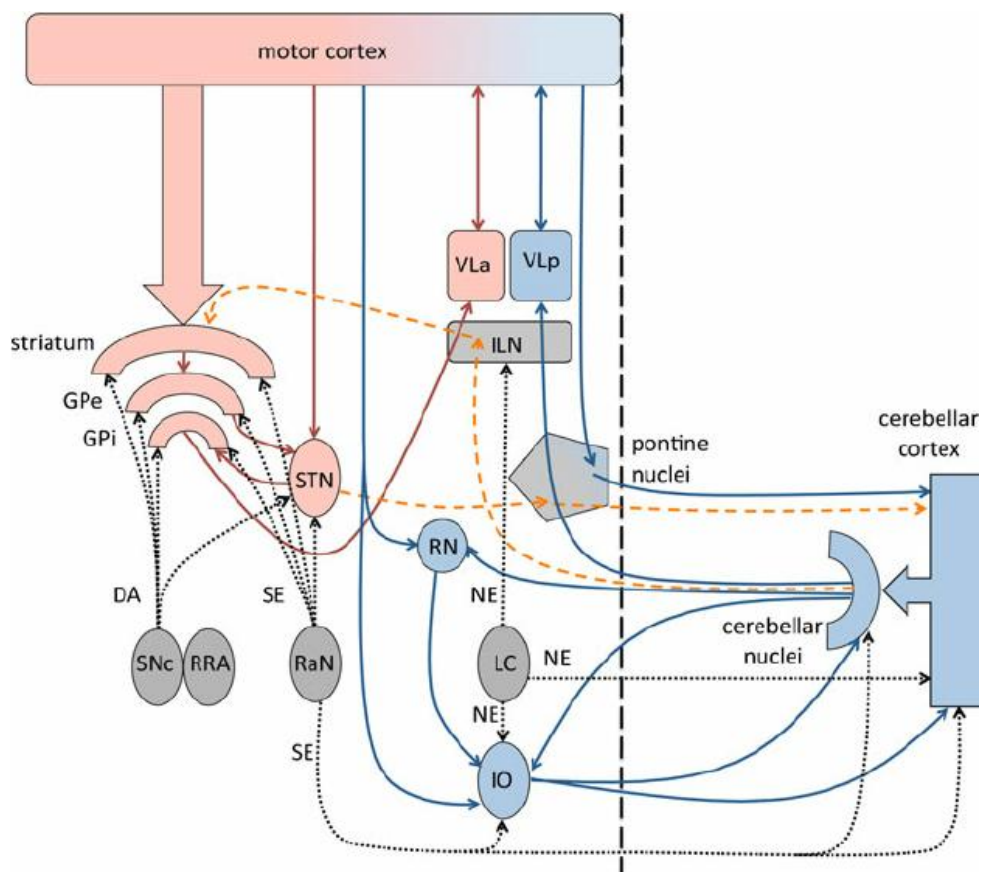
1.5. Poruchy stability stoje a chůze u esenciálního tremoru

Esenciální tremor (ET) je nejčastější příčinou chorobného třesu a jedním z nejčastějších neurologických onemocnění postihujícím nejméně 1 % populace (Růžička, 2010). ET byl tradičně považován za benigní, monosymptomatické onemocnění, kdy nálezn jakýchkoliv dalších neurologických příznaků kromě charakteristického akčního třesu musel vzbudit podezření na jinou chorobu (Elble, 2000). U ET je klasicky přítomen převážně posturální nebo kinetický třes HKK (u 95 % pacientů), v menší míře lze pozorovat třes hlavy (34 %), DKK (30 %), hlasivek (12 %), jazyka (7 %) a v 5 % případů také třes obličeje a trupu (Gironell & Kulisevsky, 2009; Růžička, 2010). Tradiční pohled na ET se postupně mění a přibývá důkazů, že toto onemocnění je heterogenní (Louis, 2005) a je spíše spektrem motorických a non-motorických příznaků, než pouhým monosymptomatickým onemocněním. Mezi další pozorované symptomy patří ataxie, parkinsonismus, poruchy kognitivních funkcí, demence, depresivní symptomatika, senzorycké abnormality (např. mírné poruchy sluchu a chuti), dysfunkce horních cest dýchacích, poruchy spánku aj. (Benito-León, 2014). Poruchy chůze (především tandemové) a poruchy stability stoje jsou popisovány jako spíše lehčího rázu a často jsou nazývány „ataxie“. Louis et al. (2013a) ovšem v nedávné době publikovali práci se čtyřmi pacienty středního a staršího věku (38, 52, 70 a 79 let) s klasickým ET, kteří všichni vykazovali těžší poruchu chůze, než která byla doposud pozorována u pacientů s ET srovnatelného věku. Autoři tak v závěru studie otevírají zajímavou diskuzi o významnosti a tíži poruch chůze u ET. Stále ovšem není známa prevalence a celé spektrum těchto poruch, stejně jako míra přítomnosti dalších příznaků mimo třes (Louis et al., 2013a). Z tohoto důvodu vznikla v nedávné době iniciativa Společnosti pro extrapyramidová onemocnění („The Tremor Task Force of the Movement Disorders Society“), která se snaží upravit definici a nosologii neurologických onemocnění s tremorem (Louis et al., 2013a).

Obečná spojitost tremoru s dysfunkcí BG, mozečkových okruhů a neurotransmiterových systémů je znázorněna na obrázku 18. BG (konkrétně GPi) vysílají svoje GABAergní inhibiční projekce (znázorněny červeně) do přední části ventrolaterálního talamu a tlumí aktivitu motorického kortexu. Mozeček (mozečkové okruhy jsou zobrazeny modře) zajišťuje excitační glutamatergní projekce do zadní části ventrolaterálního talamu a motorickou kortikální aktivitu facilituje. Mozeček je dále recipročně spojen (GABAergní inhibice) s kontralaterální dolní olivou, která vysílá excitační

projekce do Purkyňových buněk mozečkového kortexu a do mozečkových jader. Oba okruhy BG a mozečku jsou propojeny (žlutá čárkovaná linie) a STN je tak důležitým spojovacím centrem. Helmich et al. (2013) popisují, že u ET i PN je třes spojen se zvýšenou aktivitou v cerebello-talamo-kortikálním okruhu, která je ale způsobena rozdílným patofyziologickým mechanismem. U PN je podkladem zvýšené aktivity zmíněného okruhu nigrostriatální dopaminergní deficit, který se propaguje do motorického okruhu BG, kde dochází k hyperfunkci pallida a nadměrné GABAergní inhibici talamu. U ET je to GABAergní dysfunkce mozečku (incl. dentatus) a mozkového kmene, nejspíše způsobená neurodegenerací tohoto regionu (Helmich et al., 2013).

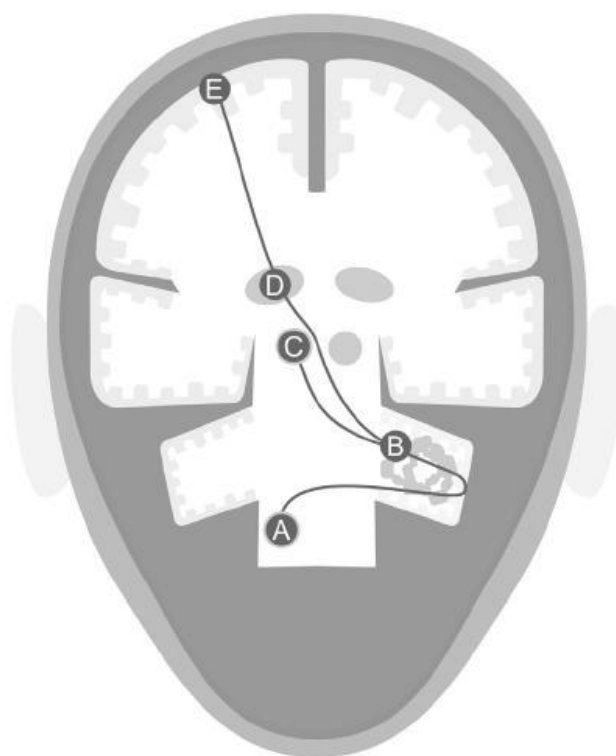
OBR. 18. Obecná asociace tremoru s dysfunkcemi okruhy bazálních ganglií, mozečku a různých neurotransmitterových systémů (převzato z Helmich et al., 2013).



Vysvětlivky: DA: dopamin; GPi: vnitřní část globus pallidus; GPe: zevní část globus pallidus; ILN: talamická interlaminární jádra; IO: dolní oliva; LC: locus coeruleus; NE: norepinefrin; RaN: rapheální jádra; RN: červené jádro mezencefala; RRA: retrorubrální area; SE: serotonin; SNc: pars compacta substantia nigra; STN: subtalamické jádro; VLa: přední část ventro-laterálního talamu; VLp: zadní část ventro-laterálního talamu.

Patofyziologie ET je v současné době objasněna pouze částečně, ale na základě animálních, neurofyziologických, chirurgických a post-mortem studií se předpokládá vliv dolní olivy, mozečku, červeného jádra mezencefala, talamu, kortexu a jejich neurotransmitterových systémů (Sharifi et al., 2014). Tyto struktury vytváří neurální spojení zobrazené na obrázku 19, které je známé jako cerebello-talamo-kortikální okruh neboli okruh generující třes („tremor network“). Aferentní spoje z dolní olivy směřují skrze dolní mozečkové pedunkuly ke konečným mozečkovým jádrům nebo formují synapse s GABAergními inhibičními Purkyňovými buňkami v mozečkovém kortexu. Purkyňovy buňky poté vysílají inhibiční projekce do hlubokých mozečkových jader včetně ncl. dentatus. Mozečkové projekce míří přes talamus do mozkového kortexu a další projekce končí v červeném jádře mezencefala (Sharifi et al., 2014).

OBR. 19. Neurální okruh generující tremor (převzato ze Sharifi et al., 2014)



Vysvětlivky: A: dolní oliva; B: nucleus dentatus mozečku; C: červené jádro mezencefala; D: talamus; E: mozkový kortex.

Stále zůstává otázkou, zda je ET primárně: 1) neurodegenerativním onemocněním se skutečnou progresivní ztrátou buněk, 2) onemocněním s lokální GABAergní dysfunkcí nebo 3) nemocí způsobenou abnormální oscilací v tremorózním neurálním okruhu (Deuschl & Elble, 2009; Louis, 2009; Helmich et al., 2013; Rajput et al., 2012; Benito-León, 2014). Hypotézu neurodegenerace zkoumaly patologické (Louis et al., 2007; Axelrad et al., 2008; Louis et al., 2011; Yu et al., 2012; Louis et al., 2013b) i zobrazovací klinické studie (Sharifi et al., 2014). Ze zmíněných studií vyplývá, že neurodegenerativní změny jsou přítomny hlavně v mozečku, konkrétně ncl. dentatus, vermis a horních i dolních mozečkových pedunkulech (Sharifi et al., 2014), dále v LC a žádné neurodegenerativní změny nebyly doposud prokázány v dolní olivě (Helmich et al., 2013). Pokud jde o hypotézu s GABAergní dysfunkcí, Helmich et al. (2013) shrnují, že existuje spolehlivý důkaz z animálních, humánních zobrazovacích i postmortem studií (Málly et al., 1996; Stratton & Lorden, 1991; Boecker et al., 2010; Paris-Robidas et al., 2012) pro redukci GABAergní aktivity u ET. Zajímavé je, že lokalizace této dysfunkce odpovídá oblastem (mozeček a LC) s prokázanými neurodegenerativními změnami. Z hlediska poslední teorie patologického oscilačního okruhu Helmich et al. (2013) spekulují, že všechny součásti okruhu mohou fungovat jako oscilátory, navzájem se podněcující k aktivitě. Tato hypotéza by mohla být v souladu s poznatkem, že léze v různých částech cerebello-talamo-kortikálního okruhu mohou u pacientů s ET odstranit třes, což by odporovalo teorii jednoho oscilátoru (Helmich et al., 2013), za který je typicky považována dolní oliva (Sharifi et al., 2014). V souladu s těmito nálezy je i asociace některých klinických symptomů ET s patologií mozečku. Patří mezi ně především intenční tremor, poruchy tandemové chůze a abnormality očních pohybů i koordinace oko-ruka (Sharifi et al., 2014).

Poruchy chůze u ET jsou více vyjádřeny u pacientů s tremorem intenčního rázu (Stolze et al., 2001), který není často rozeznatelný od tremoru mozečkového. Podobně je tomu s ataktickou tandemovou chůzí u ET, kterou lze rovněž obtížně odlišit od poruchy chůze u pacientů s cerebelárním onemocněním (Stolze et al., 2001). Vyšetření tandemové chůze je standardním testem hodnotícím míru ataxie u postižení mozečku. V několika studiích byly popsány abnormality tandemové chůze i u pacientů s ET ve srovnání s KS. Konkrétně je to zvýšený počet úroků stranou (Singer et al., 1994; Hubble et al., 1997; Stolze et al., 2001; Kronenbuerger et al., 2009; Louis et al., 2010; Fasano et al., 2010; Rao et al., 2011), nižší kadence a rychlost chůze (Earhart et al., 2009; Fasano et al., 2010;

Rao et al., 2011). Posturální stabilita je u pacientů s ET postížena méně než chůze. Ve dvou studiích bylo potvrzeno, že stabilita je zhoršena především u pacientů s třesem hlavy a delší délkou trvání nemoci (Bove et al., 2006; Kronenbuerger et al., 2009). Existuje ovšem i studie, která při statické posturografii neprokázala v tandemovém stoji žádné rozdíly mezi pacienty s ET a KS (Parisi et al., 2006). Z pohledu subjektivního hodnocení instability demonstrovali dvě studie nižší skóre subjektivního hodnocení stability během denních činností u pacientů s ET ve srovnání s KS (Earhart et al., 2009; Louis et al., 2012). Tato nejistota může být v důsledku prokázaných poruch stability stoje a chůze. Bylo zjištěno, že mezi faktory související s poruchami tandemové chůze patří pozdější začátek onemocnění a starší věk subjektů (Louis et al., 2010). Tyto výsledky potvrdili také Rao et al. (2011) kteří ukázali, že v pokročilém věku jsou poruchy stoje a chůze u pacientů s ET větší než u KS. Závěry studií zkoumajících souvislosti mezi poruchami chůze a rovnováhy a tíží tremoru nejsou konzistentní. Zmíněná souvislost nebyla některými studii prokázána (Bove et al., 2006; Parisi et al., 2006; Singer et al., 1994; Kronenbuerger et al., 2009), ale tři práce potvrdily korelaci mezi abnormalitami v tandemové chůzi a tíží intenčního tremoru HKK (Stolze et al., 2001), tremoru HKK a DKK (Fasano et al., 2010) nebo tremoru šíje a hlasivek (Louis et al., 2010).

Souhrn: Esenciální tremor není možné nadále považovat za monosymptomatické onemocnění. Recentní studie prokázaly u pacientů s ET přítomnost dalších příznaků, jako jsou poruchy stoje a chůze, které mohou být i závažnějšího charakteru než se předpokládalo. Doposud není známa prevalence a přesný typ a tíže poruch stoje i chůze u pacientů s ET. Rovněž není uspokojivě objasněna souvislost mezi poruchami stability stoje i chůze a tíží a lokalizací třesu, který byl ve většině publikovaných studií hodnocen pouze pomocí klinických škál, které nemusí být dostatečně přesné ve srovnání s přístrojovým vyšetřením. Předpokládáme, že pomocí podrobného klinického a přístrojového vyšetření upřesníme typ a tíži poruch stability stoje a chůze u pacientů s ET. Dále předpokládáme, že prokážeme jejich asociaci především s třesem hlavy, šíje a případně trupu, což by mohlo souviset s dysfunkcí mediálních částí mozečku, podílejících se na řízení rovnováhy a chůze.

2. HYPOTÉZY A CÍLE

Hypotéza 1:

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

Cíl 1:

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

Hypotéza 2:

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

Cíl 2:

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

Hypotéza 3:

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

Cíl 3:

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

Hypotéza 4:

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

Cíl 4:

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

3. JEDNOTLIVÉ STUDIE VZTAHUJÍCÍ SE K HYPOTÉZÁM A CÍLŮM DISERTAČNÍ PRÁCE

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

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

(vztahuje se k hypotézám 1 a 2)

3.1.1. Úvod

Poruchy stoje a chůze a pády jsou běžnou, ale závažnou komplikací pokročilé PN, která často vede k narušení běžných denních činností a disabilitě pacienta. Z recentních studií vyplývá, že 35 až 90 % pacientů s PN udává nejméně jeden pád za rok. U 68 % pacientů s PN se vyskytují opakující se pády a jejich frekvence je 5 až 68 pádů za rok (Allen et al., 2013). Vzhledem k závažnosti této problematiky bylo v posledním desetiletí publikováno mnoho retrospektivních (Ashburn et al., 2001a; Dennison et al., 2007; Mak & Pang, 2009a) i prospektivních (Bloem et al., 2001; Pickering et al., 2007; Latt et al., 2009; Marinolli et al., 2011, Voss et al., 2012; Paul et al., 2013) studií, které se pokusily určit rizikové faktory pádů nebo ještě lépe prediktory budoucích pádů u pacientů s PN. Podrobný a komplexní systematický přehled všech studií uvádí Canning et al. (2014),

kteří rozdělují rizikové faktory z praktického hlediska na neovlivnitelné (neboli fixní) a potenciálně terapeuticky ovlivnitelné. Nejlepším klinickým prediktorem budoucích pádů u pacientů s PN je v prospektivních studiích výskyt pádů v anamnéze (Bloem et al., 2001; Pickering et al., 2007; Latt et al., 2009; Matinolli et al., 2011, Voss et al., 2012; Paul et al., 2013), větší tíže postižení PN (Bloem et al., 2001; Allcock et al., 2009; Matinolli et al., 2011), přítomnost FOG (Latt et al., 2009; Kerr et al., 2010), strach z pádů (Mak & Pang, 2009b; Lindholm et al., 2015), poruchy stability (Latt et al., 2009; Kerr et al., 2010; Duncan et al., 2012; Duncan et al., 2013) a omezení funkční mobility (Kerr et al., 2010; Foreman et al., 2011; Yang et al., 2014). Některé prospektivní studie (Latt et al., 2009; Cole et al., 2010) naznačují, že také parametry kinematické analýzy chůze jako stabilita měřená koordinačním stabilizačním testem, kadence, rychlost chůze a ML pohyb hlavy mohou rozlišovat mezi skupinou PD-F a PD-NF. Výsledky všech dosud publikovaných studií jsou však stále nekonzistentní a nejlepším prediktorem pádů zůstává údaj o pádech v minulosti, který nemůže být využit pro předpověď budoucích pádů, ani nemůže být ovlivněn terapeutickými intervencemi.

V běžném denním životě zažívají pacienti s pokročilou PN levodopou indukované motorické fluktuace a dyskinézy. Není ovšem jasné, jak aktuální motorický stav pacientů ovlivňuje pravděpodobnost pádu. K pádům dochází spíše v ON medikačním stavu, když jsou pacienti s PN více mobilní (McNeely et al., 2012), ale existují důkazy, že k pádům dochází také v OFF stavu v důsledku horšího motorického stavu (Schaafsma et al., 2003). Vyšetření v obou medikačních stavech by mohlo zlepšit stanovení rizika pádů ve vztahu k dopaminergní medikaci (Valkovic et al., 2008). Nicméně dosud byla publikována pouze jedna prospektivní studie, která zkoumala odpovědávost a prediktivní schopnost motorických parametrů testovaných v OFF i ON medikačním stavu. Výsledky této studie ukazují, že vyšetření v OFF medikačním stavu poskytuje přesnější predikci budoucích pádů (Foreman et al., 2011).

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

3.1.2. Pacienti a metody

Do studie bylo zařazeno 45 pacientů s PN (34 mužů a 11 žen) z Centra pro extrapyramidová onemocnění Neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (LF UK) a Všeobecné fakutní nemocnice (VFN) v Praze diagnostikovaných podle UKPDSBB. Podmínkou vstupu do studie byla schopnost samostatné chůze bez pomůcek v ON i OFF medikačním stavu a nepřítomnost denních pádů ani žádného dalšího neurologického, ortopedického nebo jiného onemocnění, které by mohlo mít vliv na stabilitu stoje a chůze. Dalším požadavkem byla délka trvání PN 6 a více let a jasná odpovídavost na dávku levodopy trvající nejméně dvě hodiny. Nastavení tohoto kritéria umožnilo vyřazení pacientů s náhodnými motorickými fluktuacemi. Žádný z pacientů s PN neměl v minulosti operaci mozku a požadována byla rovněž stabilní antiparkinsonská medikace po dobu nejméně čtyř týdnů před vstupním vyšetřením. Všichni zařazení pacienti byli léčeni levodopou, přičemž 32 z nich v kombinaci s agonisty dopaminu a 16 v kombinaci s entakaponem. KS bylo zařazeno 22 (13 mužů a 9 žen) a byli rekrutováni od příbuzných pacientů nebo z nemocničního personálu, který nebyl zapojen do studie. Žádný z KS neměl další neurologické, ortopedické nebo jiné onemocnění, které by mohlo mít vliv na jeho stabilitu stoje a chůze, všichni byli schopni chodit samostatně a neudávali přítomnost denních pádů. Studii schválila místní etická komise a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas v souladu s Helsinskou deklarací.

Klinické vyšetření

Před vyšetřením stability stoje a chůze byla při osobním pohovoru získána od všech účastníků studie demografická data a anamnéza historie pádů v předchozích 6 měsících. Všichni pacienti byli vyšetřeni v OFF i ON medikačním stavu během jednoho vstupního vyšetřovacího dne. Jako první bylo provedeno ranní vyšetření v klinicky definovaném OFF medikačním stavu po vysazení všech dopaminergních léků (48 hodin pro agonisty dopaminu a 12 hodin pro levodopu a COMT inhibitory). Potom pacienti dostali dávku levodopy odpovídající 150 % obvyklé ranní dávky a po nastoupení optimálního ON stavu bylo provedeno vyšetření v tomto stavu. V obou medikačních stavech byli pacienti s PN vyšetřeni pomocí UPDRS, konkrétně částí II, III a IV. Z části III bylo navíc spočítáno Balanční a chůzové subskóre („Gait and Balance Subscore; GBS) jako součet UPDRS

položek 27 až 31. Z části IV byla stanovena přítomnost dyskinezi (počet pacientů s UPDRS IV A \neq 0) a dyskinetické subskóre jako součet UPDRS položek 32 a 33 (Paul et al., 2013). Při provokačním testu na FOG pacienti vstali ze židle, šli 5 metrů (příčemž prošli v zúženém prostoru mezi dvěma židlemi), otočili se o 180 °, poté šli zpět a posadili se na židli (Thomas et al., 2004). FOG a motorické bloky byly hodnoceny vizuálně na škále 0 až 1. Abychom se ujistili, že pacienti zůstali po celou dobu vyšetření v optimálním ON stavu, bylo na konci vyšetření provedeno opakované testování UPDRS-III. V ON stavu dále pacienti absolvovali neuropsychologické vyšetření sestávající z testu MoCA (Kopecek et al., 2015) a škály frontálního chování („Frontal Assessment Battery“) označované zkratkou FAB (Dubois et al., 2000). Depresivní a úzkostné projevy jsme hodnotili pomocí druhého vydání Beckovy škály deprese („Beck Depression Inventory-Second Edition“, BDI-II) a Spielbergerova Dotazníku na měření úzkosti („State and Trait Anxiety Inventory-State X1“, STAI-X1) a úzkostlivosti („State and Trait Anxiety Inventory-Trait X2“), označovaného zkratkou STAI-X2 (Spielberger, 1970). Pacienti s PN byli rovněž požádáni o vyplnění zkrácené verze subjektivního dotazníku hodnotícího strach z pádů, označovaného zkratkou FES-I (Kempen et al., 2008) a škály NMS-30 („Non-motor Symptom Scale“) hodnotící non-motorické symptomy u PN (Chaudhuri et al., 2007). KS byly rovněž testovány v rámci jednoho vyšetření, které se skládalo z dotazníku FES-I a neuropsychologického vyšetření (MoCA, FAB, BDI-II, STAI X1 a X2).

Vyšetření stability stoje a chůze

U všech účastníků studie byla vyšetřena stabilita ve stoji a chůzi. U pacientů s PN bylo toto vyšetření provedeno v OFF i ON medikačním stavu během jednoho vyšetřovacího dne. Vyšetření chůze bylo provedeno pomocí přenosných inerciálních senzorů (Xsens MTx; Enschede, the Netherlands) během instrumentálního TUG testu. Dráha 3 metrů v tradičním TUG testu byla v tomto testu prodloužena na 7 metrů, aby bylo možno získat dostatečný počet kroků k analýze chůze (Zampieri et al., 2010). Při vyšetření byly provedeny tři pokusy, přičemž přenosné senzory byly fixovány elastickými suchými zipy na laterální straně nohou těsně nad kotníky, na dorzální straně zápěstí a na sternu. Pro analýzu byly v této studii použity pouze data z dolních končetin. Všichni účastníci dostali instrukce vstát ze židle, jít dopředu subjektivně zvolenou rychlostí na vzdálenost 7 metrů

směrem ke žluté značce nalepené na zemi, otočit se, jít zpět a posadit se na židli. Analýza dat byla provedena z druhého pokusu, přičemž individuální dvojkroky byly detekovány pouze během přímých úseků chůze a posléze byl počítán průměr ze dvou sedmi metrových úseků. Pro analýzu dat byly zvoleny následující parametry reprezentující celkovou mobilitu a variabilitu chůze: 1) rychlost chůze (m/s), 2) kadence (počet kroků/min) a 3) variabilita doby trvání dvojkroku, která byla vybrána jako potenciální prediktor pádů u pacientů s PN (Schaafsma et al., 2003). Variabilita byla počítána jako koeficient variability (CV) doby trvání dvojkroku. K výpočtu všech parametrů byl použit algoritmus podle Salarian et al. (2004) a Moore et al. (2007). Stabilita stoje byla vyšetřena pomocí Functional Reach Testu (FRT) a dynamické počítačové posturografie (The Smart Balance Master®; Neurocom, Clackamas, Oregon, USA), konkrétně kompozitního rovnovážného skóre v Senzorickém organizačním testu („Composite equilibrium score in Sensory Organization Test“, ESSOT). Kompozitní rovnovážné skóre (ES) srovnává individuální posturální výchylku s teoretickými limity stability a pro každou situaci SOT je počítáno jako průměr ze tří pokusů v délce trvání 20 sekund (Bronte-Stewart et al., 2002). Během celého přístrojového vyšetření stability jsme subjekty jistili pomocí bezpečnostních pásů.

Prospektivní sledování

Po základním klinickém a přístrojovém vstupním vyšetření byli účastníci studie sledování po dobu 6 měsíců pomocí deníků, do kterých si každý den zaznamenávali počet, mechanismus a následky pádů nebo situace, kdy téměř došlo k pádu. Deníky se záznamem pádů nám účastníci odesílali každý měsíc ke zpracování a rovněž byli kontaktováni telefonicky, abychom se ujistili, že deníky byly skutečně řádně vyplněny. Po zpracování všech denních záznamů pádů byli pacienti s PN rozděleni na PD-F (n = 27), kteří za sledované období 6 měsíců udávali jeden a více pádů a PD-NF (n = 18), kteří ve stejném sledovacím intervalu neudávali ani jeden pád. Všechna data byla dále použita ke zpracování podle klasifikace definované dvěma týmy, a to Maki et al. (1994) a Lach et al. (1991). Po celou dobu sledovacího období byla u všech pacientů s PN stabilní antiparkinsonská i ostatní medikace.

Statistická analýza

Při srovnání parametrů pacientů s PN a KS a parametrů PD-F a PD-NF byl použit Wilcoxonův exaktní test (Hollander & Wolfe, 1999). Párový t-test byl použit pro ověření rozdílů mezi parametry naměřenými v ON a OFF medikačním stavu. V post-hoc analýze byly ověřeny vztahy mezi variabilitou doby trvání dvojkroku a dalšími parametry a byl přitom použit Pearsonův korelační koeficient. Problém mnohonásobného testování a s ním spojené nebezpečí zvýšené falešné positivity byly řešeny Holm-Bonferroni korekcemi. Aby bylo možné určit, který parametr je asociován s pravděpodobností budoucích pádů, byl vytvořen model jednoduché logistické regrese zvlášť pro každý parametr. Relevantnost prediktivní schopnosti každého parametru byla hodnocena testem poměrem věrohodností a poté byl ke stanovení prediktorů pádů použit model mnohonásobné logistické regrese. Vzhledem ke spíše menšímu počtu pacientů v naší studii byl v tomto modelu použit pouze omezený počet prediktorů. Proto byl stanoven soubor kandidátních prediktorů, které byly zvoleny s ohledem na předchozí analýzu parametrů asociovaných s možností pádů. Tímto způsobem byly stanoveny dva soubory parametrů, a to klinický a instrumentální, a na jejich základě byly postaveny dva příslušné modely. Nakonec byl kombinací klinického a instrumentálního modelu vytvořen finální model. Kvalita modelů byla hodnocena pomocí Akaikeova informačního kritéria (AIC), Bayesovského informačního kritéria (BIC) a pomocí křivky operační charakteristiky („receiver operating characteristic“, ROC). Statistická analýza byla provedena v programu R (R Development Core Team, 2010).

3.1.3. Výsledky

Průměrný věk pacientů v souboru byl $67,2 \pm 7,4$ (rozpětí 49-81) let. Průměrná délka trvání nemoci byla $10,2 \pm 3,4$ (rozpětí 6-20) let a skóre podle H&Y $2,6 \pm 0,4$ (rozpětí 2-3). Průměrný věk KS byl $65,5 \pm 8,4$ (rozpětí 48-80) let. Všichni účastníci studie dokončili klinické, neuropsychologické i posturografické vyšetření. Vyšetření chůze nedokončili tři pacienti s PN v OFF medikačním stavu, protože nebyli schopni ujít celou vzdálenost instrumentálního TUG testu nezávisle. Proto byly použity data z chůzového vyšetření v OFF stavu pouze od 42 pacientů. V ON stavu dokončili chůzové přístrojové vyšetření všichni pacienti. Pacienti s PN měli při srovnání s KS signifikantně horší výkon ve škále MoCA a FAB, větší výskyt depresivních symptomů podle BDI-II, vyšší skóre STAI-X1,

větší strach z pádů podle FES-I, horší stabilitu ve FRT, nižší rychlost chůze v obou medikačních stavech a vyšší variabilitu doby trvání dvojkroku v OFF stavu. Žádné další signifikantní rozdíly mezi pacienty s PN a KS nebyly při hodnocení základních vstupních parametrů zaznamenány. Všichni účastníci rovněž dokončili celé sledovací období 6 měsíců, přičemž 27 pacientů s PN (60 %) spadlo jednou nebo vícekrát, zatímco 18 pacientů s PN za toto období nespadlo. Pacienti s PN udávali 72 % pádů ve vnitřním prostředí ve srovnání s 28 % pádů v zevním prostředí. U KS je tento údaj zcela opačný, protože u KS se 80 % pádů stalo v zevním prostředí a pouze 20 % pádů uvnitř. Pacienti s PN i KS padali především směrem dopředu, poté laterálním směrem a nejméně pádů bylo u pacientů s PN směrem dozadu. Podle klasifikace pádů navržené autory Lach et al. (1991), kteří faktory pádů rozdělují na vnitřní (motorický, senzorický a kognitivní deficit, vertigo, posturální instabilita a ztráta vědomí), vnější (zakopnutí, uklouznutí, náhlé zevní rušivé podněty apod.), pády mimo bipedální stoj (pády ze židle, postele apod.) a neklasifikovatelné, byly u našich pacientů s PN nejčastější příčinou pádů vnitřní faktory (68 %), konkrétně posturální instabilita, FOG a festinace. Klasifikace podle Maki et al. (1994) rozděluje pády z biomechanického pohledu na pády, u kterých dochází k perturbaci BOS (uklouznutí, zakopnutí apod.) a pády, u kterých dochází k náhlé změně COM, a to buď zevní perturbací (postrčení, srážka apod.) nebo vnitřně iniciovanou perturbací (předklon, natažení, otáčení apod.). U pacientů s PN v našem souboru dominovaly pády s vnitřně iniciovanou změnou COM (68 %), přičemž nejčastější příčinou pádů byly otočky (26 %), poté předklony (18 %), vstávání do stoje (11 %), FOG a festinace (10 %) a nakonec úklony (2 %). Pády bez zřetelné perturbace byly příčinou pádů v 5 % a neklasifikované pády v 10 %. Podrobné mechanismy a příčiny pádů u všech účastníků jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 2 ukazuje srovnání mezi dvěma prospektivně identifikovanými skupinami PD-F a PD-NF a demonstruje rozdíly mezi vstupními parametry s ohledem na budoucí pády. PD-F měli na rozdíl od PD-NF vyšší počet retrospektivních pádů, vyšší H&Y skóre, průměrný ekvivalent levodopy a větší strach z pádů (FES-I). Tito pacienti měli rovněž signifikantně vyšší celkové UPDRS-III skóre v OFF stavu (ale ne v ON stavu) a vyšší GBS subskóre. PD-F dále vykazovali větší výskyt depresivních symptomů podle BDI-II odpovídající mírné poruše u 9 z 27 PD-F (na rozdíl od 4 z 18 PD-NF) a hraniční až střední depresi u 7 z 27 PD-F. Při podrobné analýze BDI-II škály bylo zjištěno, že žádná z individuálních položek této škály nedokáže odlišit PD-F a PD-NF.

TABULKA 1. Detailní klasifikace prospektivních pádů u pacientů s PN a KS

Hodnocení prospektivních pádů	PN (N = 45)	KS (N = 22)
Počet pádů za 6 měsíců	185	5
Čas do prvního pádu (měsíce)	2,2 ± 1,6	3,8 ± 1,3
Počet padajících subjektů	27 (60,0 %)	4 (18,2 %)
Pády ve vnitřním prostředí	133 (71,9 %)	1 (20 %)
Pády v zevním prostředí	52 (28,1 %)	4 (80 %)
Pády směrem dopředu	93 (50,3 %)	4 (80 %)
Pády směrem dozadu	40 (21,6 %)	0 (0 %)
Pády laterálním směrem	52 (28,1 %)	1 (20 %)
Pády s poraněním (bez přítomnosti zlomenin)	3 (1,6 %)	0 (0 %)
Pády se zlomeninami	2 (1,1 %)	0 (0 %)
Klasifikace podle Lach et al. (1991)		
Vnitřní faktory	125 (67,6 %)	1 (20 %)
Vnější faktory	31 (16,8 %)	3 (60 %)
Nebipedální pády	3 (1,6 %)	0 (0 %)
Neklasifikované pády	26 (14,1 %)	1 (20 %)
Klasifikace podle Maki et al. (1994)		
Pády s perturbací BOS	30 (16,2 %)	3 (60 %)
Pády s perturbací COM	126 (68,1 %)	1 (20 %)
FOG a festinace	19 (10,3 %)	NA
Předklony	34 (18,4 %)	1 (20 %)
Úklony	4 (2,2 %)	0 (0 %)
Vstávání do stoje	21(11,4 %)	0 (0 %)
Otočky	48 (26,0 %)	0 (0 %)
Pády bez zřetelné pertubace	10 (5,4 %)	0 (0 %)
Neklasifikované pády	19 (10,3 %)	1 (20 %)

Zkratky: PN: pacienti s Parkinsonovou nemocí; KS: kontrolní subjekty; FOG: zamrznutí při chůzi („freezing of gait“); NA: data nejsou dostupná; BOS: báze opory; COM: těžiště.

Data jsou zobrazena jako průměr a standardní odchylka nebo jako individuální hodnoty a procenta v závorkách.

Čtyři pacienti ze skupiny PD-F udávali FOG, přesto FOG parametr (položka 14 z UPDRS-II, tj. subskóre aktivity běžného života) nerozlišil PD-F a PD-NF. 56 % PD-F ve srovnání s 39 % PD-NF udávalo přítomnost dyskinezií, ale tento rozdíl nebyl

signifikantní, stejně jako hodnocení pomocí dyskinetického skóre. Skupina PD-F a PD-NF se nelišila v hodnocení kognitivních funkcí dle MoCA škály ani ve skóre FAB. Variabilita doby trvání dvojkroku v OFF stavu byla jediným parametrem z přístrojového hodnocení stability a chůze, který signifikantně rozlišil PD-F a PD-NF (TAB. 2). Variabilita doby trvání dvojkroku v OFF stavu byla větší než 3,25 % (OBR. 1A) a predikovala pády se senzitivitou 96 %, specificitou 83 % a plochou pod ROC křivkou („area under the curve“, AUC) 0,933.

Při hodnocení odpovídatosti na dopaminergní medikaci došlo k signifikantnímu snížení UPDRS-III a GBS subskóre v ON stavu ve srovnání s OFF stavem u obou skupin pacientů s PN. U PD-F se v ON stavu rovněž zlepšila rychlost chůze a variabilita doby trvání dvojkroku. U PD-NF se významně zvýšila pouze rychlost chůze. Ostatní parametry se u obou skupin v ON medikačním stavu ve srovnání s OFF stavem nezměnily (TAB. 2).

Do souboru kandidátních prediktorů modelu mnohonásobné logistické regrese prospektivního padání byly zařazeny parametry z modelu jednoduché logistické regrese identifikované jako vysoce relevantní (TAB. 2; $p < 0,001$, nekorigováno): retrospektivní pády, stadium nemoci podle H&Y, strach z pádů podle FES-I, depresivní symptomatika podle BDI-II a GBS subskóre v OFF stavu. Jako nejvýznamnější parametry byly v tomto modelu prokázány retrospektivní pády a BDI-II, dosahující hodnot AIC 34,1, BIC 39,3, plochy pod ROC křivkou 0,921, sensitivity 85 % a specificity 94 % (TAB. 3, OBR. 2). Kandidátní prediktory přístrojového vyšetření zahrnovaly všechny naměřené parametry: variabilitu doby trvání dvojkroku, kadenci, rychlost chůze a ESSOT. Všechny tyto parametry byly v OFF stavu, protože jsme nemohli využít parametry v obou stavech kvůli kolinearitě a OFF parametry měly vyšší informativní hodnotu ve srovnání s ON stavem. Variabilita doby trvání dvojkroku a kadence (kombinované v jednom modelu) vyšly nejvíce relevantní dosahující hodnot AIC 14,9, BIC 20,1, AUC 0,988, sensitivity 100 % a specificity 94 % (TAB. 3, OBR. 2). Jestliže výraz $7,2 \times$ variabilita doby trvání dvojkroku v OFF stavu + $0,5 \times$ kadence v OFF stavu dosahoval hodnoty vyšší než 80, určoval statistický model pacienty s PN jako PD-F (OBR. 1B). Prediktivní hodnota instrumentálního modelu se nezlepšila zahrnutím parametrů z klinického modelu (test poměrem věrohodností $P > 0,1$ pro příznak retrospektivních pádů i skóre BDI-II).

TABULKA 2. Základní vstupní parametry skupin PD-F a PD-NF

Domény a parametry	PD-F (N = 27; M20, Ž7)	PD-NF (N = 18; M14, Ž4)	Poměr šancí ^a	95% CI	p-hodnota ^b
	Průměr (SD)	Průměr (SD)			
Demografické a specifické parametry pro PN					
Věk (roky)	65,6 (7,7)	69,7 (6,3)	0,92	(0,83; 100)	0,063
Subjekty s pády za min. 6 měsíců	n=21 (77,8 %)	n=2 (11,1 %)	28	(6; 213)	<0,001*
Trvání PN (roky)	10,4 (4,0)	9,8 (2,3)	1,05	(0,88; 1,28)	0,571
Modifikovaná stupnice dle H&Y	2,7 (0,3)	2,3 (0,4)	16,00	(3,01; 117,11)	<0,001*
Ekvivalent levodopy (mg)	1265 (430)	915 (232)	1,34 ^c	(1,10; 1,74) ^c	0,002*
UPDRS-III OFF	31,7 (10,1)	23,5 (6,3)	1,31	(1,04; 1,26)	0,002*
UPDRS-III ON	18,6 (9,4) [†]	14,1 (6,5) [†]	1,08	(1,00; 1,18)	0,067
Přítomnost dyskinezí	n=15 [55,6 %]	n=7 [38,9 %]	1,96	(0,59; 6,86)	0,272
Subskóre dyskinezí	0,63 (0,79)	0,56 (0,78)	1,13	(0,52; 2,61)	0,751
GBS OFF	6,4 (2,5)	3,4 (1,9)	2,13	(1,42; 3,72)	<0,001*
GBS ON	3,4 (2,3) [†]	1,8 (1,2) [†]	1,70	(1,15; 2,81)	0,005
FOG	0,6 (1,1)	0,3 (0,5)	1,57	(0,74; 4,45)	0,264
NMS-30	10,1 (3,9)	7,0 (3,8)	1,24	(1,05; 1,50)	0,009
FES-I	13,2 (3,9)	9,9 (2,3)	1,45	(1,14; 1,97)	<0,001*
Parametry kognitivních funkcí a úzkosti					
MoCA	24,0 (3,7)	24,6 (2,4)	0,94	(0,78; 1,14)	0,544
FAB	14,7 (2,7)	15,6 (1,9)	0,85	(0,63; 1,10)	0,236
BDI-II	12,4 (6,2)	7,0 (3,7)	1,25	(1,08; 1,51)	<0,001*
STAI X1	38,6 (8,8)	34,3 (5,6)	1,08	(0,99; 1,19)	0,067
STAI X2	42,3 (9,5)	39,1 (5,6)	1,05	(0,98; 1,14)	0,195
Parametry vyšetření stability stoje a chůze					
ESSOT OFF	70,9 (11,2)	74,7 (8,3)	0,96	(0,89; 1,02)	0,198
ESSOT ON	74,2 (8,4)	77,7 (5,9)	0,93	(0,84; 1,02)	0,121
Rychlost chůze OFF (m/s)	0,92 (0,14)	0,93 (0,14)	0,56	(0,01; 48,67)	0,797
Rychlost chůze ON (m/s)	1,02 (0,14) [†]	1,03 (0,15) [†]	0,77	(0,01; 54,96)	0,902
Kadence OFF (kroky/min)	115,0 (10,8)	110,9 (9,9)	1,04	(0,98; 1,11)	0,201
Kadence ON (kroky/min)	115,7 (11,8)	112,0 (8,6)	1,04	(0,98; 1,10)	0,240
Variabilita doby trvání dvojkroku (CV %) OFF	4,3 (0,9)	2,3 (0,9)	17,20	(4,31; 196,41)	<0,001*
Variabilita doby trvání dvojkroku (CV %) ON	2,6 (0,8) [†]	2,0 (0,8)	2,59	(1,13; 7,18)	0,024

^a poměr šancí na pád vztažený k jednotkové změně jednotlivých parametrů (u všech pacientů s PN).

^b odpovídající testu poměrem věrohodností v logistické regresi srovnávacím model s daným parametrem a podmodelem bez tohoto parametru.

^c vztažený ke změně ekvivalentu levodopy o 100mg.

*PD-F vs. PD-NF rozdílly významné na hladině $p < 0,05$ korigované Holm-Bonferroni metodou na 27 provedených testů.

† ON vs. OFF rozdílly významné na hladině $p < 0,05$ korigované Holm-Bonferroni metodou na 12 provedených testů.

Zkratky: PD-F: pacienti s PN a pády; PD-NF: pacienti s PN bez pádů; M: muži; Ž: ženy; N: počet; SD: standardní odchylka; PN: Parkinsonova nemoc; OFF: OFF medikační stav; ON: ON medikační stav; UPDRS-III: Jednotná hodnotící škála Parkinsonovy nemoci, motorické skóre; Přítomnost dyskinezi: počet pacientů s UPDRS IV A \neq 0; Subskóre dyskinezi: součet UPDRS položek 32 a 33; GBS: chůzové a balanční skóre; NMS-30: škála non-motorických symptomů; MoCA: Montrealský kognitivní test; FAB: škála frontálního chování; BDI-II: Beckova škála deprese, druhé vydání; STAI-X1: Dotazník na měření úzkosti; STAI-X2: Dotazník na měření úzkostlivosti; FES-I: zkrácená verze Dotazníku hodnocení strachu z pádů; FOG: Freezing of gait z UPDRS-II, položka 14; ESSOT: Kompozitní rovnovážné skóre sensorického organizačního testu; CV: koeficient variability; min.: minulých; CI: konfidenční interval.

Nicméně výkon klinického modelu se významně zlepšil zařazením variability doby trvání dvojkroku v OFF stavu jako přídatné kovariáty ($\chi^2 = 7,77$, $df = 1$, $P < 0,001$), což vedlo ke vzniku kombinovaného modelu, který již nemohl být zlepšen ani zjednodušen, dosahující AIC 15,8, BIC 22,8, AUC 0,995, senzitivity 96 % a specificity 100 %. Vzhledem k tomu, že AIC i BIC svědčily ve prospěch instrumentálního modelu proti modelu kombinovanému, a s přihlédnutím na omezený počet pacientů, jsme dali přednost instrumentálnímu modelu (založenému na dvou parametrech) před kombinovaným modelem (založeném na třech parametrech), abychom předešli přeučení. Instrumentální model jsme tedy zvolili za finální model prospektivního padání.

Post hoc analýza demonstrovala signifikantní asociaci mezi variabilitou doby trvání dvojkroku a celkovým BDI-II skórem ($r = 0,45$, $P < 0,05$ korigováno) a součtem položek 15 a 29 UPDRS-III skóre ($r = 0,46$, $P < 0,05$ korigováno) v OFF medikačním stavu. Variabilita doby trvání dvojkroku nesouvisela s žádnými dalšími parametry.

TABULKA 3. Model mnohonásobné logistické regrese prospektivního padání u pacientů s PN, založený na klinických a instrumentálních parametrech

Kovariáta	Změna v parametru	Poměr šancí	95% CI	p-hodnota
Klinický model				
Retrospektivní pády	1	42	(7 – 508)	< 0,001
BDI-II skóre	1	1,3	(1,1 – 1,7)	< 0,01
Instrumentální model				
Variabilita doby trvání dvojkroku v OFF stavu (CV %)	0,1	2,1	(1,3 – 5,9)	< 0,001
Kadence v OFF stavu (kroky/min)	1	1,7	(1,2 – 4,3)	< 0,001

Poměry šancí odpovídající prezentovaným změnám v jednotlivých parametrech, podmíněně na pevných hodnotách ostatních parametrů.

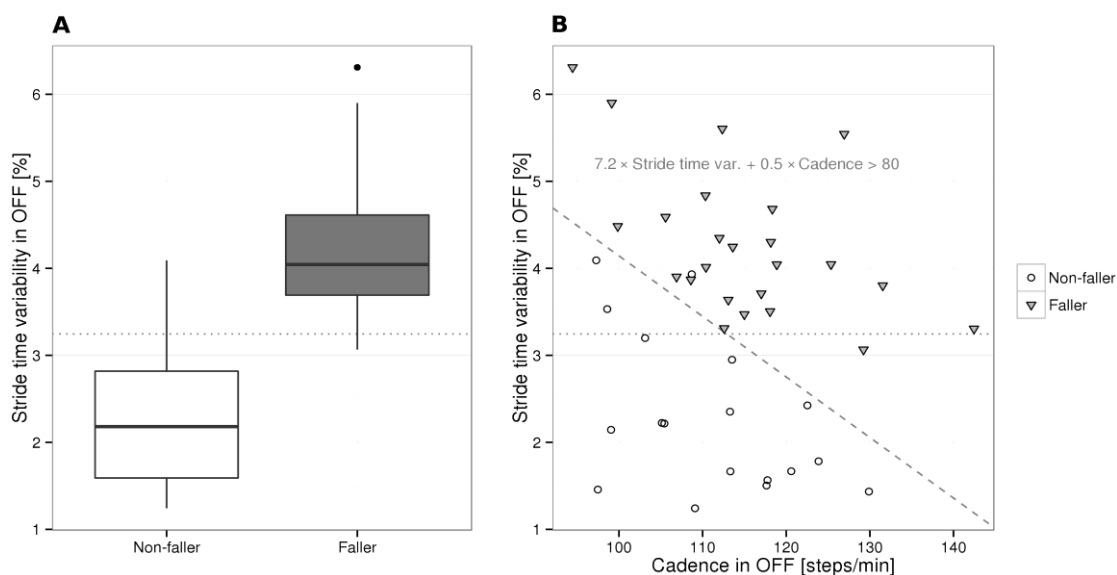
P hodnoty odpovídají testům poměrem věrohodnosti srovnávajícím model obsahující daný parametr s modelem bez tohoto parametru.

Zkratky: BDI-II: Beckova škála deprese, druhé vydání; OFF: OFF medikační stav; CV: koeficient variability; CI: konfidenční interval.

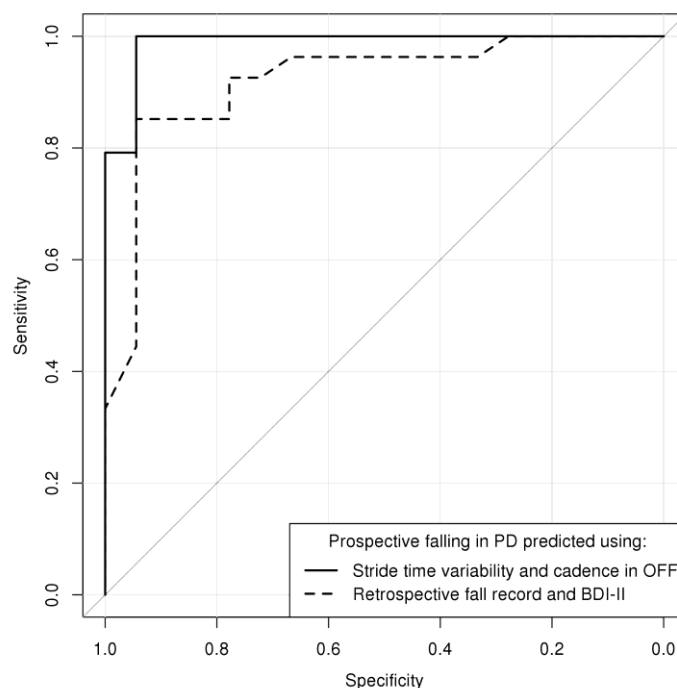
OBR. 1. Srovnání PD-F a PD-NF na základě logistického regresního modelu.

A: PD-F vykazují vyšší variabilitu doby trvání dvojkroku ve srovnání s PD-NF. Tečkovaná čára ukazuje hodnotu 3,25 %, která podle modelu jednoduché logistické regrese nejlépe odděluje PD-F a PD-NF.

B: Model mnohonásobné logistické regrese průměrně popisuje, že pacienti, jejichž $7,2 \times$ variabilita doby trvání dvojkroku v OFF stavu + $0,5 \times$ kadence v OFF stavu je větší než 80 (plocha nad čárkovanou křivkou), trpí pády. Tečkovaná čára představující optimální klasifikaci modelem jednoduché logistické regrese byla přidána pro vizuální srovnání obou metod.



OBR. 2. Křivka operační charakteristiky modelů prospektivního padání u pacientů s PN. Plná křivka: Instrumentální model (variabilita doby trvání dvojkroku a kadence v OFF) Přerušovaná křivka: Klinický model zahrnující retrospektivní pády a skóre BDI-II



3.1.4. Diskuse

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

Tato studie prokázala, že 60 % pacientů se středně pokročilou PN spadlo jednou nebo vícekrát za sledované období. Prevalence PD-F v našem souboru byla podobná jako u dalších retrospektivních (Bloem et al., 2001; Balash et al., 2005; Ashburn et al., 2001a) a prospektivních (Bloem et al., 2001; Ashburn et al., 2001b; Wood et al., 2002; Latt et al., 2009; Paul et al., 2013) studií, to znamená 39-64 % v retrospektivním a 39-68 % v prospektivním sledování. Pacienti s PN v našem souboru padali především ve vnitřním prostředí ve srovnání s KS, kteří padali hlavně v zevním prostředí. Pády byly směřovány hlavně dopředu, poté laterálním směrem a nejméně pádů bylo zaznamenáno směrem dozadu. Z hlediska mechanismů pádů hrají v našem souboru pacientů s PN podstatně

větší roli vnitřní než vnější faktory, to znamená posturální instabilita v otočkách, poté při předklonech, vstávání do stoje, FOG a festinacích a nakonec při úklonech do strany. Naše výsledky jsou v souladu s předchozími studii, které prokazují, že největší počet pádů u pacientů s PN (70-80 %) se stane ve vnitřním prostředí (Bloem et al., 2001; Ashburn et al., 2008). Příčiny pádů v naší studii se shodují s výsledky studie Bloem et al. (2001), kteří uvádějí 24 % pádů při otočkách, 15 % při vstávání a 16 % při předklonech. Ashburn et al. (2008) publikovali nejvyšší počet pádů při zakopnutí, poté v důsledku FOG a festinací a rovněž posturální instability při předklonech, natahování se pro nějaký předmět, transferech a chůzi. Pacienti s PN v našem souboru mají při pádech větší riziko poranění než KS. V souladu s předchozími studii (Bloem et al., 2001; Pickering et al., 2007; Latt et al., 2009; Mak & Pang, 2009a; Matinoli et al., 2011) jsme zjistili, že PD-F mají signifikantně vyšší počet retrospektivních pádů, těžší postižení PN, vyšší denní dávky dopaminergní medikace, větší obavu z pádů, těžší depresivní symptomatiku a těžší hybné postižení s převahou poruch stability stoje a chůze v OFF medikačním stavu ve srovnání s PD-NF. Z přístrojového vyšetření se obě skupiny pacientů s PN signifikantně lišily pouze v měření variability doby trvání dvojkroku v OFF stavu. V modelu mnohonásobné logistické regrese založeném na klinických parametrech byla nejlepším prediktorem budoucích pádů anamnéza retrospektivních pádů a depresivní symptomatika (BDI-II), zatímco nejlepším instrumentálním prediktorem pádů byla kombinace variability doby trvání dvojkroku a kadence v OFF stavu. Ačkoliv parametr kadence není samostatně schopen predikovat pády, společně s parametrem variability doby trvání dvojkroku má signifikantní predikční schopnost. Vyšší riziko pádů dává do souvislosti se zvýšenou variabilitou doby trvání dvojkroku v OFF stavu, zvýšenou kadencí v OFF stavu, nebo nadprůměrnou sumou těchto dvou parametrů (OBR. 1B).

Výsledky předchozích studií ukázaly, že variabilita chůze je zvýšená u pacientů s PN obecně (Hausdorff et al., 1998; Baltadjieva et al., 2006; Hausdorff et al., 2009), ale je také vyšší u retrospektivně stanovených PD-F (Schaafsma et al., 2003). Výsledky naší studie rozšířily tyto nálezy o poznání, že variabilita je zvýšená také u prospektivně stanovených PD-F. Dále jsme prokázali, že variabilita doby trvání dvojkroku koreluje s celkovým skóre BDI-II, které bylo u našich PD-F signifikantně zvýšeno. Toto je v souladu se studii, které ukázaly, že depresivní symptomatika je asociována s poruchami chůze a pády u pacientů s PN (Lord et al., 2011), stejně jako u seniorů bez kognitivní dysfunkce (Brandler et al., 2012). Důležité je, že deprese je potenciálně

ovlivnitelný rizikový faktor pádů, ačkoliv v současné době dosud neexistuje studie, která by potvrdila, že zlepšení depresivní symptomatiky může být spojeno s redukcí pádů u pacientů s PN (Canning et al., 2014).

Na druhou stranu jsme nepotvrdili prediktivní schopnost několika parametrů publikovaných jinými studii, konkrétně FOG, dyskinezi a globálních kognitivních a exekutivních funkcí. Je prokázáno, že u pacientů s PN a FOG je narušena schopnost regulace fluktuace jednotlivých dvojkroků v průběhu chůzového cyklu a rovněž schopnost zachovat stabilní rytmus chůze (Plotnik & Hausdorff, 2008), což může přispívat k pádům. Přesto, že v našem souboru pacientů s PN byla incidence FOG nízká, u PD-F byla variabilita chůze výrazně zvýšená. V několika studiích byla rovněž publikována souvislost mezi přítomností dyskinezi a pravděpodobností pádů u pacientů s PN (Robinson et al., 2005; Contreras & Grandas, 2012; Paul et al., 2014). V naší práci jsme tuto asociaci nepotvrdili, i když incidence dyskinezi byla vyšší ve skupině PD-F. Náš výsledek je ovšem v souladu s jinými prospektivními studii (Paul et al., 2013; Marinelli et al., 2011), které rovněž nenašly významnou souvislost mezi přítomností dyskinezi a budoucími pády u pacientů s PN. Prokázána byla také souvislost mezi kognitivní výkonností a poruchami chůze a pády (Amboni et al., 2013), ale na druhou stranu několik prospektivních studií nepotvrdilo, že by globální kognitivní deficit nebo exekutivní dysfunkce byly rizikovými faktory pádů (Marinelli et al., 2011; Cole et al. 2010, Mak & Pang, 2010; Lim et al., 2008; Plotnik et al., 2011b). Rovněž výsledky naší studie nepotvrdily souvislost mezi kognitivní (MoCA) ani frontální (FAB) dysfunkcí a variabilitou doby trvání dvojkroku a rizikem pádů u pacientů v našem souboru.

Z pohledu vlivu medikačního stavu naše výsledky upřednostňují vyšetření v OFF stavu, protože prospektivně stanovení PD-F v tomto stavu vykazovali signifikantně vyšší UPDRS-III skóre, GBS subskóre a variabilitu doby trvání dvojkroku ve srovnání s PD-NF. Také podle matematického modelu jsme demonstrovali, že kombinace variability doby trvání dvojkroku a kadence v OFF stavu je vhodným prediktorem budoucích pádů. Tyto výsledky jsou v souladu se studií Foreman et al (2011), a navíc jsou posíleny faktem, že naše studie měla prospektivní design. Kromě všeobecného efektu levodopy na hybnost se po jejím podání zvýšila rychlost chůze a snížila se variabilita doby trvání dvojkroku v naší skupině PD-F. Tyto výsledky odpovídají předchozím studiím, které potvrdily zvýšení rychlosti chůze a snížení variability doby trvání dvojkroku po

dopaminergní medikaci (Schaafsma et al., 2003; Lord et al., 2011; Rochester et al., 2011; Brynt et al., 2011a), což by mohlo znamenat terapeutický potenciál k ovlivnění těchto poruch u PD-F.

Jako limitující faktory naší studie je nutno označit relativně malý počet klinických i přístrojových parametrů, které jsme mohli testovat, protože jsme museli dodržet omezený čas testování v ON stavu. Dále jsme museli dodržet fixní pořadí testů v OFF i ON stavu, abychom byli schopni vyšetřit pacienty v jednom dni. Proto je možné, že vyšetření v ON stavu mohl ovlivnit efekt motorického učení, ale rozhodně nemohl ovlivnit výsledky v OFF stavu. Vzhledem k zařazovacím kritériím mohl být do naší studie zařazen relativně malý počet pacientů, a proto jsme do analýzy nemohli zahrnout větší počet kandidátních prediktorů. Posledním limitem této práce je možnost určitého zkreslení v dokumentaci mechanismů a rizikových faktorů pádů, ačkoliv jsme prospektivní informace o pádech sbírali standardním způsobem běžně používaným i v jiných studiích (Bloem et al., 2001; Pickering et al., 2007).

3.1.5. Závěry

- 1) Prospektivním sledováním mechanismů pádů bylo v naší studii zjištěno, že pacienti ve střední až pokročilé fázi PN udávají podstatně vyšší počet pádů a kratší období do prvního pádu ve sledovaném období ve srovnání se stejně starými seniory. Pacienti s PN padají více ve vnitřním prostředí, nejčastěji směrem dopředu a mají při pádech větší riziko poranění. Z hlediska mechanismů pádů hrají podstatně větší roli vnitřní než vnější faktory (především posturální instabilita, FOG a festinace) a významně převažují pády se změnou COM, přičemž jako příčina pádů dominují otočky při chůzi, následovány předklony, vstáváním ze sedu do stoje, FOG a festinacemi a nakonec úklony do strany. Zmíněné poznatky lze využít při prevenci pádů u pacientů s PN.
- 2) Srovnáním prospektivně stanovených pacientů s PN a výskytem pádů (PD-F) a bez pádů (PD-NF) jsme zjistili, že mezi nejvýznamnější rizikové faktory pádů patří anamnéza retrospektivních pádů, strach z pádů, těžší postižení PN, vyšší denní dávky levodopy, těžší hybné postižení s převahou poruch stability stoje a chůze a zvýšená variabilita doby trvání dvojkroku v OFF medikačním stavu.

- 3) Naše výsledky ukazují, že nejvýznamnějším prediktorem budoucích pádů u prospektivně stanovených pacientů s PN je zvýšená variabilita doby trvání dvojkroku v kombinaci s vyšším počtem kroků za minutu (kadence) v OFF medikačním stavu.
- 4) Dopaminergní medikace ovlivňuje schopnost predikce pádů a z našich výsledků vyplývá, že pouze parametry přístrojového chůzového vyšetření stanovené v OFF medikačním stavu jsou schopny predikovat budoucí pády u pacientů s PN. Přístrojové vyšetření chůze a rovněž vyšetření pacienta v OFF medikačním stavu není běžně dostupné a možné v klinické praxi. Přesto jsou naše výsledky příslibem do budoucna, protože se stále více prosazují a doporučují nové technologie objektivního vyšetření chůze, konkrétně přenosné senzory umožňující celodenní monitorování denních aktivit pacienta.
- 5) Variabilitu doby trvání dvojkroku považujeme za terapeuticky potenciálně ovlivnitelný prediktor pádů, protože je podle našich výsledků ovlivnitelná levodopou.

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

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

(vztahuje se k hypotéze 3)

3.2.1. Úvod

Dírkovaná deska („Grooved Pegboard Test“, GPT) je jedním z nejužívanějších testů motoriky HKK v testových bateriích (Mitrushina et al., 2005). GPT se původně používal na vyšetření motorické rychlosti a laterality HKK a je poměrně náročný na vizuálně motorickou koordinaci a manipulaci HKK. Již v roce 1997 Vingerhoets et al. publikovali výsledky PET studie u 35 pacientů s PN a zjistili, že testování končetinové bradykineze pomocí GPT v OFF medikačním stavu nejlépe koreluje s nigrostriálním dopaminergním deficitem. Tyto výsledky potvrdili Bohnen et al. (2007), kteří navrhuji

GPT jako robustní biomarker nigrostriální denervace. Využití GPT k vyšetření rigidity, bradykineze a motorické kontroly HKK popisují Sage et al. (2012) a současně navrhují, že pro hodnocení tíže motorického postižení je GPT více reprezentativní především v časně fázi PN. Otázkou zůstává, zda lze vysoké skóre v GPT (znamenající motorické zpomalení u pacientů s PN) interpretovat pouze jako hodnocení motoriky nebo může mít také asociaci s kognitivním postižením (Ashendorf et al., 2009). Některé studie skutečně prokázaly korelaci GPT s testy kognitivních funkcí. GPT koreluje zejména s měřítky změny nastavení, zaměřenou pozorností, percepční rychlostí, s neverbálním usuzováním či paměťovými schopnostmi měřenými vizuálními reprodukcemi z revidované Wechslerovy inteligenční škály pro dospělé, označované zkratkou WMS-R (Bezdiček, 2014). Rovněž je prokázána souvislost kognitivních dysfunkcí a poruch stability stoje a chůze u PN, zejména u PIGD fenotypu PN. Tito pacienti ve srovnání s TD formou PN vykazují větší postižení globálních kognitivních (Verbaan et al., 2007; Kelly et al., 2015) i exekutivních (Kelly et al., 2015) funkcí, vyšší riziko MCI (Poletti et al., 2012) a zvýšené riziko rozvoje demence (Burn et al., 2006; Alves et al., 2006; Williams-Gray et al., 2007). Globální kognitivní deficit (Latt et al., 2009; Camicioli & Majumdar, 2010; Contreras & Grandas, 2012; Paul et al., 2014) a exekutivní dysfunkce (Mak et al., 2014; Latt et al., 2009) jsou rovněž potenciálním rizikovým faktorem pádů u pacientů s PN, i když některé studie tento fakt nepotvrdily (Matinelli et al., 2007; Lim et al., 2008; Cole et al., 2010; Mak & Pang, 2010; Matinelli et al., 2011; Plotnik et al., 2011b). Proto jsme se rozhodli ověřit vztah mezi motorickým postižením u PN (snížená rychlost HKK a poruchy stoje a chůze s pády) a kognitivním výkonem. K měření motorické rychlosti HKK jsme použili test GPT a testovali jsme jeho vztah k testům na kognitivní (MoCA) a frontální (FAB) funkce. Dále jsme chtěli ověřit, zda je test GPT schopen rozlišit mezi PD-F a PF-NF. Předpokládali jsme, že PD-F budou mít na rozdíl od PD-NF významně horší výkon v GPT.

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

3.2.2. Pacienti a metody

Do studie jsme zařadili 45 pacientů s idiopatickou PN (33 mužů a 12 žen) z Centra pro extrapyramidová onemocnění Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN diagnostikovaných podle standardních kritérií UKPDSBB. Průměrný věk pacientů v souboru byl $67,2 \pm 7,4$ (rozpětí 49-81) let. Průměrná délka trvání nemoci byla $9,9 \pm 3,4$ (rozpětí 6-20) let, úroveň dle škály H&Y byla $2,3 \pm 0,4$ a rozpětí 2-3. Podmínkou vstupu do studie byla schopnost samostatné chůze bez pomůcek v ON i OFF medikačním stavu a nepřítomnost denních pádů ani žádného dalšího neurologického, ortopedického nebo jiného onemocnění, které by mohlo mít vliv na stabilitu stoje a chůze. Dalším požadavkem byla délka trvání PN šest a více let, přičemž toto kritérium umožnilo vyřazení pacientů s náhodnými motorickými fluktuacemi a zvýšilo pravděpodobnost poruch stability stoje a chůze s pády. Žádný z pacientů s PN neměl v minulosti operaci mozku a požadována byla rovněž stabilní antiparkinsonská medikace po dobu nejméně čtyř týdnů před vstupním vyšetřením. KS bylo zařazeno 20 (14 mužů a 6 žen) a byli rekrutováni od příbuzných pacientů nebo z nemocničního personálu, který nebyl zapojen do studie. Průměrný věk KS byl $65,5 \pm 8,4$ (rozpětí 48-80) let. Žádný z KS neměl další neurologické, ortopedické nebo jiné onemocnění, které by mohlo mít vliv na jeho stabilitu stoje a chůze, všichni byli schopni chodit samostatně a neudávali přítomnost denních pádů. Studii schválila místní etická komise a všichni pacienti podepsali souhlas v souladu s Helsinskou deklarací.

Klinické vyšetření

Všichni pacienti byli vyšetřeni v optimálním ON medikačním stavu po dávce levodopy odpovídající 150 % obvyklé ranní dávky během jednoho vstupního vyšetřovacího dne. Pacienti s PN absolvovali vyšetření pomocí UPDRS-III a rovněž neuropsychologické vyšetření sestávající z testu MoCA na kognitivní funkce (Kopecek et al., 2015) a škály na frontální projevy chování FAB (Dubois et al., 2004). Depresivní a úzkostné projevy jsme hodnotili pomocí druhého vydání Beckovy škály deprese (BDI-II) a Spielbergerova Dotazníku (Spielberger, 1970) na měření úzkosti (STAI-X1) a úzkostlivosti (STAI-X2). Pacienti s PN byli rovněž požádáni o vyplnění zkrácené verze subjektivního dotazníku FES-I (Kempen et al., 2008) a dotazníku NMS-30, hodnotícího non-motorické projevy PN (Chaudhuri et al., 2007). Diagnóza syndromu demence u souboru s PN (PN-D) byla stanovena na základě standardních diagnostických kritérií pro PN-D (Dubois et al.,

2007), úroveň I. KS byli rovněž testovány v rámci jednoho vyšetření, které se skládalo z dotazníku FES-I a neuropsychologického vyšetření (MoCA, FAB, BDI-II, STAI). Všechny účastníky studie jsme vyšetřili testem GPT. Výkon pravé (GPT_R) i levé (GPT_L) HK jsme měřili na čas v sekundách a posléze jsme počítali výkon obou HK současně (tj. $GPT_C = GPT_R + GPT_L$). Informaci o lateralitě HKK jsme získali během neurologického vyšetření na základě sebesouzení.

Prospektivní sledování

Po základním klinickém a přístrojovém vstupním vyšetření byli pacienti sledováni po dobu 6 měsíců pomocí deníků, kam si každý den zaznamenávali počet, mechanismus a následky pádů nebo skoro pádů. Deníky se záznamem pádů pacienti odesílali každý měsíc ke zpracování a rovněž byli kontaktováni telefonicky, abychom se ujistili, že deníky byly skutečně řádně vyplněny. Po zpracování všech denních záznamů pádů byli pacienti rozděleni na PD-F ($n = 27$), kteří po dobu prospektivního sledovacího období 6 měsíců udávali jeden a více pádů a PD-NF ($n = 18$), kteří ve stejném sledovacím intervalu neudávali ani jeden pád. Po celou dobu sledovacího období byla u všech pacientů s PN stabilní antiparkinsonská i ostatní medikace.

Statistická analýza

Ke statistické analýze jsme použili vzhledem k velikosti souboru a nenormálnímu rozdělení proměnných Spearmanův korelační koeficient. Rozdíly mezi skupinami jsme analyzovali metodami neparametrické statistiky (Kruskalův-Wallisův test s post-hoc párováními srovnáními při užití Holmovy metody). Hladina významnosti byla stanovena na $\alpha = 0,05$. Strukturální modelování („structural equation modeling“, SEM) v podobě analýzy cest jsme použili k ověření konstruktové validity GPT ve vztahu k testu MoCA a FAB.

3.2.3. Výsledky

Při hodnocení demografických proměnných jsme nezaznamenali žádné signifikantní rozdíly mezi pacienty s PN a KS, stejně jako při srovnání skupin PD-F a PD-NF. Skupiny

PD-F a PD-NF vykazovaly významné statistické rozdíly pouze v průměrném ekvivalentu levodopy, větším strachu z pádů (FES-I) a větší míře non-motorických příznaků (NMS-30).

Při srovnání všech sledovaných skupin (to znamená KS, PD-F i PD-NF) byly prokázány významné rozdíly ve skóre GPT pro obě HKK současně ($p < 0,001$) i odděleně pro pravou a levou HK ($p < 0,001$). Post hoc srovnání mezi skupinami ukázalo trend k rozlišení mezi PD-F a PD-NF ($p = 0,033$ pro GPT_R ; $p = 0,040$ pro GPT_L), kdy PD-F měli obecně horší výkon, ale toto zjištění nedosáhlo hladiny významnosti po Holmově korekci. Při rozdělení pacientů s PN dle úrovně I na PN-D (s demencí) a PN-ND (bez demence) a přidání tohoto měřítka do ordinálního regresního modelu, nerozlišilo GPT mezi PD-F, PD-NF a KS ($p = 0,318$ pro GPT_R , $p = 0,857$ pro GPT_L , a $p = 0,820$ pro GPT_C). GPT celkové skóre ($p = 0,045$), stejně jako GPT pro pravou ($p = 0,040$) i levou ($p = 0,035$) HK, má ovšem schopnost rozlišit skupiny PD-D a PD-ND, stejně jako PD-D a PD-ND včetně KS ($p < 0,001$).

Analýza cest („path analysis“) prokázala, že GPT_C má statisticky významný vztah k testu kognitivních funkcí MoCA ($p < 0,001$), zejména k subškále Paměť, ale nesouvisí s výkonem ve FAB ($p = 0,29$). Tento výsledek, podobně jako role GPT v rozlišení demence u PN, podtrhuje významnou kognitivní komponentu v testu GPT, který se původně chápal jako motorická zkouška.

3.2.4. Diskuse

Cílem naší práce bylo prokázat vztah mezi motorickým postižením a kognitivním výkonem u pacientů s PN. Podle našich předpokladů měli prospektivně sledovaní PD-F na rozdíl od PD-NF horší výkon v GPT, ale po Holmově korekci nedosáhlo srovnání mezi oběma skupinami hladiny významnosti. Domníváme se, že i přes nevýznamné statistické výsledky po Holmově korekci může GPT z klinického pohledu významně přispět k diferenciaci PD-F a PD-NF. Nepodařilo se nám ovšem prokázat rozdíl mezi PD-F a PD-NF v testu kognitivních funkcí MoCA a tento rozpor si vysvětlujeme především malým počtem osob v obou skupinách pacientů s PN. Ale je rovněž v souladu s některými prospektivními (Mak & Pang, 2010; Cole et al., 2010, Matinulli et al., 2011) i retrospektivními (Matinulli et al., 2007, Plotnik et al., 2011b, Robinson et al., 2005)

studiemi, které prokázaly, že globální kognitivní deficit není rizikovým faktorem pádů u PN. Signifikantní rozdíl v celkovém skóre MoCA a GPT byl prokázán při srovnání PD-F a KS, stejně jako při porovnání PD-NF a KS. Pomocí analýzy cest jsme zjistili, že GPT není hlavně testem motorických funkcí (přinejmenším v populaci pacientů s PN), jak je to tradičně uváděno v knihách pojednávajících o neuropsychologickém vyšetření (např. Mitrushina et al., 2005, str. 459; Strauss et al., 2006, str. 1043). GPT predikuje výkon v testu MoCA, který je považován za test hodnotící kognitivní funkce (Nasreddine et al., 2005), konkrétně subškály Paměť. Z klinického pohledu je proto potenciální schopnost GPT diferencovat mezi PD-F a PD-NF v souladu s ostatními studii (Alves et al., 2006; Williams-Gray et al., 2007; Goldman et al., 2012), které prokazují souvislost mezi PIGD subtypem PN (charakterizovaným dominujícími poruchami stability stoje i chůze a pády) a rychlejším rozvojem kognitivního deficitu u PN. Proti předchozímu předpokladu se nám nepodařilo prokázat rozdíl mezi PD-F a PD-NF v oblasti exekutivních funkcí, konkrétně v testu FAB, ale tento negativní výsledek je v souladu s některými studii (Lim et al., 2008; Plotnik et al., 2011b) které prokázaly, že exekutivní dysfunkce není rizikovým faktorem pádů u PN.

Dále jsme prokázali, že test GPT je schopný rozlišit mezi pacienty s PN-D diagnostikovaných dle úrovně I a PN-ND. Rovněž byl prokázán signifikantní rozdíl mezi PN-D a PN-ND i KS. GPT, který podle našich výsledků není hlavně testem motorických funkcí, je rovněž považován za funkční měřítko citlivé na denervaci striata (Bohnen et al., 2007). Proto si tyto signifikantní vztahy vysvětlujeme v souvislosti s hypotézou, že pády u PN jsou výsledkem interakce mezi ztrátou cholinergních projekcí z bazálních částí předního mozku do kortexu a striatálních dopaminergních projekcí. Předpokládá se, že tato dvojí ztráta by mohla být podkladem pádů u PN (Sarter et al., 2014). Ztráta dopaminu je příčinou nedostatečné kontroly stability stoje a chůze a kortikální cholinergní deafferentace poškozuje celou řadu pozornostních mechanismů včetně monitorace chůze, posturálního nastavení a komplexních pohybových vzorců. Ztráta cholinergních buněk doslova odhaluje vliv úbytku dopaminu na motorický výkon a vede ke ztrátě pozornostní kontroly pohybů (Sarter et al., 2014).

Výše zmíněná zjištění nás vedla k rozhodnutí ověřit vztah jednotlivých komponent GPT k testům kognitivních (MoCA) a exekutivních (FAB) funkcí. GPT má skutečně signifikantní schopnost predikce výkonu v testu MoCA, zejména v subškále

Paměť, která je založena na oddáleném vybavení pěti slov. Původně jsme předpokládali, že GPT bude predikovat spíše výkon v subskóre hodnotícím zrakově-prostorové a exekutivní funkce, které vyžaduje vysokou pozornost a aktivuje exekutivní funkce. Významná asociace GPT s testem FAB ovšem nebyla prokázána a GPT tedy nemá významnou vazbu na frontální projevy chování. Z výše uvedených argumentů plyne, že GPT pravděpodobně obsahuje významnou kognitivní komponentu, která dovede rozlišovat pacienty s PN a syndromem demence i pacienty s PN a výskytem pádů. Důvodem by mohlo být zjištění, že míra axiálního postižení je prediktorem rozvoje již u pacientů s PN a mírnou kognitivní poruchou (Goldman et al., 2012). GPT má rovněž významnou vazbu na měřítko kognitivní výkonnosti (MoCA), zejména na vybavení slov z paměti po oddálení. To by mohlo podporovat domněnku o poruše pozornosti při monitorování chůze (Sarter et al., 2014), přičemž tento deficit se neprojevuje pouze na kontrole chůzového mechanismu, ale také na kontrole motoriky HKK v činnostech aktivovaných prostřednictvím GPT. Navíc jsme prokázali signifikantní korelaci mezi GPT a PIGD subskóre UPDRS-III. Z našich výsledků tedy vyplývá, že test GPT nejen projevuje trend k rozlišení mezi pacienty s PN a výskytem pádů a pacientů s PN bez pádů (přestože po Holmově korekci jsou výsledky nevýznamné), ale zdá se i velmi významným prediktorem statusu demence u PN, což potvrzuje jeho významnou roli v kognitivním výkonu u PN.

Závěrem lze konstatovat, že GPT je pro významné výsledky, které sice neprošly pro přísnou korekci na počet srovnání, vhodným testem vyšetření motorických a kognitivních funkcí u PN a může na funkční úrovni významně přispět k diferenciaci pacientů s PN a poruchou stability stoje, chůze a pády, ale zejména k diferenciaci pacientů s PN a pravděpodobným rozvojem syndromu demence od pacientů s PN bez demence.

3.2.5. Závěry

- 1) PD-F nepodávají horší celkový kognitivní výkon než PD-NF a KS.
- 2) Test dírkované desky (GPT) nedovede rozlišit PD-F a PD-NF. Pro významné výsledky, které se sice po přísné korekci na počet srovnání neukázaly signifikantní, GPT považujeme za vhodný test vyšetření motorických a kognitivních funkcí u PN,

který na funkční úrovni může významně přispět k diferenciaci PD-F a PD-NF, ale zejména k diferenciaci PN-D a PN-ND.

- 3) GPT kromě motorické rychlosti HKK predikuje kognitivní výkonnost, zejména paměťových funkcí v testu MoCA, a poukazuje tak na spojitost motorických a kognitivních aspektů onemocnění u pacientů s PN.

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

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

(vztahuje se k hypotéze 4)

3.3.1. Úvod

Esenciální tremor je typicky považován za monosymptomatické onemocnění a nález jakýchkoliv dalších neurologických příznaků kromě charakteristického akčního třesu musí vzbudit podezření na jinou chorobu (Elble, 2000). V poslední době se objevují studie, které naznačují, že u tohoto onemocnění mohou být přítomny i další příznaky jako poruchy tandemové chůze a pravděpodobné poruchy stability. Poruchy chůze jsou více vyjádřeny u pacientů s tremorem intenzivního rázu (Stolze et al., 2001), který často není rozeznatelný od tremoru mozečkového. Ataktická tandemová chůze u pacientů s ET rovněž není rozeznatelná od poruchy chůze u pacientů s cerebelárním onemocněním (Stolze et al., 2001). Ve srovnání se KS mají pacienti s ET zvýšený počet výkroků při chůzi po rovné linii (Singer et al., 1994; Hubble et al., 1997; Stolze et al., 2001; Kronenbuerger et al., 2009; Louis et al., 2010; Fasano et al., 2010; Rao et al., 2011), nižší kadenci a rychlost chůze (Earhart et al., 2009; Fasano et al., 2010; Rao et al., 2011). Posturální stabilita je u pacientů s ET postižena méně než chůze. Ve dvou studiích bylo potvrzeno, že stabilita je zhoršena především u pacientů s třesem hlavy a delší délkou trvání nemoci (Bove et al., 2006; Kronenbuerger et al., 2009). Existuje ovšem i studie, která při statické posturografii neprokázala v tandemovém stoji žádné rozdíly mezi

pacienty s ET a KS (Parisi et al., 2006). Tyto poznatky by mohly být v souladu s hypotézou neurodegenerace v patogenezi ET (Deuschl & Elble, 2009; Louis, 2009), protože neurodegenerativní změny byly u pacientů s ET prokázány především v mozečku.

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

3.3.2. Pacienti a metody

Do studie byl zařazen soubor 30 pacientů (22 mužů a 8 žen) s klinickou diagnózou ET dle standardních kritérií (Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor; Deuschl et al., 1998). 14 pacientů mělo při vstupu do studie pravidelnou medikamentózní léčbu pro třes, která nebyla při vstupním vyšetření přerušena, zatímco 16 pacientů nemělo žádnou medikaci cílenou na třes. Do studie bylo zařazeno také 25 KS (18 mužů a 7 žen), které neměli klinické známky třesu a měli negativní rodinnou anamnézu výskytu třesu. Žádný z účastníků studie neměl další neurologické, ortopedické nebo jiné onemocnění, které by mohlo mít vliv na jeho stabilitu stoje a chůze. Studii schválila místní etická komise a všichni pacienti podepsali souhlas v souladu s Helsinskou deklarácí.

Pacienti s ET i KS nejdříve vyplnili dotazník hodnotící subjektivní vnímání stability při běžných denních činnostech („Activities-specific Balance Confidence Scale“, ABC škála), a poté byli vyšetřeni pomocí klinické balanční škály („Fullerton Advanced Balance Scale“, FABS), škály hodnotící třes („Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale“, TRS škála) a mezinárodní škály hodnotící míru ataxie („International Cooperative Ataxia Rating Scale“, ICARS). Pomocí FABS (Rose et al., 2006) se hodnotí různé modality stability stoje a chůze a pomocí ICARS (Trouillas et al., 1997) se vyšetřují čtyři modality, a to poruchy stoje a chůze, kinetické funkce, okohybné poruchy a poruchy řeči. TRS škála (Fahn et al., 1993) se používá k vyšetření lokalizace a tíže třesu a jeho vlivu na běžné denní aktivity. Součtem položek pro obličej, jazyk, hlasivky, hlavu a trup jsme stanovili subskóre třesu osového aparátu („midline tremor subscore“). Objektivní hodnocení třesu HKK bylo provedeno pomocí akcelerometrie (přístroj Xsens MTx; Enschede, the Netherlands). Na závěr absolvovali všichni účastníci studie přístrojové

vyšetření stability stoje a chůze na přístroji Footscan® gait system (RSscan International, Belgium).

Akcelerometricky byl klidový a posturální třes hodnocen po dobu 20 s (s přestávkou trvající nejméně 20 s) ve 4 standardizovaných polohách: 1) v klidové poloze s předloktím položeným na područkách židle a volně spuštěnými akry, 2) v klidové poloze s předloktím položeným na područkách židle a extendovanými rukama, 3) v poloze s předpaženými HKK a 4) v poloze „křidel“. Kinetický třes byl vyšetřován v úloze prst-nos v počtu deseti opakování pro každou HK. Posléze byla vypočítána amplituda (cm/s^2) a frekvence (Hz) pro všechny typy třesu, pro posturální třes jako medián (u amplitudy) a průměr (u frekvence) ze tří posturálních poloh (s předloktím na područkách židle, s předpaženými HKK a v poloze křidel).

K objektivnímu přístrojovému hodnocení stability stoje byla použita statická posturografie (Footscan® balance system plate; RSscan International, Belgium), při které bylo sledováno 8 úloh v jednotlivé délce trvání 30 s, konkrétně stoj o široké a úzké bázi (otevřené a zavřené oči), tandemový stoj s otevřenými očima (pravá/levá vpředu) a stoj na jedné noze s otevřenými očima (pravá/levá). Posléze byly vypočítány COP parametry trajektorie (rychlost a dráha COP) a parametry plochy (95% konfidenční elipsa) v AP a ML směru podle Rocchi et al. (2004). Základní časové a prostorové parametry (průměr z 6 pokusů) normální pohodlné chůze (rychlost, kadence, délka a šířka kroku, délka chůzového cyklu, doba trvání stojné a švihové fáze a fáze dvojí opory) jsme objektivně hodnotili pomocí Footscan® gait systému (RSscan International, Belgium) na vzdálenost 6 metrů. Tandemovou chůzí jsme vyšetřovali tak, že se subjekty dotýkali patou jedné nohy k palci druhé nohy při chůzi po bílé pásce šíře dva centimetry nalepené na černém rovném povrchu podlahy. Při vyšetření se pořizovala videodokumentace a měřili jsme rychlost chůze (průměr z 3 pokusů) a počet úkroků mimo rovnou linii chůze (lepší ze dvou pokusů) na vzdálenost 4,55 m.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena v programu R (R Development Core Team, 2009). Pro ověření rozdílů mezi oběma skupinami (ET a KS) jsme pro parametrická data s normálním rozložením proměnných použili t-test a pro neparametrická data s

nenormálním rozložením proměnných jsme použili Wilcoxonův test. Pro korelace mezi proměnnými jsme použili Pearsonův a Spearmanův test. Vliv věku na parametry chůze byl testován pomocí mnohonásobné regrese. Pro korekci mnohonásobného testování byla použita Bonferroniho metoda.

3.3.3. Výsledky

Průměrný věk pacientů v našem souboru byl $55,8 \pm 17,8$ (rozpětí 19-81) let. Průměrná délka trvání nemoci byla $26,7 \pm 15,9$ (rozpětí 6-57) let a průměrný věk začátku výskytu třesu byl $31,6 \pm 17,6$ (rozpětí 9-66) let. Průměrný věk KS byl $53,0 \pm 17,7$ (rozpětí 19-81) let. Průměrné celkové skóre TRS škály bylo $27,0 \pm 13,2$, což znamená lehký až středně těžký třes u většiny pacientů s ET. U 10 subjektů s ET jsme zaznamenali pouze třes končetin bez axiálního postižení a u zbývajících 20 jsme zjistili jak třes končetin, tak třes osového aparátu. V této podskupině bylo subskóre třesu $4,6 \pm 3,5$ a třes hlavy byl pozorován u 13 pacientů, třes hlasivek u 11 pacientů a třes brady u jednoho pacienta s ET. Kombinace třesu hlavy a hlasivek byla zaznamenána u 6 subjektů. Celkové ICARS skóre bylo $7,5 \pm 4,3$, což lze interpretovat jako hlavně kinetickou dysfunkci končetin s malým podílem poruch chůze a stability (ICARS podskóre I; průměr $1,3 \pm 1,7$). Podrobné výsledky TRS a ICARS škál jsou uvedeny v tabulce 1.

Při akcelerometrického hodnocení třesu u pacientů s ET a rytmické aktivity HKK (pokud byla přítomna) u KS byla u pacientů s ET signifikantně vyšší amplituda klidového ($p = 0,008$), posturálního ($p < 0,0001$) i kinetického ($p < 0,001$) tremoru, zatímco frekvence se u obou sledovaných skupin nelišila.

Při vyšetření chůze dosahovali pacienti s ET ve srovnání s KS signifikantně nižší rychlost tandemové chůze ($0,21 \pm 0,07$ vs. $0,26 \pm 0,06$ m/s; $P = 0,028$ po korekci) a signifikantně vyšší počet úroků stranou při tandemové chůzi ($0,57 \pm 0,82$ vs. $0,12 \pm 0,44$; $P = 0,039$ po korekci). V žádném dalším parametru chůzového vyšetření se obě skupiny nelišily (TAB. 2). Při hodnocení stability pomocí ABC a FAB škály nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly mezi oběma skupinami, pouze určitý trend k horšímu vnímání stability v běžných denních činnostech při hodnocení pomocí ABC škály ($P = 0,104$ po korekci). Objektivní hodnocení stability pomocí posturografie neprokázalo žádné rozdíly mezi oběma skupinami při normálním stoji, pouze

v tandemovém stoji byla u pacientů s ET prokázána signifikantně větší 95% konfidenční elipsa (median 301,1 vs. 202,9 mm²; P = 0,045 po korekci) ve srovnání s KS (TAB. 2).

Sledované souvislosti mezi předem zvolenými parametry chůze (rychlost tandemové chůze, počet útoků stranou a šíře kroku při normální chůzi) a tíži tremoru (vyjádřenou celkovým skóre TRS, subskóre TRS pro tremor axiálních struktur a akcelerometrickou amplitudou posturálního a kinetického tremoru) odhalily pozitivní korelaci šířky kroku a subskóre pro tremor axiálních struktur (Pearson $r = 0,60$, $P = 0,046$ po korekci). Pomocí post hoc analýzy jsme zjistili, že šířka kroku rovněž koreluje s amplitudou třesu hodnocenou pomocí TRS subskóre ($r = 0,54$, $P = 0,041$ po korekci). Žádné další signifikantní korelace nebyly potvrzeny.

TABULKA 1. Klinické hodnocení tíže třesu a ataxie u ET

Škály hodnotící třes a ataxii	ET		
	Průměr	SD	Rozpětí
Celkové skóre TRS škály	27,0	13,2	9 – 67
Část A (amplituda třesu, položky 1-9)	10,7	4,6	6 – 25
Část A (axiální subskóre, položka 1-4,7)	3,1	3,6	0 – 14
Část B (motorické úlohy, položky 10-14)	11,4	5,9	3 – 28
Část C (funkční hodnocení, položky 15-21)	4,8	4,5	0 – 20
Celkové skóre ICARS škály	7,5	4,3	0 – 19
kompartment I (stabilita stoje a chůze)	1,3	1,7	0 – 6
kompartment II (kinetická funkce končetin)	6,2	3,6	0 – 14
kompartment III (řeč)	0	0	0
kompartment IV (pohyby očí)	0	0	0

Zkratky: ET: esenciální třes; TRS: Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (klinická škála hodnocení třesu); ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale (klinická škála hodnocení ataxie).

TABULKA 2. Parametry stability stoje a chůze u pacientů s ET a KS

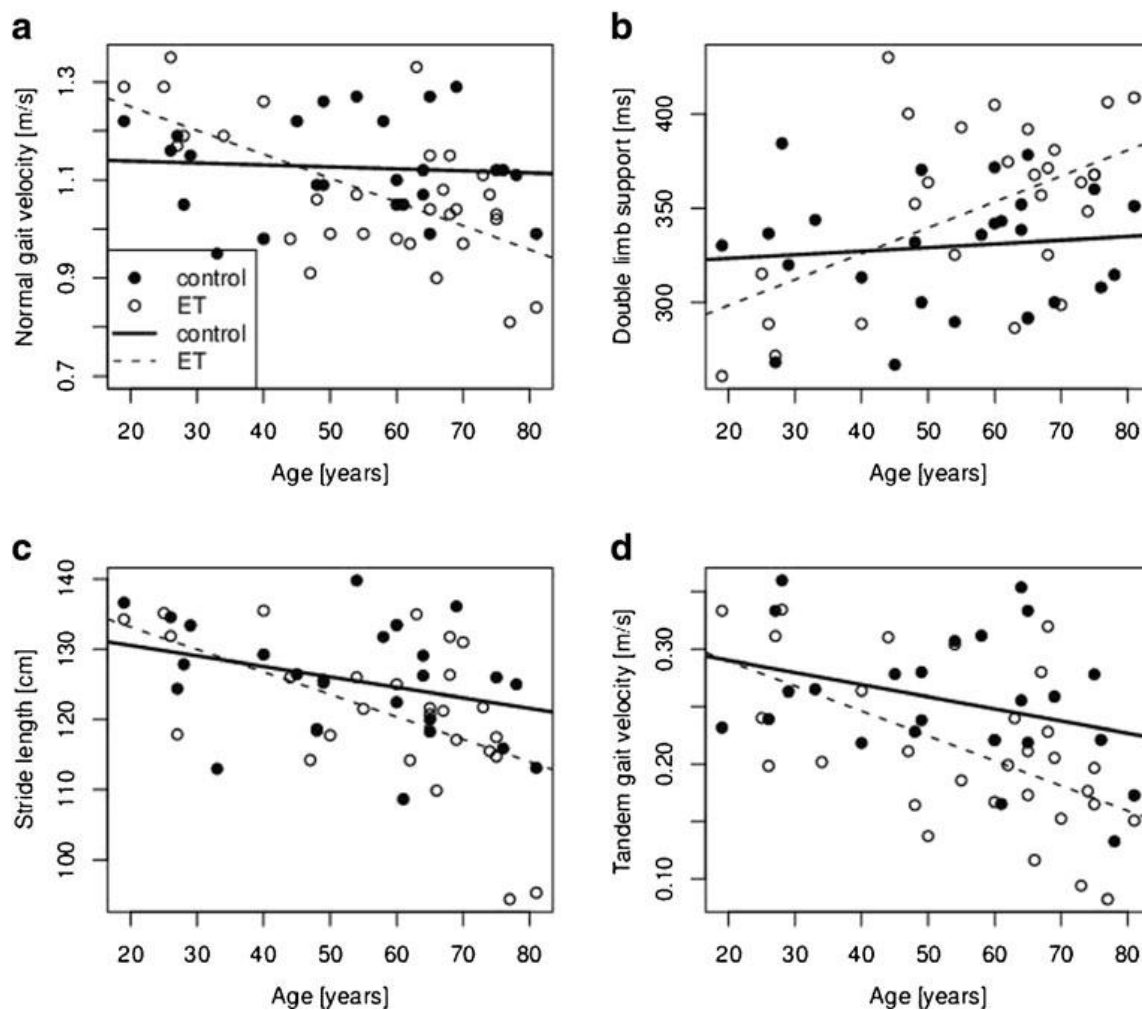
	ET		KS		P hodnota
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Normální chůze					
Délka dvojkroku (cm)	121,1	10,4	125,6	8,03	0,664
Šířka kroku (cm)	8,95	2,90	8,46	2,23	1,000
Doba trvání cyklu chůze (ms)	1132,5	83,6	1113,7	72,7	1,000
Doba trvání stejné fáze (ms)	745,6	57,5	724,1	49,4	1,000
Doba trvání švihové fáze (ms)	397,9	26,8	395,9	29,2	1,000
Doba trvání fáze dvojí opory (ms)	350,1	46,9	329,8	32,1	0,560
Kadence (počet kroků/min)	106,4	7,80	108,2	7,42	1,000
Rychlost chůze (m/s)	1,08	0,14	1,13	0,10	1,000
Tandemová chůze					
Rychlost chůze (m/s)	0,21	0,07	0,26	0,06	0,028
Počet úroků mimo linii chůze	0,57	0,82	0,12	0,44	0,039
Klinické hodnocení stability					
ABC škála	96,4	8,00	98,0	2,69	0,104
FABS	37,3	3,56	38,2	3,27	1,000
Posturografie					
	Medián	IQR	Medián	IQR	P (kor.)
Normální stoj (stoj spatný, OE)					
Dráha COP v ML směru (mm)	90,6	43,4	103,1	43,0	1,000
Rychlost COP v ML směru (mm/s)	4,25	1,79	4,49	1,93	1,000
Plocha COP (mm ²)	26,8	36,6	28,5	29,4	1,000
Tandem stance (LDK vpředu)					
Dráha COP v ML směru (mm)	538,0	345,7	440,2	187,8	0,102
Rychlost COP v ML směru	27,6	17,0	21,2	9,02	0,069
Plocha COP (mm ²)	301,1	328,2	202,9	162,6	0,045

P hodnota je po korekci na příslušný počet parametrů.

Zkratky: ET: esenciální třes; KS: kontrolní subjekty; SD: směrodatná odchylka; ABC: Activities-specific Balance Confidence Scale (škála sebehodnocení stability v denních činnostech); FABS: Fullerton Advanced Balance Scale (klinická škála hodnotící stabilitu ve stoji a chůzi); IQR: interkvartilové rozpětí; ML: mediolaterální směr; OE: otevřené oči; Dráha COP = celková délka COP trajektorie; Rychlost COP = celková délka COP trajektorie/doba trvání pokusu; Plocha COP = plocha elipsy pokrývající 95 % zaznamenaných souřadnic poloh COP; LDK = levá dolní končetina.

Post hoc analýza rovněž odhalila významný vliv věku na proměnné chůze u pacientů s ET, nikoliv však u KS. S věkem se u ET ve srovnání s KS významně snižuje rychlost normální (p < 0,001) a tandemové (p = 0,0056) chůze, zvyšuje se trvání fáze dvojí opory (p = 0,0184) a zkracuje se délka dvojkroku (p = 0,0126), což je znázorněno na obrázku 1. U ET významně koreluje počet útoků stranou při tandemové chůzi s věkem (Spearman rho = 0,51, P = 0,042 po korekci), což nebylo prokázáno u KS. Nebyla prokázána významná korelace mezi dalšími chůzovými parametry a věkem.

OBR. 1. Prokázané souvislosti mezi věkem a rychlostí normální chůze (a), trváním fáze dvojí opory (b), délkou dvojkroku (c) a rychlostí tandemové chůze (d) u kontrolních osob (plné kolečko) a pacientů s ET (prázdné kolečko). Plné čáry byly zvoleny pro kontrolní osoby a přerušované čáry pro pacienty s ET.



3.3.4. Diskuse

V naší studii vykazovali pacienti s ET ve srovnání s KS mírnou instabilitu a abnormality v tandemovém stoji a chůzi, ale nebyla prokázána porucha normálního stoje a chůze. S tíží třesu, obzvláště subskóre třesu osového aparátu, korelovala šíře kroku při normální chůzi. Navíc jsme ve studii prokázali zajímavou souvislost mezi některými parametry normální i tandemové chůze a věkem pacientů s ET, nikoliv ovšem u KS. Na pozadí těchto výsledků vyvstává otázka klinické využitelnosti výsledků, a zda potvrzují předpokládaný vliv cerebelární dysfunkce u ET.

Vyšetření tandemové chůze je standardním testem hodnotícím míru ataxie u postižení mozečku. V několika studiích byly popsány abnormality tandemové chůze i u pacientů s ET ve srovnání s KS. Konkrétně zvýšený počet úroků stranou (Singer et al., 1994; Hubble et al., 1997; Stolze et al., 2001; Kronenbuerger et al., 2009; Louis et al., 2010; Fasano et al., 2010; Rao et al., 2011), nižší kadence a rychlost chůze (Earhart et al., 2009; Fasano et al., 2010; Rao et al., 2011). Podobné poruchy tandemové chůze (nižší rychlost chůze a zvýšený počet úroků) jsme pozorovali také u pacientů s ET v našem souboru. Navíc jsme při posturografickém vyšetření prokázali u pacientů s ET zvýšenou instabilitu v tandemovém stoji (větší 95% konfidenční elipsu) ve srovnání s KS. Parisi et al. (2006) na rozdíl od nás při posturografii žádné poruchy tandemového stoje neprokázali. Bove et al. (2006) a Kronenbuerger et al. (2009) prokázali při statické posturografii pouze minimální postižení stability u pacientů s ET, ačkoliv pacienti s třesem hlavy a delší délkou trvání nemoci měli tendenci k horšímu zajištění stability ve stoji. Otázkou zůstává, jaký je klinický význam těchto spíše malých změn stability zjištěných při přístrojovém vyšetření stoje a chůze. Z pohledu subjektivního hodnocení instability prokázaly dvě studie nižší skóre subjektivního hodnocení stability během denních činností u pacientů s ET ve srovnání s KS (Earhart et al., 2009; Louis et al., 2012). Tato subjektivní nejistota by mohla být v důsledku prokázaných poruch stability stoje a chůze. V rozporu s těmito výsledky jsme pomocí klinické balanční škály FAB ani ABC škály neprokázali u pacientů s ET v našem souboru signifikantní pocit nestability v běžných denních činnostech ve srovnání s KS. Tento rozpor může být dán faktem, že pacienti v našem souboru měli ve srovnání s uvedenými studiemi menší tíži třesu (průměrné skóre TRS = 27 vs. TRS = 46), byli mladší (průměrný věk 56 vs. 71 let), měli nižší věk začátku onemocnění (průměrně 32 vs. 38 let) a kratší délku anamnézy třesu

(průměrně 27 vs. 33 let). Skutečně jiná práce (Louis et al., 2010) prokázala, že vyšší věk začátku třesu a vyšší věk pacienta jsou důležité faktory vztahující se k poruchám tandemové chůze. Navíc u pacientů s ET v našem souboru byla na rozdíl od KS prokázána signifikantní korelace mezi věkem a kvantitativními parametry tandemové chůze. Tyto výsledky rovněž potvrzují Rao et al. (2011), kteří ukázali, že v pokročilém věku jsou poruchy stoje a chůze u pacientů s ET větší než u KS. Neprokázali jsme souvislost mezi délkou trvání nemoci a sledovanými parametry stoje a chůze v našem ET souboru, ale předpokládáme, že to může být v důsledku nepřesných subjektivních údajů ohledně začátku nemoci, které pacienti s ET obvykle datují k okamžiku, kdy jim potíže s třesem začnou ovlivňovat běžné denní činnosti.

Manifestace jiných příznaků kromě tremoru u ET vede k předpokladu, že společným patofyziologickým podkladem by mohlo být neurodegenerativní postižení CNS se spoluúčastí mozečku (Louis, 2009). Několik studií sice neprokázalo souvislost mezi poruchami stability stoje a chůze a tíží tremoru (Bove et al., 2006; Parisi et al., 2006; Singer et al., 1994; Kronenbuerger et al., 2009), ale tři jiné práce potvrdily korelaci mezi abnormalitami v tandemové chůzi a tíží intenzivního tremoru rukou (Stolze et al., 2001), tremoru rukou a dolních končetin (Fasano et al., 2010) nebo tremoru šíje a hlasivek (Louis et al., 2010). V souladu s těmito nálezy výsledky naší studie rovněž potvrdily souvislosti mezi tíží třesu osového aparátu a šířkou kroku při normální chůzi. Rozšiřování baze kroku je strategií, kterou využívají pacienti s postižením mozečku k zajištění stability při chůzi (Stolze et al., 2002). Z tohoto důvodu můžeme předpokládat, že abnormality stability stoje a chůze u ET mohou odpovídat lézím mediálních částí mozečku, které hrají primární roli v kontrole rovnováhy a chůze (Morton & Bastian, 2007). V této souvislosti prokázali Quattrone et al. (2008) pomocí magnetické rezonance (voxel-based morphometry) atrofii vermis mozečku, obzvláště u pacientů s tremorem hlavy. Louis et al. (2011) odhalili větší postižení Purkyňových buněk vermis mozečku hlavně u pacientů s ET a kraniálním typem tremoru ve srovnání s KS. Nálezy těchto studií podporují předpoklad, že v patogenezi ET bude hrát roli neurodegenerativní postižení mozečku, přinejmenším u pacientů s tremorem osového aparátu, kteří trpí poruchami stability stoje a chůze. Další jev podporující hypotézu neurodegenerativního mechanismu ET je prokázána závislost progresu poruchy stability stoje a chůze na věku a trvání nemoci pacientů s ET na rozdíl od KS. Poruchy mozečkových funkcí mohou být u ET ovšem způsobeny také nadměrnou oscilací v okruzích souvisejících s mozečkem

(Deuschl & Elble, 2009). Fasano et al. (2010) prokázali při talamické stimulaci supresi tremoru a zlepšení ataxie při chůzi. Toto zlepšení bylo ovšem nezávislé na snížení amplitudy tremoru. To by podporovalo spíše funkční poruchu mozečkových funkcí než progresivní neurodegeneraci. Výsledky naší studie stejně jako předchozích studií, které demonstrovali poruchy stoje a chůze u pacientů s ET nejsou se zmíněnými hypotézami v rozporu a podporují předpoklad, že k patogenezi ET mohou přispívat oba zmíněné mechanismy. Nálezy poruchy stability stoje a chůze naznačují jejich souvislost s pravděpodobnou dysfunkcí mediálních částí mozečku, podílejících se na řízení stability stoje a chůze, spíše než souvislost s dysfunkcí částí laterálních, které jsou pravděpodobně podkladem třesu končetin.

Je nutné připustit, že tato práce má některá omezení. Ve srovnání s předchozími studii (Stolze et al., 2001; Fasano et al., 2010) jsme nepotvrdili signifikantní korelaci mezi chůzovými abnormalitami a tíží kinetického tremoru rukou přesto, že jsme použili objektivní akcelerometrické hodnocení amplitudy třesu. Kromě možnosti, že akcelerometrické měření bylo ovlivněno pohybovými artefakty, je jednoduše možné, že výše zmíněné poruchy rovnováhy jsou asociovány spíše s poruchami středových struktur mozečku než laterálními částmi mozečku, které korespondují s třesem končetin. Dále jsme nenašli korelaci mezi trváním ET a poruchami stability stoje a chůze. Přesto věříme, že jejich asociace je zřetelně reflektována korelací věku a parametrů chůze, ukazující rychlejší zhoršení stability s narůstajícím věkem u ET než u KS.

3.3.5. Závěry

- 1) Pacienti s ET mají ve srovnání se KS významně nižší rychlost tandemové chůze, hraničně zvýšený počet úroků mimo linii chůze a významně větší nestabilitu v tandemovém stoji. Výsledky naší studie rozšířily předchozí výzkum o poznatek, že poruchy tandemové chůze a stoje nejlépe predikují subklinickou poruchu stability u pacientů s ET, kteří neudávají subjektivní pocit nestability ve stoji a chůzi.
- 2) Šířka kroku při normální chůzi pozitivně koreluje s tíží třesu osového aparátu hodnoceného pomocí FTS škály. Poruchy chůze u pacientů s ET tak souvisejí s tíží třesu osového aparátu.

- 3) Asociace poruch stoje a chůze s tremorem osového aparátu a věkem pacientů s ET naznačuje roli funkčního nebo neurodegenerativního postižení mozečku nebo jeho descendentních drah.
- 4) Poruchy stability stoje a chůze by měly být u pacientů s ET sledovány a vyšetřovány, protože mohou narušovat funkční mobilitu při běžných denních činnostech, obzvláště u starších pacientů s delší délkou trvání nemoci.

4. ZÁVĚRY

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

Studie 1

- 1) Prospektivním sledováním mechanismů pádů bylo v naší studii zjištěno, že pacienti ve střední až pokročilé fázi PN udávají podstatně vyšší počet pádů a kratší období do prvního pádu ve sledovaném období ve srovnání se stejně starými seniory. Pacienti s PN padají více ve vnitřním prostředí, nejčastěji směrem dopředu a mají při pádech větší riziko poranění. Z hlediska mechanismů pádů hrají podstatně větší roli vnitřní než vnější faktory (především posturální instabilita, FOG a festinace) a významně převažují pády se změnou těžiště, přičemž jako příčina pádů dominují otočky při chůzi, následovány předklony, vstáváním ze sedu do stoje, FOG a festinacemi a nakonec úklony do strany. Zmíněné poznatky lze využít při prevenci pádů u pacientů s PN.
- 2) Srovnáním prospektivně stanovených pacientů s PN a výskytem pádů (PD-F) a bez pádů (PD-NF) jsme zjistili, že mezi nejvýznamnější rizikové faktory pádů patří anamnéza retrospektivních pádů, strach z pádů, těžší postižení PN, vyšší denní dávky levodopy, těžší hybné postižení s převahou poruch stability stoje a chůze a zvýšená variabilita doby trvání dvojkroku v OFF medikačním stavu.
- 3) Naše výsledky ukazují, že nejvýznamnějším prediktorem budoucích pádů u prospektivně stanovených pacientů s PN je zvýšená variabilita doby trvání dvojkroku v kombinaci s vyšším počtem kroků za minutu (kadence) v OFF medikačním stavu.

- 4) Dopaminergní medikace ovlivňuje schopnost predikce pádů a z našich výsledků vyplývá, že pouze parametry přístrojového chůzového vyšetření stanovené v OFF medikačním stavu jsou schopny predikovat budoucí pády u pacientů s PN. Přístrojové vyšetření chůze a rovněž vyšetření pacienta v OFF medikačním stavu není běžně dostupné a možné v klinické praxi. Přesto jsou naše výsledky příslibem do budoucna, protože se stále více prosazují a doporučují nové technologie objektivního vyšetření chůze, konkrétně přenosné senzory umožňující celodenní monitorování denních aktivit pacienta.
- 5) Variabilitu doby trvání dvojkroků považujeme za terapeuticky potenciálně ovlivnitelný prediktor pádů, protože je podle našich výsledků ovlivnitelná levodopou.

Studie 2

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

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

Studie 3

- 1) Pacienti s ET mají ve srovnání se KS významně nižší rychlost tandemové chůze, hraničně zvýšený počet úroků mimo linii chůze a významně větší nestabilitu v tandemovém stoji. Výsledky naší studie rozšířily předchozí výzkum o poznatek, že

poruchy tandemové chůze a stoje nejlépe predikují subklinickou poruchu stability u pacientů s ET, kteří neudávají subjektivní pocit nestability ve stoji a chůzi.

- 2) Šířka kroku při normální chůzi pozitivně koreluje s tíží třesu osového aparátu hodnoceného pomocí FTS škály. Poruchy chůze u pacientů s ET tak souvisejí s tíží třesu osového aparátu.
- 3) Asociace poruch stoje a chůze s tremorem osového aparátu a věkem pacientů s ET naznačuje roli funkčního nebo neurodegenerativního postižení mozečku nebo jeho descendentních drah.
- 4) Poruchy stability stoje a chůze by měly být u pacientů s ET sledovány a vyšetřovány, protože mohou narušovat funkční mobilitu při běžných denních činnostech, obzvláště u starších pacientů s delší délkou trvání nemoci.

5. LITERATURA

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease. An 8-Year Prospective Study. *Arch Neurol*. 2003; 60(3): 387-92.
2. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010a; 75(12): 10629.
3. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2010b; 289(1-2): 18-22.
4. Allcock LM, Rowan EN, Steen IN, Wesnes K, Kenny RA, Burn DJ. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat D*. 2009; 15(2): 110-15.
5. Allen NE, Schwarzel AK, Canning CG. Recurrent falls in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsons Dis*. 2013; 2013: 906274.
6. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21(8): 1123-30.
7. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 23(3): 395-400.
8. Amboni M, Barone P, Picillo M, Cozzolino A, Longo K, Erro R, et al. A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Mov Disord*. 2010; 25(6): 800-2.
9. Amboni M, Barone P, Iuppariello L, Lista I, Tranfaglia R, Fasano A, et al. Gait patterns in Parkinsonian patients with or without mild cognitive impairment. *Mov Disord*. 2012; 27(12): 1536-43.
10. Amboni M, Barone P, Hausdorff JM. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. *Mov Disord*. 2013; 28(11): 1520-33.

11. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers. *Age Ageing*. 2001a; 30(1): 47-52.
12. Ashburn A, Stack E, Pickering R, Ward C. Predicting fallers in a community-based sample of people with Parkinson's disease. *Gerontology*. 2001b; 47: 277-81.
13. Ashburn A, Stack E, Ballinger C, Fazakarley L, Fitton C. The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of falls diaries to facilitate reporting. *Disabil Rehabil*. 2008; 30(16): 1205-12.
14. Ashendorf L, Vanderslice-Barr JL, McCaffrey RJ. Motor tests and cognition in healthy older adults. *App Neuropsychol*. 2009; 16(3): 171-6.
15. Axelrad JE, Louis ED, Honig LS, Flores I, Ross GW, Pahwa R, et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch Neurol*. 2008; 65(1): 101-7.
16. Azher SN, Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology*. 2005; 65(3): 355-9.
17. Balash Y, Peretz C, Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. *J. Neurol*. 2005; 252(11): 1310-15.
18. Baltadjieva R, Giladi N, Gruendlinger L, Peretz C, Hausdorff JM. Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2006; 24(6): 1815-20.
19. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999; 38(8): 1083-152.
20. Bazalgette D, Zattara M, Bathien N, Bouisset S, Rondot P. Postural adjustments associated with rapid voluntary arm movements in patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1987; 45: 371-4.
21. Beloozerova IN, Zelenin PV, Popova LB, Orlovsky GN, Grillner S, Deliagina TG. Postural control in the rabbit maintaining balance on the tilting platform. *J Neurophysiol*. 2003a; 90: 3783-93.

22. Beloozerova IN, Sirota MG, Swadlow HA, Orlovsky GN, Popova LB, Deliagina TG. Activity of different classes of neurons of the motor cortex during postural corrections. *J Neurosci.* 2003b; 23(21): 7844-53.
23. Benatru I, Vaugoyeaub M, Azulay JP. Postural disorders in Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin.* 2008; 38(6): 459-65.
24. Benito-Leo'n J. Essential tremor: A neurodegenerative disease? *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2014; 4.252 doi: 10.7916/D8765CG0.
25. Berg KO, Wood-Dauphinée SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health.* 1992; 83 Suppl 2: S7-11.
26. Beuter A, Hernández R, Rigal R, Modolo J, Blanchet PJ. Postural sway and effect of levodopa in early Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2008 Mar; 35(1): 65-8.
27. Bezdíček, Ondřej. Kognitivní porucha u Parkinsonovy nemoci. [Cognitive impairment in Parkinson's Disease]. Praha, 2014. 126 s., 11 příl. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd. Školitel: Růžička, Evžen. Konzultant: Rusina, Robert.
28. Blin O, Ferrandez AM, Pailhous J, Serratrice G. Dopa-sensitive and dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1991; 103(1): 51-4.
29. Bloem BR, Beckley DJ, Remler MP, Roos RA, van Dijk JG. Postural reflexes in Parkinson's disease during 'resist' and 'yield' tasks. *J Neurol Sci.* 1995; 129: 109-19.
30. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen MD, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001; 248: 950-8.
31. Bloem BR, Munneke M, Mazibrada M, Schrag A, Viswanathan R, Lees AJ, et al. The Nature of Falling in Progressive Supranuclear Palsy. Fourth Progressive Supranuclear Palsy (PSP–Europe) International Medical Workshop (abstrakt). *Mov Disord.* 2004; 19(3): 356-63.
32. Bloem BR, Grimbergen YA, van Dijk JG, Munneke M. The “posture second” strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006; 248(1-2): 196-204.

33. Boecker H, Weindl A, Brooks DJ, Ceballos-Baumann AO, Liedtke C, Miederer M, et al. GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med.* 2010; 51(7): 1030-5.
34. Bohnen NI, Kuwabara H, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY. Grooved Pegboard Test as a biomarker of nigrostriatal denervation in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2007; 424(3): 185-9.
35. Bohnen NI, Muller ML, Koeppe RA, Studenski SA, Kilbourn MA, Frey KA, et al. History of falls in Parkinson's disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology.* 2009; 73(20): 1670-6.
36. Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 2011; 221(2): 564-73.
37. Bohnen NI, Jahn K. Imaging: What can it tell us about parkinsonian gait? *Mov Disord.* 2013; 28(11): 1492-1500.
38. Bove M, Marinelli L, Avanzino L, Marchese R, Abruzzese G. Posturographic analysis of balance control in patients with essential tremor. *Mov Disord.* 2006; 21(2): 192-8.
39. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol.* 2002; 249 Suppl 3: III / 1-5.
40. Brandler TC, Wang C, Oh-Park M, Holtzer R, Verghese J. Depressive symptoms and gait dysfunction in the elderly. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012; 20(5): 425-32.
41. Bronte-Stewart HM, Minn AY, Rodrigues K, Buckley EL, Nashner LM. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. *Brain.* 2002; 125(9): 2100-14.
42. Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Lai EC, Protas EJ. Effects of levodopa on forward and backward gait patterns in persons with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation.* 2011a; 29(3): 247-52.

43. Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Charness AL, Fernandez AL, Collins RL, et al. Gait variability in Parkinson's disease: influence of walking speed and dopaminergic treatment. *Neurol Res.* 2011b; 33(9): 959-64.
44. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008; 64(5): 485-91.
45. Burleigh A, Horak F, Nutt J, Frank J. Levodopa reduces muscle tone and lower extremity tremor in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 1995; 22(4): 280-5.
46. Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA. Step initiation in Parkinson's disease: influence of levodopa and external sensory triggers. *Mov Disord.* 1997; 12(2): 206-15.
47. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 585-9.
48. Camicioli R, Majumdar SR. Relationship between mild cognitive impairment and falls in older people with and without Parkinson's disease: 1-year prospective cohort study. *Gait Posture.* 2010; 32(1): 87-91.
49. Canning CG, Paul SS, Nieuwboer A. Prevention of falls in Parkinson's disease: a review of fall risk factors and the role of physical interventions. *Neurodegener Dis Manag.* 2014; 4(3): 203-21.
50. Carpenter MG, Allum JH, Honegger F, Adkin AL, Bloem BR. Postural abnormalities to multidirectional stance perturbations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(9): 1245-54.
51. Carpenter MG, Bloem BR. Postural control in Parkinson patients: A proprioceptive problem? *Exp Neurol.* 2011; 227(1): 26-30.
52. Carpinella I, Crenna P, Calabrese E, Rabuffetti M, Mazzoleni P, Nemni R, et al. Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2007; 15(4): 543-51.
53. Carta M, Carlsson T, Kirik D, Björklund A. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain.* 2007; 130(Pt 7): 1819-33.

54. Cohen H, Heaton LG, Congdon SL, Jenkins HA. Changes in Sensory Organization Test scores with age. *Age Ageing*. 1996; 25(1): 39-44.
55. Cole MH, Silburn PA, Wood JM, Worringham CJ, Kerr GK. Falls in Parkinson's disease: kinematic evidence for impaired head and trunk control. *Mov Disord*. 2010; 25(14): 2369-78.
56. Collette F, Hogge M, Salmon E, Van der Linden M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*. 2006; 139(1): 209-21.
57. Colnat-Coulbois S, Gauchard GC, Maillard L, Barroche G, Vespignani H, Auque J, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(6): 780-7.
58. Combs SA, Diehl MD, Filip J, Long E. Short-distance walking speed tests in people with Parkinson disease: reliability, responsiveness, and validity. *Gait Posture*. 2014; 39(2): 784-8.
59. Contreras A, Grandas F. Risk of falls in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 160 patients. *Parkinsons Dis*. 2012; 2012: 362572.
60. Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, Calabrese E, Mazzoleni P, Nemni R, et al. The association between impaired turning and normal straight walking in Parkinson's disease. *Gait Posture* 2007; 26(2): 172-8.
61. Cummings JL, Miller BL. Conceptual and clinical aspects of the frontal lobes. In: Miller BL, Cummings JL, eds. *The human frontal lobes. Functions and disorders*. 2nd ed. New York and London: The Guilford Press; 2007. p. 12-21.
62. Deliagina TG, Orlovsky GN, Selverston A, Arshavsky YI. Neuronal mechanisms for the control of body orientation in Clione. 1. Spatial zones of activity of different neuron groups. *J Neurophysiol*. 1999; 82: 687-99.
63. Deliagina TG, Fagerstedt P. Responses of reticulospinal neurons in intact lamprey to vestibular and visual inputs. *J Neurophysiol*. 2000; 83: 864-78.
64. Deliagina TG, Orlovsky GN. Comparative neurobiology of postural control. *Curr Opin Neurobiol*. 2002; 12: 652-57.

65. Deliagina TG, Orlovsky GN, Zelenin PV, Beloozerova IN. Neural bases of postural control. *Physiology*. 2006a; 21: 216-25.
66. Deliagina TG, Sirota MG, Zelenin PV, Orlovsky GN, Beloozerova IN. Interlimb postural coordination in the standing cat. *J. Physiol*. 2006b; 573: 211-24.
67. Deliagina TG, Beloozerova IN, Zelenin PV, Orlovsky GN. Spinal and supraspinal postural networks. *Brain Res Rev*. 2008; 57(1): 212-21.
68. Deliagina TG, Beloozerova IN, Orlovsky GN, Zelenin PV. Contribution of supraspinal systems to generation of automatic postural responses. *Front Integr Neurosci*. 2014; 8(76): 1-20.
69. Dennison AC, Noorigian JV, Robinson KM, Fisman DN, Cianci HJ, Moberg P, et al. Falling in Parkinson Disease. Identifying and prioritizing risk factors in recurrent fallers. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007; 86(8): 621-32.
70. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord*. 1998; 13 Suppl 3: 2-23.
71. Deuschl G, Elble R. Essential tremor-neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord*. 2009; 24(14): 2033-41.
72. Devos D, Defebvre L, Bordet R. Dopaminergic and non-dopaminergic pharmacological hypothesis for gait disorders in Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010; 24(4): 407-21.
73. Diener HC, Dichgans J, Bacher M, Gompf B. Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar diseases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984; 57(2): 134-42.
74. Diener HC, Dichgans J, Guschlbauer B, Bacher M, Langenbach P. Disturbances of motor preparation in basal ganglia and cerebellar disorders. *Prog Brain Res*. 1989; 80: 481-8.
75. Dichgans J, Mauritz KH. Patterns and mechanisms of postural instability in patients with cerebellar lesions. *Adv Neurol*. 1983; 39: 633-43.
76. Dimitrova D, Horak FB, Nutt JG. Postural muscle responses to multidirectional translations in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol*. 2004; 9: 489-501.

77. Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, Silveira-Moriyama L, Azulay JP, Gershanik OS, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2011; 10(6): 538-49.
78. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(12): 2183-9.
79. Doná F, Aquino CC, Gazzola JM, Borges V, Silva SM, Ganança FF, et al. Changes in postural control in patients with Parkinson's disease: a posturographic study. *Physiotherapy.* 2015; pii: S0031-9406(15)03821-3.
80. Drew T, Andujar JE, Lajoie K, Yakovenko S. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev.* 2008; 57(1): 199-211.
81. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000; 55(11): 1621-6.
82. Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: a new clinical measure of balance. *J Gerontol.* 1990; 45(6): M192-7.
83. Duncan RP, Leddy AL, Cavanaugh JT, Dibble LE, Ellis TD, Ford MP, et al. Accuracy of fall prediction in Parkinson disease: six-month and 12-month prospective analyses. *Parkinsons Dis.* 2012; 2012: 237673.
84. Duncan RP, Leddy AL, Cavanaugh JT, Dibble LE, Ellis TD, Ford MP, et al. Comparative utility of the BESTest, Mini-BESTest, and Brief-BESTest for predicting falls in individuals with Parkinson disease: a cohort study. *Phys Ther.* 2013; 93(4): 542-50.
85. Earhart GM, Clark BR, Tabbal SD, Perlmutter JS. Gait and balance in essential tremor: variable effects of bilateral thalamic stimulation. *Mov Disord.* 2009; 24(3): 386-91.
86. Earhart GM. Dynamic control of posture across locomotor tasks. *Mov Disord.* 2013; 28(11): 1501-8.
87. Ebersbach G, Moreau C, Gandor F, Defebvre L, Devos D. Clinical syndromes: parkinsonian gait. *Mov Disord.* 2013; 28(11): 1552-9.

88. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology*. 2000; 54 Suppl 4: S2-6.
89. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 271-80.
90. Falvo MJ, Earhart GM. Six-minute walk distance in persons with Parkinson disease: a hierarchical regression model. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009; 90(6): 1004-8.
91. Fasano A, Herzog J, Raethjen J, Rose FE, Muthuraman M, Volkmann J, et al. Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. *Brain*. 2010; 133(12): 3635-48.
92. Floeter MK, Mentis GZ. The spinal and peripheral motor system. In: Squire L, Berg D, Bloom F, du Lac S, Ghosh A, Spitzer N. eds. *Fundamental Neuroscience* 3rd ed. Elsevier; 2008. p. 677-97.
93. Foreman KB, Addison O, Kim HS, Dibble LE. Testing balance and fall risk in persons with Parkinson disease, an argument for ecologically valid testing. *Parkinsonism Relat D*. 2011; 17(3): 166-71.
94. Forssberg H. Stumbling corrective reaction: a phase-dependent compensatory reaction during locomotion. *J Neurophysiol*. 1979; 42(4): 936-53.
95. Frank JS, Horak FB, Nutt J. Centrally initiated postural adjustments in parkinsonian patients on and off levodopa. *J Neurophysiol*. 2000; 84(5): 2440-8.
96. Frenklach A, Louie S, Koop MM, Bronte-Stewart H. Excessive postural sway and the risk of falls at different stages of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24(3): 377e85.
97. Fung J, Macpherson JM. Attributes of quiet stance in the chronic spinal cat. *J Neurophysiol*. 1999; 82: 3056-65.
98. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with parkinsonism. *Parkinsonism Rel D*. 2000; 6(3): 165-70.

99. Giladi N, Horak FB, Hausdorff JM. Classification of gait disturbances: distinguishing between continuous and episodic changes. *Mov Disord.* 2013; 28(11): 1469-73.
100. Gilman S, Koeppe RA, Nan B, Wang CN, Wang X, Junck L, et al. Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology.* 2010; 74(18): 1416-23.
101. Gironell A, Kulisevsky J. Diagnosis and management of essential tremor and dystonic tremor. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009; 2(4): 215-22.
102. Goldman JG, Weis H, Stebbins G, Bernard B, Goetz CG. Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27(9): 1129-36.
103. Grillner S, Hellgren J, Menard A, Saitoh K, Wikstrom MA. Mechanisms for selection of basic motor programs-roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci.* 2005; 28(7): 364-70.
104. Grillner S. Biological Pattern Generation: The cellular and computational logic of networks in motion. *Neuron.* 2006; 52(5): 751-66.
105. Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2004; 17(4): 405-15.
106. Halliday G. An evidence base for noradrenergic deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27(13): 1589-91.
107. Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y, Honda M, Shibasaki H. Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1999a; 45(3): 329-36.
108. Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, Honda M, Hayashi T, Kimura J, et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain.* 1999b; 122(7): 1271-82.
109. Hanakawa T. Neuroimaging of standing and walking: Special emphasis on Parkinsonian gait. *Parkinsonism Relat D.* 2006; 12: S70-5.

110. Hausdorff JM, Cudkowicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord.* 1998; 13(3): 428-37.
111. Hausdorff JM, Balash J, Giladi N. Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003a; 16: 53-8.
112. Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Giladi N. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res.* 2003b; 149(2): 187-94.
113. Hausdorff JM. Gait variability: methods, modeling and meaning. *J Neuroeng Rehabil.* 2005; 2(19): 1-9.
114. Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal like scaling. *Chaos.* 2009; 19(2): 026113.
115. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013; 13(9): 378.
116. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008; 23(6): 837-44.
117. Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric statistical methods.* 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1999.
118. Hong M, Earhart GM. Effects of medication on turning deficits in individuals with Parkinson's disease. *J Neurol Phys Ther.* 2010; 34(1): 11-6.
119. Horak FB, Nashner LM. Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *J Neurophysiol.* 1986; 55(6): 1369-81.
120. Horak FB, Nutt JG, Nashner LM. Postural inflexibility in parkinsonian subjects. *J Neurol Sci.* 1992; 111(1): 46-58.
121. Horak FB, Diener HC. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *J Neurophysiol.* 1994; 72(2): 479-93.

122. Horak FB, Frank J, Nutt J. Effects of dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone. *J Neurophysiol.* 1996; 75(6): 2380-96.
123. Horak FB, Henry SM, Shumway-Cook A. Postural perturbations: new insights for treatment of balance disorders. *Phys Ther.* 1997; 77(5): 517-33.
124. Horak F. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age Ageing.* 2006; 35-S2: ii7-ii11.
125. Horak FB, Wrisley DM, Frank J. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. *Phys Ther.* 2009; 89(5): 484-98.
126. Horak FB, Mancini M. Objective biomarkers of balance and bait for Parkinson's disease using body-worn sensors. *Mov Disord.* 2013; 28(11): 1544-51.
127. Hubble JP, Busenbark KL, Pahwa R, Lyons K, Koller WC. Clinical expression of essential tremor: effects of gender and age. *Mov Disord.* 1997; 12(6): 969-72.
128. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology.* 2001; 57(8): 1497-9.
129. Chambers WW, Sprague JM. Functional localization in the cerebellum I: organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal. *J Comp Neurol.* 1955; 103(1): 105-29.
130. Chastan N, Debono B, Maltête D, Weber J. Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson's disease patients in the early stages of the disease. *Mov Disord.* 2008; 23(3): 366-72.
131. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007; 22(13): 1901-11.
132. Cholerton BA, Zabetian CP, Quinn JF, Chung KA, Peterson A, Espay AJ, et al. Pacific Northwest Udall Center of excellence clinical consortium: study design and baseline cohort characteristics. *J Park Dis.* 2013; 3(2): 205-14.
133. Chong RK, Jones ChL, Horak FB. Postural set for balance control is normal in Alzheimer's but not in Parkinson's disease. *J Gerontol.* 1999; 54A(3): M129-35.

134. Chong RK, Horak FB, Woollacott MH. Parkinson's disease impairs the ability to change set quickly. *J Neurol Sci.* 2000; 175(1): 57-70.
135. Chong RK, Adams K, Fenton K, Gibson M, Hodges K, Horne J, et al. Postural adaptation to a slow sensorimotor set-changing task in Parkinson's disease. *Compr Psychology.* 2014; 3(9): 1-9.
136. Jacobs JV, Horak FB, Tran VK, Nutt JG. Multiple balance tests improve the assessment of postural stability in subjects with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006a; 77: 322-26.
137. Jacobs JV, Horak FB, Tran VK, Nutt JG. An alternative clinical test of postural instability for patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006b; 253: 1404-13.
138. Jacobs JV, Horak FB. Cortical control of postural responses. *J Neural Transm.* 2007; 114(10): 1339-48.
139. Jahn K, Deutschländer A, Stephan T, Kalla R, Wiesmann M, Strupp M, et al. Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. *Neuroimage.* 2008; 39(2): 786-92.
140. Jahn K, Wagner J, Deutschlander A, Kalla R, Hufner K, Stephan T, et al. Human hippocampal activation during stance and locomotion: fMRI study on healthy, blind, and vestibular-loss subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1164: 229-35.
141. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology.* 1990; 40(10): 1529-34.
142. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(4): 368-76.
143. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord.* 2012; 27(1): 8-30.
144. Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, Ray NJ, Gregory R, Stein JF, et al. Anatomy, physiology and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord.* 2009; 24(3): 319-28.

145. Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Wattiez N, Belaid H, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson's disease. *J Clin Invest.* 2010; 120(8): 2745-54.
146. Karayannidou A, Zelenin PV, Orlovsky GN, Deliagina TG. Responses of reticulospinal neurons in the lamprey to lateral turns. *J Neurophysiol.* 2007; 97(1): 512-21.
147. Kegelmeyer DA, Kloos AD, Thomas KM, Kostyk SK. Reliability and validity of the Tinetti Mobility Test for individuals with Parkinson disease. *Phys Ther.* 2007; 87(10): 1369-78.
148. Kelly VE, Johnson CO, McGough EL, Shumway-Cook A, Horak FB, Chung KA, et al. Association of cognitive domains with postural instability / gait disturbance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel D.* 2015; 21(7): 692-7.
149. Kempen GI, Yardley L, van Haastregt JC, Zijlstra GA, Beyer N, Hauer K, et al. The Short FES-I: a shortened version of the falls efficacy scale-international to assess fear of falling. *Age Ageing.* 2008; 37(1): 45-50.
150. Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future fall in Parkinson disease. *Neurology.* 2010; 75(2): 116-24.
151. Kiehn O. Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annu Rev Neurosci.* 2006; 29: 279–306.
152. King LA, St George RJ, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Horak FB. Preparation for compensatory forward stepping in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010; 91(9): 1332-8.
153. Kopecek M, Stepankova H, Lukavsky J, Ripova D, Nikolai T, Bezdicek O. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative Data for Old and Very Old Czech Adults. *Applied Neuropsychology: Adult.* 2015.
154. Kucinski A, Paolone G, Bradshaw M, Albin RL, Sarter M. Modeling fall propensity in Parkinson's disease: deficits in the attentional control of complex movements in rats with cortical-cholinergic and striatal-dopaminergic deafferentation. *J. Neurosci.* 2013; 33(42): 16522-39.

155. Králíček P. Úvod do speciální neurofyzologie. Třetí, přepracované a rozšířené vydání. Praha: Galén; 2011.
156. Kriellaars DJ, Brownstone RM, Noga BR, Jordan LM. Mechanical entrainment of fictive locomotion in the decerebrate cat. *J Neurophysiol.* 1994; 71(6): 2074-86.
157. Kronenbueger M, Konczak J, Ziegler W, Buderath P, Frank B, Coenen VA, et al. Balance and motor speech impairment in essential tremor. *Cerebellum.* 2009; 8(3): 389-98.
158. la Fougère C, Zwergal A, Rominger A, Förster S, Fesl G, Dieterich M, et al. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *Neuroimage.* 2010; 50(4): 1589-98.
159. Lach HW, Reed AT, Arfken CL, Miller JP, Paige GD, Birge SJ, et al. Falls in the elderly: reliability of a classification system. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39: 197-202.
160. Lajoie K, Andujar JE, Pearson K, Drew T. Neurons in area 5 of the posterior parietal cortex in the cat contribute to interlimb coordination during visually guided locomotion: a role in working memory. *J Neurophysiol.* 2010; 103(4): 2234-54.
161. Landers MR, Backlund A, Davenport J, Fortune J, Schuerman S, Altenburger P. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: discriminating fallers from nonfallers based on standardized clinical measures. *J Neurol Phys Ther.* 2008; 32(2): 56-61.
162. Langmeier M, Trojan S. Motorický nervový systém. In: Kittnar O a kol. Lékařská fyziologie. Praha: Grada; 2011. p. 678-81.
163. Latt MD, Lord SR, Morris JGL, Fung VSC. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24: 1280-89.
164. Lauk M, Chow CC, Lipsitz LA, Mitchell SL, Collins JJ. Assessing muscle stiffness from quiet stance in Parkinson's disease. *Muscle Nerve.* 1999; 22(5): 635-9.
165. Leddy AL, Crouner BE, Earhart GM. Utility of the Mini-BESTest, BESTest, and BESTest sections for balance assessment in individuals with Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther.* 2011a; 35(2): 90-7.
166. Leddy AL, Crouner BE, Earhart GM. Functional Gait Assessment and Balance Evaluation System Test: reliability, validity, sensitivity, and specificity for

- identifying individuals with Parkinson disease who fall. *Phys Ther.* 2011b; 91(1): 102-13.
167. Lepoutre AC, Devos D, Blanchard-Dauphin A, Pardessus V, Maurage CA, Ferriby D, et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(11): 1229-34.
168. Lewek MD, Poole R, Johnson J, Halawa O, Huang X. Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2010; 31(2): 256-60.
169. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2012; 366(6): 511-9.
170. Lim I, van Wegen E, Jones D, Rochester L, Nieuwboer A, Willems AM, et al. Identifying fallers with Parkinson's disease using home-based tests: who is at risk? *Mov Disord.* 2008; 23(16): 2411–15.
171. Lindholm B, Hagell P, Hansson O, Nilsson MH. Prediction of falls and / or near falls in people with mild Parkinson's disease. *PloS ONE.* 2015; 10(1): e0117018.
172. Lisberger SG, Thach WT. The cerebellum. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 960-81.
173. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PDMCI. *Mov Disord.* 2011; 26(10): 1814-24.
174. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012; 27: 349-56.
175. Lord S, Baker K, Nieuwboer A, Burn D, Rochester L. Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? *J Neurol.* 2011; 258(4): 566-72.
176. Louis, ED. Essential tremor. *Lancet Neurol.* 2005; 4(2): 100-10.

177. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007; 130(12): 3297-307.
178. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol*. 2009; 66(10): 1202-8.
179. Louis ED, Rios E, Rao AK. Tandem gait performance in essential tremor: clinical correlates and association with midline tremors. *Mov Disord*. 2010; 25: 1633-8.
180. Louis ED, Faust PL, Ma KJ, Yu M, Cortes E, Vonsattel JP. Torpedoes in the cerebellar vermis in essential tremor cases vs. controls. *Cerebellum*. 2011; 10(4): 812-9.
181. Louis ED, Rao AK, Gerbin M. Functional correlates of gait and balance difficulty in essential tremor: Balance confidence, near misses and falls. *Gait Posture*. 2012; 35(1): 43-7.
182. Louis ED, Galecki M, Rao AK. Four essential tremor cases with moderately impaired gait: how impaired can gait be in this disease? *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2013a; 3: <http://tremorjournal.org/article/view/200>.
183. Louis ED, Babij R, Cortes E, Vonsattel JP, Faust PL. The inferior olivary nucleus: a postmortem study of essential tremor cases versus controls. *Mov Disord*. 2013b; 28(6): 779-86.
184. Macpherson JM, Fung J, Jacobs R. Postural orientation, equilibrium, and the spinal cord. *Adv Neurol*. 1997; 172: 227-32.
185. Macpherson JM, Everaert DG, Stapley PJ, Ting LH. Bilateral vestibular loss in cats leads to active destabilization of balance during pitch and roll rotations of the support surface. *J Neurophysiol*. 2007; 97: 4357-67.
186. Macpherson JM, Horak FB. Posture. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 935-59.
187. Mahboobin A, Loughlin P, Atkeson C, Redfern M. A mechanism for sensory re-weighting in postural control. *Med Biol Eng Comput*. 2009; 47(9): 921-9.
188. Maillet A, Pollak P, Debû B. Imaging gait disorders in parkinsonism: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(10): 986-93.

189. Mak MK, Pang MY. Balance confidence and functional mobility are independently associated with falls in people with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009a; 256(5): 742-9.
190. Mak MK, Pang MY. Fear of falling is independently associated with recurrent falls in patients with Parkinson's disease: a 1-year prospective study. *J Neurol*. 2009b; 256(10): 1689-95.
191. Mak MK, Pang MY. Parkinsonian single fallers versus recurrent fallers: different fall characteristics and clinical features. *J Neurol*. 2010; 257(9): 1543-51.
192. Mak MK, Wong A, Pang MY. Impaired executive function can predict recurrent falls in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014; 95(12): 2390-5.
193. Maki BE, Holliday PJ, Topper AK. A prospective study of postural balance and risk of falling in an ambulatory and independent elderly population. *J Gerontol*. 1994; 49(2): M72-84.
194. Maki BE, McIlroy WE. The role of limb movements in maintaining upright stance: the "change-in-support" strategy. *Phys Ther*. 1997; 77(5): 488-507.
195. Málly J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm*. 1996; 103(5): 555-60.
196. Mancini M, Rocchi L, Horak FB, Chiari L. Effects of Parkinson's disease and levodopa on functional limits of stability. *Clin Biomech*. 2008; 23(4): 450-8.
197. Mancini M, Horak FB, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Chiari L. Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel D*. 2011; 17(7): 557-62.
198. Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: a posturographic study. *Mov Disord*. 2003; 18(6): 652-8.
199. Matinelli M, Korpelainen JT, Korpelainen R, Sotaniemi KA, Virranniemi M, Myllylä VV. Postural sway and falls in Parkinson's disease: a regression approach. *Mov Disord*. 2007; 22(13): 1927-35.

200. Matinolli M, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllyla VV, Korpelainen R. Recurrent falls and mortality in Parkinson's disease: a prospective two-year follow-up study. *Acta Neurol Scand.* 2011; 123(3): 193-200.
201. Mauk MD, Thach WT. Cerebellum. In: Squire L, Berg D, Bloom F, du Lac S, Ghosh A, Spitzer N, eds. *Fundamental neuroscience*, 3rd ed. Burlington: Elsevier; 2008. p. 751-74.
202. Maurer C, Mergner T, Peterka RJ. Multisensory control of human upright stance. *Exp Brain Res.* 2006; 171(2): 231-50.
203. McCrea DA, Rybak IA. Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Res Rev.* 2008; 57(1): 134-46.
204. McNeely ME, Duncan RP, Earhart GM. Medication improves balance and complex gait performance in Parkinson disease. *Gait Posture.* 2012; 36(1): 144-8.
205. Mitchell SL, Collin JJ, De Luca CJ, Burrowsa A, Lipsitz LA. Open-loop and closed-loop postural control mechanisms in Parkinson's disease: increased mediolateral activity during quiet standing. *Neurosci Lett.* 1995; 197(2): 133-6.
206. Mitrushina M, Boone KB, Razani J, D'Elia LF. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
207. Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(11): 2127-36.
208. Moore ST, MacDougall HG, Gracies JM, Cohen HS, Ondo WG. Long-term monitoring of gait in Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2007; 26(2): 200-7.
209. Moore ST, MacDougall HG, Gracies JM, Ondo WG. Locomotor response to levodopa in fluctuating Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 2008; 184(4): 469-78.
210. Mori S, Matsui T, Kuze B, Asanome M, Nakajima K, Matsuyama K. Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. *J Neurophysiol.* 1999; 82: 290-300.
211. Morris ME, Ianssek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 1994; 117(5): 1169-81.

212. Morris ME, Ianssek R, Smithson F, Huxham F. Postural instability in Parkinson's disease: a comparison with and without a concurrent task. *Gait Posture*. 2000; 12(3): 205-16.
213. Morris S, Morris ME, Ianssek R. Reliability of measurements obtained with the Timed „Up and Go“ test in people with Parkinson disease. *Phys Ther*. 2001; 81(2): 810-8.
214. Morton SM, Bastian AJ. Cerebellar control of balance and locomotion. *Neuroscientist*. 2004; 10(3): 247-59.
215. Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum*. 2007; 6(1): 79-86.
216. Naismith SL, Shine JM, Lewis SJ. The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25(8)5: 1000-4.
217. Nantel J, McDonald JC, Bronte-Stewart H. Effect of medication and STN-DBS on postural control in subjects with Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel D*. 2012a; 18(3): 285-9.
218. Nantel J, McDonald JC, Tan S, Bronte-Stewart H. Deficits in visuospatial processing contribute to quantitative measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2012b; 221: 151-6.
219. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(4): 695-9.
220. Nocera JR, Price C, Fernandez HH, Amano S, Vallabhajosula S, Okun MS, et al. Tests of dorsolateral frontal function correlate with objective stability in early to moderate stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16: 590-4.
221. Nutt JG, Horak FB, Bloem BR. Milestones in Gait, Balance, and Falling. *Mov Disord*. 2011; 26(6): 1166-74.
222. Nutt JG. Higher-level gait disorders: an open frontier. *Mov Disord*. 2013; 28(11): 1560-5.

223. O'Sullivan JD, Said CM, Dillon LC, Hoffman M, Hughes AJ. Gait analysis in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: influence of levodopa and comparison with other measures of motor function. *Mov Disord.* 1998; 13: 900-6.
224. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculo-pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain.* 2000; 123(Pt 9): 1767-83.
225. Panyakaew P, Bhidayasiri R. The spectrum of preclinical gait disorders in early Parkinson's disease: subclinical gait abnormalities and compensatory mechanisms revealed with dual tasking. *J Neural Transm.* 2013; 120(12): 1665-72.
226. Paris-Robidas S, Brochu E, Sintès M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, et al. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain.* 2012; 135(1): 105-16.
227. Parisi SL, Heroux ME, Culham EG, Norman KE. Functional mobility and postural control in essential tremor. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006; 87(10): 1357-64.
228. Paul SS, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Close JC, Fung VS. Three simple clinical tests to accurately predict falls in people with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28(5): 655-62.
229. Paul SS, Sherrington C, Canning CG, Fung VS, Close JC, Lord SR. The relative contribution of physical and cognitive fall risk factors in people with Parkinson's disease: a large prospective cohort study. *Neurorehab Neural Re.* 2014; 28: 282-90.
230. Pavlova EL, Deliagina TG. Responses of reticulospinal neurons in intact lamprey to pitch tilt. *J Neurophysiol.* 2002; 88: 1136-46.
231. Pearson KG, Gordon JE. Locomotion. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.p. 812-34.
232. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease. The Norwegian ParkWest Study. *JAMA Neurol.* 2013; 70(5): 580-6.
233. Peterka RJ. Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophys.* 2002; 88(3): 1097-118.
234. Petrovický P. Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi. III. Svazek. *Neuroanatomie, smyslová ústrojí a kůže.* Martin: Osveta; 2002.

235. Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, Ashburn A, Mazibrada G, Wood B, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22(13): 1892-900.
236. Pifl C, Kish SJ, Hornykiewicz O. Thalamic noradrenaline in Parkinson's disease: deficits suggest role in motor and nonmotor symptoms. *Mov Disord.* 2012; 27(13): 1618-24.
237. Plotnik M, Hausdorff JM. The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23 Suppl 2: S444-50.
238. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80(3): 347-50.
239. Plotnik M, Dagan Y, Gurevich T, Giladi N, Hausdorff JM. Effects of cognitive function on gait and dual tasking abilities in patients with Parkinson's disease suffering from motor response fluctuations. *Exp Brain Res.* 2011a; 208(2): 169-79.
240. Plotnik M, Giladi N, Dagan Y, Hausdorff JM. Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: Impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the "ON" medication state. *Exp Brain Res.* 2011b; 210(3-4): 529-38.
241. Pokorný J. Senzorický nervový systém. In: Kittnar O a kol. *Lékařská fyziologie.* Praha: Grada; 2011. p. 637-41.
242. Poletti M, Frosini D, Pagni C, Baldacci F, Nicoletti V, Tognoni G, et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83(6): 601-6.
243. Powell LE, Myers AM. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995; 50: M28-34.
244. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; 29: 1583-90.
245. Quattrone A, Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Hagberg GE, Lemieux L, et al. Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric

- and voxel-based morphometry MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29(9): 1692-7.
246. R Development Core Team: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. 2009; ISBN 3-900051-07-0. <http://www.R-project.org>.
247. R Development Core Team: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. 2010; <http://www.R-project.org>.
248. Rajput AH, Voll A, Rajput MI, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes. A 39-year clinicopathologic study. *Neurology.* 2009; 73: 206-12.
249. Rajput AH, Adler CH, Shill HA, Rajput A. Essential tremor is not a neurodegenerative disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2012; 2(3): 259-68.
250. Rao AK, Gillman A, Louis ED. Quantitative gait analysis in essential tremor reveals impairments that are maintained into advanced age. *Gait Posture.* 2011; 34(1): 65-70.
251. Rektorová I. Demence u Parkinsonovy nemoci. *Čes Ger Rev.* 2008; 6(4): 214-9.
252. Robinson K, Dennison A, Roalf D, Noorigian J, Cianci H, Bunting-Perry L, et al. Falling risk factors in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation.* 2005; 20: 169-82.
253. Rocchi L, Chiari L, Horak FB. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73(3): 267-74.
254. Rocchi L, Chiari L, Cappello A. Feature selection of stabilometric parameters based on principal component analysis. *Med Biol Eng Comput.* 2004; 42(1): 71-9.
255. Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Burchiel KJ, Hogarth P, Horak FB. Effects of deep brain stimulation in subthalamic nuclei or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 2012; 117(6): 1141-9.
256. Roemmich RT, Nocera JR, Vallabhajosula S, Amano S, Naugle KM, Stegemöller EL, et al. Spatiotemporal variability during gait initiation in Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2012; 36(3): 340-3.

257. Rochester L, Baker C, Nieuwboer A, Burn D. Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: Selective responses to internal and external cues. *Mov Disord.* 2011; 26(3): 430-5.
258. Rochester L, Yarnall AJ, Baker MR, David RV, Lord S, Galna B, et al. Cholinergic dysfunction contributes to gait disturbance in early Parkinson's disease. *Brain.* 2012; 135(9): 2779-88.
259. Rose DJ, Lucchese N, Wiersma LD. Development of a multidimensional balance scale for use with functionally independent older adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006; 87(11): 1478-85.
260. Rossignol S, Dubuc R, Gossard JP. Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol Rev.* 2006; 86(1): 89-154.
261. Rudzińska M, Marona M, Bukowczan S, Banaszkiwicz K, Mirek E, Szczudlik A. Falls in different types of Parkinson's disease. *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 2007; 41(5): 395-403.
262. Růžička E. Neurodegenerativní onemocnění mozku. In: Bednařík J, Ambler Z, Růžička E a kol. *Klinická neurologie – část speciální I.* Praha: Triton; 2010.
263. Růžička E, Roth J, Kaňovský P a kol. *Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Extrapyramidová onemocnění I.* Praha: Galén; 2000.
264. Sage MD, Bryden PJ, Roy EA, Almeida QJ. The relationship between the grooved pegboard test and clinical motor symptom evaluation across the spectrum of Parkinson's disease severity. *J Parkinsons Dis.* 2012; 2(3): 207-13.
265. Salarian A, Russmann H, Vingerhoets FJ, Dehollain C, Blanc Y, Burkhard PR, et al. Gait assessment in Parkinson's disease: toward an ambulatory system for long-term monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004; 51(8): 1434-43.
266. Sarter M, Albin RL, Kucinski A, Lustig C. Where attention falls: Increased risk of falls from the converging impact of cortical cholinergic and midbrain dopamine loss on striatal function. *Exp Neurol.* 2014; 257: 120-9.
267. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain.* 2009; 132(11): 2947-57.

268. Sharifi A, Nederveenb AJ, Booijb J, van Rootselaara AF. Neuroimaging essentials in essential tremor: A systematic review. *Neuroimage Clin.* 2014; 5: 217-31.
269. Shine JM, Naismith SL, Palavra NC, Lewis SJ, Moore ST, Dilda V, et al. Attentional set-shifting deficits correlate with the severity of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel D.* 2013; 19(3): 388-90.
270. Shipley BA, Der G, Taylor MD, Deary IJ. Cognition and mortality from the major causes of death: the Health and Lifestyle Survey. *J Psychosom Res.* 2008; 65(2): 143-52.
271. Shumway-Cook A, Baldwin M, Polissar NL, Gruber W. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults. *Phys Ther.* 1997; 77(8): 812-9.
272. Shumway-Cook A, Woollacott MH. Normal postural control. In: Shumway-Cook A and Woollacott MH, eds. *Motor control: translating research into clinical practice*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 161-94.
273. Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci.* 2003; 212(1-2): 47-53.
274. Schieppati M, Hugon M, Grasso M, Nardone A, Galante M. The limits of equilibrium in young and elderly normal subjects and in parkinsonians. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994; 93(4): 286-98.
275. Schoneburg B, Mancini M, Horak FB, Nutt JG. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28(11): 1474-82.
276. Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord.* 1994; 9(2): 193-6.
277. Smithson F, Morris ME, Ianssek R. Performance on clinical tests of balance in Parkinson's disease. *Phys Ther.* 1998; 78(6): 577-92.
278. Smulders K, Esselink RAJ, Weiss A, Kessels RPC, Geurts ACH, Bloem BR. Assessment of dual tasking has no clinical value for fall prediction in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2012; 259(9): 1840-7.

279. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol.* 2007; 6(1): 63-74.
280. Spielberger CD. *STAI: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1970.
281. St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology.* 2010; 75(14): 1292-9.
282. St George RJ, Carlson-Kuhta P, Burchiel KJ, Hogarth P, Frank N, Horak FB. The effects of subthalamic and pallidal deep brain stimulation on postural responses in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2012; 116(6): 1347-56.
283. Stamey WP, Jankovic J. Shoulder pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22 Suppl 16: S246-7.
284. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain.* 2001; 124(11): 2278-86.
285. Stolze H, Klebe S, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Witt K, et al. Typical features of cerebellar ataxic gait. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73: 310-2.
286. Stratton SE, Lorden JF. Effect of harmaline on cells of the inferior olive in the absence of tremor: differential response of genetically dystonic and harmaline-tolerant rats. *Neuroscience.* 1991;41(2-3): 543-9.
287. Strauss E, Sherman E, Spreen, O. *A compendium of neuropsychological tests, 3rd ed.* New York: Oxford University Press; 2006.
288. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res.* 2000; 63(3-4): 289-98.
289. Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annu Rev Psychol.* 2002; 53: 401-33.
290. Stylianou AP, McVey MA, Lyons KE, Pahwa R, Luchies CW. Postural sway in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2011; 121(11): 614-21.

291. Takakusaki K, Kohyama J, Matsuyama K. Medullary reticulospinal tract mediating a generalized motor inhibition in cats: III. Functional organization of spinal interneurons in the lower lumbar segments. *Neuroscience*. 2003; 121(3): 731-46.
292. Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Kashiwayanagi M. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neurosci Res*. 2004; 50(2): 137-51.
293. Takakusaki K, Tomita N, Yano M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *J Neurol*. 2008; 255 Suppl 4: 19-29.
294. Takakusaki K, Obara K, Okumura T. Possible contribution of the basal ganglia brainstem system to the pathogenesis of Parkinson's disease. In: Rana AQ, ed. *Etiology and pathophysiology of Parkinson's disease*. InTech; 2011. p. 433-58.
295. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord*. 2013; 28(11): 1483-91.
296. Termoz N, Halliday SE, Winter DA, Frank JS, Patla AE, Prince F. The control of upright stance in young, elderly and persons with Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2008; 27: 463-70.
297. Thach WT, Goodkin HP, Keating JG. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci*. 1992; 15: 403-42.
298. Thomas M, Jankovic J, Suteerawattananon M, Wankadia S, Caroline KS, Vuong KD, et al. Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization. *J Neurol Sci*. 2004; 217(1): 89-99.
299. Thomas AA, Rogers JM, Amick MM, Friedman JH. Falls and the Falls Efficacy Scale in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2010; 257(7): 1124-8.
300. Timmann D, Konczak J, Ilg W, Donchin O, Hermsdörfer J, Gizewski ER, et al. Current advances in lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Neuroscience*. 2009; 162(3): 836-51.
301. Ting LH, Chvatal SA, Safavynia SA, McKay JL. Review and perspective: neuromechanical considerations for predicting muscle activation patterns for movement. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2012; 28(10): 1003-14.

302. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. 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.* 1997; 145(2): 205-11.
303. Valkovic P, Brozova H, Botzel K, Ruzicka E, Benetin J. Push-and-release test predicts Parkinson fallers and nonfallers better than the pull test: comparison in OFF and ON medication states. *Mov Disord.* 2008; 23(10): 1453-7.
304. Valkovič P, Růžička E. Klasifikace poruch chůze. *Neurol. prax.* 2013; 14: 186-88.
305. Vařeka I. Posturální stabilita (I. část). Terminologie a biomechanické principy. *Rehabil. Fyz. Lék.* 2002; 9 (4): 115-21.
306. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HA, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(11): 1182-7.
307. Viitasalo MK, Kampman V, Sotaniemi KA, Leppävuori S, Myllylä VV, Korpelainen JT. Analysis of sway in Parkinson's disease using a new inclinometry-based method. *Mov Disord.* 2002; 17(4): 663-9.
308. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol.* 1997; 41(1): 58-64.
309. Voss TS, Elm JJ, Wielinski CL, Aminoff MJ, Bandyopadhyay D, Chou KL, et al. Fall frequency and risk assessment in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat D.* 2012; 18(7): 837-41.
310. Vrabec P, Lischkeová B, Světlík M, Skřivan M. Rovnovážný system I – obecná část. *Klinická anatomie a fyziologie, vyšetřovací metody.* Praha: Triton; 2002. p. 28-53.
311. Whittington CJ, Podd J, Stewart-Williams S. Memory deficits in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006; 28(5): 738-54.
312. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(4): 468-73.

313. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*. 2007; 130(7): 1787-98.
314. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(11): 1258-64.
315. Winter DA, Patla AE, Frank JS. Assessment of balance control in humans. *Med Prog Technol*. 1990; 16: 31-51.
316. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker R. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(6): 721-5.
317. Wrisley DM, Marchetti GF, Kuharsky DK, Whitney SL. Reliability, internal consistency, and validity of data obtained with the Functional Gait Assessment. *Phys Ther*. 2004; 84(10): 906-18.
318. Yang Y, Wang Y, Zhou Y, Chen C, Xing D, Wang C. Validity of the Functional Gait Assessment in patients with Parkinson disease: construct, concurrent, and predictive validity. *Phys Ther*. 2014; 94(3): 392-400.
319. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26(14): 2496-503.
320. Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, Hausdorff JM. Dual tasking, gait rhythmicity and Parkinson's disease: which aspects of gait are attentions demanding? *Eur J Neurosci*. 2005; 22(5): 1248-56.
321. Yogev G, Plotnik M, Peretz C, Giladi N, Hausdorff JM. Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: when does the bilateral coordination of gait require attention? *Exp Brain Res*. 2007; 177(3): 336-46.
322. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*. 2008; 23(3): 329-42.
323. Yogev-Seligmann G, Rotem-Galili Y, Dickstein R, Giladi N, Hausdorff JM. Effects of explicit prioritization on dual task walking in patients with Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2012; 35(4): 641-6.

324. Yu M, Ma K, Faust PL, Honig LS, Cortés E, Vonsattel JP, et al. Increased number of Purkinje cell dendritic swellings in essential tremor. *Eur J Neurol.* 2012; 19(4): 625-30.
325. Zampieri C, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Aminian K, Nutt JG, Horak FB. The instrumented Timed Up and Go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(2): 171-6.
326. Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60(3): 337-41.
327. Zelenin PV, Grillner S, Orlovsky GN, Deliagina TG. Heterogeneity of the population of command neurons in the lamprey. *J Neurosci.* 2001; 21: 7793-803.
328. Zwergal A, la Fougère C, Lorenzl S, Rominger A, Xiong G, Deutschenbaur L, et al. Functional disturbance of the locomotor network in progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2013; 80(7): 634-41.

6. ZKRATKY

IaIN – Ia inhibiční interneurony („Ia inhibitory interneuron“)

10 MWT – test chůze na deset metrů („Ten Meter Walk Test“)

6 MWT – test chůze na šest minut („Six Minute Walk Test“)

ABC scale – dotazník hodnotící subjektivní pocit stability v rutinních situacích denního života („Activities-specific Balance Confidence Scale“)

ADT – Adaptační test („Adaptation Test“)

AIC – Akaikeovo informační kritérium („Akaike information criterion“)

AP – předozadní („anterio-posterior“)

APAs – anticipační posturální nastavení („anticipatory postural adjustment“)

APS – atypický parkinsonský syndrom („atypical parkinsonian syndrome“)

AUC – plocha pod křivkou operační charakteristiky („area under the curve“)

BBS – Bergova balanční škála („Berg Balance Scale“)

BDI-II – Beckova škála deprese, druhé vydání („Beck Depression Inventory, Second Edition“)

BESTest – komplexní funkční test stability stoje a chůze („Balance Evaluation System Test“)

BG – bazální ganglia

BIC – Bayesovské informační kritérium („Bayesian information criterion“)

BOS – báze opory („base of support“)

CDP – dynamická počítačová posturografie („computerized dynamic posturography“)

CI – konfidenční interval („confidence interval“)

CIN – komisurální interneurony („commissural interneurons“)

CLR – mozečkové lokomoční centrum („cerebellar locomotor region“)

CNS – centrální nervový systém

COG – průmět těžiště do roviny baze opory („center of gravity“)

COM – těžiště („center of mass”)

COMT – katechyl-O-methyltransferáza

COP – působiště vektoru reakční síly podložky („center of pressure”)

CPB2 – interneurony aktivující motoneurony plovacích lemů velkého mořského měkkýše

CPB3 – interneurony aktivující motoneurony ocasu velkého mořského měkkýše

CPG – centrální generátor vzorce („central pattern generator“)

CPGs – centrální generátory vzorců („central pattern generators”)

CV – koeficient variability („coefficient of variation”)

DBS – hluboká mozková stimulace („Deep brain stimulation”)

DGI – test hodnotící stabilitu při chůzi („Dynamic Gait Index“)

DK – dolní končetina

DKK – dolní končetiny

DLPFC – dorzolaterální prefrontální kortex („dorsolateral prefrontal cortex“)

DLS – fáze dvojí opory („double limb support“)

d-MRF – dorzomediální retikulární formace prodloužené míchy („dorsomedial medullary reticular formation“)

DT – dvojí úkol („dual task“)

EF – exekutivní funkce („executive functions“)

EMG – elektromyografie („electromyography“)

ES – kompozitní rovnovážné skóre („Composite Equilibrium Score“)

ESSOT – kompozitní rovnovážné skóre v Senzorickém organizačním testu („Composite Equilibrium Score in Sensory Organization Test“)

ET – esenciální tremor („essentiale tremor“)

FAB – škála frontálního chování („Frontal Assessment Battery“)

FABS – klinická balanční škála („Fullerton Advanced Balance Scale“)

FDG-PET – 18F-fluorodeoxyglukóza pozitronová emisní tomografie

FES – dotazník hodnotící strach z pádů při běžných činnostech („Falls Efficacy Scale“)

FES-I – zkrácená verze dotazníků hodnotícího strach z pádů („Falls Efficacy Scale-International“)

FGA – test hodnotící stabilitu při chůzi („Functional Gait Assessment“)

fMRI – funkční magnetická rezonance („functional magnetic resonance“)

FOG – zamrzání při chůzi („freezing of gait“)

FOGQ – dotazník hodnotící frekvenci a tíže FOG, festinací a jejich vztah k pádům v běžném životě („Freezing of Gait Questionnaire“)

FRT – test hodnotící proaktivní stabilitu ve stoji („Functional Reach Test“)

FTT – test hodnotící motoriku horních končetin, hlavně rychlost prstů („Finger Tapping Test“)

GABA – kyselina gama-aminomáselná

GBS – balanční a chůzové subskóre počítané z motorického skóre Jednotné stupnice hodnocení Parkinsonovy nemoci („Gait and Balance Subscore“)

GPI – vnitřní pallidum („globus pallidus internus“)

GPT – dírkovaná deska („Grooved Pegboard Test“)

GPT_C – test dírkované desky, součet výkonů obou končetin v sekundách

GPT_L – test dírkované desky, výkon v sekundách levou horní končetinou

GPT_R – test dírkované desky, výkon v sekundách pravou horní končetinou

GS – síla stisku („Grip Strength“)

H&Y – škála podle Hoehnové a Yahra („Hoehn & Yahr scale“)

Hb9 – glutamatergní interneuron identifikovaný expresí HB9 transkripčního faktoru

HCs – dva systémy spinálních interneuronů („half-centers“)

HK – horní končetina

HKK – horní končetiny

HLGD – poruchy chůze lokalizované ve vyšší etáži CNS („higher-level gait disorders“)

ICARS – škála hodnotící míru ataxie („International Cooperative Ataxia Rating Scale“)

KS – kontrolní subjekty

L-dopa – levodopa

LC – locus coeruleus

LF UK – lékařská fakulta Univerzity Karlovy

LLt – dlouhá latence („long-latency“)

LOS – limity stability („limits of stability“)

m. – musculus

mm – milimetr

mm. – muscoli

M1 – primární motorická korová oblast („primary motor cortex“)

MAO-B – monoaminoxidáza B

MCI – mírná kognitivní porucha („mild cognitive impairment“)

MCT – motorický kontrolní test („Motor Control Test“)

ML – mediolaterální („medio-lateral“)

MLt – střední latence („medium-latency“)

MLR – mezencefalické lokomoční centrum („mesencephalic locomotor region“)

MoCA – Montrealský kognitivní test („Montreal Cognitive Assessment“)

MRI – magnetická rezonance („magnetic resonance imaging“)

ms – milisekunda

MSA – multisystémová atrofie („multiple system atrophy“)

ncl. – nucleus

NIRS – spektroskopie pomocí blízkého infračerveného záření („Near Infrared Spectroscopy“)

NMDA – N-methyl-D-aspartát

NMS-30 – škála non-motorických symptomů u PN („Non-Motor Symptom Scale“)

OFF stav – stav po vysazení všech dopaminergních léků (což je obvykle 48 hodin pro agonisty dopaminu a 12 hodin pro levodopu a COMT inhibitory)

ON stav – stav optimální hybnosti na vrcholu dávky dopaminergní léčby

PD-F – pacienti s PN a výskytem pádů („PD fallers“)

PD-NF – pacienti s PN bez výskytu pádů („PD non-fallers“)

PET – pozitronová emisní tomografie („Positron Emission Tomography“)

PF – generátor chůzového vzorce („pattern formation network“)

PIGD – postural instability and gait difficulty

PMA – premotorická korová oblast („premotor area“)

PN – Parkinsonova nemoc

PN-D – Parkinsonova nemoc se syndromem demence

PN-ND – Parkinsonova nemoc bez syndromu demence

POMA – škála hodnotící stabilitu a mobilitu („Performance-Oriented Mobility Assessment“ podle Tinettiové)

PPT – deska („Purdue Pegboard Test“)

PPN – pedunkulopontinní jádro („pedunculopontine tegmental nucleus“)

PRF – pontinní retikulární formace („pontine reticular formation“)

PRT – test hodnotící reaktivní stabilitu ve stoji („Push and Release Test“)

PS – parkinsonské syndromy („Parkinsonian syndromes“)

PSP – progresivní supranukleární obrna („progressive supranuclear palsy“)

RF – retikulární formace („reticular formation“)

RG – generátor rytmu lokomoce („rhythm generator“)

RN – buňky rapheálního systému („raphe nuclei“)

ROC – křivka operační charakteristiky („receiver operating characteristic“)

SD – standardní odchylka („standard deviation“)

SEM – strukturální modelování („structural equation modeling“)

SLR – subthalamické lokomoční centrum („subthalamic locomotor region“)

SLt – krátká latence („short-latency“)

SMA – suplementární motorická area („supplementary motor area“)

SNC – pars compacta substantia nigra

SNr – pars reticularis substantia nigra

SOT – test integrace senzorických informací („Sensory Organization Balance Test“)

SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie (“Single-Photon Emission Computed Tomography”)

STAI-X1 – Dotazník na úzkost („State and Trait Anxiety Inventory, State X1“)

STAI-X2 – Dotazník na úzkostlivost („State and Trait Anxiety Inventory, Trait X2“)

STN – subthalamické jádro („subthalamic nucleus“)

TAP – test pozornosti („Test for Attentional Performance“)

TD – tremor dominantní („tremor dominant“)

TMT – škála hodnotící stabilitu a mobilitu („Tinetti Mobility Test“)

tr. – tractus

TRA-A – subskóre Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale hodnotící amplitudu tremoru

TRS – škála hodnotící třes („Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale“)

TUG test – test hodnotící funkční mobilitu („Timed Up and Go test“)

UKPDSBB – United Kingdom Parkinson's disease Brain Bank Criteria

UPDRS – Jednotná stupnice hodnocení Parkinsonovy nemoci („Unified Parkinson's Disease Rating Scale“)

UPDRS II – subskóre aktivity běžného denního života Jednotné stupnice hodnocení Parkinsonovy nemoci

UPDRS-ADL – subskóre aktivity běžného denního života Jednotné stupnice hodnocení Parkinsonovy nemoci

UPDRS-III – motorické subskóre Jednotné stupnice hodnocení Parkinsonovy nemoci

VFN – Všeobecná fakultní nemocnice

v-MRF – ventromediální retikulární formace prodloužené míchy („ventromedial medullary reticular formation“)

VOR – vestibulookulární reflex („vestibulo-ocular reflex“)

VSR – vestibulospinální reflex („vestibulo-spinal reflex“)

WAIS-R – Wechslerova inteligenční škála pro dospělé, revize („Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised“)

7. SEZNAM PUBLIKACÍ

A. Seznam publikací s IF (souhrnný IF dle příslušných roků vydání = 12,351):

Původní práce přímo související s disertační prací s IF (souhrnný IF = 9,206):

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

Další práce související s disertační prací (souhrnný IF = 2,980):

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

Ostatní původní práce (souhrnný IF = 0,165):

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

B. Seznam publikací bez IF (Zemanová je příjmení před sňatkem v r. 2005):

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

Knižní práce:

1. **Zemanová M**, Janda V. Rehabilitace po obrně lícního nervu. Praha: SZÚ; 1998.
2. **Zemanová M**, Zachoval R, Vlková J, Vacek J. Neurogení dysfunkce dolních močových cest. In: Neurologie 2005, kolektiv autorů. Praha: Triton; 2005.
3. **Hoskovcová** a kolektiv. Rehabilitační léčba u RS. In: Havrdová E a kolektiv. Je roztroušená skleróza váš problém? Praha: Edice Roska; 2007.
4. **Hoskovcová M**. Léčebná rehabilitace v gynekologii a porodnictví. In: Kolář P a kolektiv. Praha: Galén; 2009.

5. **Hoskovcová M.** Parkinsonova nemoc. In: Vacek J, Jandová D, editoři. Manuál rehabilitační a fyzikální terapie. Praha: Raabe; 2011.
6. **Hoskovcová M, Gál O.** Rehabilitace a spasticita. In: Štětkářová I, Ehler E, Jech E a kolektiv. Spasticita a její léčba. Praha: Maxdorf; 2012.
7. **Hoskovcová M, Suchá L, Gál O.** Symptomatická terapie RS: Úloha fyzioterapie v léčbě RS. In: Havrdová E a kolektiv. Roztroušená skleróza. Praha: Mladá fronta; 2013.

Překlady:

1. **Zemanová M, Vacek J.** překlad knihy Vyšetření pohybového aparátu, vydal Triton v r. 2005.

Grantové projekty:

1. IGA MZ ČR NS10336-3/2009 – Poruchy stability a chůze u Parkinsonovy nemoci a jiných neurodegenerativních onemocnění s projevy parkinsonského syndromu - analýza mechanismů a rizik pádů a vývoj rehabilitačního programu pro jejich prevenci; 2009-2011; hlavní řešitelka

8. PŘÍLOHA I (soubor publikací in extenso přímo souvisejících s disertační prací)

- 1) Predicting falls in Parkinson disease: What is the value of instrumented testing in OFF medication state?
- 2) Grooved Pegboard predicates more of cognitive than motor involvement in Parkinson's disease.
- 3) Disorders of balance and gait in essential tremor are associated with midline tremor and age.

RESEARCH ARTICLE

Predicting Falls in Parkinson Disease: What Is the Value of Instrumented Testing in OFF Medication State?

Martina Hoskovicová¹, Petr Dušek^{1,5}, Tomáš Sieger^{1,2}, Hana Brožová¹, Kateřina Zárubová¹, Ondřej Bezdíček¹, Otakar Šprdlík³, Robert Jech¹, Jan Štochl^{4,6}, Jan Roth¹, Evžen Růžička^{1*}

1 Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic, **2** Department of Cybernetics, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic, **3** Department of Control Engineering, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic, **4** Department of Kinanthropology, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic, **5** Institute of Neuroradiology, University Medicine Goettingen, Goettingen, Germany, **6** Department of Health Sciences, University of York, York, United Kingdom

* eruzi@lf1.cuni.cz



OPEN ACCESS

Citation: Hoskovicová M, Dušek P, Sieger T, Brožová H, Zárubová K, Bezdíček O, et al. (2015) Predicting Falls in Parkinson Disease: What Is the Value of Instrumented Testing in OFF Medication State? PLoS ONE 10(10): e0139849. doi:10.1371/journal.pone.0139849

Editor: Per Svenningsson, Karolinska Institute, SWEDEN

Received: July 29, 2015

Accepted: September 17, 2015

Published: October 7, 2015

Copyright: © 2015 Hoskovicová et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This study was supported by the Czech Ministry of Health, NS10336-3/2009, <http://iga.mzcr.cz/publicWeb/>, MH; Czech Ministry of Health, NS11190-6/2010, <http://iga.mzcr.cz/publicWeb/>, HB; Czech Ministry of Health, NT14181-3/2013, <http://iga.mzcr.cz/publicWeb/>, ER; Charles University in Prague, PRVOUK P26/LF1/4, <http://is.cuni.cz/webapps/whois2/org/1365292082243020/>, ER; European social fund realized at the Czech Technical University in Prague, CZ.1.07/2.3.00/30.0034, TS.

Abstract

Background

Falls are a common complication of advancing Parkinson's disease (PD). Although numerous risk factors are known, reliable predictors of future falls are still lacking. The objective of this prospective study was to investigate clinical and instrumented tests of balance and gait in both OFF and ON medication states and to verify their utility in the prediction of future falls in PD patients.

Methods

Forty-five patients with idiopathic PD were examined in defined OFF and ON medication states within one examination day including PD-specific clinical tests, instrumented Timed Up and Go test (iTUG) and computerized dynamic posturography. The same gait and balance tests were performed in 22 control subjects of comparable age and sex. Participants were then followed-up for 6 months using monthly fall diaries and phone calls.

Results

During the follow-up period, 27/45 PD patients and 4/22 control subjects fell one or more times. Previous falls, fear of falling, more severe motor impairment in the OFF state, higher PD stage, more pronounced depressive symptoms, higher daily levodopa dose and stride time variability in the OFF state were significant risk factors for future falls in PD patients. Increased stride time variability in the OFF state in combination with faster walking cadence appears to be the most significant predictor of future falls, superior to clinical predictors.

The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusion

Incorporating instrumented gait measures into the baseline assessment battery as well as accounting for both OFF and ON medication states might improve future fall prediction in PD patients. However, instrumented testing in the OFF state is not routinely performed in clinical practice and has not been used in the development of fall prevention programs in PD. New assessment methods for daylong monitoring of gait, balance and falls are thus required to more effectively address the risk of falling in PD patients.

Introduction

Falls are a common and disabling complication of advancing Parkinson's disease (PD). In various studies, 35 to 90% of patients have reported at least one fall per year and two thirds of patients are recurrent fallers [1]. Several retrospective [2–4] as well as prospective [5–7] studies have sought to determine risk factors or predictors of falls in PD with inconsistent results. The best clinical predictors of future falls in PD reported in prospectively designed studies appear to be a history of falls [6–10], increased disease severity [5, 9, 11], the presence of freezing of gait (FOG) [8, 12], fear of falling [13, 14], poor balance [8, 12, 15, 16] and reduced mobility [12, 17, 18]. A few studies have also suggested that instrumented measures such as leaning balance in the coordinated stability test, cadence, walking speed and mediolateral head motion could discriminate between prospectively identified PD fallers and non-fallers [8, 19].

In daily life, patients with advanced PD commonly sustain levodopa-induced motor fluctuations and dyskinesias. It is unclear however whether the current motor state affects the likelihood of falling. It has been suggested that falls occur rather in the ON medication state when patients are more mobile [20], while others have argued that falls also occur in the OFF state due to poor motor performance [21]. Examination in both the ON and OFF states may help to elaborate fall risk in relation to medication state [22]. However, only one prospective study to date has examined the responsiveness and predictive validity of motor parameters tested in both OFF and ON medication states, suggesting that OFF medication performance provides more accurate prediction of future falls [17].

In the present study, we aimed to determine if the medication state affects the value of gait and balance tests in predicting future falls. In addition, we aimed to identify levodopa-responsive factors contributing to falls in prospectively identified PD fallers.

Patients and Methods

Ethics statement

The research protocol was approved by the local research Ethics Committee of the General University Hospital, Prague (the approval number: 120/08) in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided signed, informed consent before entering the study.

Subjects

Forty-five patients with PD diagnosed according to the United Kingdom PD brain bank criteria were included in the study [34 men, 11 women; mean age 67.2 (SD 7.4, range 49–81) years; PD duration 10.2 (SD 3.4, range 6–20) years; mean Hoehn and Yahr (HY) stage 2.6 (range 2–3)]. Patients were eligible if they were able to ambulate independently without a walking aid in both ON and OFF medication states, did not report daily falls and were without a history or

Table 1. Main characteristics of PD patients and control subjects.

Parameters	PD (N = 45; M34, F11)	NC (N = 22; M13, F9)	p-value ^a
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age (yrs)	67.2 (7.4)	65.5 (8.4)	0.389
PD duration (yrs)	10.2 (3.4)	NA	NA
Hoehn and Yahr stage	2.6 (0.4)	NA	NA
Levodopa equivalent (mg)	1124.9 (400.1)	NA	NA
UPDRS-III OFF	28.4 (9.6)	NA	NA
UPDRS-III ON	16.8 (8.6)	NA	NA
GBS subscore OFF	5.2 (2.7)	NA	NA
GBS subscore ON	2.8 (2.1)	NA	NA
NMS-30	8.9 (4.1)	NA	NA
MoCA	24.2 (3.3)	26.6 (1.3)	0.002*
FAB	15.0 (2.4)	17.0 (0.9)	<0.001*
BDI-II	10.2 (5.9)	6.6 (7.1)	0.003*
STAI X1	36.9 (7.9)	31.1 (6.3)	0.001*
STAI X2	41.0 (8.3)	36.8 (8.4)	0.019
FES-I	11.9 (3.7)	8.0 (1.0)	<0.001*
ESSOT OFF	72.4 (10.2)	78.0 (7.1)	0.031
ESSOT ON	75.6 (7.6)		0.288
Gait speed OFF (m/s)	0.93 (0.14)	1.19 (0.11)	<0.001*
Gait speed ON (m/s)	1.02 (0.14)		<0.001*
Cadence OFF (steps/min)	113.2 (10.5)	109.1 (10.7)	0.208
Cadence ON (steps/min)	114.2 (10.7)		0.108
Stride time variability (CV%) OFF	3.4 (1.3)	2.0 (0.8)	<0.001*
Stride time variability (CV%) ON	2.3 (0.8)		0.126

a based on Wilcoxon exact test

*differences significant at the Holm- Bonferroni-corrected level of p < 0.05 (for 15 tests performed)

Same control values were used for comparisons with PD patient values obtained in OFF and ON conditions

Abbreviations: PD: Parkinson’s disease patients; NC: normal controls; SD: standard deviation; OFF: “off” medication state; ON: “on” medication state; UPDRS-III: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, Motor score; GBS: Gait and balance score; NMS-30: Non-motor symptom scale; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; FAB: Frontal Assessment Battery; BDI-II: Beck Depression Inventory, Second Edition; STAI: State-Trait Anxiety Inventory (X1 = State anxiety, X2 = Trait anxiety); FES-I: Short Falls Efficacy Scale-International; ESSOT: Composite equilibrium score in Sensory organization test; CV: coefficient of variation; NA: not available

doi:10.1371/journal.pone.0139849.t001

clinical signs of any other neurological, orthopedic or sensory disorders that could interfere with balance and gait. Disease duration of 6 or more years and a clear beneficial response to levodopa dose lasting at least two hours was required, excluding patients with random motor fluctuations. None of the PD patients had undergone brain surgery. A stable anti-parkinsonian medication was required for at least 4 weeks before the baseline assessment. All patients were treated with levodopa, in 32/45 combined with a dopamine agonist and in 16/45 with entacapone (see main clinical characteristics of patients and controls in [Table 1](#)). Twenty-two healthy control subjects [13 men, 9 women; mean age 65.5 (SD 8.4, range 48–80) years] were recruited from the patients’ relatives and from hospital personnel not involved in the study. Subjects were considered eligible if they were able to ambulate independently without walking aids, did not report daily falls and were without a history or clinical signs of any disorders that could interfere with balance and gait.

Clinical assessment

Demographic information and a history of falls in the previous 6 months were obtained from all participants in a personal interview prior to gait and balance evaluation. All PD participants were evaluated in OFF and ON medication states within one examination day, further referred to as a baseline. They first underwent examination in a clinically defined OFF state in the morning following the withdrawal of all dopaminergic medications (48 h for dopamine agonists, 12 h for levodopa and COMT inhibitors) and then in the ON state following a dose of levodopa equivalent to 150% of their usual morning dose. In both OFF and ON states, patients were examined using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part II and III, from which the gait/balance subscore (GBS) was calculated as the sum of UPDRS-III items 27–31 and part IV, from which the presence of dyskinesia (UPDRS IV A \neq 0) and dyskinesia subscore was calculated as the sum of UPDRS items 32 and 33 [7]. A test to provoke FOG was performed by rising from a chair, walking 5 m in a narrow space between two chairs, turning 180°, walking back and sitting down [23]. FOG and motor blocks were visually rated on a 0–1 scale. To ensure that the patient's motor state remained stable in the ON state, UPDRS-III was checked again at the end of testing. In addition, neuropsychological testing was performed in the ON state, consisting of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [24], Frontal Assessment Battery (FAB) [25], Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II) and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI X1 and X2) [26] according to test manuals or instructions. Patient participants were also asked to complete the Short Falls Efficacy Scale-International (FES-I) [27] and Non-motor Symptom Scale (NMS-30) [28] questionnaires. Control subjects were tested in a single session consisting of the FES-I questionnaire and neuropsychological assessment (MoCA, FAB, BDI-II, STAI).

Instrumented evaluation of balance and gait

Balance and gait were assessed in all participants; in PD patients in both the OFF and ON medication states, within one examination day. Gait analysis was performed using portable inertial sensors (Xsens MTx; Enschede, the Netherlands) in the instrumented Timed Up and Go (iTUG) test extended from 3 m (traditional TUG test) to 7 m to provide enough steps for gait analysis according to Zampieri et al. [29]. Three walking trials were performed at self-paced walking speed and the following gait outcomes representing general mobility and gait variability were collected within the second trial: (1) Gait speed (m/s); (2) Cadence (steps/min) and (3) Stride time variability [the coefficient of variation (CV) of stride durations], which was chosen as a potential predictor of falls in PD patients [21]. Balance was evaluated by means of computerized dynamic posturography (The Smart Balance Master[®]; Neurocom, Clackamas, Oregon, USA) using a composite equilibrium score in the sensory organization test (ESSOT) [30]. Detailed instrumented evaluation of balance and gait is included as Supporting Information (S1 File).

Follow up period

After the clinical and instrumented examination, the participants were followed for 6 months with fall incidence determined through fall diaries, with the instruction to record each fall and near fall as well as all circumstances and consequences of falls. Subjects were asked to return the diaries by post each month and they were contacted monthly by telephone to assure that all falls were documented. They were classified as fallers if they reported one or more falls by the end of the 6 month observation period and as non-fallers if they reported no falls in the same interval. The data from diaries were used to classify falls according to Maki et al. as well as Lach

et al. [5]. Anti-parkinsonian as well as other medical treatment remained without any changes in all PD participants during the follow up period.

Statistical analyses

The Exact Wilcoxon test [31] was used to compare parameters of patients and healthy subjects, and parameters of fallers and non-fallers. A paired t-test was used to compare parameters between ON and OFF medication states. The relationship between stride time variability and other parameters was assessed post-hoc using the Pearson correlation coefficient. Holm-Bonferroni correction was applied to address the problem of multiple testing.

To determine which patient parameters were associated with an increased probability of falling, a logistic regression model was built for each parameter independently and the predictive relevance of each parameter was assessed using the likelihood ratio test. A multiple logistic model was then sought to predict falling. Due to the rather limited number of patients in the present study, a limited number of predictors were included in the model. Therefore, a set of candidate predictors was chosen with consideration to those parameters previously identified to be associated with falling. Two sets of parameters were considered: clinical and instrumented, and two respective models were built based on these sets. Then, a final model was sought by combining the clinical and the instrumented models. To demonstrate model performance, Akaike information criterion (AIC) and Bayesian information criterion (BIC) were calculated and the receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed. Data analyses were carried out in R [32].

Results

All patient and control subjects completed the clinical, neuropsychological and posturographic assessments. Gait assessment was not completed in three PD patients in the OFF state due to their inability to walk the entire TUG distance independently. Therefore, we show gait data in the OFF state in 42 PD subjects. All PD patients were able to complete the gait task in the ON state. Baseline parameters of PD patients and controls are shown in [Table 1](#). All subjects completed the 6-month follow-up period, in which 27 PD patients (60%) fell one or more times, while 18 patients did not fall. From the control group, four subjects (18%) fell and 18 did not ([S1 Table](#)).

[Table 2](#) shows comparison between the two prospectively identified subgroups of PD fallers (PD-F) and PD non-fallers (PD-NF), demonstrating differences between baseline parameters according to falling status. A higher retrospective fall record, HY stage, mean levodopa equivalent dose and greater fear of falling (FES-I) characterized PD-F compared to PD-NF. Also OFF (but not ON) state UPDRS-III and GBS scores were significantly higher in PD-F compared to PD-NF. PD-F also had more pronounced depressive symptoms according to BDI-II, corresponding to mild mood disturbance in 9/27 PD-F and 4/18 PD-NF, and borderline/moderate depression in 7/27 PD-F only. When analyzed separately, none of the individual BDI-II items significantly differed between fallers and non-fallers. Four patients reported FOG, and while all of them entered the PD-F group, the FOG parameter (item 14 of the UPDRS-II) did not discriminate between PD-F and PD-NF. Presence of dyskinesia was reported in 15/27 (56%) PD-F compared to 7/18 (39%) PD-NF, but this parameter did not discriminate between both groups. Global cognitive performance (MoCA), frontal function (FAB) and dyskinesia subscore were not related to falling status. Stride time variability in the OFF medication state was the only parameter of instrumented gait and balance analysis that significantly differed between PD-F and PD-NF ([Table 2](#)). Stride time variability in the OFF state larger than 3.25% ([Fig 1A](#)) predicted falls with a sensitivity of 96%, specificity of 83% and an AUC of 0.933.

Table 2. Baseline parameters of PD fallers and PD non-fallers.

Domains and parameters	PD-F(N = 27; M20, F7)	PD-NF(N = 18; M14, F4)	Odds ratio ^a	95% CI	p-value ^b
	Mean (SD)	Mean (SD)			
Demographic and disease specific parameters					
Age (yrs)	65.6 (7.7)	69.7 (6.3)	0.92	(0.83, 100)	0.063
Fallen in previous 6 m	n = 21 [77.8%]	n = 2 [11.1%]	28	(6, 213)	<0.001*
PD duration (yrs)	10.4 (4.0)	9.8 (2.3)	1.05	(0.88, 1.28)	0.571
Hoehn and Yahr stage	2.7 (0.3)	2.3 (0.4)	16.00	(3.01, 117.11)	<0.001*
Levodopa equivalent (mg)	1265 (430)	915 (232)	1.34 ^c	(1.10, 1.74) ^c	0.002*
UPDRS-III OFF	31.7 (10.1)	23.5 (6.3)	1.31	(1.04, 1.26)	0.002*
UPDRS-III ON	18.6 (9.4) †	14.1 (6.5) †	1.08	(1.00, 1.18)	0.067
Presence of dyskinesia	n = 15 [55.6%]	n = 7 [38.9%]	1.96	(0.59, 6.86)	0.272
Dyskinesia subscore	0.63 (0.79)	0.56 (0.78)	1.13	(0.52, 2.61)	0.751
GBS OFF subscore	6.4 (2.5)	3.4 (1.9)	2.13	(1.42, 3.72)	<0.001*
GBS ON subscore	3.4 (2.3) †	1.8 (1.2) †	1.70	(1.15, 2.81)	0.005
FOG	0.6 (1.1)	0.3 (0.5)	1.57	(0.74, 4.45)	0.264
NMS-30	10.1 (3.9)	7.0 (3.8)	1.24	(1.05, 1.50)	0.009
FES-I	13.2 (3.9)	9.9 (2.3)	1.45	(1.14, 1.97)	<0.001*
Cognition, anxiety parameters					
MoCA	24.0 (3.7)	24.6 (2.4)	0.94	(0.78, 1.14)	0.544
FAB	14.7 (2.7)	15.6 (1.9)	0.85	(0.63, 1.10)	0.236
BDI-II	12.4 (6.2)	7.0 (3.7)	1.25	(1.08, 1.51)	<0.001*
STAI X1	38.6 (8.8)	34.3 (5.6)	1.08	(0.99, 1.19)	0.067
STAI X2	42.3 (9.5)	39.1 (5.6)	1.05	(0.98, 1.14)	0.195
Instrumented balance and gait parameters					
ESSOT OFF	70.9 (11.2)	74.7 (8.3)	0.96	(0.89, 1.02)	0.198
ESSOT ON	74.2 (8.4)	77.7 (5.9)	0.93	(0.84, 1.02)	0.121
Gait velocity OFF (m/s)	0.92 (0.14)	0.93 (0.14)	0.56	(0.01, 48.67)	0.797
Gait velocity ON (m/s)	1.02 (0.14) †	1.03 (0.15) †	0.77	(0.01, 54.96)	0.902
Cadence OFF (steps/min)	115.0 (10.8)	110.9 (9.9)	1.04	(0.98, 1.11)	0.201
Cadence ON (steps/min)	115.7 (11.8)	112.0 (8.6)	1.04	(0.98, 1.10)	0.240
Stride time variability (CV%) OFF	4.3 (0.9)	2.3 (0.9)	17.20	(4.31, 196.41)	<0.001*
Stride time variability (CV%) ON	2.6 (0.8) †	2.0 (0.8)	2.59	(1.13, 7.18)	0.024

^a odds ratio for falling related to the unit change in each parameter (in all PD patients)

^b based on likelihood ratio test in logistic regression model

^c unit change defined as 100mg of L-DOPA equivalent

*PD-F vs. PD-NF differences significant at the Holm-Bonferroni-corrected level of $p < 0.05$ (for 27 tests performed)

† ON vs. OFF differences significant at the Holm-Bonferroni-corrected level of $p < 0.05$ (for 12 tests performed)

Abbreviations: PD: Parkinson’s disease; PD-F: PD fallers; PD-NF: PD non-fallers; SD: standard deviation; CI: confidence interval; OFF: “off” medication state; ON: “on” medication state; UPDRS-III: Unified Parkinson Disease Rating Scale, Motor score; Presence of dyskinesia: number of patients with UPDRS IV A \neq 0; Dyskinesia subscore: sum of UPDRS items 32 and 33; GBS: Gait and balance score; NMS-30: Non-motor symptom scale; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; FAB: Frontal Assessment Battery; BDI-II: Beck Depression Inventory, Second Edition; STAI: State-Trait Anxiety Inventory (X1 = State anxiety, X2 = Trait anxiety); FES-I: Short Falls Efficacy Scale-International; FOG: Freezing of gait, UPDRS-II, item 14; ESSOT: Composite equilibrium score in Sensory organization test; CV: coefficient of variation

doi:10.1371/journal.pone.0139849.t002

Considering medication-induced changes, UPDRS-III and GBS scores significantly decreased in the ON compared to OFF state in both PD-F and PD-NF groups. In addition, in PD-F, walking speed and stride time variability improved in the ON state. In PD-NF, only

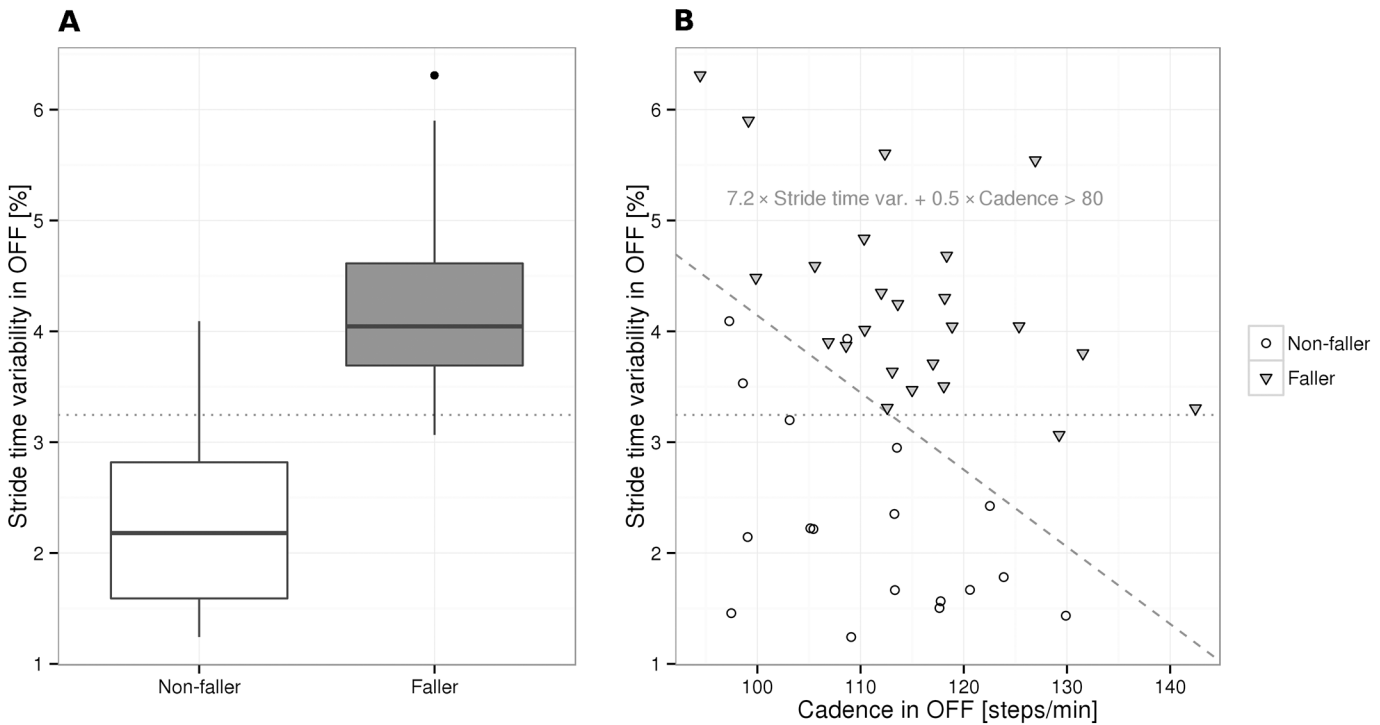


Fig 1. Comparison of PD fallers and non-fallers based on logistic regression models. A: PD fallers exhibited higher stride time variability compared with non-fallers. The dotted line shows the optimal logistic regression classification threshold of 3.25%. B: The multiple logistic regression model predicted fallers as patients having $7.2 \times$ stride time variability in the OFF state + $0.5 \times$ cadence in the OFF state greater than 80 (corresponding to the area above the dashed line). The dotted line shown in A is overlaid for visual comparison.

doi:10.1371/journal.pone.0139849.g001

walking speed improvement reached statistical significance. The other parameters measured remained unchanged in both groups between ON and OFF states (see [Table 2](#)).

The set of candidate clinical predictors for the multiple logistic regression model of prospective falling included the predictors identified as highly relevant by univariate models ([Table 2](#), $p < 0.001$ uncorrected): retrospective fall record, HY stage, expressed fear of falling (FES-I), depressive symptoms (BDI-II) and GBS in the OFF state. The most relevant parameters were revealed to be the retrospective fall record and BDI-II, jointly reaching an AIC of 34.1, BIC of 39.3, an area under the ROC curve (AUC) of 0.921, sensitivity of 85% and specificity of 94% ([Table 3](#), [Fig 2](#)). Candidate instrumented predictors included all measured instrumental parameters: stride time variability, cadence, gait velocity and ESSOT (all in the OFF state, as we

Table 3. Multiple logistic regression models of (prospective) falling in PD patients based on clinical and instrumental parameters.

Covariate	Covariate Change Associated with the Odds Ratio	Odds Ratio	95% CI	p-value
Clinical model				
Retrospective fall status	1	42	(7–508)	<0.001
BDI-II	1	1.3	(1.1–1.7)	<0.01
Instrumental model				
Stride time variability OFF (CV%)	0.1	2.1	(1.3–5.9)	<0.001
Cadence OFF (steps/min)	1	1.7	(1.2–4.3)	<0.001

Odds ratios are associated with respective change in each covariate, conditionally on the other covariate kept fixed.

P-values are based on likelihood ratio test comparing the full model with a submodel with the respective covariate removed.

Abbreviations: CI: confidence interval; OFF: “off” medication state; BDI-II: Beck Depression Inventory, Second Edition; CV: coefficient of variation

doi:10.1371/journal.pone.0139849.t003

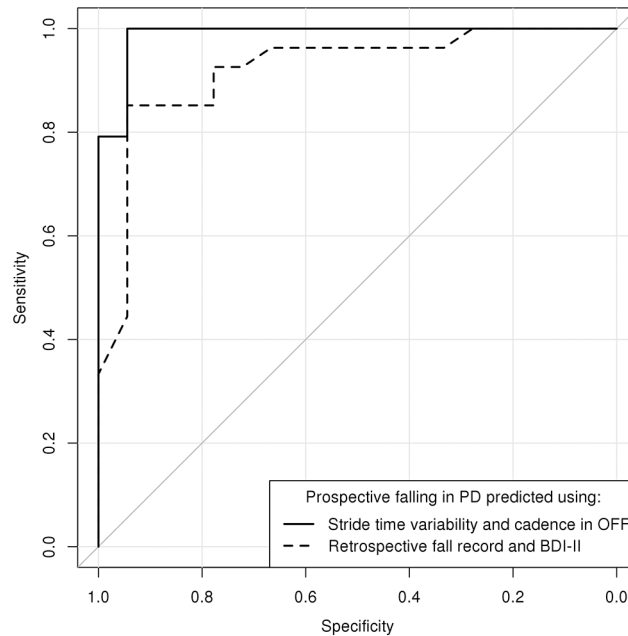


Fig 2. Receiver operating characteristic (ROC) of two predictive models of prospective falls in PD patients. Solid curve: The instrumental model incorporating stride time variability and cadence in the OFF state. Dashed curve: The clinical model incorporating retrospective fall record and BDI-II

doi:10.1371/journal.pone.0139849.g002

could not use parameters in both the OFF and ON states due to collinearity, and OFF parameters seemed to be more informative compared to ON parameters). Stride time variability and cadence, combined in a single model, were found to be the most relevant, reaching an AIC of 14.9, BIC of 20.1, an AUC of 0.988, sensitivity of 100% and specificity of 94% (Table 3, Fig 2). The model predicted a patient to be faller if $7.2 \times$ stride time variability in the OFF state + $0.5 \times$ cadence in the OFF state was greater than 80 (Fig 1B). Predictive performance of the instrumented model was not improved by incorporating parameters from the clinical model (likelihood ratio test $P > 0.1$ for each of the retrospective fall record and BDI-II covariates), however the performance of the clinical model was significantly increased by incorporating stride time variability in the OFF state as an additional covariate ($\chi^2 = 7.77$, $df = 1$, $P < 0.001$), leading to a combined model that could neither be improved nor simplified, reaching an AIC of 15.8, BIC of 22.8, an AUC of 0.995, sensitivity of 96% and specificity of 100%. As both the AIC and BIC were in favor of the instrumented model against the combined model, and given the limited number of patients in the present study, we preferred the instrumented model (based on only two covariates) over the combined model (based on three covariates) to overcome overfitting, and selected the instrumented model to be the final multiple logistic regression model of prospective falling.

In addition, post hoc analyses revealed significant association between stride time variability and total BDI-II score ($r = 0.45$, $P < 0.05$ corr.) and with the sum of UPDRS gait items 15 and 29 ($r = 0.46$, $P < 0.05$ corr.) in the OFF state. Stride time variability was not related to any other parameter (S2 Table).

Discussion

In the present study, we primarily aimed to verify the utility of demographic, disease specific clinical, gait and balance related parameters recorded in both OFF and ON medication states in the prediction of future falls in patients with moderate stage PD.

Several notable differences were found between prospectively identified PD fallers and non-fallers. Similarly to previous studies [5, 6, 8, 9, 13], PD fallers had a significantly greater number of retrospective falls, greater disease severity, higher daily dose of dopaminergic medication, higher scores in self-rating questionnaires of depression and fear of falling and more severe motor impairment, in particular a higher GBS score in the OFF state compared to PD non-fallers. In addition, from the instrumented gait and balance examination, stride time variability in the OFF medication state differed between both PD subgroups while other gait and balance measures failed to show any significant differences. In a multiple logistic regression model of prospective falling based on clinical parameters, a history of falls and depressive symptoms (BDI-II) had the highest discriminative value in identifying future fallers, while the combination of stride time variability and cadence in the OFF medication state was the best instrumented predictor of future falls. Note that even though cadence alone could not predict falling, it contributed significant additional information on top of stride time variability to the instrumental model, attributing high risk of falls to patients experiencing high stride time variability or high cadence, or a high sum of these (Fig 1B).

Previous studies have reported that gait variability is increased among PD patients in general [33–35] and in retrospective PD fallers [21]. Here, we extend these results and demonstrate that stride time variability may predict falls in prospectively identified PD fallers. In addition, we found that stride time variability correlated with the total BDI-II score, which was clearly increased in our PD fallers. This is consistent with studies showing that depressive symptoms are associated with gait dysfunction and falls in PD patients [36] as well as in cognitively intact older adults [37]. Notably, depression is a potentially remediable risk factor for falling, although currently there is no evidence that the improvement of depression is associated with a reduction of falls in PD patients [38].

Conversely, we could not confirm the predictive value of several factors identified previously, namely FOG, dyskinesia and global cognitive and executive function. The ability to regulate stride-to-stride variability and maintain a stable walking rhythm is markedly impaired in subjects with FOG [39], which may contribute to falls. Although the incidence of FOG was low in our cohort, gait variability was markedly increased in prospective PD fallers. Furthermore, several studies reported that the presence of dyskinesia is related to likelihood of falls [40–42]. We did not find association between dyskinesia and future falls, even if incidence of dyskinesia was insignificantly higher in our PD fallers group compared to PD non-fallers. It is consistent with other recent prospective studies [7, 9], which did not demonstrate association between dyskinesia and faller status. Finally, a link between cognitive performance, gait disorders and falls has been suggested [43] but several prospective studies did not identify global cognitive impairment or executive function as risk factors for falling [7, 9, 19, 44]. Indeed, neither general cognitive (MoCA) nor frontal (FAB) dysfunction was related to stride time variability and risk of falls in our patients.

Our results favor testing PD patients in the OFF state, in which future fallers showed significantly higher GBS scores and stride time variability compared to non-fallers. Also, according to the mathematical model, OFF state stride time variability and cadence appear to be suitable markers for detecting future fallers. These results are in agreement with Foreman et al [17] and are strengthened by the fact that our study had a prospective design.

Finally, by comparing initial patient performance in the ON and OFF medication states, we can estimate the respective contribution of dopaminergic and nondopaminergic factors to gait and balance involvement and to falls in PD. Beside its general effect on motor performance, levodopa produced improvements in walking speed and stride time variability in our cohort. This is consistent with previous studies that demonstrated improvements both in walking

speed and stride time variability with dopaminergic medication in PD [21, 36, 45, 46], suggesting possible therapeutic implications in PD fallers.

There are some limitations to the present study. Due to restricted time for testing in the ON state, only a limited number of clinical and instrumented tests could be performed to ensure that patients remained in a stable motor state. Fixed order of testing in the OFF followed by the ON state was the only way to perform testing in one day, to provide for otherwise identical conditions. Thus, a practice effect could have influenced ON state performance, however this would not invalidate the results obtained in the OFF state. Furthermore, due to the relatively small number of participants, we could not include more candidate predictors of future falls in the logistic regression model. It was also not possible to reliably distinguish whether falls occurred in the OFF or ON states in the prospective follow-up. Although information on falls was gathered using fall diaries and telephone interviews as commonly done in previous studies [5, 6], the documentation of falls may suffer from recall bias.

In summary, the present study shows that a history of previous falls, fear of falling, higher disease stage, levodopa dose, and more severe motor impairment in the OFF state represent important risk factors for future falls in PD patients. In addition, instrumented testing of gait in the OFF state demonstrated increased stride time variability in combination with faster walking cadence as the most significant predictors of future falls in PD patients. While instrumented testing in the OFF state is not easily implemented in everyday clinical practice, advances in technology may help to more effectively address the risk of falling in PD patients and to translate results into preventive measures [47]. Namely, body worn sensors allowing daylong monitoring of gait, balance and falls provide the opportunity for immediate biofeedback that can focus patient attention and enhance performance [48].

Supporting Information

S1 File. Detailed instrumented evaluation of balance and gait.
(DOCX)

S1 Table. Detailed classification of prospective falls.
(DOCX)

S2 Table. Relationship between stride time variability and baseline parameters.
(DOCX)

Acknowledgments

The authors wish to thank Klára Plichtová and Martina Puršová, M.Sc. for their technical help.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MH ER PD OŠ OB. Performed the experiments: MH PD HB KZ OŠ OB. Analyzed the data: MH TS JŠ OŠ ER. Wrote the paper: MH ER PD OŠ TS. Reviewed and provided critical feedback on manuscript: OB RJ JR.

References

1. Allen NE, Schwarzel AK, Canning CG. Recurrent falls in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinson's disease*. 2013; 2013:906274. doi: [10.1155/2013/906274](https://doi.org/10.1155/2013/906274) PMID: [23533953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23533953/); PubMed Central PMCID: PMC3606768.
2. Dennison AC, Noorigian JV, Robinson KM, Fisman DN, Cianci HJ, Moberg P, et al. Falling in Parkinson disease: identifying and prioritizing risk factors in recurrent fallers. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2007; 86(8):621–32. doi: [10.1097/PHM.0b013e311611583](https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e311611583) PMID: [17667192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17667192/).

3. Mak MK, Pang MY. Balance confidence and functional mobility are independently associated with falls in people with Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2009; 256(5):742–9. doi: [10.1007/s00415-009-5007-8](https://doi.org/10.1007/s00415-009-5007-8) PMID: [19240961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19240961/).
4. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers. *Age and ageing*. 2001; 30(1):47–52. PMID: [11322672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11322672/).
5. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwiderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2001; 248(11):950–8. PMID: [11757958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11757958/).
6. Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, Ashburn A, Mazibrada G, Wood B, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(13):1892–900. doi: [10.1002/mds.21598](https://doi.org/10.1002/mds.21598) PMID: [17588236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17588236/).
7. Paul SS, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Close JC, Fung VS. Three simple clinical tests to accurately predict falls in people with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2013; 28(5):655–62. doi: [10.1002/mds.25404](https://doi.org/10.1002/mds.25404) PMID: [23450694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23450694/).
8. Latt MD, Lord SR, Morris JG, Fung VS. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2009; 24(9):1280–9. doi: [10.1002/mds.22561](https://doi.org/10.1002/mds.22561) PMID: [19425059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19425059/).
9. Matinoli M, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllyla VV, Korpelainen R. Recurrent falls and mortality in Parkinson's disease: a prospective two-year follow-up study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2011; 123(3):193–200. doi: [10.1111/j.1600-0404.2010.01386.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01386.x) PMID: [20545629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20545629/).
10. Voss TS, Elm JJ, Wielinski CL, Aminoff MJ, Bandyopadhyay D, Chou KL, et al. Fall frequency and risk assessment in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2012; 18(7):837–41. doi: [10.1016/j.parkreldis.2012.04.004](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.04.004) PMID: [22542094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542094/); PubMed Central PMCID: [PMC3424355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3424355/).
11. Allcock LM, Rowan EN, Steen IN, Wesnes K, Kenny RA, Burn DJ. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2009; 15(2):110–5. doi: [10.1016/j.parkreldis.2008.03.010](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.03.010) PMID: [18487069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18487069/).
12. Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*. 2010; 75(2):116–24. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181e7b688](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e7b688) PMID: [20574039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20574039/).
13. Mak MK, Pang MY. Fear of falling is independently associated with recurrent falls in patients with Parkinson's disease: a 1-year prospective study. *Journal of neurology*. 2009; 256(10):1689–95. doi: [10.1007/s00415-009-5184-5](https://doi.org/10.1007/s00415-009-5184-5) PMID: [19479166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19479166/).
14. Lindholm B, Hagell P, Hansson O, Nilsson MH. Prediction of falls and/or near falls in people with mild Parkinson's disease. *PloS one*. 2015; 10(1):e0117018. doi: [10.1371/journal.pone.0117018](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117018) PMID: [25635687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25635687/); PubMed Central PMCID: [PMC4311993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4311993/).
15. Duncan RP, Leddy AL, Cavanaugh JT, Dibble LE, Ellis TD, Ford MP, et al. Accuracy of fall prediction in Parkinson disease: six-month and 12-month prospective analyses. *Parkinson's disease*. 2012; 2012:237673. doi: [10.1155/2012/237673](https://doi.org/10.1155/2012/237673) PMID: [22191069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22191069/); PubMed Central PMCID: [PMC3236452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3236452/).
16. Duncan RP, Leddy AL, Cavanaugh JT, Dibble LE, Ellis TD, Ford MP, et al. Comparative utility of the BESTest, mini-BESTest, and brief-BESTest for predicting falls in individuals with Parkinson disease: a cohort study. *Physical therapy*. 2013; 93(4):542–50. doi: [10.2522/ptj.20120302](https://doi.org/10.2522/ptj.20120302) PMID: [23174567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174567/); PubMed Central PMCID: [PMC3613340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3613340/).
17. Foreman KB, Addison O, Kim HS, Dibble LE. Testing balance and fall risk in persons with Parkinson disease, an argument for ecologically valid testing. *Parkinsonism & related disorders*. 2011; 17(3):166–71. doi: [10.1016/j.parkreldis.2010.12.007](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.12.007) PMID: [21215674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21215674/); PubMed Central PMCID: [PMC3042054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3042054/).
18. Yang Y, Wang Y, Zhou Y, Chen C, Xing D, Wang C. Validity of the Functional Gait Assessment in patients with Parkinson disease: construct, concurrent, and predictive validity. *Physical therapy*. 2014; 94(3):392–400. doi: [10.2522/ptj.20130019](https://doi.org/10.2522/ptj.20130019) PMID: [24158644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24158644/).
19. Cole MH, Silburn PA, Wood JM, Worringham CJ, Kerr GK. Falls in Parkinson's disease: kinematic evidence for impaired head and trunk control. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2010; 25(14):2369–78. doi: [10.1002/mds.23292](https://doi.org/10.1002/mds.23292) PMID: [20737542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20737542/).
20. McNeely ME, Duncan RP, Earhart GM. Medication improves balance and complex gait performance in Parkinson disease. *Gait & posture*. 2012; 36(1):144–8. doi: [10.1016/j.gaitpost.2012.02.009](https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.02.009) PMID: [22418585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22418585/); PubMed Central PMCID: [PMC3372628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3372628/).
21. Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *Journal of the neurological sciences*. 2003; 212(1–2):47–53. PMID: [12809998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12809998/).
22. Valkovic P, Brozova H, Botzel K, Ruzicka E, Benetin J. Push-and-release test predicts Parkinson fallers and nonfallers better than the pull test: comparison in OFF and ON medication states. *Movement*

- disorders: official journal of the Movement Disorder Society. 2008; 23(10):1453–7. doi: [10.1002/mds.22131](https://doi.org/10.1002/mds.22131) PMID: [18512752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18512752/).
23. Thomas M, Jankovic J, Suteerawattananon M, Wankadia S, Caroline KS, Vuong KD, et al. Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization. *Journal of the neurological sciences*. 2004; 217(1):89–99. PMID: [14675615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14675615/).
 24. Kopecek M, Stepankova H, Lukavsky J, Ripova D, Nikolai T, Bezdicek O. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative Data for Old and Very Old Czech Adults. *Applied Neuropsychology: Adult*. 2015.
 25. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55(11):1621–6. PMID: [11113214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113214/).
 26. Spielberger CD. STAI: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 1970.
 27. Kempen GI, Yardley L, van Haastregt JC, Zijlstra GA, Beyer N, Hauer K, et al. The Short FES-I: a shortened version of the falls efficacy scale-international to assess fear of falling. *Age and ageing*. 2008; 37(1):45–50. doi: [10.1093/ageing/afm157](https://doi.org/10.1093/ageing/afm157) PMID: [18032400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032400/).
 28. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(13):1901–11. doi: [10.1002/mds.21596](https://doi.org/10.1002/mds.21596) PMID: [17674410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17674410/).
 29. Zampieri C, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Aminian K, Nutt JG, Horak FB. The instrumented timed up and go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010; 81(2):171–6. doi: [10.1136/jnnp.2009.173740](https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.173740) PMID: [19726406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19726406/); PubMed Central PMCID: [PMC3065923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3065923/).
 30. Bronte-Stewart HM, Minn AY, Rodrigues K, Buckley EL, Nashner LM. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. *Brain: a journal of neurology*. 2002; 125(Pt 9):2100–14. PMID: [12183355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12183355/).
 31. Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric statistical methods*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1999.
 32. Team R, D. C. R. *A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2010. Available from: <http://www.R-project.org>.
 33. Hausdorff JM, Cudkowicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1998; 13(3):428–37. doi: [10.1002/mds.870130310](https://doi.org/10.1002/mds.870130310) PMID: [9613733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9613733/).
 34. Baltadjieva R, Giladi N, Gruendlinger L, Peretz C, Hausdorff JM. Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience*. 2006; 24(6):1815–20. doi: [10.1111/j.1460-9568.2006.05033.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05033.x) PMID: [17004944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17004944/).
 35. Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos*. 2009; 19(2):026113. doi: [10.1063/1.3147408](https://doi.org/10.1063/1.3147408) PMID: [19566273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19566273/); PubMed Central PMCID: [PMC2719464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2719464/).
 36. Lord S, Baker K, Nieuwboer A, Burn D, Rochester L. Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? *Journal of neurology*. 2011; 258(4):566–72. doi: [10.1007/s00415-010-5789-8](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5789-8) PMID: [21052710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21052710/).
 37. Brandler TC, Wang C, Oh-Park M, Holtzer R, Verghese J. Depressive symptoms and gait dysfunction in the elderly. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2012; 20(5):425–32. doi: [10.1097/JGP.0b013e31821181c6](https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31821181c6) PMID: [21422907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422907/); PubMed Central PMCID: [PMC3126898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3126898/).
 38. Canning CG, Paul SS, Nieuwboer A. Prevention of falls in Parkinson's disease: a review of fall risk factors and the role of physical interventions. *Neurodegenerative disease management*. 2014; 4(3):203–21. doi: [10.2217/nmt.14.22](https://doi.org/10.2217/nmt.14.22) PMID: [25095816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25095816/).
 39. Plotnik M, Hausdorff JM. The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008; 23 Suppl 2:S444–50. doi: [10.1002/mds.21984](https://doi.org/10.1002/mds.21984) PMID: [18668626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18668626/).
 40. Robinson K, Dennison A, Roalf D, Noorigian J, Cianci H, Bunting-Perry L, et al. Falling risk factors in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*. 2005; 20(3):169–82. PMID: [16340098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16340098/).
 41. Contreras A, Grandas F. Risk of falls in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 160 patients. *Parkinson's disease*. 2012; 2012:362572. doi: [10.1155/2012/362572](https://doi.org/10.1155/2012/362572) PMID: [22292126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22292126/); PubMed Central PMCID: [PMC3265111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3265111/).

42. Paul SS, Sherrington C, Canning CG, Fung VS, Close JC, Lord SR. The relative contribution of physical and cognitive fall risk factors in people with Parkinson's disease: a large prospective cohort study. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2014; 28(3):282–90. doi: [10.1177/1545968313508470](https://doi.org/10.1177/1545968313508470) PMID: [24243915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24243915/).
43. Amboni M, Barone P, Hausdorff JM. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2013; 28(11):1520–33. doi: [10.1002/mds.25674](https://doi.org/10.1002/mds.25674) PMID: [24132840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24132840/); PubMed Central PMCID: PMC4119872.
44. Mak MK, Pang MY. Parkinsonian single fallers versus recurrent fallers: different fall characteristics and clinical features. *Journal of neurology*. 2010; 257(9):1543–51. doi: [10.1007/s00415-010-5573-9](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5573-9) PMID: [20449601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20449601/).
45. Rochester L, Baker K, Nieuwboer A, Burn D. Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: selective responses to internal and external cues. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(3):430–5. doi: [10.1002/mds.23450](https://doi.org/10.1002/mds.23450) PMID: [21462258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21462258/).
46. Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Lai EC, Protas EJ. Effects of levodopa on forward and backward gait patterns in persons with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*. 2011; 29(3):247–52. doi: [10.3233/NRE-2011-0700](https://doi.org/10.3233/NRE-2011-0700) PMID: [22142758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22142758/); PubMed Central PMCID: PMC3391536.
47. Ni Scanail C, Garattini C, Greene BR, McGrath MJ. Technology Innovation Enabling Falls Risk Assessment in a Community Setting. *Ageing international*. 2011; 36(2):217–31. doi: [10.1007/s12126-010-9087-7](https://doi.org/10.1007/s12126-010-9087-7) PMID: [21660088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21660088/); PubMed Central PMCID: PMC3092941.
48. Horak F, King L, Mancini M. Role of body-worn movement monitor technology for balance and gait rehabilitation. *Physical therapy*. 2015; 95(3):461–70. doi: [10.2522/ptj.20140253](https://doi.org/10.2522/ptj.20140253) PMID: [25504484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25504484/); PubMed Central PMCID: PMC4348720.

Assessment

<http://asm.sagepub.com/>

Grooved Pegboard Predictates More of Cognitive Than Motor Involvement in Parkinson's Disease

Ondrej Bezdicek, Tomáš Nikolai, Martina Hoskovcová, Jan Stochl, Hana Brozová, Petr Dusek, Katerina Zárubová, Robert

Jech and Evzen Ruzicka

Assessment published online 3 March 2014

DOI: 10.1177/1073191114524271

The online version of this article can be found at:

<http://asm.sagepub.com/content/early/2014/02/28/1073191114524271>

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

Additional services and information for *Assessment* can be found at:

Email Alerts: <http://asm.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://asm.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>


Permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

Citations: <http://asm.sagepub.com/content/early/2014/02/28/1073191114524271.refs.html>

>> [OnlineFirst Version of Record](#) - Mar 3, 2014

[What is This?](#)

Grooved Pegboard Predicates More of Cognitive Than Motor Involvement in Parkinson's Disease

Assessment
1–8
© The Author(s) 2014
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1073191114524271
asm.sagepub.com


Ondrej Bezdicek¹, Tomáš Nikolai¹, Martina Hoskovcová¹, Jan Štochl^{1,2}, Hana Brožová¹, Petr Dušek¹, Kateřina Zárubová¹, Robert Jech¹, and Evžen Růžička¹

Abstract

The Grooved Pegboard Test (GPT) was conceived as a test of manual dexterity, upper-limb motor speed, and hand–eye coordination. The aim of our study was to test the componential structure of the GPT on an archetypal model of motor impairment, Parkinson's disease (PD). A total of 45 PD patients (33 males, 12 females; age $M = 67$, range = 49–81; PD duration $M = 10$, range = 6–20 years; H/Y stage 2, range = 2–3) and 20 age- and education-matched controls (14 males, 6 females; age $M = 66$, range = 48–80) were included. All participants were investigated using the GPT, Short Falls Efficacy Scale–International, Frontal Assessment Battery (FAB), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and Non-Motor Symptom Scale. Patients were followed for 6 months, using fall diaries and monthly phone calls to define PD fallers (falls ≥ 1 ; $n = 27$) and PD nonfallers (falls = 0; $n = 18$). Using structural equation modeling, the GPT predicted performance on the MoCA ($p < .001$), but not on the FAB ($p = .29$). In conclusion, analysis of the structure of the GPT provided evidence about important cognitive features, in addition to the motor component of this test in PD.

Keywords

Grooved Pegboard Test, psychomotor tests, older adults, Parkinson's disease, cognition, falls

The Grooved Pegboard Test (GPT; Kløve, 1963) was conceived to cover a wide range of psychomotor functions, including hand–eye coordination, manual dexterity, and motor speed (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006), and is included in neuropsychological batteries to assess motor impairment (Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005). It has been suggested that GPT results may serve as a biomarker for nigrostriatal denervation (Bohnen, Kuwabara, Constantine, Mathis, & Moore, 2007) and that it may reflect the severity of motor manifestations in Parkinson's disease (PD) (Bohnen, Studenski, Constantine, & Moore, 2008). However, it is questionable whether a high score on the GPT, indicating motor slowing in PD, should be interpreted solely as a motor finding, or whether it is also associated with cognitive impairment (Ashendorf, Vanderslice-Barr, & McCaffrey, 2009). Indeed, previous studies have demonstrated moderate associations between the GPT and measures of cognitive function: mental flexibility and sustained attention (Trail Making Test [TMT], Part B; Schear & Sato, 1989), Test for Attentional Performance (Strenge, Niederberger, & Seelhorst, 2002), perceptual speed (Digit Symbol), and nonverbal reasoning (Block Design and Object Assembly; Schear & Sato, 1989). GPT performance has also been shown to be associated with attention, executive functions, and memory; the TMT, Part A, the Wisconsin

Card Sorting Test percentage of perseverative errors, and the Wechsler Memory Scale–Visual Reproduction have been shown to explain 21% of the variance in GPT performance in healthy adults (Ashendorf et al., 2009).

PD is a progressive neurodegenerative disease that affects 1% to 2% of people older than 60 years of age and is considered to be a multisystem brain disorder with predominant motor manifestations in early stages, becoming complicated with autonomic, cognitive, and neuropsychiatric manifestations in advanced stages (Emre et al., 2007). The postural instability and gait disorder (PIGD) subtype of PD is particularly associated with accelerated cognitive decline and highly increased risk for subsequent dementia (Alves, Larsen, Emre, Wentzel-Larsen, & Aarsland, 2006; Compta, Revesz, & Lees, 2013; D. R. Williams, Watt, & Lees, 2006). Moreover, the side and type of motor symptoms may be

¹Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

²University of Cambridge, Cambridge, UK

Corresponding Author:

Ondrej Bezdicek, Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, Charles University in Prague, First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Kateřinská 30, 128 21 Prague 2, Czech Republic.

Email: ondrej.bezdicek@gmail.com

predictive of cognitive performance in PD (Katzen, Levin, & Weiner, 2006; L. N. Williams et al., 2007). A relationship between executive dysfunction and postural instability has been demonstrated in normal aging as well. For example, in healthy adults, lower scores on speed/executive attention were associated with increased risk of single and recurrent falls (Holtzer et al., 2007) and quantitative gait measures predicted future risk of cognitive decline and dementia in initially nondemented older adults (Verghese, Wang, Lipton, Holtzer, & Xue, 2007). Generally, the relationship of motor and cognitive components may play a significant role for differentiating between neurodegenerative diseases (Bailon, Roussel, Boucart, Krystkowiak, & Godefroy, 2010).

The primary aim of the present study was therefore to explore the construct-related validity of the GPT. It is an attempt to provide further information regarding the factorial and convergent validity with other tests of cognitive function, and to tease apart the cognitive and motor components of the GPT on healthy subjects as well as on those diagnosed with PD, an archetypal model of motor impairment. We also hypothesized that GPT performance would reflect cognitive decline associated with postural instability and falls in a subgroup of PD patients, and we endeavored to analyze group differences to delimit the GPT's discriminative properties in comparison with the discriminative potential of other subtests in the neuropsychological evaluation.

Method

Participants

A total of 45 patients fulfilling the clinical criteria for PD (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992) with a disease duration of 6 or more years were included in the study. The disease duration of 6 or more years was chosen with the aim of including PD patients at increased risk of falling (D. R. Williams et al., 2006). A total of 20 healthy subjects (normal controls, NC) were recruited from the relatives of patients and from hospital personnel not involved in the study. Subjects were considered eligible if they were able to walk without walking aids, were able to complete a screening questionnaire without assistance, did not report daily falls, and were without a history or clinical evidence of any other neurological, orthopedic, sensory, or psychiatric disorders. The demographic characteristics of patients and NC are summarized in Table 1. The study was approved by the local research ethics committee; all participants were instructed in the aims and the procedure and provided signed, informed consent before entering the study.

Procedures

All PD subjects were assessed in the "on" state, one hour after taking a dose of levodopa equaling 150% of the

patient's usual morning dose of levodopa, plus the levodopa equivalent of the morning dose of dopamine agonist. The motor examination consisted of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III (motor score), and the measure of total time in seconds to perform the Timed Up and Go test (TUG; Zampieri, Salarian, Carlson-Kuhta, Nutt, & Horak, 2010). The patients were also asked questions according to the UPDRS Parts II and IV, and completed the Short Falls Efficacy Scale-International (FES-I; Kempen et al., 2008) and Non-Motor Symptom Scale (NMS-30; Chaudhuri et al., 2007) questionnaires. The GPT was administered in accordance with the recommendations of Strauss et al. (2006, p. 1061) as part of the neuropsychological evaluation in the "on" state when participants were stable in relation to mood and motor manifestations and provided sufficient motivation and effort. GPT total time (to insert 25 pegs into holes with randomly positioned grooves) was computed for each hand separately (GPT right hand [GPT_r] and GPT left hand [GPT_l]), and a GPT composite score for both hands (GPT_c) was summed as well. In addition, the Lower-limb sequence (LLSEQ; see the appendix), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Beck Depression Inventory (BDI-II), and State-Trait Anxiety Inventory (STAI) were administered according to the test manuals or instructions (Beck, Steer, & Brown, 1996; Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000; Nasreddine et al., 2005; Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970). Control subjects were assessed in a single session by the FES-I, TUG, GPT, and neuropsychological assessment (MoCA, FAB, LLSEQ, BDI-II, STAI). Handedness was established during neurological assessment as a self-reported measure.

PD patients were followed for 6 months, with fall incidence determined through diaries and monthly phone calls. For the purpose of the present study, the subjects were considered as PD fallers (PD-F; $n = 27$) if they reported one or more falls in the period before the baseline examination and/or until the end of the 6-month surveillance period. We restricted the account of recent falls to a 6-month period to minimize the risk of recall bias (Bloem, Grimbergen, Cramer, Willemsen, & Zwinderman, 2001). Patients were considered as PD nonfallers (PD-NF; $n = 18$) if they reported zero or one fall in the same period. The diagnosis of PD dementia (PD-D; $n = 30$) was based on standard diagnostic procedures, Level I (Dubois et al., 2007). PD-D patients were more frequent fallers in our study (PD-D + PD-F = 21 subjects; PD-D + PD-NF = 12 subjects; PD-nondemented patients [PD-ND] + PD-F = 6 subjects; PD-ND + PD-NF = 6 subjects); that is, 78% of fallers were demented.

Statistical Analyses

Continuous variables are expressed as mean, standard deviation, and range, categorical variables as percentages, and

Table 1. Mean Characteristics of PD and NC Groups.

	PD (n = 45)		NC (n = 20)		PD vs. NC	PD-F (n = 27)		PD-NF (n = 18)		PD-F vs. NC	PD-NF vs. NC	PD-F vs. PD-NF
	M ± SD	Range	M ± SD	Range		p (K-W test)	M ± SD	M ± SD	p (H)			
Age (Y)	67.2 ± 7.4	49-81	65.5 ± 8.4	48-80	.174	65.5 ± 7.7	69.8 ± 6.3	.842	.277	.277	.277	.277
Education (Y)	14.0 ± 3.1	8-17	14.3 ± 2.9	8-17	.994	14.1 ± 3.3	13.7 ± 3.5	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Left-handed (%)	5.0	—	4.4	—	.524 (CHI)	—	—	.989 (CHI)	.351 (CHI)	.409 (CHI)	.409 (CHI)	.409 (CHI)
Female	12	—	6	—	.565 (FET)	7	5	1.000 (FET)	1.000 (FET)	.482 (FET)	.482 (FET)	.482 (FET)
PD duration (Y)	9.9 ± 3.4	6-20	—	—	—	10 ± 4	9.8 ± 2.5	—	—	—	—	.657
UPDRS-III	16.8 ± 8.6	3-44	—	—	—	18.6 ± 9.2	13.9 ± 6.8	—	—	—	—	.335
H/Y stage	2.3 ± .4	2-3	—	—	—	2.4 ± 0.4	2.2 ± 0.35	—	—	—	—	.081
L-Dopa	868 ± 370	250-1610	—	—	—	1006 ± 382	660 ± 233	—	—	—	—	.003
Side of onset (R, L, A, N, %)	37.8; 48.9; 6.7; 6.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
GPTr	144.3 ± 56.5	75-337	79.6 ± 16.9	54-107	<.001	158.7 ± 80.7	124.4 ± 42.1	<.001	<.001	<.001	<.001	.033 (.076) [†]
GPTI	187.8 ± 120.1	79-725	99.6 ± 35.1	57-200	<.001	215.9 ± 153.9	147.4 ± 50.8	<.001	.005	.005	.005	.040 (.100) [†]
GPTc	332.1 ± 163.9	170 1062	125.5 ± 93.5	114-307	<.001	374.1 ± 185.9	271.8 ± 71.8	<.001	<.001	<.001	<.001	.054 (.062) [†]
MoCA	24.2 ± 3.2	16-30	27.1 ± 1	26-29	.004	24 ± 3.7	24.5 ± 2.4	.005	.008	.008	.008	.976
FAB	15.0 ± 2.4	8-18	16.9 ± 1	15-18	.004	14.7 ± 2.7	15.6 ± 1.9	.002	.057	.057	.057	.268
LLSEQ	2.4 ± 0.68	1-3	3 ± 0	3-3	<.001	2.4 ± 0.64	2.2 ± 0.73	<.001	<.001	<.001	<.001	.609
BDI-II	10.3 ± 5.8	1-25	5.4 ± 4.3	0-11	<.001	11.8 ± 6.4	7.8 ± 3.7	<.001	.026	.026	.026	.079
STAI X1	36.9 ± 7.9	21-59	31.8 ± 6.2	24-46	.012	38.2 ± 9	34.8 ± 5.6	.008	.133	.133	.133	.295
STAI X2	41.0 ± 8.3	23-61	35.6 ± 7.8	26-61	.011	17 ± 4.7	16.1 ± 2.3	.010	.040	.040	.040	.670
TUG	16.6 ± 3.9	12-31	14.0 ± 1.8	10-17	<.017	17 ± 4.7	16.1 ± 2.3	.008	.007	.007	.007	.963
FES-I	11.9 ± 3.7	7-23	—	—	—	13.5 ± 3.7	9.6 ± 2.3	—	—	—	—	<.001
NMS-30	8.8 ± 4.1	1-17	—	—	—	10.4 ± 3.6	6.4 ± 3.7	—	—	—	—	.001

Note. Y = years; PD-F = Parkinson's disease fallers; PD-NF = Parkinson's disease nonfallers; NC = normal controls; UPDRS-III = Unified Parkinson Disease Rating Scale, Motor score, "on" state; Side of onset = onset of motor symptoms (R = right-sided onset 37.8% [17 from 45 subjects], L = left-sided onset 48.9% [22/45 subjects], A = ambidextrous onset 6.7% [3/45 subjects] and 6.7% [3/45 subjects] did not remember); GPT = Grooved Pegboard Test; GPTr = right hand; GPTl = left hand; GPTc = composite score (sum of GPT right hand + GPT left hand time); H/Y = Hoehn and Yahr stage; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; FAB = Frontal Assessment Battery; LLSEQ = lower limb sequence; BDI-II = Beck Depression Inventory, Second Edition; STAI = State-Trait Anxiety Inventory (X1 = State anxiety, X2 = Trait anxiety); TUG = Timed Up and Go test (in seconds, "on" state); FES-I = Short Falls Efficacy Scale-International; NMS-30 = Non-Motor Symptom Scale; K-W test = Kruskal-Wallis test; H = Holm method for multiple comparisons, post hoc comparisons; CHI = chi-square test for independence; FET = Fisher's exact test.
[†] p values of logistic regression adjusted for "dementia."

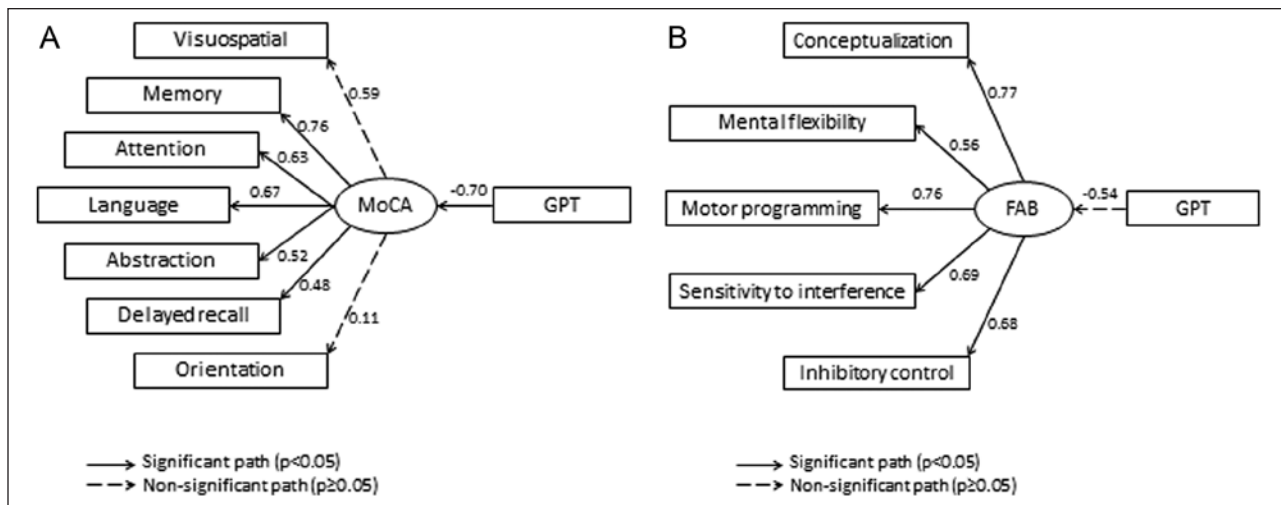


Figure 1. Path diagram of relationships between the MoCA and GPT and between the FAB and GPT. (A) Path diagram of the seven-factor model of the MoCA showing estimates of completely standardized parameter estimates. (B) Path diagram of the five-factor model of the FAB showing estimates of completely standardized parameter estimates.

Note. FAB = Frontal Assessment Battery; GPT = Grooved Pegboard Test; MoCA = Montreal Cognitive Assessment.

ordinal variables as medians. We used the Spearman correlation coefficient to evaluate the relationship between different test measures. Group differences in neuropsychological and motor characteristics were analyzed using nonparametric Kruskal–Wallis analysis of variance and post hoc paired comparisons using the Holm method for multiple comparisons. Significance was set at $\alpha = .05$. Structural equation modeling (SEM) was used to assess the construct validity of the GPT in relation to the MoCA and to the FAB. All analyses were performed using R (R Development Core Team, 2012), Mplus (Muthén & Muthén, 1998–2012), and IBM SPSS 20.0 for Windows. The Naming subscale of the MoCA and Prehension Behavior from the FAB were removed from the model based on SEM, as they suffered from limited variance and could cause estimation issues.

Results

Construct Validity of the GPT

For estimating the structure of the GPT and its relationships to other tests in the neuropsychological evaluation, especially to constructs that are measured by the MoCA and FAB, we used SEM. For both scales, the unidimensional model fit well with the data (MoCA: $\chi^2 = 28.6$, $df = 20$, $p = .10$, root mean square error of approximation [RMSEA] = .081, comparative fit index [CFI] = .95; FAB: $\chi^2 = 11.2$, $df = 9$, $p = .265$, RMSEA = .061, CFI = .99). The corresponding latent factor (MoCA, FAB) was regressed on the GPT. The results suggested that the GPTc was a statistically significant ($p < .001$) predictor of performance on the MoCA (Figure 1A). The subscale of Memory showed the largest factor loadings of the MoCA. Conversely, low

factor loadings were found for the Orientation subscale, suggesting that it may measure different aspects of cognition than the other MoCA subscales. Unlike the MoCA, the GPTc did not significantly predict performance on the FAB ($p = .29$; Figure 1B).

Between-Group Differences

No demographic differences were found between PD patients and NC, nor between PD-F and PD-NF (Table 1). With regard to GPT performance, the Kruskal–Wallis test revealed statistically significant differences across the three groups (NC, PD-F, PD-NF) in GPTc ($p < .001$) and for the right and left hands separately ($p < .001$). In addition, post hoc between-group comparisons showed a discrete difference between PD-F and PD-NF ($p = .033$, GPT_r, $p = .040$, GPT_l), with worse GPT performance in the PD-F group (Table 1).

However, when the dementia variable, based on Level I criteria for PD-D, was added into the regression model and thus suppressing its influence as confounding variable, neither GPT score could differentiate between PD-F, PD-NF, and NC ($p = .318$ for GPT_r, $p = .857$ for GPT_l, and $p = .820$ for GPTc, respectively). Conversely, GPT alone differentiated not only between demented and nondemented PD patients but also between demented and nondemented participants in general (i.e., including controls; see Table 2).

GPT performances did not differ with regard to the side of onset of motor symptoms in PD (median values, Mann–Whitney U test): GPT_r (right onset) = 136.5, GPT_r (left onset) = 115.0, $p = .291$; and GPT_l (right onset) = 149.0, GPT_l (left onset) = 173.0, $p = .689$.

Table 2. Analyses Contrasting PD-D From PD-ND and NC in the GPT Performance.

	PD-D	PD-ND	p M-W Test (PD-D vs. PD-ND)	PD-ND + NC	p M-W Test (PD-D vs. (PD-ND + NC))
GPT _r	138.5	106.0	.040	93.0	<.001
GPT _l	177.0	139.0	.035	115.0	<.001
GPT _c	335.0	246.0	.045	205.0	<.001

Note. Data are expressed as median values. PD-D = Parkinson's disease with dementia; PD-ND = Parkinson's disease nondemented patients; PD-ND + NC = Parkinson's disease nondemented patients plus normal controls; GPT = Grooved Pegboard Test; GPT_r = GPT right hand; GPT_l = GPT left hand; GPT_c = GPT composite score (sum of GPT right hand + GPT left hand time); M-W test = Mann-Whitney U test.

Table 3. Spearman Rank Order Correlations Between the GPT and Other Measures.

	GPT _r	GPT _l	GPT _c
Age (Y)	.223	.367**	.207
Education (Y)	.112	-.086	.041
PD duration (Y)	-.154	-.039	-.079
levodopa dose	.129	.274	.196
Left-handed	.030	-.033	.086
Female	-.115	-.021	-.261
H/Y stage	.241	.259	.218
Side of onset	.070	.158	^a
UPDRS-III	.372*	.500***	.496***
PIGD	.436**	.536***	-.513***
BRT _r	.434*	.330	^a
BRT _l	.099	.251	^a
MoCA total	-.452***	-.408***	-.344*
MoCA Vis/Exe	-.433***	-.417***	-.299
MoCA Abstr	-.202	-.264*	-.043
FAB	-.486***	-.524***	-.418**
LLSEQ	-.534***	-.406***	-.277
BDI-II	.416***	.485***	.236
STAI X1	.396**	.336**	.334*
STAI X2	.276*	.305*	.116
TUG	.378*	.408	.429
FES	.349*	.390*	.319*
NMS-30	.426**	.584***	.512***

Note. Y = years; GPT = Grooved Pegboard Test; GPT_r = GPT right hand; GPT_l = GPT left hand; GPT_c = GPT composite score (sum of GPT right hand + GPT left hand time); H/Y = Hoehn and Yahr stage; Side of onset = onset of motor symptoms; MoCA = Montreal Cognitive Assessment, MoCA total = 0-30 points, MoCA Vis/Exe = Visuospatial/Executive subscore 0-5 points, MoCA Abstr = Abstraction subscore 0-2 points; FAB = Frontal Assessment Battery; LLSEQ = lower limb sequence; BDI-II = Beck Depression Inventory, Second Edition; STAI = State-Trait Anxiety Inventory (X1 = State anxiety, X2 = Trait anxiety); TUG = Timed Up and Go test (total time in seconds, in the "on" state); FES-I = Short Falls Efficacy Scale-International; NMS-30 = Non-Motor Symptom Scale; UPDRS-III = Unified Parkinson Disease Rating Scale, Motor Examination total score in the "on" state; BRT_r = UPDRS III bradykinesia/rigidity/tremor subscore (UPDRS-III Items 20 and 21 tremor, 22 for rigidity, 23, 24, 25, 26, and 31 for bradykinesia, hemi right); BRT_l = UPDRS-III bradykinesia/rigidity/tremor subscore (UPDRS-III Items 20 and 21 tremor, 22 for rigidity, 23, 24, 25, 26, and 31 for bradykinesia, hemi left); PIGD = UPDRS-III postural instability gait disorder subscore: (UPDRS Items 28 [posture], 29 [gait], and 30 [postural stability]).

* $p < .05$. ** $p \leq .01$. *** $p \leq .001$.

a. Correlations with respective lateralized parameters were calculated only for GPT_r/GPT_l.

GPT Correlations With Other Measures

Correlational analysis between the GPT and other variables is presented in Table 3. Positive correlations were found between the UPDRS-III total score and GPT performance. Furthermore, correlation was found between GPT_r performance and the respective bradykinesia/rigidity/tremor (BRT) hemibody subscore, while there was no correlation between GPT_l performances and the left-sided BRT hemibody subscore. In addition, significant correlations were found between GPT performances and the Postural Instability and Gait Disorder (PIGD) subscore of the UPDRS-III. Further significant correlations occurred between the GPT and gait and falls indices of the TUG and FES-I, as well as between the GPT and the nonmotor symptoms score NMS-30. In addition, neuropsychiatric symptoms measures such as the BDI-II and STAI and cognitive measures such as the MoCA and FAB, as well as the LLSEQ, correlated with GPT performance. Significant correlations were found between the total scores of the MoCA and FAB ($\rho = .486, p < .001$).

Discriminative Potential of Other Subtests in the Neuropsychological Evaluation

We performed an additional analysis to assess which of the MoCA and FAB subscales is most reliable for differentiating between PD-F, PD-NF, and NC (Table 4). The MoCA subscales that showed significant differences between PD and NC groups are Visuospatial/Executive, Attention, and Abstraction. However, none of these subscales revealed differences between PD-F and PD-NF. With respect to the FAB, the Motor Programming and Sensitivity to Interference subscores showed the greatest ability to discriminate between PD and NC. In addition, the Sensitivity to Interference subscore showed a trend to differentiate between PD-F and PD-NF (Table 4).

Discussion

The present study assessed the factorial and construct-related validity of the GPT using SEM. Our findings support the conclusion that, at least in the PD population, the GPT is *not predominantly* a test of motor function

Table 4. Discriminative Potential of the MoCA and FAB Subscores in NC, PD-F, and PD-NF.

MoCA subtests	PD vs. NC			PD-F vs. NC			PD-NF vs. NC			PD-F vs. PD-NF		
	<i>Mdn</i> (1, 2, 3)	χ^2	<i>p</i> (K-W test)	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>p</i> (H)	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>p</i> (H)	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>p</i> (H)
Visuospatial/exec.	4, 4.5, 5	7.8	.021	160	-2.6	.015	124.5	-1.9	.174	202.5	1.0	.337
Naming	3, 3, 3	2.6	.271	270	0.0	1.000	170	-1.1	.432	229.5	-1.2	.432
Attention	5, 5, 6	9.7	.008	147	-2.9	.007	102	-2.5	.033	221	-0.5	.653
Language	3, 3, 3	1.5	.485	228	-1.2	.744	156	-0.9	.804	234	-0.3	.819
Abstraction	2, 2, 2	6.7	.035	193	-2.3	.057	119	-2.5	.057	233	-0.3	.730
Delay	2, 2.5, 3	2.5	.293	212.5	-1.3	.458	131.5	-1.5	.458	230.5	-0.3	.760
Orientation	6, 6, 6	2.0	.369	250.5	-0.6	.698	145.5	-1.4	.501	213	-0.9	.698
FAB subtests												
Conceptualization	3, 3, 3	1.1	.566	243.5	-1.1	.883	169	-0.7	1.000	234	-0.4	1.000
Mental flexibility	3, 3, 3	.7	.700	253	-0.8	1.000	178.5	-0.1	1.000	231	-0.6	1.000
Motor programming	2, 2, 3	18.0	<.001	101.5	-4.0	<.001	85.5	-3.2	.003	198	-1.2	.255
Sensitivity to interference	2, 3, 3	7.1	.029	174	-2.3	.058	179.5	-0.0	.946	162	-2.1	.058
Inhibitory control	2, 2, 2.5	3.9	.143	187	-1.9	.167	135	-1.4	.332	226.5	-0.4	.695
Environmental autonomy	3, 3, 3	2.9	.239	250	-1.2	.454	180	-0.0	1.000	225	-1.2	.454

Note. MoCA = Montreal Cognitive Assessment; FAB = Frontal Assessment Battery; *Mdn* = median; K-W test = Kruskal-Wallis test; H = Holm method for multiple comparisons, post hoc comparisons; 1 = PD faller (PD-F); 2 = PD nonfaller (PD-NF); 3 = normal controls (NC).

as traditionally stated in neuropsychological assessment textbooks (e.g., Mitrushina et al., 2005, p. 459; Strauss et al., 2006, p. 1043). If the SEM approach is used and therefore measurement error is taken into account, then the GPT predicts performance on the MoCA, which is considered a preponderantly cognitive task (Nasreddine et al., 2005), whereas it does not predict performance on the FAB, which is considered a predominantly frontal lobe task (Dubois et al., 2000). This dissociation between MoCA and FAB performance in relation to the GPT supports the description of the test as a visual, speed, attention, and continuous monitoring of accuracy task (Strauss et al., 2006, p. 1066). The MoCA is considered to be more comprehensive than other general cognitive tests (such as the MMSE) by virtue of its executive items (Dalrymple-Alford, 2010; Hoops et al., 2009; Nasreddine et al., 2005; Nazem et al., 2009; Zadikoff et al., 2008). Notably, the visuospatial/executive MoCA subscale, which includes a fragment of the TMT, Part B, significantly correlated with GPT scores. This is generally in accordance with previous studies that emphasized, in addition to motor components, the presence of cognitive and other components in GPT performance as well (Ashendorf et al., 2009; Schear & Sato, 1989; Strauss et al., 2006; Streng et al., 2002). However, less specific measures such as the NMS-30 and even the BDI-II and STAI correlated with GPT performance as well. Therefore, we are unable to prove completely that the GPT specifically

reflects executive dysfunction or frontal involvement in PD. The correlations we found may simply reflect an association between “executive,” “frontal,” and “motor” components of the MoCA, FAB and GPT, with concomitant nonmotor symptoms jointly reflecting the severity of neurodegenerative involvement in PD.

To assess the presumption that GPT performance in PD patients reflects cognitive decline associated with postural instability and falls, we further analyzed the relationship of the GPT to motor performance, and especially to the measures of postural instability, gait, and falls. Most notably, a positive correlation was found between the GPT and UPDRS-III subscore of postural instability and gait difficulty. In addition, GPT performance in our PD patients correlated with the TUG corresponding to slowing of gait, and with the FES-I reflecting fear of falling. Moreover, GPT scores slightly differed between the subgroups of PD-F and PD-NF distinguished by prospective observation. Altogether, these findings are in agreement with recent studies indicating that cognitive decline as well as PIGD are interconnected in PD (Alves et al., 2006; Compta et al., 2013). In attempt to further discern motor and cognitive factors involved in postural instability and falls, ordinal regression analysis of GPT performance showed the presence of dementia as the principal determinant of faller status in PD. These findings further underscore the presence of “cognitive” elements in GPT performance.

With regard to motor aspects of GPT performance, we found a unilateral relationship between the right-sided GPT and limb motor items of the UPDRS-III. However, we were unable to prove any relation between the side of PD motor involvement onset and GPT performance. We thus cannot confirm an unusual pattern of involvement in right-handed individuals with right-onset PD (Stewart et al., 2009). Conversely, we may hypothesize that our results correspond to the presumed relation between right-sided symptoms and cognitive function in PD (L. N. Williams et al., 2007). However, any speculation is limited by the large predominance of right-handed patients in our sample.

The present study has several limitations that must be addressed. Due to time constraints related to the limited duration of testing within the “on” state in fluctuating PD patients, we could not include a broader neuropsychological battery that would have likely extended our findings on the structure of GPT performance in comparison with neuropsychological evaluation. In addition, the sample size in the present study was relatively small, and therefore this study was not sufficiently powered to detect more subtle intergroup differences, which may explain some of our negative results. There is a similar limitation related to SEM, and we acknowledge that our results should be cross-validated by studies with larger sample sizes. The included PD population is obviously characterized by a high proportion exhibiting stand and gait disorders and associated falls. This may represent preferentially a subpopulation of PD. These patients may have a higher incidence of associated Alzheimer’s disease, and possibly a common underlying pathology, neuronal loss in the pedunculopontine nucleus. The associated cognitive failure of a specific subgroup of PD patients may have an impact on the less performance in the MoCA.

In summary, in the present study an attempt was made to trace the factorial structure of GPT performance. We delimited the construct validity of the GPT more rigorously than previous studies. Our results converge on the conclusion that the GPT is a test of cognitive function, in addition to its motor components. More specifically, we demonstrated that the GPT reflects cognitive decline associated with postural instability and falls in PD. Finally, the GPT may be a very useful diagnostic tool for the assessment of cognitive dysfunction in PD.

Appendix

The lower-limb sequence is an analogue of Luria’s motor series with the hand, such as “fist–palm–edge,” that is, heel–tiptoe–foot. First, a subject is instructed how to perform the sequence by the examiner. The examiner says, “Carefully watch what I am doing with my foot.” The examiner sits directly in front of the subject and performs the entire sequence (heel–tiptoe–foot) three times. After demonstrating the movement, the examiner says, “Follow

along with your dominant foot.” Together, the examiner and subject repeat the sequence three times. Then the examiner prompts the subject to perform the sequence six times without any aid from the examiner. The evaluation is then scored: 3 points for six correct repetitions of the sequence, 2 points for three correct repetitions of the sequence, 1 point for correctly performing the sequence with the examiner but not being able to perform it without help, and 0 points for not being able to perform the sequence.

Acknowledgments

The authors are grateful to Aaron Rulseh, MD, PhD, for language revision.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was supported by grants from Charles University in Prague, PRVOUK-P26/LF1/4 and GAUK 251196 118410, IGA NT11190-6/2010, and from the Czech Ministry of Education, MSM0021620849 and MSM0021620864.

References

- Alves, G., Larsen, J. P., Emre, M., Wentzel-Larsen, T., & Aarsland, D. (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson’s disease. *Movement Disorders, 21*, 1123-1130.
- Ashendorf, L., Vanderslice-Barr, J. L., & McCaffrey, R. J. (2009). Motor tests and cognition in healthy older adults. *Applied Neuropsychology, 16*, 171-176.
- Bailon, O., Roussel, M., Boucart, M., Krystkowiak, P., & Godefroy, O. (2010). Psychomotor slowing in mild cognitive impairment, Alzheimer’s disease and Lewy body dementia: Mechanisms and diagnostic value. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 29*, 388-396.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck depression inventory-II*. San Antonio, TX: Harcourt Brace.
- Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A. M., Cramer, M., Willemsen, M., & Zwinderman, A. H. (2001). Prospective assessment of falls in Parkinson’s disease. *Journal of Neurology, 248*, 950-958.
- Bohnen, N. I., Kuwabara, H., Constantine, G. M., Mathis, C. A., & Moore, R. Y. (2007). Grooved Pegboard Test as a biomarker of nigrostriatal denervation in Parkinson’s disease. *Neuroscience Letters, 424*, 185-189.
- Bohnen, N. I., Studenski, S. A., Constantine, G. M., & Moore, R. Y. (2008). Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: A matched case-control study. *European Journal of Neurology, 15*, 685-691.
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Brown, R. G., Sethi, K., Stocchi, F., Odin, P., . . . Schapira, A. H. (2007). The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for

- Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Movement Disorders*, 22, 1901-1911.
- Compta, Y., Revesz, T., & Lees, A. J. (2013). The more cortical amyloid- β , the more postural instability in Parkinson's disease: More grist to the mill for a link between walking, falling, and remembering? *Movement Disorders*, 28, 263-264.
- Dalrymple-Alford, J. C., MacAskill, M. R., Nakas, C. T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G. P., . . . Anderson, T. J. (2010). The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75, 1717-1725.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., . . . Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*, 22, 2314-2324.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621-1626.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., . . . Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22, 1689-1670.
- Holtzer, R., Friedman, R., Lipton, R. B., Katz, M., Xue, X., & Verghese, J. (2007). The relationship between specific cognitive functions and falls in aging. *Neuropsychology*, 21, 540-548.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73, 1738-1745.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 181-184.
- Katzen, H. L., Levin, B. E., & Weiner, W. (2006). Side and type of motor symptom influence cognition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21, 1947-1953.
- Kempen, G. I. J. M., Yardley, L., Van Haastregt, J. C. M., Zijlstra, G. A. R., Beyer, N., Hauer, K., & Todd, C. (2008). The Short FES-I: A shortened version of the Falls Efficacy Scale-International to assess fear of falling. *Age and Ageing*, 37, 45-50.
- Kløve, H. (1963). Clinical neuropsychology. In F. M. Forster (Ed.), *The medical clinics of North America* (pp. 1647-1658). New York, NY: Saunders.
- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* (2nd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Muthén, L., & Muthén, B. (1998-2012). *Mplus: Statistical analysis with latent variables* (Version 6.1). Los Angeles, CA: Muthén and Muthén.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatric Society*, 53, 695-699.
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Have, T. T., Colcher, A., Horn, S. S., . . . Weintraub, D. (2009). Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *Journal of the American Geriatric Society*, 57, 304-308.
- R Development Core Team. (2012). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
- Schear, J. M., & Sato, S. D. (1989). Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive test performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 4, 25-32.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. D. (1970). *STAI: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stewart, K. C., Fernandez, H. H., Okun, M. S., Rodriguez, R. L., Jacobson, C. E., & Hass, C. J. (2009). Side onset influences motor impairments in Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15, 781-783.
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests* (3rd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Strenge, H., Niederberger, U., & Seelhorst, U. (2002). Correlation between tests of attention and performance on grooved and Purdue pegboards in normal subjects. *Perceptual and Motor Skills*, 95, 507-514.
- Verghese, J., Wang, C., Lipton, R. B., Holtzer, R., & Xue, X. (2007). Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 78, 929-935.
- Williams, D. R., Watt, H. C., & Lees, A. J. (2006). Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: A retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 468-473.
- Williams, L. N., Seignourel, P., Crucian, G. P., Okun, M. S., Rodriguez, R. L., Skidmore, F. M., . . . Fernandez, H. H. (2007). Laterality, region, and type of motor dysfunction correlate with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22, 141-145.
- Zadikoff, C., Fox, S. H., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., de Bie, R. M., Wadia, P., . . . Marras, C. (2008). A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, 297-299.
- Zampieri, C., Salarian, A., Carlson-Kuhta, P., Nutt, L. G., & Horak, F. B. (2010). The instrumented Timed Up and Go test: Potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 81, 171-176.

Disorders of Balance and Gait in Essential Tremor Are Associated with Midline Tremor and Age

Martina Hoskovicová · Olga Ulmanová ·
Otakar Šprdlík · Tomáš Sieger · Jana Nováková ·
Robert Jech · Evžen Růžička

© Springer Science+Business Media, LLC 2012

Abstract Disorders of balance and gait have been observed in patients with essential tremor (ET), but their association with tremor severity remains unclear. This study aimed to evaluate postural instability and gait changes in ET patients and to investigate their relationship to tremor characteristics with regard to cerebellar dysfunction as a possible common pathogenetic mechanism in ET. Thirty ET patients (8F, mean (SD) age 55.8 (17.8), range 19–81 years) and 25 normal controls (7F, 53.0 (17.7), 19–81) were tested with the scales of Activities-specific Balance Confidence (ABC), Fullerton Advanced Balance (FAB), and International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS). Posturography and gait were assessed using a Footscan[®] system. Tremor was evaluated by the Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale (TRS) and accelerometry in five upper limb positions. A mean (SD) TRS sum score of 27.0 (13.2) corresponded to mild to moderate tremor severity in most patients. In

comparison with controls, ET subjects exhibited lower tandem gait velocity (0.21 vs. 0.26 m/s, $P=0.028$), more missteps (0.57 vs. 0.12, $P=0.039$), and increased postural sway in tandem stance (sway area 301.1 vs. 202.9 mm², $P=0.045$). In normal gait, step width increased with the midline tremor subscore of TRS (Pearson $r=0.60$, $P=0.046$). Moreover, significant correlations were found between age and quantitative measures of normal and tandem gait in ET patients but not in controls. ABC, FAB, and ICARS scores did not significantly differ between patients and controls. In conclusion, gait and balance alterations in ET patients occur even without subjective complaints. Their relationship with midline tremor and dependence on age suggest a connection with cerebellar dysfunction.

Keywords Essential tremor · Posturography · Gait · Accelerometry · Aging

M. Hoskovicová · O. Ulmanová · T. Sieger · R. Jech ·
E. Růžička (✉)
Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience,
First Faculty of Medicine and General University Hospital in
Prague, Charles University in Prague,
Kateřinská 30,
Prague 128 21, Czech Republic
e-mail: eruzi@lf1.cuni.cz

O. Šprdlík · J. Nováková
Department of Control Engineering, Faculty of Electrical
Engineering, Czech Technical University in Prague,
Karlovo náměstí 13,
Prague 121 35, Czech Republic

T. Sieger
Department of Cybernetics, Faculty of Electrical Engineering,
Czech Technical University in Prague,
Karlovo náměstí 13,
Prague 121 35, Czech Republic

Introduction

Essential tremor (ET) was previously considered a mono-symptomatic condition in which the upper limbs and, less commonly, the head, face, voice, trunk, and lower limbs exhibited a mixed postural and kinetic tremor without other neurological abnormalities [1]. However, numerous studies have demonstrated postural instability [2–5] and gait disorders [5–12] in addition to other abnormalities in ET patients [13, 14]. These findings have raised the question of possible neurodegenerative mechanisms in the pathogenesis of ET [15, 16].

The first aim of the present study was to ascertain the presence and evaluate the severity of balance and gait impairment in our sample of ET patients. The second aim was to investigate the relationship of balance and gait to tremor

characteristics assessed by clinical scales and quantitative accelerometry, with regard to possible cerebellar dysfunction as common pathogenetic mechanism in ET [17].

Patients and Methods

Patients

A convenience sample of 30 patients (22 men and eight women, mean (SD) age 55.8 (17.8), range 19–81 years) fulfilling the clinical criteria for the diagnosis of ET [18] was included in the study. The disease duration was 26.7 (15.9), 6–57 years, and the age of tremor onset was 31.6 (17.6), 9–66 years. Eighteen (60 %) ET patients reported a positive family history of tremor. Fourteen patients were medicated for tremor (primidone in seven, clonazepam in five, and gabapentin in two) and continued treatment on the day of examination, while 16 patients were not taking any drugs for tremor. Twenty-five age-matched healthy subjects (18 men and seven women, mean (SD) age 53.0 (17.7), 19–81 years) without family history or clinical features of tremor served as normal controls. All participants were without history or clinical signs of any other neurological, orthopedic, or sensory disorders that could interfere with balance and gait. The study was approved by the local research ethics committee, and all participants provided signed, informed consent before entering the study.

Clinical Evaluation

All patients and controls were investigated using self-reported and performance-based measures of postural control and balance, including the Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale, the Fullerton Advanced Balance (FAB) Scale, and International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS).

The ABC Scale [19] is a 16-item questionnaire that assesses a participant's perceived level of balance confidence in performing particular activities in daily routine situations without loss of balance. Confidence was self-rated by participants on a visual scale from 0 % (indicates no confidence) to 100 % (complete balance confidence). The FAB Scale [20] evaluates multiple dimensions of balance in ten items scored from 0 (unable to perform) to 4 (normal performance), incorporating tests for sensory integration in balance, neuromuscular synergies, and both anticipatory and adaptive mechanisms of postural control. FAB scoring was performed by one investigator (MH) in all participants. The ICARS [21] evaluates posture, gait, and motor coordination in 19 items rated from 0 (normal) to 4 (worst performance) in four compartments including posture and gait disturbances, limb kinetic functions, speech, and oculomotor disorders.

ET patients also underwent a standardized examination of tremor according to the Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale (TRS) [22]. A midline tremor subscore was calculated, including ratings for the face, tongue, voice, head, and trunk, i.e., as the sum of TRS items 1–4 and 7. ICARS and TRS were administered and scored by a single investigator (OU).

Accelerometry

Accelerometry was used to determine tremor amplitude and frequency in ET patients and controls [23]. Each subject was comfortably seated in an armchair with armrests. Xsens MTx (Enschede, the Netherlands) inertial measurement units (38×53×21 mm, weight 30 g) were attached to the dorsum of the hands using neoprene straps. Leads connecting the units with a personal computer were loosely attached to the chair back in order to not restrict subject movements. The units measured 3D acceleration with a sampling frequency of 100 Hz.

Accelerometric measurements of resting and postural hand tremor were performed in four positions that were assessed twice, each lasting 20 s with a rest interval of at least 20 s: p1 with forearms and hands resting on the armrests of the chair for the assessment of resting tremor, p2 with forearms on the armrests of the chair and hands extended, p3 with arms raised horizontally forward and hands pronated, and p4 in the wings position with arms elevated, elbows flexed, and hands horizontally extended opposite each other in front of the chest for assessment of postural tremor. To evaluate kinetic tremor, the finger-to-nose task was performed ten times with each upper limb.

The power spectral density (PSD) was computed for every dimension of the 3D accelerometric signal as a filtered periodogram. The frequency distribution of the signal was computed as the sum of the three PSDs. The tremor frequency was estimated as the position of the peak, detected in the composite PSD [23]. Total power was calculated as the integral of PSD in the interval of 3.5–12 Hz. Tremor acceleration amplitude (centimeters per square second) was calculated as the square root of the total power. For kinetic tremor, the last 0.5 s of measurement before touching the nose was used from each repetition. Windowing by Tukey window, connection of the obtained intervals, and interlacing by zeros were used to obtain a smooth PSD.

Gait Assessment

A standardized normal gait task was performed using the Footscan® gait system (RSscan International, Belgium). Participants were instructed to walk barefoot a distance of 6 m at a comfortable speed. Stride length, base of support width, gait cycle time, stance, swing and double limb support time, gait velocity, and cadence (mean of six trials) were calculated.

For videotaped assessment of tandem gait, a 2.0-cm-wide strip of white tape was fixed on a black walkway, and subjects were asked to walk on the line at a comfortable speed while touching the heel of one foot to the toe of the other with each step. In the tandem task, the gait velocity was calculated by measuring the time needed to walk a distance of 4.55 m (mean of three trials). The number of missteps (when the whole foot was placed outside the tape) was counted in the better performance of two trials.

Posturography

Analysis of postural sway was performed in all participants standing barefoot on the Footscan® balance system plate (RSscan International, Belgium), with a sampling frequency of 33 Hz. Two 30-s trials were recorded under the normal stance conditions with feet together (eyes open/closed) and then in tandem stance with left foot forward. Center of pressure (COP) trajectory parameters (sway path and sway velocity median) in both directions (anteroposterior and mediolateral) and area parameters (95 % confidence ellipse) were calculated [24]. Data analyses were performed using Matlab (version 2007b, The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Data preprocessing included mean value elimination to ensure relevant comparison of COP parameters between the ET and NC groups.

Statistics

Inter-group differences were assessed using a two-sample *t* test (for parameters following a normal distribution) or the Wilcoxon rank-sum test (for non-normally distributed parameters). Similarly, Pearson and Spearman tests were performed to assess correlations between variables. In order to evaluate the influence of age on gait, a series of linear regression analyses were performed (with group and age as predictors for each group). Bonferroni correction for multiple comparisons was applied whenever appropriate. All statistical analyses were carried out in R [25].

Results

All ET patients and control subjects completed clinical, accelerometric, gait, and posturographic assessments without complaining of any difficulties. The results of TRS and ICARS in ET patients are shown in Table 1. A mean (SD) TRS sum score of 27.0 (13.2) corresponded to mild to moderate tremor severity in most cases. In ten out of 30 ET subjects, only limb tremor without midline involvement was observed; in the remaining 20 patients, both limb and midline tremor was found, with a mean midline tremor partial subscore of 4.6 (3.5) in this subgroup. Head tremor

Table 1 Clinical rating scales (TRS and ICARS) in ET patients

	ET		
	Mean	SD	Range
TRS total score	27.0	13.2	9–67
Part A (tremor amplitude, items 1–9)	10.7	4.6	6–25
Part A (midline subscore, items 1–4,7)	3.1	3.6	0–14
Part B (motor tasks, items 10–14)	11.4	5.9	3–28
Part C (functional involvement, items 15–21)	4.8	4.5	0–20
ICARS total score	7.5	4.3	0–19
compartment I (posture and gait)	1.3	1.7	0–6
compartment II (limb kinetic function)	6.2	3.6	0–14
compartment III (speech)	0	0	0
compartment IV (eye movements)	0	0	0

ET essential tremor, TRS Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale, ICARS International Cooperative Ataxia Rating Scale

was observed in 13 patients, voice tremor in 11 patients and jaw tremor in one. A combination of head and voice tremor was present in six subjects and none of patients presented with a combination of head, voice, and jaw tremor. An ICARS total score of 7.5 (4.3) mainly reflected kinetic limb dysfunction, with a smaller contribution of posture and gait involvement (ICARS compartment I; mean 1.3 (1.7)).

The accelerometric measures of amplitude and frequency of tremor in the ET group and rhythmic activity of the upper limbs (if present) in the control group are shown in Table 2. In ET patients, amplitudes of the resting, postural, and kinetic tremor were significantly higher than the corresponding values for controls.

Tests of gait demonstrated a significantly lower tandem gait velocity in ET patients than in controls (mean 0.21 (0.07) vs. 0.26 (0.06)m/s, $P=0.028$ corrected) and a significant difference in the number of missteps (0.57 (0.82) vs. 0.12 (0.44), $P=0.039$ corrected). No other differences were found between parameters of normal and tandem gait in the two groups (Table 3).

The assessment of balance by means of ABC and FAB scales did not reveal any significant differences in total scores, suggesting just a trend for decreased balance confidence in ET compared to NC ($P=0.104$ corrected). Posturography did not show any differences between patients and controls in the COP parameters in normal stance. However, in tandem stance, a significantly larger COP area (median 301.1 vs. 202.9 mm², $P=0.045$ corrected) was found in ET patients compared to normal subjects (Table 3).

Possible associations were studied between preselected gait parameters (tandem gait velocity, number of missteps, and step width) and tremor severity (as expressed by the total score and midline subscore of TRS and accelerometric amplitude of postural and kinetic tremor). The step width

Table 2 Accelerometry

	ET			NC			<i>P</i> (corrected)
	Median	IQR	Range	Median	IQR	Range	
Acceleration amplitude (cm/s ²)							
Resting tremor	7.00	7.00	2.70–418.2	4.50	2.90	2.20–8.60	0.008
Postural tremor ^a sum	19.0	19.2	5.40–422.3	10.5	2.40	5.80–21.6	<0.0001
Kinetic tremor (finger-to-nose task)	95.9	58.5	44.0–292.0	61.5	32.6	27.0–104.8	<0.001
Frequency (Hz)	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
Resting tremor	6.42	1.53	3.60–9.40	7.31	1.44	4.13–9.65	0.091
Postural tremor ^a sum	6.38	1.29	3.92–9.95	7.15	1.29	4.30–10.3	0.094
Kinetic tremor (finger-to-nose task)	7.62	1.48	4.73–10.1	7.61	1.77	4.73–9.50	1.000

Due to the non-normal distributions of acceleration amplitude measured by accelerometry in different positions, we provide median and interquartile range values. The median amplitude and mean frequency of particular types of tremor were computed in corresponding positions or trials for both upper limbs (kinetic tremor) and both upper limbs in two repetitions (in resting and postural tremor)

ET essential tremor, *NC* normal controls, *IQR* interquartile range

^a Postural tremor: median of values in three static positions (forearms on the chair armrests with hands extended, with arms raised horizontally forward and in the wings position)

during normal gait increased with the midline tremor subscore of TRS (Pearson $r=0.60$, $P=0.046$ corrected). Post hoc analysis revealed that step width also correlated with the

TRS-A subscore (tremor amplitude) ($r=0.54$, $P=0.041$ corrected). A trend was found between the number of missteps and the acceleration amplitude of upper limb kinetic tremor.

Table 3 Measures of gait and balance

	ET		NC		<i>P</i> (corrected)
	Mean	SD	Mean	SD	
Gait variables—normal gait					
Stride length (cm)	121.1	10.4	125.6	8.03	0.664
Base of support (cm)	8.95	2.90	8.46	2.23	1.000
Gait cycle time (ms)	1132.5	83.6	1113.7	72.7	1.000
Stance phase duration (ms)	745.6	57.5	724.1	49.4	1.000
Swing phase duration (ms)	397.9	26.8	395.9	29.2	1.000
Double limb support phase duration (ms)	350.1	46.9	329.8	32.1	0.560
Cadence (steps/min)	106.4	7.80	108.2	7.42	1.000
Velocity (m/s)	1.08	0.14	1.13	0.10	1.000
Gait variables—tandem gait					
Velocity (m/s)	0.21	0.07	0.26	0.06	0.028
Missteps (number)	0.57	0.82	0.12	0.44	0.039
Balance variables—score of clinical measurements					
ABC scale	96.4	8.00	98.0	2.69	0.104
FAB scale	37.3	3.56	38.2	3.27	1.000
Posturography					
	Median	IQR	Median	IQR	
Normal stance (feet together, eyes open)					
ML sway path (mm)	90.6	43.4	103.1	43.0	1.000
ML sway velocity (mm/s)	4.25	1.79	4.49	1.93	1.000
COP area (mm ²)	26.8	36.6	28.5	29.4	1.000
Tandem stance(left leg in front)					
ML sway path (mm)	538.0	345.7	440.2	187.8	0.102
ML sway velocity (mm/s)	27.6	17.0	21.2	9.02	0.069
COP area (mm ²)	301.1	328.2	202.9	162.6	0.045

ET essential tremor, *NC* normal controls, *ABC* Activities-specific Balance Confidence, *FAB* Fullerton Advanced Balance, *ML* mediolateral, *COP* center of pressure, *IQR* interquartile range

The mean acceleration amplitude of kinetic tremor was 2.48 cm/s^2 in patients with no missteps, 3.11 cm/s^2 in patients with one misstep, and 4.16 cm/s^2 in patients with two and more missteps. No other correlations were found between gait and balance disturbances and tremor severity in ET patients assessed both clinically and by accelerometry.

Furthermore, post hoc analysis revealed a significant influence of age on gait variables in ET patients, but not in control subjects. Normal gait speed decreased with age significantly in ET (on average by 0.49 cm/s/year , 95 % confidence interval (CI)= 0.27 to 0.70 cm/s/year , $P < 0.001$ corrected), but not in controls (average decrease of 0.04 cm/s/year , 95 % CI= -0.20 to 0.28 cm/s/year). Double limb support time increased with age significantly in ET (on average by 1.37 ms/year , 95 % CI= 0.53 to 2.20 ms/year , $P = 0.0184$ corrected), but not in controls (average increase of 0.19 ms/year , 95 % CI= -0.66 to 1.04 ms/year). Stride length decreased with age in ET (on average by 0.32 cm/year , 95 % CI= 0.13 to 0.51 cm , $P = 0.0126$ corrected), but not in controls (average decrease of 0.15 cm/year , 95 % CI= -0.04 to 0.34 cm). Tandem gait velocity also significantly decreased with age in ET (on average by 0.22 cm/s/year , 95 % CI= 0.10 to 0.33 cm/s , $P = 0.0056$ corrected), but not in controls (average decrease in speed 0.11 cm/s/year , 95 % CI= -0.02 to 0.24 cm/s) (Fig. 1). The number of missteps correlated with age significantly in ET

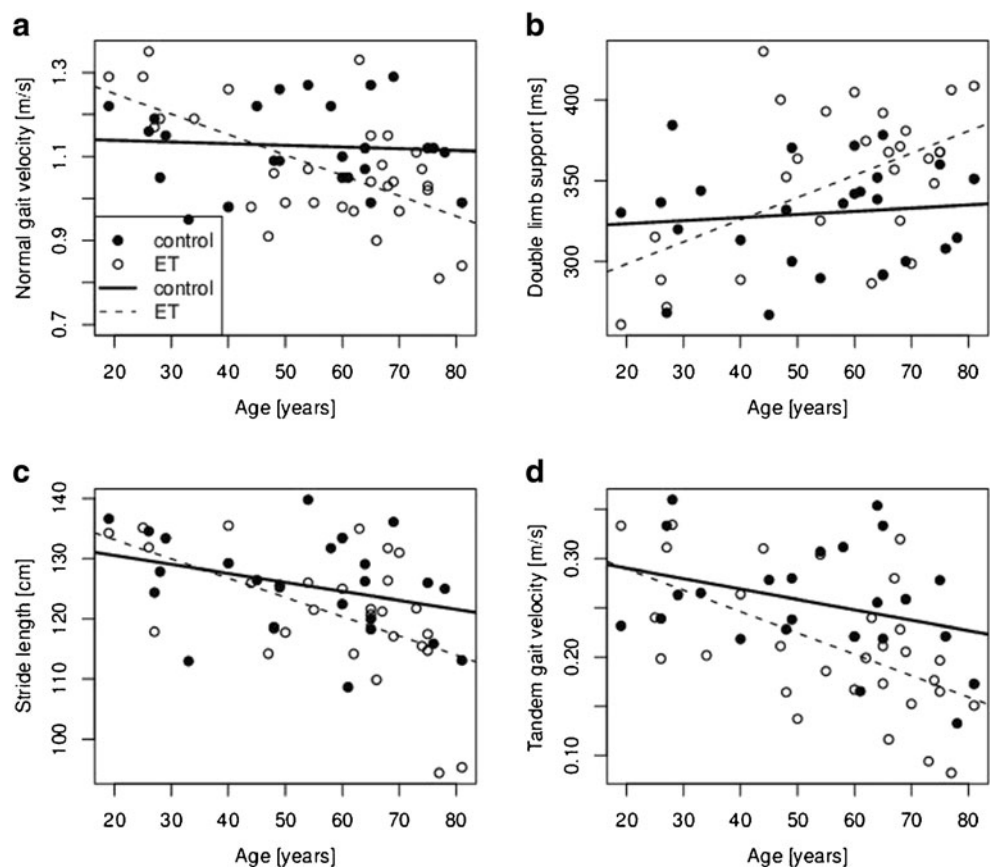
(Spearman $\rho = 0.51$, $P = 0.042$ corrected), but not in the control group. Relations between other gait variables (step width, gait cycle time, stance and swing phase time, and cadence) and age were not significant. No significant correlations were found between ET duration and any of gait parameters.

Discussion

In the present study, ET patients exhibited mild abnormalities in tandem stance and tandem gait performance, but their postural stability during normal standing and walking was not affected in comparison to normal controls. Yet, the step width of normal gait correlated with tremor severity and especially with midline tremor subscore in ET patients. In addition, the parameters of both normal and tandem gait markedly depended on age in ET patients, but not in the control group. Hence, we should ask what the clinical and functional importance of these findings is and if they correspond with presumed cerebellar involvement in ET.

Tandem gait is a standard clinical test used to assess imbalance and gait ataxia in patients with suspected cerebellar or vestibular involvement. In ET patients, tandem gait abnormalities have been described previously, including an

Fig. 1 Relationship between age and normal gait velocity (a), double limb support (b), and stride length (c) in normal gait and tandem gait velocity (d) in controls (filled circles) and ET patients (empty circles). Solid and dashed regression lines correspond to the relations in controls and in ET patients, respectively



increased number of missteps [6–12] and lower velocity and cadence [5, 11, 12] compared with controls. Similarly, we observed disturbances of tandem gait with significantly lower velocity and increase in number of missteps in ET patients compared to controls. In addition, posturography in our ET patients demonstrated decreased postural stability in tandem stance. While a single previous posturographic study testing tandem stance failed to show any significant differences between ET patients and controls [4], we observed a significantly increased COP area in the ET group. In two other posturographic studies, in normal stance, balance control was only minimally affected in ET, although patients with head involvement and longer disease duration tended to present reduced postural stability [3, 9].

The functional significance of rather subtle abnormalities of balance found during tests of gait and by posturography is still questionable. Two prior studies found decreased ABC scores indicating lower balance confidence in ET patients compared with controls [5, 26]. However, only a slight impairment of balance confidence might occur in some of our ET patients, as indicated by marginally decreased ABC scores. The even more demanding and objective FAB scale examination did not reveal clinically significant impairment of balance compared to controls. This discordance with previous observations may be due to the fact that our ET patients were less afflicted by tremor than in one previous study (average TRS=27 vs. TRS=46) [5] and were also younger (mean 56 vs. 71 years), with a younger age at onset (32 vs. 38 years) and a shorter history of tremor (27 vs. 33 years) than in another study [26]. Indeed, another recent work has shown that an older age of onset and current older age are important factors relating to tandem gait difficulties in ET [10]. Moreover, unlike in controls, in our patients we found significant correlations between age and quantitative gait measures such as gait velocity, stride length, and double limb support time in normal gait and gait speed and number of missteps in tandem gait. These results corroborate the findings of a recent study showing that into advanced age, ET patients maintain a pattern of balance and gait deficits that is in excess of that seen in controls [12]. Lack of relationship between the disease duration and parameters of balance and gait may be due to an imprecise estimation of ET onset by patients who often have difficulties to exactly date back the disease start and rather tend to indicate the moment when tremor started to interfere with their daily activities or social function.

Disorders of balance and gait and other non-tremor manifestations described in patients with ET led to the presumption of neurodegeneration with cerebellar involvement underlying both tremor and other disease manifestations [15]. It can be assumed that such a common underlying

process would be reflected in relationships between the measures of tremor, balance, and gait. Indeed, while several earlier studies failed to find association between impairments of balance and gait with tremor severity in ET patients [3, 4, 6, 9], three recent works have revealed correlations between tandem gait abnormalities and the severity of intention tremor of the hands [8], hands and legs [11], or cranial tremors involving the neck, jaw, and voice [10]. Accordingly, we found a correlation between midline tremor severity and step width in normal gait. Broadening step width is a strategy used by patients with cerebellar disease to improve stability during gait [27]. Hence, the abnormalities of balance and gait found in ET patients may correspond to lesions of the medial regions of the cerebellum that play a primary role in the control of balance and locomotion [28]. In this context, an interesting voxel-based morphometry MRI study demonstrated atrophy of the cerebellar vermis, especially in ET patients with head tremor [29]. Moreover, a recent postmortem analysis revealed more vermal Purkinje cell axonal swellings in ET patients than in controls, with the highest vermal torpedo counts in ET cases with voice, jaw, and neck tremors [30]. Altogether, these findings seem to support the role of neurodegeneration in the pathogenesis of ET, at least in the subpopulation of patients presenting with midline tremors that often suffer from disorders of balance and gait. Another more general trait supporting the neurodegenerative hypothesis of ET is its progressive, age-associated character that was palpable in our study, considering a notable dependence of ET patients' gait parameters on age and duration of ET. Accordingly, the classical notion of unaffected life expectancy in ET testifying against a progressive neurodegeneration has been challenged by recent works [31].

Conversely, it has been suggested that excessive neuronal oscillation and entrainment produce a functional disturbance of cerebellar function in ET [16]. In the same sense, it was shown that the suppression of tremor on thalamic stimulation in ET patients was combined with improvement of gait ataxia, which was not simply a function of reduced tremor of the limbs or trunk [11]. These observations rather suggest a functional impairment of cerebellar outflow pathways than progressive neurodegeneration. The results of our study and of previous studies that have demonstrated disorders of balance and gait in ET patients are not necessarily inconsistent with either theory and can reflect the coexistence of both pathogenetic mechanisms.

We must admit that our study has some limitations. In contrast to previous studies [8, 11], we did not find any significant correlation between gait abnormalities and the severity of kinetic tremor of the hands, even though we used also accelerometry to quantify tremor acceleration amplitude. In addition to the possibility that the accelerometric data were flawed by movement artifacts, this can simply

correspond to the above mentioned observation that balance disorders are associated with midline involvement rather than with lateral cerebellar involvement that would correspond to limb tremor. Furthermore, as mentioned above, we were unable to find close correlations between ET duration and the degree of gait and balance involvement. Yet we believe that their association is clearly reflected in the correlations between age and parameters of gait indicating a substantially steeper deterioration of stability with increasing age in ET patients than in controls.

Conclusion

The present study extended previous findings of gait and balance alterations in a group of moderately affected ET patients without any subjective complaints regarding gait or balance confidence. The association of gait and balance deficits with midline tremor and age of ET patients may correspond to a functional or neurodegenerative involvement of the cerebellum. In any case, gait and balance impairments in ET deserve further attention as they can impact functional mobility, especially in elderly patients with longer disease duration.

Acknowledgments The authors wish to thank Klára Plichtová; Martina Puršová, M.Sc.; Marie Vinopalová, MD; and František Zahálka, M.Sc. for their technical help and Aaron Rulseh, MD for his correction of English. This study was supported by the Czech Ministry of Health, NS10336-3/2009; by the Czech Ministry of Education, MSM 0021620849; and by the Czech Technical University in Prague, SGS10/279/OHK3/3T/13.

Conflict of Interest None of the authors report a conflict of interest with respect to financial or personal relationships with organizations that may have influence on this work.

References

- Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology*. 2000;54 suppl 4:S2–6.
- Ondo WG, Almaguer M, Cohen H. Computerized posturography balance assessment of patients with bilateral ventralis intermedialis nuclei deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2006;21:2243–7.
- Bove M, Marinelli L, Avanzino L, Marchese R, Abruzzese G. Posturographic analysis of balance control in patients with essential tremor. *Mov Disord*. 2006;21:192–8.
- Parisi SL, Heroux ME, Culham EG, Norman KE. Functional mobility and postural control in essential tremor. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:1357–64.
- Earhart GM, Clark BR, Tabbal SD, Perlmutter JS. Gait and balance in essential tremor: variable effects of bilateral thalamic stimulation. *Mov Disord*. 2009;24:386–91.
- Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord*. 1994;9:193–6.
- Hubble JP, Busenbark KL, Pahwa R, Lyons K, Koller WC. Clinical expression of essential tremor: effects of gender and age. *Mov Disord*. 1997;12:969–72.
- Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain*. 2001;124:2278–86.
- Kronenbueger M, Konczak J, Ziegler W, Buderath P, Frank B, Coenen VA, et al. Balance and motor speech impairment in essential tremor. *Cerebellum*. 2009;8:389–98.
- Louis ED, Rios E, Rao AK. Tandem gait performance in essential tremor: clinical correlates and association with midline tremors. *Mov Disord*. 2010;25:1633–8.
- Fasano A, Herzog J, Raethjen J, Rose FEM, Muthuraman M, Volkmann J, et al. Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. *Brain*. 2010;133:3635–48.
- Rao AK, Gillman A, Louis ED. Quantitative gait analysis in essential tremor reveals impairments that are maintained into advanced age. *Gait Posture*. 2011;34:65–70.
- Louis ED. Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Sci*. 2010;289:144–8.
- Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *Eur J Neurol*. 2010;17:1291–7.
- Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol*. 2009;66:1202–8.
- Deuschl G, Elble R. Essential tremor—neurodegenerative or non-degenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord*. 2009;24:2033–41.
- Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007;130:3297–307.
- Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord*. 1998;13 suppl 3:2–23.
- Powell LE, Myers AM. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50:M28–34.
- Rose DJ, Lucchese N, Wiersma LD. Development of a multidimensional balance scale for use with functionally independent older adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:1478–85.
- Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. 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*. 1997;145:205–11.
- Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 271–80.
- Šprdlík O, Hurák Z, Hoskovcová M, Ulmanová O, Růžička E. Tremor analysis by decomposition of acceleration into gravity and inertial acceleration using inertial measurement unit. *Biomed Signal Process Control*. 2011;6:269–79.
- Rocchi L, Chiari L, Cappello A. Feature selection of stabilometric parameters based on principal component analysis. *Med Biol Eng Comput*. 2004;42:71–9.
- R Development Core Team (2009) R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. ISBN 3-900051-07-0. <http://www.R-project.org>
- Louis ED, Rao AK, Gerbin M. Functional correlates of gait and balance difficulty in essential tremor: balance confidence, near misses and falls. *Gait Posture*. 2012;35:43–7.
- Stolze H, Klebe S, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Witt K, et al. Typical features of cerebellar ataxic gait. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:310–2.

28. Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum*. 2007;6:79–86.
29. Quattrone A, Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Hagberg GE, Lemieux L, et al. Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric and voxel-based morphometry MR imaging study. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:1692–7.
30. Louis ED, Faust PL, Ma KJ, Yu M, Cortes E, Vonsattel JP. Torpedoes in the cerebellar vermis in essential tremor cases vs. controls. *Cerebellum*. 2011;10:812–9.
31. Louis ED, Okun MS. It is time to remove the ‘benign’ from the essential tremor label. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:516–20.