

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA  
I. lékařská fakulta**

**Poruchy chůze u extrapyramidových onemocnění.**

**MUDr. Kamila Poláková**

2021

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

**Obor:** Neurovědy

**Předseda oborové rady:** prof. MUDr. Jan Laczó

**Školící pracoviště:** Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. lékařská fakulta,  
Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice

**Školitel:** MUDr. Hana Brožová, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty

## **Obsah**

Obsah	3
Abstrakt:	4
Summary:	5
1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	7
3. Metodika	8
4. Výsledky a diskuze	9
5. Závěry:	18
6. Použitá literatura	19
7. Seznam publikací autorky	20

## **Abstrakt:**

Extrapyramidová onemocnění jsou charakteristická poruchami hybnosti na podkladě postižení bazálních ganglií či jejich spojů. Nejčastější z nich je Parkinsonova nemoc (PN), chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění s dominující hypokinezi, klidovým třesem a/nebo rigiditou. Poruchy stoje a chůze jsou součástí parkinsonského syndromu, progredují postupně v průběhu onemocnění a v pozdních stádiích PN často omezují běžné denní aktivity, kvalitu života, mohou vést k pádům a přispívají tak k vyšší mortalitě pacientů. Jejich terapie bývá obtížná, jelikož jsou omezeně ovlivnitelné dopaminergní terapií. Poruchy chůze společně s parkinsonismem se vedle PN vyskytují i u dalších extrapyramidových onemocnění. Příkladem sekundárního poškození bazálních ganglií je intoxikace methanolem, která je typická rozvojem metabolické acidózy, poruchami zraku a pozdními neurologickými následky.

V obecné části práce je popsána fyziologie chůze, její poruchy a vyšetření. Část věnovaná extrapyramidovým onemocněním se cíleně věnuje PN a intoxikaci methanolem.

Speciální část je tvořena 3 studiemi, zaměřenými na hodnocení poruchy chůze a možnosti jejich ovlivnění u pacientů s pokročilou PN, 4. studie dokumentuje poruchu chůze u přeživších po masové otravě methanolem, která v České republice proběhla mezi lety 2012 a 2014.

U pacientů s pokročilou PN jsme dokumentovali menší rychlost chůze, zkrácení délky kroku, delší trvání fáze dvojí opory a vyšší variabilitu délky kroku. Hluboká mozková stimulace byla efektivní v prodloužení délky kroku a zvýšení rychlosti chůze. Kompenzační strategie pomocí vizuálních podnětů (tzv. cueing) byla u pacientů s PN účinnější v normalizaci prodloužené fáze dvojí opory chůzového cyklu. Výhodné bylo zejména užití velkých příčných vizuálních podnětů, které by bylo možné začlenit do vzorů podlah ve veřejných prostranstvích či interiérech. Dále byla ověřena validita české verze screeningového dotazníku na freezing chůze, který je vzhledem k epizodickému a nepředvídatelnému výskytu tohoto fenoménu často obtížně vyšetřitelný v běžné klinické praxi.

U přeživších po otravě methanolem jsme prokázali poruchu chůze frontálního typu, jejímž podkladem je pravděpodobně porucha spojení mezi bazálními ganglii a frontální kůrou. Výsledek podporuje i přítomnost exekutivního deficitu a léze bazálních ganglií patrné na MRI.

## Summary:

Movement disorders are caused by impairment of the basal ganglia and extrapyramidal connections. The most common is Parkinson's disease (PD), characterised by hypokinesia together with resting tremor and / or rigidity, which may be influenced by dopaminergic therapy or invasive methods, including deep brain stimulation (DBS). Gait and balance disorders are part of the Parkinson's syndrome, progress during the disease course and limit daily activities, quality of life, may lead to falls and contribute to higher mortality of the patients in the late stages. Therapy is difficult. Gait disorders and parkinsonism may occur also in other diseases, including intoxications which may also lead to basal ganglia impairment.

The theoretical part include the physiology of gait, gait disorders and examination. The section devoted to movement disorders focuses on Parkinson's disease and methanol intoxication.

The practical part consists of 3 studies evaluating gait disorder in patients with advanced PD and possibilities of the treatment, the 4th study documents gait disorder in survivors after mass methanol poisoning with outbreak between 2012 and 2014 in the Czech Republic.

The result confirm the effect of DBS in step length prolongation and gait speed increment in patients with PD. Compensation strategies using visual stimuli (cueing) were more effective in normalization of the prolonged double support phase of the gait cycle of PD patients. Beneficial were large transverse visual stimuli, which can be incorporated into floor patterns in public spaces or interiors. Also the validity of the Czech version of the screening Freezing of gait questionnaire was verified, which may help to investigate freezing in the clinical practice despite its episodic and unpredictable nature.

Methanol poisoning is characterized by development of metabolic acidosis, visual disturbances, and basal ganglia damage, which can be documented by MRI. The gait disorder, however, corresponds to the frontal type, probably due to impaired connection between basal ganglia and frontal cortex.

## 1. Úvod

Schopnost vzpřímené chůze je považována za jednu z nejdůležitějších evolučních změn definujících člověka. Během chůze se střídá role dolních končetin, vždy však alespoň jedna noha zůstává v kontaktu se zemí a slouží k opoře. Toto stereotypní střídání stojné fáze a fáze švihu se označuje jako chůzový cyklus. Základem lokomoční sítě u člověka jsou frontální kortex, mozeček, bazální ganglia a pontomezencefalické tegmentum, zapojují se i další struktury CNS, nezbytná je integrace senzoričkových informací, poskytovaných vestibulárním, vizuálním, propioceptivním a exteroceptivním systémem, a rovněž souhra muskuloskeletálního aparátu. Při poruše některé ze zmíněných struktur mohou být patrné abnormality stoje či chůze.

Extrapyramidová onemocnění jsou charakteristická poruchami hybnosti na podkladě postižení bazálních ganglií či jejich spojů. Nejčastější je Parkinsonova nemoc (PN), chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění, poprvé detailně popsáno Jamesem Parkinsonem v roce 1817. Podkladem většiny příznaků u PN je zánik dopaminergních neuronů substantia nigra s následným nedostatkem dopaminu v okruzích bazálních ganglií. Neurodegenerativním procesem jsou postižena i další jádra mozkového kmene, oblasti kortexu a periferní ganglia. V klinickém nálezů dominuje hypokineze s klidovým třesem a/nebo rigiditou, dále mohou být přítomny vedlejší motorické (hypomimie, dysartrie, hypofonie, mikrografie) i non-motorické příznaky (autonomní, kognitivní, psychiatrické, poruchy spánku). Poruchy stoje a chůze u PN obvykle progredují s postupem onemocnění a v pozdních stádiích často omezují běžné denní aktivity i kvalitu života. Bývají špatně ovlivnitelné dopaminergní terapií [1] i invazivními metodami včetně hluboké mozkové stimulace (DBS) [2]. Nestabilita či freezing chůze (FOG) mohou vést k pádům, které zvyšují riziko mortality. Výzkum mechanismu a zejména terapeutických možností ovlivnění těchto poruch se tak dostává do popředí výzkumného zájmu. Potenciál má užití vnějších podnětů ke kompenzaci poruchy chůze, tzv. cueing. Efekt cueingu pravděpodobně spočívá v obejití porušených vnitřních řídicích mechanismů při postižení bazálních ganglií [3] a má potenciál využití při rehabilitaci, ale i v běžném životě pacientů.

Poruchy chůze se vyskytují i u dalších extrapyramidových onemocnění. Sekundární příčinou je například intoxikace methanolem. Typickým nálezem na zobrazovacích metodách jsou bilaterální putaminální léze, méně často ložiska v oblasti nucleus caudatus, v mozkovém kmeni, mozečku či subkortikálně v bílé hmotě [4, 5]. Pozdní následky otravy zahrnují vedle poruch zraku i parkinsonismus, poruchy chůze, dystonii či pyramidové příznaky, systematická studie neurologických příznaků a chůze však zatím provedena nebyla.

## 2. Hypotézy a cíle práce

- 1.) Zhodnotit poruchu chůze u pacientů s pokročilou PN, léčených kombinací dopaminergní medikace a hluboké mozkové stimulace subthalamického jádra (STN-DBS)

*Hypotéza: S ohledem na přísná indikační kritéria léčby DBS tvoří pacienti s touto léčbou specifickou skupinu nemocných, trpí mírnou poruchou stability, hypokinetickou chůzí s nižší rychlostí, zkrácenou délkou kroku při zachovalé úzké bazi a freezingem chůze (FoG).*

- 2.) Vyhodnocení vlivu kompenzace poruchy chůze u pacientů s pokročilou PN pomocí 3D vizuálního cueingu a porovnání jeho efektu s mechanismem účinku STN-DBS

*Hypotéza: 3D vizuální podněty snižují především frekvenci a závažnost FoG, zatímco STN-DBS výrazněji ovlivní dopa-responsivní parametry chůze (tj. rychlost, délka kroku).*

- 3.) Posouzení různých typů snadno dostupného vizuálního cueingu pro zlepšení chůze u pacientů s PN a možnosti využití ve veřejných prostranstvích a interiérech.

*Hypotéza: Výraznější účinek budou mít pravidelné vzory proti nepravidelným, reálné vzory proti virtuálním, s příčnou orientací proti diagonální.*

- 4.) Validace české verze dotazníku hodnotícího freezing při chůzi (FoG-Q).

*Hypotéza: Dotazník FoG-Q bude validní i v české verzi, přeložené podle standardizovaného validačního protokolu.*

- 5.) Vyhodnocení jak FoG-Q dokumentuje přítomnost a závažnost poruchy chůze u pacientů léčených DBS v jejich úplném OFF stavu.

*Hypotéza: FoG-Q je subjektivní metoda hodnocení tohoto epizodického fenoménu, který se nejčastěji vyskytuje v OFF stavu. S ohledem na trvale zapnutou DBS nemusí někteří pacienti znát svůj plný OFF a dotazník FoG-Q tak nebude u této skupiny pacientů plně odrážet nativní stav onemocnění.*

- 6.) Analýza poruchy chůze a rovnováhy v rámci dlouhodobých následků intoxikace methanolem

*Hypotéza: S ohledem na postižení bazálních ganglií bude mít převažující vzorec chůze u pacientů po intoxikaci methanolem parkinsonské rysy a tíže poruchy bude závislá na závažnosti prodělané otravy a strukturálních lézích patrných na MRI mozku.*

### 3. Metodika

#### Participianti

Pacienti s PN byli vybráni z Extrapiramidového centra Neurologické kliniky LF1 UK a VFN v Praze. Vylučovací kritéria zahrnovala další neurologická či ortopedická onemocnění, které by mohla ovlivnit chůzi, nebo závažný smyslový deficit (slepota, periferní neuropatie).

Do první studie bylo zařazeno 35 pacientů s pokročilou PN, léčených dopaminergní medikací a STN-DBS, bez demence. Pro motorické zhoršení v OFF stavu tvořilo finální skupinu 25 z nich (5 žen; průměrný věk  $58,9 \pm 6,3$  let, trvání onemocnění  $18,0 \pm 4,9$  let, léčba DBS  $4,8 \pm 3,7$  let). Dále bylo vyšetřeno 25 věkově a pohlavím vázaných zdravých kontrol.

Druhé studie se účastnilo 32 pacientů s pokročilou PN (průměrný věk  $65,4 \pm 7,2$  let, trvání onemocnění  $13,5 \pm 5,6$  let) a výskytem FoG v testu rychlých otoček či dle dotazníku FoG-Q.

Ve třetí studii bylo vyšetřeno 35 pacientů s PN, léčených STN-DBS (6 žen, průměrný věk  $61 \pm 6$  let, trvání onemocnění  $21 \pm 5$  let, léčba DBS  $5 \pm 3$  let).

Účast na čtvrté studii byla nabídnuta všem 83 přeživším ze 137 pacientů otrávených v České republice v letech 2012 – 2014. Finální metanolovou skupinu tvořilo 43 pacientů (9 žen, průměrný věk  $46 \pm 13$  let, odstup od intoxikace 2-8 měsíců). Anamnézu a data z doby akutní otravy zajistilo České toxikologické informační centrum. Kontrolní skupinu tvořilo 43 zdravých dobrovolníků, odpovídajících věkem a pohlavím. Žádný účastník studie neměl jiné závažné onemocnění ovlivňující chůzi.

#### Vyšetření a experimentální protokol

Tíže PN byla hodnocena pomocí škály Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) nebo verzí MDS-UPDRS a škály Hoehna a Yahrové (HY).

V první studii PN skupina vyplnila dotazník pádů Falls Efficiency Scale-International (FES-I) a FoG-Q. Chůze byla hodnocena analytickým systémem GaitRite na 10 m dráze s vizuálními podněty a bez nich. Chůze u PN skupiny byla vyšetřena s vysazenou medikací, ve stavu zapnuté DBS (DBS ON) a vypnuté DBS (DBS OFF), nastavení DBS bylo dvojité zaslepené, v náhodném pořadí. Jako 3D vizuální cueing sloužilo 16 hranolů, umístěných příčně s rozestupy 60 cm.

Ve druhé studii byli PN pacienti testováni ve stavu ON. Byla hodnocena anamnéza, Montrealský kognitivní test (MoCA), dotazník chůze a pádů Gait and Falls (GFQ), FoG-Q, FES-I a dotazník zaměřený na osobní zkušenosti s vlivem různých architektonických prvků na chůzi. V testu odčítání čísla 3 byly zaznamenány správné/nesprávné odpovědi za 10 s, test byl následně použit jako druhotný úkol při chůzi. Chůze byla testována na 8 m dráze s otočkou v nepreferovaném směru na jejím konci a návratem zpět. Vyšetření chůze probíhalo současně s druhotnou úlohou (odečítání) a bez ní, přes 6 podlahových vzorů, pořadí bylo náhodné. Referenčním vzorem byla virtuální velká příčná šachovnice, ostatní vzory se lišily velikostí, orientací, povahou, pravidelností, nebo nebyl přítomen žádný vzor. Byl hodnocen čas, rychlost, počet a délka kroku, kadence, efekt dvojího úkolu, počet a doba trvání epizod freezingu chůze.

Ve třetí studii byl zhotoven český překlad dotazníku FoG-Q podle standardizovaného validačního protokolu. U PN pacientů byly posouzeny UPDRS a HY, Mini Mental State



Examination (MMSE), dotazník FES-I, baterie hodnotící frontální funkce (FAB) a FoG-Q. Vyšetření chůze bylo provedeno bez medikace s DBS ON a DBS OFF. Vyšetření chůze zahrnovalo test Timed Up and Go na 3 m (TUG), FoG skóre [6] a analýzu systémem GAITRite.

Ve čtvrté studii vyplnila methanolová skupina dotazník FES-I, neurologické příznaky byly hodnoceny podle škály „Natural History and Neuroprotection in Parkinson Plus Syndromes - Parkinson Plus Scale (NNIPPS-PPS), proběhlo neuropsychologické vyšetření (MMSE, FAB, test Digit Span Backwards, Controlled Oral Word Association Test, Test cesty, Stroopova zkouška), zobrazení mozku (MRI/CT), EMG vyšetření dolních končetin a testy konzumace alkoholu. Vyšetření chůze a stability metanolové skupiny a u kontrol zahrnovalo TUG, Pull test, Rombergovu zkoušku, Funkční test dosahu (FRT), Test otočky o 360° a chůzi přes analytický systém GaitRite preferovanou rychlostí, rychlou chůzí a se zavřenýma očima.

## **4. Výsledky a diskuze**

### **4.1 Studie 1 - 3D vizuální cueing zkracuje fázi dvojí opory chůzového cyklu u pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou léčených DBS STN**

#### **Výsledky**

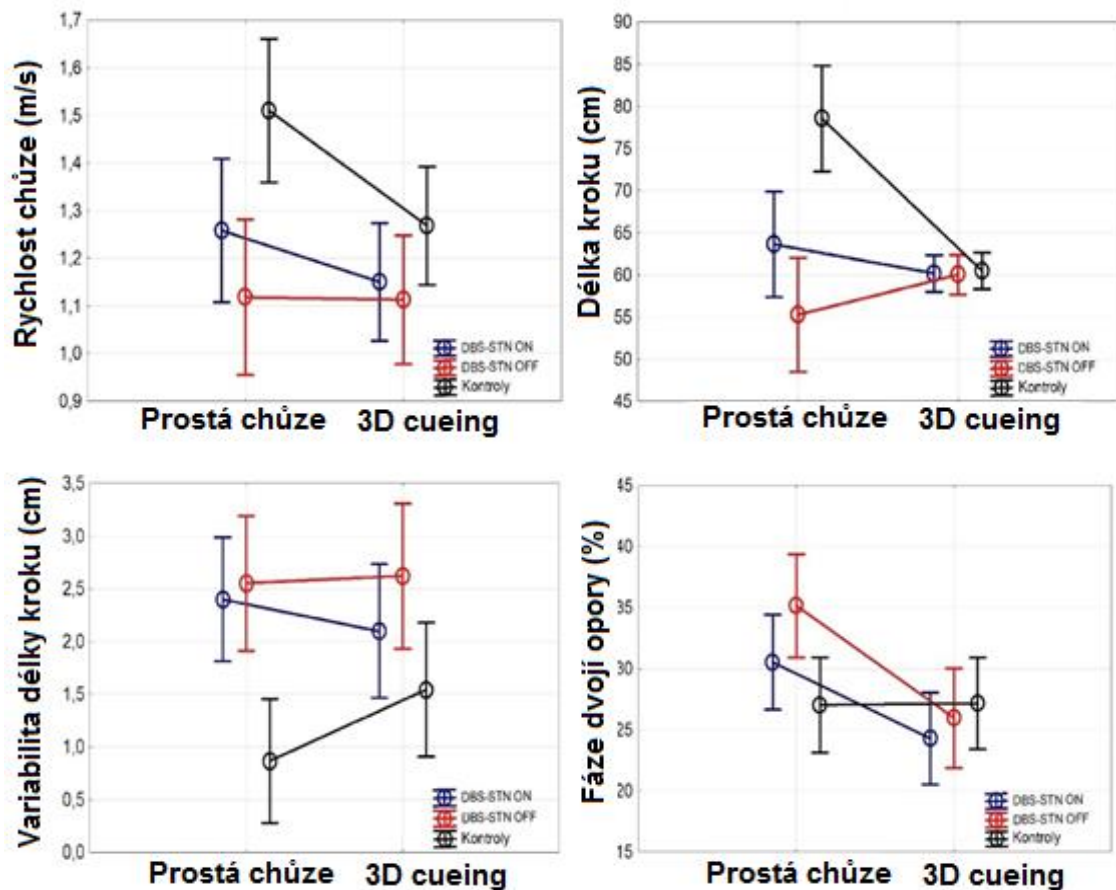
Většina PN skupiny (23 z 25) referovala strach z pádu dle FES-I i výskyt FoG dle FoG-Q (20 z 25), záchyt FoG při chůzi byl minimální (3 z 25), účinek cueingu ani DBS nebyl významný.

Chůze PN skupiny ve stavu DBS OFF byla pomalejší ( $p < 0,001$ ) s kratšími kroky ( $p < 0,001$ ), větší variabilitou délky kroku ( $p = 0,002$ ) a delším trváním fáze dvojí opory ( $p = 0,025$ ) oproti zdravým kontrolám. Ve stavu DBS ON se rychlost chůze ( $p < 0,001$ ) zvýšila a prodloužila se délka kroku ( $p < 0,001$ ), cueing neměl na tyto parametry vliv. Fáze dvojí opory PN skupiny se zkrátila při vizuálním cueingu ( $p < 0,001$ , test Tukey HSD) i ve stavu DBS ON ( $p < 0,001$ , Tukey HSD test) oproti DBS OFF; rozdíl v redukci byl větší při užití vizuálních podnětů v porovnání s DBS ON ( $p = 0,0095$ ,  $t(24) = 2,8$ ). Variabilita délky kroku v PN skupině nebyla významně ovlivněna vizuálními podněty, ani DBS. Porovnání efektu obou metod viz obr. 1

#### **Diskuze**

Subjektivní potíže s chůzí a rovnováhou včetně FoG referovala většina PN skupiny. Potvrdili jsme menší rychlost chůze se zkrácenou délkou kroku, delším trváním fáze dvojí opory a vyšší variabilitou délky kroku PN skupiny ve srovnání se zdravými kontrolami. Nepodařilo se prokázat vliv DBS, ani vizuálního cueingu na FoG, pravděpodobně kvůli malému počtu zachycených epizod FoG na vyšetřované dráze s ohledem na absenci spouštěcích faktorů (otočka, průchod úzkým prostorem) i vyřazení 10 nejvíce postižených pacientů s PN.

Hlavním účinkem 3D vizuálních podnětů v PN skupině bylo zkrácení prodloužené fáze dvojí opory. Větší kontrola nad pohybem těžiště v této fázi umožňuje úpravu případných výchylek. Její prodloužení je přičítáno narušení dynamické a posturální kontroly. Předpokládáme tedy, že vizuální cueing zlepšil zejména stabilitu chůze. Účinek DBS byl přítomen, avšak méně výrazný.



**Obrázek 1: Porovnání účinku 3D vizuálního cueingu a DBS na chůzi.** ANCOVA zohledňující onemocnění, korigovaná na délku nohy. PN, Parkinsonova nemoc; DBS OFF, PN skupina s vypnutou hlubokou stimulací mozku; DBS ON, PN skupina se zapnutou hlubokou stimulací mozku; prostá chůze, pohodlná chůze bez dalších podnětů; 3D cueing, chůze s přítomností 3D vizuálních podnětů (cueing).

Neprokázali jsme vliv vizuálního cueingu na rychlost chůze, délku kroku a kadenci. Pevná vzdálenost mezi podněty byla jen nepatrně delší než průměrná délka kroku PN skupiny ve stavu DBS OFF. DBS naopak délku kroku prodloužila významně a zvýšila rychlost chůze dle očekávání, neboť jsou oba parametry dopa-senzitivní [7]. Ovlivnění odlišných parametrů chůze lze přičítat různým mechanismům účinku jednotlivých metod.

Mezi hlavní limitace studie patří nemožnost vyšetření 10 nejvíce postižených pacientů pro motorické zhoršení v plném OFF stavu. Zhoršení motoriky v OFF stavu i u zbytku PN skupiny rovněž umožnilo provést pouze omezený počet chůzových vyšetření s výsledně relativně malým počtem hodnocených chůzových cyklů.

Uzavíráme, že 3D vizuální podněty mohou zlepšit chůzi u pacientů s PN léčených DBS. Výhodná je kombinace obou metod s ohledem na odlišný mechanismus účinku, DBS má efekt zejména na dopa-senzitivní parametry (rychlost chůze, délka kroku), zatímco vizuální cueing výrazněji zlepšuje stabilitu s odpovídající normalizací fáze dvojí opory. Vhodné je doplnit další výzkum na větší skupině, zaměřit se na optimalizaci rozestupu vizuálních podnětů, včetně zvážení dynamického přizpůsobení a zhodnocení dlouhodobějšího efektu při užití během rehabilitace.

## 4.2 Studie 2 – Podlahové vzory mohou být navrženy pro zlepšení funkce chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí

### Výsledky

Průměrný skór MDS-UPDRS byl  $64,3 \pm 32,3$ , MDS-UPDRS III  $27,9 \pm 18,7$ , FoG-Q  $11,6 \pm 6$ , FES-I  $12,8 \pm 4,4$ , MoCa  $25,6 \pm 3,8$ .

Při chůzi přes referenční vzor byl významně kratší čas, vyšší rychlost, menší počet kroků a delší krok oproti žádnému vzoru. Referenční vzor prodloužil délku kroku v porovnání s nepravidelným vzorem. Referenční vzor s příčnou orientací čtverců měl oproti vzoru s diagonální orientací kratší čas, vyšší rychlost chůze a nižší počet delších kroků. Virtuální referenční vzor měl oproti reálnému vzoru kratší čas a vyšší rychlost chůze. Subjektivní rozdíl efektu vzorů byl vnímán pouze ve prospěch referenčního vzoru při srovnání s nepravidelným a žádným vzorem. Klíčové výsledky jsou shrnuty v tabulce 1 a na obrázku 2.

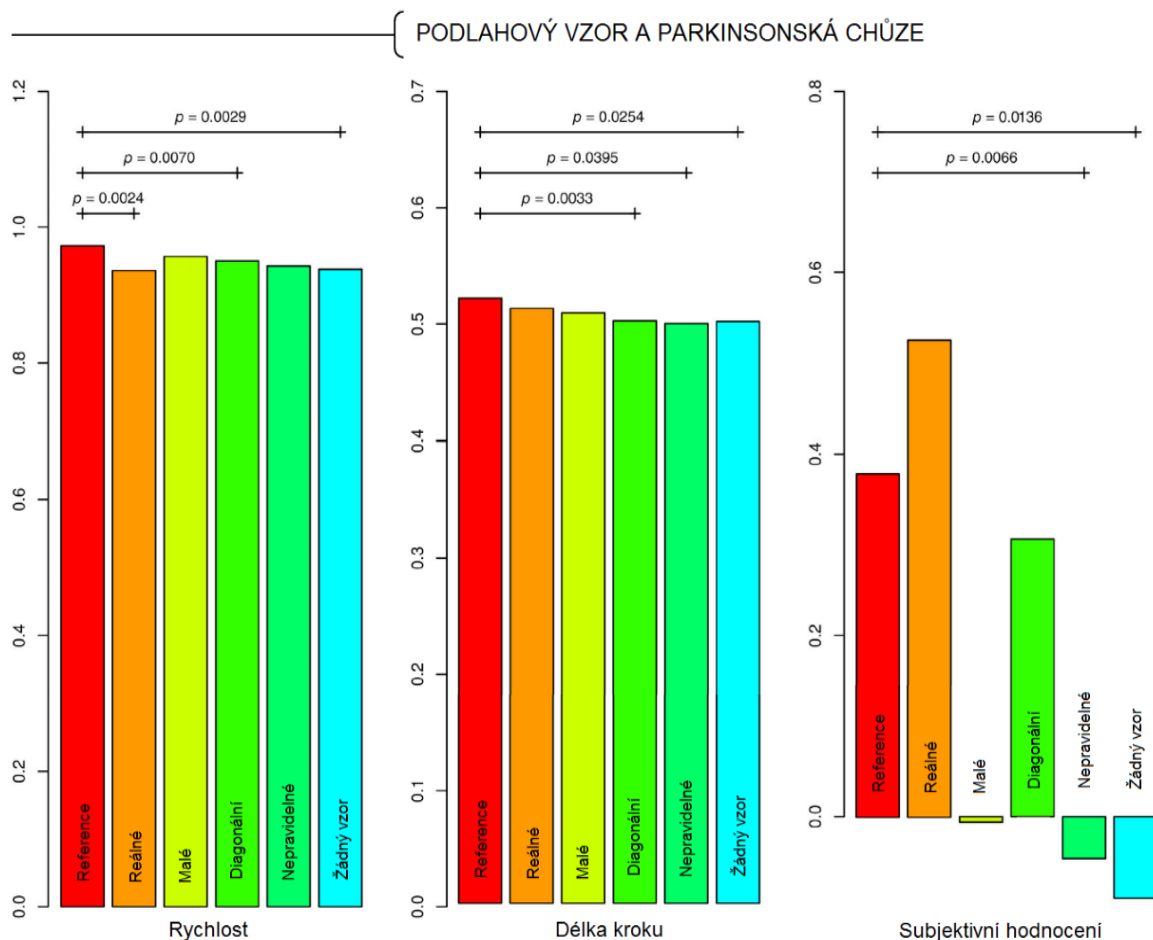
Nebyly patrné rozdíly v přítomnosti FoG (počet epizod, trvání) mezi vzory, většina pacientů nerozvinula FoG na vyšetřované dráze, ačkoli jej referovali dle dotazníku FoG-Q a u 64 % pacientů byl FoG vyprovokován v testu rychlých otoček.

Při dvouúkolové úloze se snížila rychlost chůze a délka kroku bez ohledu na vzor. Rovněž medián počtu správných odpovědí za sekundu u dvouúkolové úlohy významně poklesl ( $p = 0,004 - 0,013$  dle užitého vzoru).

**Tabulka 1. Rozdíly parametrů chůze v závislosti na vzoru podlahy při prosté chůzi**

	Reálné vs reference	Malé vs reference	Diagonální vs reference	Nepravidelné vs reference	Žádný vzor vs reference
Čas	<b>p = 0,0160;</b> <b>R kratší;</b> <b>d = 0,043</b>	NS; d = 0,039	<b>p = 0,0092;</b> <b>R kratší;</b> <b>d = 0,173</b>	NS; d = 0,008	<b>p = 0,0101;</b> <b>R kratší;</b> <b>d = 0,052</b>
Rychlost chůze	<b>p = 0,0024;</b> <b>R rychlejší;</b> <b>d = 0,122</b>	NS; d = 0,053	<b>p = 0,0070;</b> <b>R rychlejší;</b> <b>d = 0,082</b>	NS; d = -0,105	<b>p = 0,0029;</b> <b>R rychlejší;</b> <b>d = 0,116</b>
Celkový počet Kroků	NS; d = 0,051	NS; d = 0,055	<b>p = 0,0008;</b> <b>R nižší;</b> <b>d = 0,118</b>	NS; d = 0,038	<b>p = 0,0291;</b> <b>R nižší;</b> <b>d = -0,052</b>
Počet kroků vyjma otočky	NS; d = 0,048	NS; d = 0,052	<b>p = 0,0444;</b> <b>R nižší;</b> <b>d = 0,152</b>	NS; d = 0,020	<b>p = 0,0239;</b> <b>R nižší;</b> <b>d = -0,023</b>
Délka kroku	NS; d = -0,059	NS; d = -0,090	<b>p = 0,0033</b> <b>R delší;</b> <b>d = 0,158</b>	P = 0,0395; R delší; d = -0,165	<b>p = 0,0254;</b> <b>R delší;</b> <b>d = 0,143</b>
Délka kroku vyjma otočky	NS; d = -0,079	NS; d = -0,125	NS; d = 0,092	NS; d = -0,149	<b>p = 0,0220;</b> <b>R delší;</b> <b>d = 0,145</b>
Subjektivní hodnocení	NS; d = 0,210	NS; d = -0,495	NS; d = 0,087	p = 0,0066; R pref.;; d = -0,756	<b>p = 0,0136;</b> <b>R pref.;</b> <b>d = 0,939</b>

Reálné: skutečné velké (50x50cm) příčné černé a bílé čtverce; Malé: virtuální příčné pravidelné černé a bílé čtverce o rozměrech 5 x 5 cm; Diagonální: virtuální velké diagonální černobílé čtverce; Nepravidelné: nepravidelný virtuální vzor z geometrických tvarů a značek; Žádný vzor: šedý koberec; Reference: virtuální velké příčné pravidelné černé a bílé čtverce; R: referenční vzor; NS: nevýznamné, d: Cohennovo d.



**Obrázek 2: Rozdíly v rychlosti, délce kroku a subjektivním hodnocení mezi 6 použitými podlahovými vzory při jednoúkolové úloze (prostá chůze).**

## Diskuse

Výsledky studie ukazují, že velké virtuální příčné čtverce zlepšují rychlost chůze, počet a délku kroků u pacientů s PN ve srovnání s chůzí bez podlahového vzoru. Zlepšení délky kroku ve srovnání s žádným, nepravidelným vzorem nebo diagonálními čtverci překročilo minimální klinicky významný rozdíl stanovený pro starší dospělé [8].

Přímý vliv užitých vzorů na FoG nebyl patrný vzhledem k nízkému výskytu FoG na vyšetřované dráze, přestože byl jeho výskyt referován dle FoG-Q a u části pacientů i zachycen v testu rychlých otoček. Předpokládáme, že pozitivní účinek velkých virtuálních příčných čtverců na délku kroku mohl FoG zabránit.

Nebyly zjištěny významné rozdíly parametrů chůze při užití velkých či malých čtverců. Pravidelnost a příčná orientace obou vzorů tedy může být důležitější než velikost vzorce.

Virtuální podlahový vzor měl lepší efekt na čas a rychlost chůze než reálné čtverce stejné velikosti a orientace. Chůze v prostředí virtuální reality byla pravděpodobně pro pacienty natolik neobvyklá, že podněty upoutaly více pozornost než reálný vzor.

Velké reálné příčné čtverce by bylo možné použít v soukromých i ve veřejných prostorech. Chodníky bývají bez vzoru či jsou dlažební kostky řazené do různých tvarů, často diagonálních. Architektonická praxe by tedy mohla být optimalizována i s ohledem na pacienty s PN.

Užití virtuálních vzorů je vhodné spíše do interiéru vzhledem k negativnímu účinku denního světla na promítané obrazy. Výhodou je upravitelnost a možnosti individuálního nastavení charakteristik (frekvence, barva) k prevenci habituace a prodloužení efektu cueingu.

Příznivý účinek vizuálních podnětů ve studii se vytratil při souběžných dvou úkolech. Lze to vysvětlit sníženou schopností pacientů s PN určit priority. Během jednoduché úlohy spontánně používali vizuální podněty, zatímco při dvou-úkolové úloze pravděpodobně věnovali pozornost počítání. V klinické praxi by mohl pomoci trénink zaměřený na chůzi při jiné souběžné aktivitě a cílení pozornosti na cueing. Pacienti by se přesto měli vyhýbat zbytečným druhotným úkonům.

Limitace studie zahrnují relativně malý počet pacientů a testování pouze v laboratorních podmínkách. Budoucí studie by měly ověřit současné zjištění v reálných situacích a ve větší skupině testovaných. Navíc byla většina použitých vzorů virtuální, jejich pozitivní účinek by tedy měl být ověřen tedy i u odpovídajících vzorů reálných.

### 4.3 Studie 3 - Validace české verze dotazníku na freezing chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených hlubokou stimulací mozku

#### Výsledky

PN skupina měla průměrný skóre HY  $2,7 \pm 0,7$ , celkové UPDRS ve stavu DBS ON  $44 \pm 18$ , UPDRS v OFF  $68 \pm 20$ , UPDRS III v OFF  $47 \pm 15$ , MMSE  $28 \pm 2$ , FAB  $15 \pm 2$ , FES-I  $14 \pm 5$ .

Celkový skóre FoG-Q se pohyboval mezi 1 a 24 body s průměrem  $11 \pm 5,5$  bodu, Pearsonův korelační koeficient (PCC) jednotlivých položek FoG-Q mezi 0,75 a 0,90. Vnitřní konzistence měřená Cronbachovou  $\alpha$  byla 0,91. Všechny položky přispěly k celkovému skóru FoG-Q.

Ve stavu OFF MED byla významná korelace mezi FoG-Q a UPDRS II položkou 14 (PCC 0,52,  $p = 0,001$ ) a UPDRS III položkou 29 (PCC 0,66,  $p < 0,001$ ), časem TUG (PCC 0,55,  $p = 0,001$ ) a počtem kroků (PCC 0,59,  $p < 0,001$ ), skórem FoG (PCC 0,61,  $p < 0,001$ ), což dokumentuje dobrou konvergentní validitu. Nebyla souvislost mezi FoG-Q a UPDRS I, což lze interpretovat jako indikátor dobré diskriminační validity.

Korelace celkového skóru FoG-Q s vybranými parametry UPDRS, klinickými parametry chůze a souvisejícími položkami jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3.

**Tabulka 2: Korelace dotazníku na freezing chůze (FoG-Q).**

	PCC	p value
Věk	0.516	<b>0.002</b>
UPDRS I celkem	0.131	0.454
UPDRS II položka 13 (pády)	0.626	<b>&lt; 0.001</b>
UPDRS II položka 15 (chůze)	0.700	<b>&lt; 0.001</b>
UPDRS II celkem	0.583	<b>&lt; 0.001</b>
UPDRS IV Dyskineze (položky 32–35)	0.486	<b>0.003</b>
UPDRS IV Motorické fluktuace položky 36–39)	0.078	0.657
HY škála	0.724	<b>&lt; 0.001</b>
Zkrácená verze FES-I	0.558	<b>&lt; 0.001</b>

PCC, Pearsonův korelační koeficient; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; HY, Hoehn a Yahr; Zkrácená verze FES-I, zkrácená verze Falls Efficiency Scale-International.

**Tabulka 3: Korelace dotazníku na freezing chůze (FoG-Q) s klinickými parametry chůze a souvisejícími položkami**

	OFF MED, DBS ON		OFF MED, DBS OFF	
	PCC	p value	PCC	p value
UPDRS III položka 29 (chůze)	0.662	< <b>0.001</b>	0.686	< <b>0.001</b>
UPDRS III položka 30 (stabilita)	0.611	< <b>0.001</b>	0.556	<b>0.001</b>
UPDRS III PIGD subskóre	0.757	< <b>0.001</b>	0.821	< <b>0.001</b>
UPDRS III celkem	0.383	<b>0.02</b>	0.302	0.08
Délka kroku	- 0.616	< <b>0.001</b>	- 0.505	<b>0.01</b>
Fáze dvojí opory	0.524	<b>0.002</b>	0.311	0.12
Rychlost	- 0.397	<b>0.02</b>	- 0.442	<b>0.02</b>
Kadence	0.070	0.70	- 0.016	0.94
Variabilita délky kroku	0.652	< <b>0.001</b>	0.472	<b>0.02</b>
Variabilita trvání kroku	0.346	0.08	0.449	<b>0.02</b>

Položky UPDRS III ve stavu OFF MED s DBS ON a OFF. PCC, Pearsonův korelační koeficient. MED, léky; DBS, hluboká mozková stimulace; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale

### Diskuse

Tato studie validovala český překlad FoG-Q. Prokázaná vynikající vnitřní konzistenci ( $\alpha = 0,91$ ) je srovnatelná s výsledky předchozích studií [9-12]. Česká verze FoG-Q vykazuje dobrou konvergentní platnost struktury dotazníku, jak naznačuje korelace s UPDRS II položkou 14, UPDRS III položkou 29, časem a počtem kroků TUG, výskytem FoG v TUG a skórem FoG.

Divergentní validita byla rovněž dobrá, tj. neexistovala korelace s UPDRS I. Analýza položek a výsledky vnitřní konzistence jsou shodné se závěry Giladiho a spol. [13], nejde tedy žádnou z položek FoG-Q vyloučit bez porušení vnitřní konzistence položek a homogenity škály.

Skór FoG-Q koreloval s věkem podobně jako v předchozích pracích [14]. Průměrný i střední věk našich pacientů byl srovnatelný [9, 11-13], trvání onemocnění bylo významně delší, ačkoli stupeň HY ve stavu OFF byl podobný jako u ostatních studovaných populací [9, 10, 12], pravděpodobně vzhledem k léčbě DBS. Delší trvání nemoci by mohlo vysvětlit nižší korelaci mezi celkovým skórem FoG-Q a délkou trvání nemoci, vedlo k silnější korelaci s UPDRS II položkami 13 (pády) a 15 (chůze) ve srovnání s jinými studiemi [9-13]. Podobně jako Nilsson a spol. [10], kteří měli také delší střední trvání onemocnění (medián 20 let), jsme zjistili silnější korelaci celkového skóru FoG-Q s UPDRS II v protovnění s jinými studiemi [11-13].

U pacientů v plném stavu OFF (OFF MED, DBS OFF) nekoreloval celkový skór FoG-Q s UPDRS III na rozdíl od stavu OFF MED s DBS ON. FoG-Q pravděpodobně odráží pouze stav pacientům známý. Pacienti léčení DBS povětšinou neznají svůj plný stav OFF. V tomto smyslu FoG-Q neodráží nativní stav onemocnění v této populaci.

Odhadili jsme silnou korelaci s položkami UPDRS III, které souvisejí s chůzí (položka 29 UPDRS III), rovnováhou (položka 30 UPDRS III) nebo s oběma (PIGD subskóre), a to i v úplném stavu OFF pacientů. Vysvětlením může být menší účinek vysokofrekvenční STN DBS na chůzi, rovnováhu a závažnost FoG. S ohledem na chůzi a rovnováhu tedy FoG-Q do jisté míry nativní stav onemocnění u pacientů léčených vysokofrekvenční STN DBS odráží.

Dále jsme pozorovali korelaci s některými parametry chůze (rychlost, délka kroku a jeho variabilita) ve stavu OFF MED s DBS ON i v úplném OFF. Zkrácení délky kroku, zvýšená kadence předcházející FoG, přítomnost abnormální kadence během FoG, výrazná variabilita mezi jednotlivými kroky, asymetrie kroku a variabilita trvání fáze švihu jsou uváděny u pacientů s PN a FoG [14, 15]. Korelace ve stavu úplného OFF lze vysvětlit opět relativně menší účinností vysokofrekvenční STN DBS na chůzi, rovnováhu a závažnost FoG.

Nebyla patrna korelace s kadencí. Chůze po GaitRite nezahrnovala zahájení chůze ani otáčení, což jsou dva možné spouštěče FoG. Krátce před epizodou FoG se zvyšuje kadence [14]. Naši pacienti na dráze nevyvinuli FOG, a pravděpodobně tedy nezvyšovali kadenci.

V plném stavu OFF ztratil FoG-Q korelaci s trváním fáze dvojí opory, naopak koreloval s variabilitou trvání kroků. Pacienti v úplném stavu OFF výrazně zpomalili, což mohlo způsobit prodloužení trvání fáze dvojí opory bez ohledu na závažnost FoG. Korelaci s variabilitou trvání kroku zaznamenal již Hausdorff a kol. [16]. Výrazné zvýšení variability trvání kroku ve stavu úplného OFF pravděpodobně odráží závažnost FoG.

Na rozdíl od publikovaných studií [10, 11] jsme zjistili korelaci pouze se subskóry UPDRS IV – dyskineze (oddíl IV položky 32–35), nikoli se subskóry motorických fluktuací (oddíl IV položky 36–39), pravděpodobně vzhledem k léčbě DBS, která motorické fluktuace snižuje.

Limitací studie je relativně malá velikost vzorku, který je však srovnatelný s ostatními studiemi, které validovaly FoG-Q [9, 10, 13]. Přehodnocení s větším vzorkem by bylo výhodné. Rovněž 11 pacientů nebylo schopno dokončit vyšetření chůze ve stavu OFF MED s DBS OFF.

#### **4.4 Studie 4 - Porucha chůze a stability po akutní otravě methanolem**

##### **Výsledky**

V neurologickém nálezu hodnoceném škálou NNIPPS-PPS jsme nenašli klinicky relevantní skupinové rozdíly v žádné subdoméně. Pouze 7 pacientů (16 %) splňovalo kritéria parkinsonismu (bradykineze s rigiditou nebo třesem se součtem subskórů NNIPPS-PPS > 4), mírné až střední tíže. Minimální mozečkové příznaky byly u 16 (37 %) subjektů (cerebelární subskór NNIPPS-PPS 1–6 bodů). U 7 pacientů byly patrné pyramidové jevy iritační (16 %). Potíže s rovnováhou a zhoršení chůze dle FES připustilo 19 pacientů (44 %). MMSE bylo v pásmu normy vyjma 3 pacientů (7 %), zhoršení frontálních funkcí dle FAB u 16 pacientů (37 %), exekutivní deficit (skór pod 1,5 směrodatné odchylky od normy alespoň ve 2 testech: TMT-B, COWAT, Digit Span Backwards a Stoopův test interference) u 11 pacientů (26 %).

V testu TUG měla methanolová skupina delší čas ( $p < 0,001$ ) a více kroků ( $p < 0,001$ ) proti kontrolní skupině. Rozdíly v rychlosti chůze v pohodlném tempu dle analýzy GaitRite byly minimální. Při rychlé chůzi měli pacienti kratší délku kroku, delší trvání kroku, nižší rychlost a delší trvání fáze dvojí opory chůzového cyklu oproti kontrolám ( $p < 0,001$  pro všechny parametry), méně navýšili kadenci chůze, viz tabulka 4. Baze methanolové skupiny byla rozšířená při chůzi preferovanou rychlostí ( $p = 0,006$ ) a dále se rozšířila při zavření očí ( $p = 0,022$ ). Methanolová skupina byla pomalejší v otočce ( $p < 0,001$ ) a kratší byla vzdálenost v FRT

( $p < 0,001$ ). Pouze dva pacienti (5 %) měli potíže v Rombergově zkoušce a u 6 pacientů byl abnormální pull test.

Pacienti s exekutivní poruchou ( $N = 11$ ) měli vyšší kadenci při chůzi preferovanou rychlostí ve srovnání s ostatními pacienty methanolové skupiny ( $N = 32$ ) s normální exekucí ( $p = 0,025$ ). Nebyly nalezeny významné korelace mezi parametry chůze a NNIPPS-PPS, FES-I, MMSE, FAB či laboratorními parametry získanými během akutní hospitalizace po intoxikaci.

Anamnestické parametry škodlivého užívání alkoholu splnilo 22 pacientů (51 %), kteří byli mladší ( $p = 0,004$ ) v porovnání se zbytkem skupiny, avšak bez dalších rozdílů. Alkoholický dechový test byl negativní u všech účastníků. Ethylenglukuronid v moči byl pozitivní u 26 (61 %) a zvýšená hladina karbohydrát-deficientního transferinu u 14 (33 %) pacientů, kteří měli vyšší rychlost preferované chůze ( $p \leq 0,01$ ).

Devět pacientů (21 %) s EMG verifikovanou distální polyneuropatií dolních končetin byli oproti zbytku skupiny starší ( $p < 0,001$ ), jiné rozdíly nebyly patrné.

Léze v oblasti bazálních ganglií (bilaterální putaminální nekrózu a / nebo léze v pallidech) byly dle zobrazení mozku patrné u 13 pacientů (30,2 %), v mozkovém kmeni byly u 4 (9,3 %), v mozečku u 1 (2,3 %) a subkortikálně v bílé hmotě u 2 (4,7 %) pacientů.

**Tabulka 4: Parametry chůze a rovnováhy u pacientů po otravě methanolem a skupiny kontrol.**

		Methanolová skupina	Zdravé kontroly
<b>Časoprostorová charakteristika chůze dle systému GaitRite</b>			
Rychlost norm. (m/s)	Pohodlná chůze	1,30 ± 0,23	1,26 ± 0,23
	Rychlá chůze	1,72 ± 0,27***	2,19 ± 0,37
	Zavřené oči	1,19 ± 0,35	1,37 ± 0,23
Kadence (krok/min)	Pohodlná chůze	117,4 ± 12,7**	109,0 ± 8,9
	Rychlá chůze	134,7 ± 12,6***	148,5 ± 14,3
	Zavřené oči	117,3 ± 16,6	117,7 ± 10,4
Trvání kroku (s)	Pohodlná chůze	0,52 ± 0,06**	0,56 ± 0,05
	Rychlá chůze	0,45 ± 0,04***	0,41 ± 0,04
	Zavřené oči	0,53 ± 0,11	0,52 ± 0,45
Délka kroku (cm)	Pohodlná chůze	66,5 ± 8,3	70,3 ± 6,9
	Rychlá chůze	76,5 ± 10,2***	88,7 ± 8,8
	Zavřené oči	60,0 ± 12,7**	69,3 ± 8,9
Šíře baze (cm)	Pohodlná chůze	11,3 ± 2,9**	9,6 ± 2,2
	Rychlá chůze	11,2 ± 2,9	10,5 ± 2,9
	Zavřené oči	13,2 ± 3,4*	11,0 ± 3,4
Fáze dvojí opory (%)	Pohodlná chůze	23,2 ± 3,1	23,2 ± 2,9
	Rychlá chůze	18,8 ± 2,7***	15,5 ± 3,8
	Zavřené oči	25,3 ± 5,7	22,9 ± 3,4

Hodnoty značí průměr ± směrodatná odchylka ( $n = 43$ ). \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , ANCOVA porovnávající proti zdravým kontrolám. Rychlost norm., normovaná rychlost na délku končetiny.



## Diskuse

U skupiny pacientů po intoxikaci methanolem se nepodařilo potvrdit jako dominující parkinsonskou poruchu chůze. Bylo patrné zkrácení kroku a nižší maximální rychlost oproti zdravým dobrovolníkům. Vyjma 7 subjektů, neměli pacienti známky parkinsonismu žádné.

Rozšíření baze při pohodlné chůzi může být patrné rovněž při mozečkové ataxii, vestibulární poruše nebo poškozené propriocepci. Klinicky relevantní známky mozečkové, ani vestibulární poruchy jsme během neurologického vyšetření nepozorovali. Pouze jeden pacient měl mozečkovou lézi patrnou na MRI mozku a jeden měl výraznější mozečkovou atrofii. V úvahu by mohla připadat senzoričná ataxie, nicméně distální senzoričná polyneuropatie dolních končetin byla verifikována EMG pouze u jedné pětiny pacientů a její přítomnost nevykazovala statisticky významný vliv na parametry chůze nebo rovnováhy.

Výsledky svědčí pro poruchu chůze frontálního typu. Frontální chůze je obvykle popisována jako pomalejší, o široké bazi, se zkrácenými kroky, posturální nestabilitou a strachem z pádu, s normálními synkinezemi horních končetin a nepřítomností klidového třesu [18]. U pacientů byla většina těchto příznaků dokumentována. Zpomalení chůze v porovnání s kontrolami bylo zřejmé nejen v TUG, ale i dle analýzy rychlé chůze, dále bylo přítomno rozšíření baze, zkrácení kroku i vyšší kadence. Schopnost zvýšit rychlost chůze navýšením kadence bývá u poruchy frontálního typu narušena. Byl referován i strach z pádu dle FES-I, který společně s pomalejším otáčením a horším výkonem ve FRT u methanolových pacientů proti kontrolám odráží porušenou statickou a dynamickou rovnováhu.

Předpokládaná přítomnost poruchy chůze frontálního typu u methanolových pacientů podporuje i nález kognitivního deficitu frontálního typu, který byl popsán po akutní otravě methanolem [20]. Prokázaný exekutivní deficit části našich pacientů koreloval s vyšší kadencí kroků při pohodlné chůzi. Souvislost exekutivní poruchy s poruchou stability chůze a zvýšeným rizikem pádu je popisována [21] a rovněž typicky provází frontální poruchu chůze [18].

Porucha frontálních funkcí pravděpodobně odráží porušené spoje mezi kůrou a bazálními ganglii. Zobrazení mozku obvykle nejsou schopná zachytit specifickou vysvětlující patologii frontální poruchy chůze a zachycují spíše nespecifické nálezy, jako jsou difúzní subkortikální změny bílé hmoty. Typickými nálezy na MRI po intoxikaci methanolem jsou strukturální poškození bazálních ganglií [4, 5], které bylo prokázáno i u třetiny našich pacientů, včetně typické oboustranné putaminální nekrózy a lézí v pallidu. Statisticky významná souvislost mezi zobrazovacími nálezy a parametry chůze se nepotvrdila. Vysvětlením může být pouze subklinická tíže postižení pacientů, detekovatelného pouze na základě podrobné analýzy chůze, avšak bez zjevného klinického korelátu během standardního neurologického vyšetření.

Hlavní limitací studie byla nemožnost vyšetřit nejvíce postižené subjekty po intoxikaci methanolem vzhledem k vysoké mortalitě a neschopnosti samostatné chůze těžce postižených jedinců. Nelze jednoznačně vyloučit vliv chronické konzumace alkoholu u pacientů, ačkoli chybí korelace mezi parametry chůze a biochemickými nebo EMG nálezy. V dalším výzkumu bude vhodné posoudit vývoj prokázaného neurologického deficitu v čase v rámci prospektivní studie.

## 5. Závěry:

Subjektivní potíže s chůzí nebo rovnováhou včetně strachu z pádu referovala většina pacientů s pokročilou PN, léčených kombinací dopaminergní medikace a DBS v provedené 1. studii. Analýza chůze odhalila u těchto pacientů menší rychlost se zkrácenou délkou kroku, zachovalou šířku báze, delším trváním fáze dvojí opory a vyšší variabilitou délky kroku ve srovnání se zdravými kontrolami. Cueing s 3D vizuálními podněty u pacientů s PN léčených STN-DBS významně zkrátil fázi dvojí opory chůzového cyklu. DBS byla naopak účinnější v prodloužení délky kroku a zvýšení rychlosti chůze. Ačkoli většina vyšetřované PN skupiny referovala i výskyt FoG v každodenním životě, významný vliv DBS či vizuálního cueingu na FoG se nepodařilo prokázat, pravděpodobně kvůli velmi malému počtu zachycených epizod během vyšetření. Na základě výsledků lze přesto předpokládat, že je výhodná kombinace obou metod (3D vizuálního cueingu a DBS) i s ohledem na odlišný mechanismus účinku. V budoucnu je vhodné se zaměřit na optimalizaci vzdáleností rozestupů vizuálních podnětů, včetně dynamického přizpůsobení, a jejich využití během rehabilitace. Zároveň, jak vyplývá z 2. studie, pacientům s PN prospívají zejména velké příčné vizuální podněty, které by bylo vhodné začlenit do vzorů podlah v exteriéru i interiéru.

Ve 3. studii jsme prokázali, že česká verze dotazníku na freezing chůze FoG-Q je vhodným nástrojem pro hodnocení FoG u pacientů s PN a DBS bez závažného kognitivního poškození. Rovněž z výsledků vyplývá, že dotazník FoG-Q je schopen do jisté míry odrážet stav chůze a rovnováhy v nativním stavu onemocnění (plný OFF) u pacientů léčených vysokofrekvenčním STN DBS.

U pacientů po akutní methanolové otravě byla ve 4. studii dokumentována nejen nižší rychlost, ale i rozšíření báze a zkrácení kroku v porovnání se zdravými dobrovolníky. Porucha chůze však proti očekávání neodpovídá parkinsonskému, ale frontálnímu typu. Přítomnost frontální poruchy podporuje i prokázaná vyšší kadence chůze a deficit exekutivní dysfunkcí. Pravděpodobným podkladem je porušení bazálních ganglií a jejich spojů s frontální kůrou jako následek otravy methanolem.

## 6. Použitá literatura

1. Blin, O., et al., *Dopa-sensitive and dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease*. Journal of the neurological sciences, 1991. **103**(1): p. 51-54.
2. Rodriguez-Oroz, M.C., et al., *Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up*. Brain, 2005. **128**(Pt 10): p. 2240-9.
3. Redgrave, P., et al., *Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease*. Nature Reviews Neuroscience, 2010. **11**(11): p. 760-772.
4. Pelletier, J., et al., *Putaminal necrosis after methanol intoxication*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(3): p. 234-5.
5. McLean, D.R., H. Jacobs, and B.W. Mielke, *Methanol poisoning: a clinical and pathological study*. Ann Neurol, 1980. **8**(2): p. 161-7.
6. Fietzek, U.M., et al., *Physiotherapy leads to short term effects in PD patients with freezing of gait - A randomized crossover trial*. Movement Disorders, 2014. **29**: p. S238-S238.
7. Rochester, L., et al., *Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: Selective responses to internal and external cues*. Movement Disorders, 2011. **26**(3): p. 430-435.
8. Brach, J.S., et al., *Meaningful change in measures of gait variability in older adults*. Gait Posture, 2010. **31**(2): p. 175-9.
9. Vogler, A., et al., *German translation and validation of the "freezing of gait questionnaire" in patients with Parkinson's disease*. Parkinson's disease, 2014. **2015**.
10. Nilsson, M.H. and P. Hagell, *Freezing of Gait Questionnaire: validity and reliability of the Swedish version*. Acta Neurologica Scandinavica, 2009. **120**(5): p. 331-334.
11. Tambasco, N., et al., *The validation of an Italian version of the Freezing of Gait Questionnaire*. Neurological sciences, 2015. **36**(5): p. 759-764.
12. Giladi, N., et al., *Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2009. **24**(5): p. 655-61.
13. Giladi, N., et al., *Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism*. Parkinsonism & related disorders, 2000. **6**(3): p. 165-170.
14. Bloem, B.R., et al., *Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena*. Mov Disord, 2004. **19**(8): p. 871-84.
15. Plotnik, M., N. Giladi, and J.M. Hausdorff, *Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment*. Parkinson's disease, 2012. **2012**.
16. Hausdorff, J., et al., *Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait*. Experimental brain research, 2003. **149**(2): p. 187-194.
17. Nieuwboer, A. and N. Giladi, *Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon*. Movement Disorders, 2013. **28**(11): p. 1509-1519.
18. Thompson, P.D., *Gait disorders accompanying diseases of the frontal lobes*. Adv Neurol, 2001. **87**: p. 235-41.
19. Danoudis, M., G. Ganesvaran, and R. Ianssek, *Disturbances of automatic gait control mechanisms in higher level gait disorder*. Gait & Posture, 2016. **48**: p. 47-51.
20. Bezdicek, O., et al., *Sequelae of methanol poisoning for cognition*. Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie, 2014. **77**(3): p. 320-325.
21. Hausdorff, J.M., et al., *Walking is more like catching than tapping: gait in the elderly as a complex cognitive task*. Experimental Brain Research, 2005. **164**(4): p. 541-548.

## 7. Seznam publikací autorky (kumulativní impact factor 32,325)

### 7.1 Originální články související s prací

- 1) **Poláková K**, Růžička E, Jech R, Kemlink D, Ruzs J, Miletínová E, Brožová H. 3D visual cueing shortens the double support phase of the gait cycle in patients with advanced Parkinson's disease treated with DBS of the STN. *Plos one*, 2020, 15.12: e0244676. (IF 2,870)
- 2) Gál O, **Poláková K**, Hoskovcová M, Tomandl J, Čapek V, Berka R, Brožová H, Šestáková I, Růžička E. Pavement patterns can be designed to improve gait in Parkinson's disease patients. *Movement disorders*, 2019, 34.12: 1831-1838. (IF 8,679)
- 3) Gal O, **Poláková K**, Brozova H, Bezdicek O, Hoskovcova M, Jech R, Růžička E. Validation of the Freezing of Gait Questionnaire in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation. *Neurological Sciences*, 2020, 41.5: 1133-1138. (IF 2,480)
- 4) **Peterová K**, Brožová H, Klempíř J, Lišková I, Bezdíček O, Ridzoň P, Zakharov S, Vaněčková M, Pelclová D, Miovský M, Růžička E. Gait and balance impairment after acute methanol poisoning. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2018, 122.1: 176-182. (IF 2,452)

### 7.2 Ostatní originální články

- 5) Vaněčková M, Zakharov S, Klempíř J, Růžička E, Bezdíček O, Brožová H, Diblík P, Miovský M, Hubáček JA, Urban P, Ridzoň P, Pelclová D, Burgetová A, Mašek M, Kotíková K, **Peterová K**, Lišková I, Hamplová L, Seidl Z. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(8):737-44. (IF 0,946)
- 6) Klempíř O, Krupička R, Mehnert J, Čejka V, **Peterová K**, Plaňanská E, Brožová H, Růžička E, Szabó Z, Jech R. P 024-near-infrared spectroscopy patterns of cortical activity during gait in Parkinson's disease patients treated with DBS STN. *Gait & Posture*, 2018, 65: 273-275. (IF 2,414)
- 7) Zech M, Lam DD, Weber S, Berutti R, **Poláková K**, Havránková P, Fečíková A, Strom TM, Růžička E, Jech R, Winkelmann J. A unique de novo gain-of-function variant in CAMK4 associated with intellectual disability and hyperkinetic movement disorder. *Molecular Case Studies*, 2018, 4.6: a003293. (IF 1,750)
- 8) Mana J, Vaněčková M, Klempíř J, Lišková I, Brožová H, **Poláková K**, Seidl Z, Miovský M, Pelclová D, Bukačová K. Methanol poisoning as an acute toxicological basal ganglia lesion model: evidence from brain volumetry and cognition. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2019, 43.7: 1486-1497. (IF 3,035)
- 9) Klempíř O, Krupička R, Mehnert J, Čejka V, **Poláková K**, Brožová H, Szabo Z, Růžička E, Jech R. Reshaping cortical activity with subthalamic stimulation in Parkinson's disease during finger tapping and gait mapped by near infrared spectroscopy. *Journal of Applied Biomedicine*, 2019, 17: 157-166. (IF 1,700)
- 10) Vítěčková S, Horáková H, **Poláková K**, Krupička R, Růžička E, Brožová H. Agreement between the GAITRite® System and the Wearable Sensor BTS G-Walk® for measurement of gait parameters in healthy adults and Parkinson's disease patients. *PeerJ*, 2020, 8: e8835. (IF 2,340)
- 11) Kotíková K, Zogala D, Ptáčník V, Trnka J, Kupka K, Vaněčková M, Seidl Z, Diblík P, Heissigerová J, Navrátil T, Komarc M, Zak I, **Poláková K**, Brožová H, Zakharov S. Efficiency of 123I-ioflupane SPECT as the marker of basal ganglia damage in acute methanol poisoning: 6-year prospective study. *Clinical Toxicology*, 2020, 1-11. (IF 3,659)