

Živa Drakulić Gorše¹, Maja Trošt²

Vpliv zdravljenja z globoko možgansko stimulacijo na hojo in držo bolnikov s Parkinsonovo boleznijo

The Effects of Deep Brain Stimulation on Gait and Posture in Parkinson's Disease Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hoja, stoja, nadzor drže, ravnotežje, Parkinsonova bolezen, globoka možganska stimulacija

Globoka možganska stimulacija (angl. *deep brain stimulation*, DBS) subtalamičnih jeder je sodobna metoda zdravljenja napredovale Parkinsonove bolezni. Mehanizem delovanja ni povsem jasen, a njen vpliv na kortiko-striatno-talamo-kortikalno zanko močno olajša simptome bolezni. Medtem ko je vpliv na akinezo, rigidnost in tremor pozitiven, se pri nekaterih bolnikih hoja po zdravljenju z DBS poslabša. Zdravljenje z DBS izboljša nekatere parametre hoje in drže pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Pri stoju zmanjša nagib trupa, stegen in meč, ki nastanejo zaradi pretirane aktivnosti fleksorjev. Vpliv zdravljenja z DBS na premik središča pritiska je še nejasen, opisano je tako povečanje kot zmanjšanje premika med mirno stojo. DBS izboljša nadzor nad držo pri testih z omejenimi oz. neskladnimi vidnimi ali somatosenzornimi informacijami in prilagoditveni odziv na motnje med stojo. Vplivi zdravljenja z DBS na pričakujoče položajne prilagoditve ob iniciaciji hoje in nadzor drže med hojo so še nejasni. Dolžina in hitrost prvega koraka se povečata, izboljša se ravnotežje pri prvem koraku. Zdravljenje z DBS izboljša parametre hoje s povečanjem dolžine koraka, hitrosti, gibljivosti nog, zmanjšanjem obdobja dvojne podpore in normalizacijo aktivacije mišic nog. Zmanjšata se asimetričnost postavljanja stopal in variabilnost korakov, izboljša se koordinacija udov, kar omogoča bolj fiziološko hojo. V kratkem preglednem članku so opisane osnovne fiziološke značilnosti hoje, spremembe hoje pri Parkinsonovi bolezni in vpliv zdravljenja z DBS na parametre stoje in hoje.

¹ Živa Drakulić Gorše, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; ziva.drakulic@kclj.si

² Izr. prof. dr. Maja Trošt, dr. med., Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: gait, standing, posture control, balance, Parkinson's disease, deep brain stimulation

Deep brain stimulation of subthalamic nuclei is a contemporary method for treating advanced Parkinson's disease. Mechanisms of deep brain stimulation (DBS) are not entirely clear, but the influence of DBS on the cortico-striatal-thalamic-cortical loop greatly alleviates disease symptoms. There are clear positive effects on akinesia, rigidity, and tremor, but some patients experience the deterioration of gait. DBS improves some parameters of gait and posture in Parkinson's disease. In a quiet standing position, it reduces the exaggerated tilt of torso, thighs, and calves, which appear because of increased flexor activity. The effect of DBS on center of pressure displacement is still unclear, with studies describing both reduction and increase during quiet standing. DBS improves posture control during tests with limited or incongruous visual or somatosensory input, and adaptive responses to perturbations are improved. The effect of DBS on anticipatory postural adjustments during gait initiation and posture control during gait are still unclear. The length and velocity of the first step are increased, balance during the first step is also improved. DBS improves gait parameters with increased step length, velocity, leg flexibility, reduced double support phase and normalization of leg muscle activation. Step asymmetry and variability is reduced, and limbs are better coordinated. All this enables a more physiologic gait. This short review article describes the basic features of physiologic gait, gait changes in Parkinson's disease, and the effects of DBS on standing and gait parameters.

UVOD

Hoja je ključen dejavnik funkcionalne neodvisnosti posameznika in omogoča prosto gibanje po okolju. Hoja bolnikov s Parkinsonovo boleznijo (PB) se z napredovanjem bolezni upočasnjuje in postane manj stabilna, kar poslabša njihovo neodvisnost in kakovost življenja (1). Zdravljenje z globoko možgansko stimulacijo (angl. *deep brain stimulation*, DBS) subtalamičnih jeder (angl. *subthalamic nuclei*, STN) izboljša motorične znake PB, vpliv na hojo in stajo pa je lahko različen.

DBS je novejša metoda zdravljenja napredovale PB. Mehanizem delovanja DBS še ni povsem poznan. Njen vpliv na kortiko-striatno-talamo-kortikalno zanko močno olajša simptome bolezni (2). Razvoj visokofrekvenčne DBS za zdravljenje psihiatričnih bolezni in bolečine seže v 40. leta 20. stoletja (3). Pomemben korak za zdravljenje bolezni gibanja se je zgodil v 80. letih

v skupini Alim-Louisa Benabida v Grenoblu, ki je proučevala uporabnost DBS za zdravljenje PB (4). Zdravniki so v tem obdobju intenzivno iskali alternativno zdravljenje za PB, saj levodopa po dolgotrajnem jemanju izgublja učinkovitost oz. povzroča hude neželene učinke, kot so motorične motnje in diskinezije (5). Leta 2002 je DBS za zdravljenje PB dobila dovoljenje s strani ameriške Uprave za hrano in zdravila (Food and Drug Administration) (6). Izkazala se je kot učinkovit način zdravljenja za lajšanje motoričnih znakov PB. DBS je tudi zmanjšala potrebo po visokih odmerkih dopaminergičnih zdravil (2). Z leti uporabe DBS se je pokazal predvsem pozitiven vpliv na akinezo, rigidnost in tremor, hoja pa se pri nekaterih bolnikih po zdravljenju z DBS poslabša (7). V nadaljevanju so opisane osnovne fiziološke značilnosti hoje, spremembe hoje pri PB in vpliv zdravljenja z DBS na parametre stoje in hoje.

PARKINSONOVA BOLEZEN

PB je počasi napredujoča nevrodegenerativna bolezen, pri kateri pride do propada dopaminergičnih nevronov v bazalnih ganglijih, v mezencefalnem področju imenovanem črna substanca (lat. *substantia nigra*) (8). Pomanjkanje dopamina v bazalnih ganglijih povzroča motnje gibanja s klasičnimi parkinsonskimi simptomi, kot so tremor, počasno gibanje, rigidnost in z leti motnje ravnotežja. Bolezen se pojavi pri 1–2 na 10.000 prebivalcev letno in je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen, takoj za Alzheimerjevo boleznijo (8).

Vzrok za PB je verjetno preplet okoljskih in genetskih dejavnikov. Vedno jo spremlja propadanje nevronov v črni substanci in skupki beljakovine α -sinuklein, ki se nahajajo v Lewyjevih telescih (9).

Motorični znaki pri PB so najbolj opazna in raziskana težava bolnikov. Bolezen pa ne prizadene le gibanja, saj pomanjkanje dopamina in nekaterih drugih živčnih prenašalcev pri bolnikih povzroči tudi številne nemotorične simptome. Med najpogostejše spadajo kognitivne in razpoloženske težave, avtonomna disfunkcija, bolečina, utrujenost in motnje spanja (10).

Zdravil, ki bi upočasnila nevrodegeneracijo, še ne poznamo. PB zdravimo simptomatsko z dopaminergičnimi zdravili, ki delujejo predvsem na motorične simptome. Manj je znanega o vplivu zdravil na nemotorične simptome. Z napredovanjem boleznin in višanjem odmerka dopaminergičnih zdravil, predvsem levodope, se pri večini bolnikov s PB razvijejo zapleti. Najpogostejši zapleti so motorična nihanja (izmenjevanje obdobjev vklopa in izklopa (angl. *the on-off phenomenon*)) in diskinezije, nihajo pa lahko tudi nemotorični simptomi. Mehanizem nihanja in diskinezij še ni povsem razjasnjen. Najverjetnejši vzrok, poleg napredovanja boleznin, je pulzno odmerjanje zdravil. Levodopa ima relativno kratko razpolovno dobo in zato nadoomeščanje dopamina z jemanjem levodope

ni podobno fiziološkim razmeram v možganih. V napredovalih stopnjah boleznin, ko se že razvijejo zapleti zaradi dolgotrajnega zdravljenja z levodopo, uvajamo kontinuirana zdravljenja (8).

Napredovala Parkinsonova bolezen

Pri bolnikih z napredovalo stopnjo boleznin je pomembno prepoznati, kdaj bi bolniku koristilo kontinuirano zdravljenje, za kar pa nimamo standardiziranih kliničnih meril (11). V pomoč nam je lahko formula »5-2-1«, ki pomeni, da je bolnik kandidat za katero od kontinuiranih zdravljenj, ko prejema vsaj pet dnevni odmerkov levodope, preživi vsaj dve uri na dan v stanju izklopa ali ima vsaj eno uro motečih diskinezij (12).

GLOBOKA MOŽGANSKA STIMULACIJA

DBS je ena od možnih metod zdravljenja napredovale PB. Poleg DBS poznamo še druge metode kontinuiranega zdravljenja: kontinuirana podkožna infuzija apomorfina, intrajejunalna infuzija gela levodope/karbidope in najnovejše zdravljenje z intrajejunalno infuzijo gela levodope/karbidope z dodatkom zaviralca katehol-o-metil-transferaze – entakapona (13, 14). Slednje omogoča manjšo prostornino zdravila in manjšo ter bolniku prijaznejšo črpalko. Bolnikom s PB so v Sloveniji na voljo vse omenjene metode zdravljenja.

Zdravljenje z DBS vključuje kirurško vstavitvev elektrod, po katerih stimulator dovaja električno energijo, v bazalna jedra. Točen mehanizem delovanja ni znan, verjetno gre za zaviranje prekomerno aktivnih bazalnih jeder oz. za nevromodulacijo v področju funkcijskih zank, v katere so vključeni bazalni gangliji. DBS vpliva tudi na sproščanje živčnih prenašalcev (15). Najpogostejša tarča zdravljenja z DBS pri bolnikih s PB je STN, redkeje pa se glede na klinično sliko odločimo tudi za ventralno intermedialno jedro talamusa (v primeru

izrazitega tremorja) ali notranji segment jedra globus palidus (v primeru kognitivnih težav ali izrazitih diskinezij) (13).

Poleg PB lahko z DBS zdravimo še druge motnje gibanja, in sicer različne oblike distonije ter esencialni tremor. Raziskuje se tudi potencialna uporaba pri bolečini, epilepsiji, psihiatričnih boleznih in Alzheimerjevi bolezni (16).

HOJA

Osnovni gibi pri hoji so sestavljeni iz vzorca stopanja, pri katerem pride do izmeničnega prenašanja teže z ene noge na drugo. Za to je potrebno zaporedje krčenj in sprostitve skupin mišic noge, kar nadzirajo nevrnska mrežja v hrbtenjači (17). To ritmično gibanje je prirojeno, na vzorec stopanja pa vplivajo še različni senzorični signali. Propriocepcija regulira zaporedje in amplitudo stopanja, sensorika iz kožnih receptorjev pa omogoča prilagoditev hoje na ovire. Mezencefalna lokomotorna regija po descendntni retikulospinalni poti nadzoruje motorična mrežja (18).

Zavestni nadzor hoje poteka v možganski skorji ob sodelovanju bazalnih ganglijev in malih možganov (19). Dotoki različnih senzoričnih signalov (vidni, vestibularni, proprioceptivni) omogočajo natančno prilagajanje telesnih gibov okolju (19). Z aktivacijo asociacijskih delov možganske skorje nastanejo načrti za izvedbo giba. Te informacije se prenesejo v premotorično in suplementarno motorično skorjo, kjer s pomočjo bazalnih ganglijev in malih možganov nastanejo ustrezni motorični programi. Motorični programi se prenesejo v primarno motorično skorjo, ki pošlje motorični ukaz za izvedbo giba po kortikospinalni progi (18, 20).

Strukture, ki so okvarjene pri bolnikih s PB, predvsem tistih z zamrznitvami in težavami z ravnotežjem, so suplementarna motorična skorja, parietalna posteriorna skorja, mezencefalna lokomotorna regija in mali možgani. Okvare teh področij prispe-

vajo k tipičnim lastnostim parkinsonske hoje: počasnosti, variabilnosti in slabemu nadzoru telesne drže (21).

Cikel hoje

Hoja je sestavljena iz ponavljajočih se cikličnih gibov oz. t. i. ciklov hoje. Cikel se začne s prvim stikom stopala s tlemi in se konča z naslednjim stikom iste noge s tlemi. Celotni cikel lahko delimo na dva dela: obdobje podpore (60 %) in obdobje nihanja (40 %) (19). Med obdobjem podpore je noga na tleh, med obdobjem nihanja pa v zraku. V posameznem ciklu hoje sta dve obdobji dvojne podpore, ko sta obe nogi naenkrat na tleh, in dve obdobji enojne podpore, ko je na tleh le ena noga, druga pa zaniha v zraku (17).

Hojo lahko opisujemo z dvema skupinama parametrov – kinetičnimi in kinematičnimi. Kinematični parametri opisujejo gibanje kosti in sklepov, kinetični parametri pa so povezani s silami, ki jih proizvajajo mišice, in začenjajo ali ustavljajo gibanje (17).

ZNAČILNOSTI STOJE IN HOJE PRI BOLNIKI S PARKINSONOVO BOLEZNIJO

Počasnost

Hoja pri bolnikih s PB je upočasnjena zaradi treh dejavnikov: počasnejših korakov (bradikinezije), zmanjšane dolžine koraka (hipokinezije) in od gibanja neodvisno povečanega tonusa mišic (rigidnosti) (21). Najpomembnejši dejavnik počasne hoje je verjetno krajša dolžina koraka. Večina kinetičnih in kinematičnih parametrov hoje je pri PB zmanjšanih (22). Verjetno je, da je glavna patologija hoje nezadostno stopnjevanje motorične aktivnosti in ne koordinacija gibov (23). Hipokinezijo in bradikinezijo opazujemo tudi na zgornjih udih, z majhnimi in počasnimi nihaji zgornjih udov ter pomanjkljivo rotacijo trupa. Koordinacija nog in rok pa je ohranjena (24).

Pri PB sta prisotni tako aksialna kot periferna rigidnost (23). Tonus kolkov, trupa

in vratu, izmerjen z napravami za merjenje upora ob rotaciji različnih delov telesa, je povišan za 30–50 % (25). Aksialna rigidnost, predvsem rigidnost kolka, pomembno vpliva na hitrost hoje, saj je onemogočena sicer normalna hiperekstenzija kolka (17). Pomembno upočasnjeno je tudi obračanje med hojo zaradi rigidnosti trupa, kar pripelje do nepravilnega giba, kjer obračanje glave ni ločeno od obračanja trupa (fr. *en bloc*) (26).

Spremenljivost in asimetrija

Spremenljivost hoje pomeni, da se hoja od koraka do koraka razlikuje in je pri bolnikih s PB ves čas prisotna (27). Spremenljivost v mediolateralni (ML) in anteroposteriorni (AP) smeri ima verjetno različne vzroke. ML-spremenljivost pri zdravih osebah pomeni rahlo prilagajanje hoje ob iskanju ravnotežja. AP-spremenljivost je povezana s hitrostjo hoje in se spreminja skupaj z rahlimi popravki hitrosti korakanja (28). Oba tipa spreminljivosti sta povečana pri PB in sta po navadi prisotna že pred pojavom hipokinezije (29).

Opazujemo lahko tudi levo-desno asimetrijo. Dolžina koraka in čas koraka sta jasno asimetrična, verjetno zaradi asimetričnega začetka rigidnosti in bradikinezije pri PB (30). Vidna je tudi asimetrija zgornjih udov, ki je najzgodnejši znak nenormalne hoje pri PB (31).

Nadzor telesne drže

Nadzor telesne drže pomeni doseganje, ohranjanje in obnavljanje ravnotežja med stojo in hojo (32). Vse tri komponente so pri PB okrnjene (33).

Ohranjanje ravnotežja zahteva natančen nadzor nad glavo, rokami in trupom. Med stojo imajo bolniki s PB telesne nihaje z večjo amplitudo, hitrostjo in sunkovitostjo, imajo pa zmanjšano mejo stabilnosti, tj. največji odmik središča mase iz ravnotežja, preden je potreben popravek nog (34). Meja stabilnosti posteriorno je pri PB močno pri-

zadeta in vidna že zgodaj v poteku bolezni (35). Središče mase telesa se pri tipični sključeni drži bolnikov s PB premakne naprej in morda varuje bolnike pred padci nazaj (36). Lateralni nadzor ravnotežja je močno okrnjen, posebej je povečano lateralno nihanje med stojo (37).

Med obdobjem priprave na hojo so opisane različne pričakujoče položajne prilagoditve (PPP), to so nezavedni premiki središča pritiska (SP) stopala v pripravi na zavedne gibe. Primer PPP je lateralni in posteriorni premik SP k nihajni nogi pred začetkom hoje, kar omogoči dvig noge (12, 28). Pri bolnikih s PB so ti premiki majhni in počasni, kar vodi k počasnejšemu začetku koraka (38).

Obnovitev ravnotežja po zdrsu, spotiku ali drugi motnji je pri bolnikih s PB prav tako neustrezna. Zmanjšano je prilagajanje drže na nepričakovane premike tal. Potrebni je več poskusov, da se bolniki primerno odzovejo na nepričakovano motnjo (39). Z dovolj vaje pa se lahko navadijo novih prilagojenih vzorcev hoje (40).

VPLIV GLOBOKE MOŽGANSKE STIMULACIJE

Učinkovitost DBS STN na motorične simptome, kot so rigidnost, tremor in periferna akineza, je jasno dokazana, več dvomov pa se pojavlja pri aksialni simptomatiki (41, 42). Raziskave v splošnem kažejo na dobro odzivnost telesne drže, hoje in ravnotežja na stimulacijo, če so bili ti simptomi že dobro odzivni na levodopo (43, 44). Vpliv DBS STN na ravnotežje in hojo se s časom zmanjša. Nekatere raziskave celo kažejo na večjo pojavnost zamrznitev med hojo in nestabilnosti ter posledično padcev (45). Raziskuje se tudi vpliv frekvence stimulacije, nižja (60–80 Hz) naj bi povzročala manj zamrznitev (46, 47).

Meritve ravnotežja in nadzora hoje lahko opravimo z različnimi specializiranimi napravami, ki omogočijo zajem kinematičnih, kinetičnih in elektromiografskih

podatkov. Poskusi se opravljajo pod različnimi pogoji: stoja, začetek hoje, hoja, zaprte oči, spontana hoja, hitra hoja itd. (19). Številne raziskave so pokazale spremembe teh parametrov po terapiji z zdravili oz. z DBS STN (48).

Stoja

Pri bolnikih s PB je opazna nenormalna telesna drža, ki je posledica rigidnosti oz. povišanega tonusa mišic. Rigidnost je prisotna aksialno in v udih, kar prispeva k tipični sklonjeni drži bolnikov. Pretirana aktivnost fleksorjev kolkov, kolen in gležnjev povzroča nenormalno ukrivljenost hrbtenice ter sključeno držo (49). Z zdravljenjem z levodopo se vsi ti parametri popravijo (50). Podobno se z zdravljenjem z DBS STN zmanjša nagib trupa, stegen in meč (51, 52). Zniža se aktivnost mišic nog, tako fleksorjev kot ekstenzorjev (53).

Premik pritiska središča stopala

Glavne parametre statične drže po navadi opisujemo z uporabo merilne podloge, ki zaznava pritisk. Merimo lahko premik SP stopala v AP- in ML-smereh med mirno stojo. Pri zdravih ljudeh brez pozicijske nestabilnosti se SP vedno premika, vendar so ti premiki kratki in počasni, znotraj omejenega območja, po navadi v sagitalni smeri (54). Hitrost premika SP je eden bolj občutljivih parametrov za zaznavanje sprememb ravnotežja zaradi staranja oz. nevroloških bolezni (54, 55). Pri bolnikih s PB se SP premika hitreje in pokrije večjo površino, opazujemo tudi asimetrijo med levo in desno nogo (56). Te spremembe so pogosto povezane s padci in slabšim ravnotežjem. Dopaminergična terapija ne izboljša parametrov statične drže in jih v nekaterih primerih celo poslabša, saj lahko pride do večjih premikov SP (57). Rezultati raziskav o vplivu zdravljenja z DBS STN si nasprotujejo. V nekaterih raziskavah je opisano zmanjšanje velikosti in hitrosti premika SP, nekatere niso dokazale vpliva,

tretje kažejo na poslabšanje s premikom SP v ML-smeri (7). Premik SP v posteriorni smeri naj bi se pri DBS STN zmanjšal, vendar ne na normalno raven (57).

Primerjave med nizko in visoko frekvenco stimulacije niso pokazale večjih sprememb v hitrosti premika SP ali pri premiku v ML-smeri. V AP-smeri pri nižji frekvenci stimulacije pa sta opisani rahlo znižani hitrost in velikost premika SP (58).

Kombinacija zdravljenja z levodopo in DBS STN povpreči učinke obeh terapij, kar lahko pomeni izboljšanje ali poslabšanje premika SP. V primeru, da levodopa ne poslabša parametrov SP, DBS STN pa jih izboljša, lahko pričakujemo izboljšanje ravnotežja. Nasprotno lahko pride do poslabšanja, če negativni učinek dopaminergične terapije prevlada (42, 46).

Stoja z motnjami in dinamični nadzor drže

Za ocenjevanje dinamičnega nadzora drže prav tako uporabljamo merilno podlogo, ki zaznava pritisk. Preiskovancem lahko omejimo vid in proprioceptivne signale in tako tarčno ocenjujemo spremembe ravnotežja. Test vključuje tudi nagibanje platforme in vsiljene motnje, s katerimi ocenjujemo prilagoditvene odzive. Ob omejitvi senzoričnih signalov se bolnikom s PB poveča nihanje telesa, težje ohranjajo pokončno stojo in poveča se odzivni čas na motnje (59).

Ohranjanje ravnotežja med stojo se lahko po zdravljenju z levodopo poslabša, verjetno zaradi diskinezij (60). Zdravljenje z DBS STN po drugi strani izboljša nadzor nad držo, predvsem v testih z omejenimi oz. neskladnimi vidnimi ali somatosenzornimi informacijami (59). Bolnik se po zdravljenju z DBS STN bolje odziva na destabilizacijo, saj se izboljšajo prilagoditveni odzivi na motnje (61). Kombinacija zdravljenja z levodopo in DBS STN kljub temu poslabša položajno prilagoditev ob destabilizaciji (61).

Iniciacija hoje

Pri zdravih posameznikih je iniciacija hoje sestavljena iz dveh delov: obdobja priprave in obdobja izvedbe (62). Pri bolnikih s PB med obdobjem priprave opazujemo spremenjene PPP. Zmanjšana je amplituda in hitrost premika SP v AP- in ML-smereh, trajanje PPP je podaljšano, prav tako so prisotna neznačilna zaporedja premika SP (63). Med obdobjem izvedbe je znižana hitrost in dolžina prvega koraka, podaljšan je čas dvojne podpore, število korakov na časovno enoto (kadenca) pa ni opazno spremenjeno (64). Dopaminergično zdravljenje skrajša trajanje in poveča velikost PPP v ML- in AP-smeri, prav tako poveča hitrost ter dolžino prvega koraka, ne vpliva pa na ravnotežje med prvim korakom (65). Vplivi zdravljenja z DBS STN na PPP so v različnih raziskavah nasprotujoči. DBS STN naj bi povečala premik SP v AP-smeri, ne pa tudi v ML-smeri (66). Trajanje PPP je po zdravljenju z DBS STN lahko skrajšano ali pa ni opazne razlike (42, 56). Zdravljenje z DBS STN poveča dolžino in hitrost prvega koraka, podobno kot zdravljenje z levodopo, izboljša pa tudi ravnotežje pri prvem koraku (66).

Avtomatična hoja

Dolžina koraka in hitrost hoje sta pri PB jasno znižana, kadenca pa večinoma ostaja nespremenjena oz. se celo kompenzatorno poveča (68). Drugi parametri, ki so spremenjeni pri PB, so še variabilnost hoje, obdobje dvojne podpore, gibljivost sklepov noge in trupa, amplituda nihajev rok in nog (69). Zdravljenje z levodopo in zdravljenje z DBS STN izboljšata parametre hoje s povečanjem dolžine koraka, hitrosti, gibljivosti nog, zmanjšanjem obdobja dvojne podpore in normalizacijo aktivacije mišic nog (67). DBS STN še dodatno zmanjša asimetrijo postavljanja stopal, variabilnost korakov in poveča koordinacijo udov ter tako omogoča bolj fiziološko hojo (70). Znižana frekvenca stimulacije ne prinaša dodatnega

izboljšanja v primerjavi z visoko frekvenco (58). Kombinacija levodope in DBS STN še dodatno poveča hitrost hoje (71).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje z DBS STN ima različne vplive na parametre hoje in nadzor drže pri bolnikih s PB. Zdravljenje z DBS STN zmanjša nagib trupa, stegen in meč, ki nastane zaradi pretirane aktivnosti fleksorjev. Vpliv DBS STN na premik SP je nejasen, raziskave opisujejo tako povečanje kot zmanjšanje premika SP med mirno stoji. Zdravljenje z DBS izboljša nadzor nad držo v testih z omejenimi oz. neskladnimi vidnimi ali somatosenzornimi informacijami in izboljša prilagoditveni odziv na motnje med stoji.

Vplivi zdravljenja z DBS STN na PPP in nadzor drže pri hoji še niso dokazani. Nekatere raziskave pa kažejo, da zdravljenje z DBS STN poveča dolžino in hitrost prvega koraka in izboljša ravnotežje pri prvem koraku. Zdravljenje z DBS STN izboljša parametre hoje s povečanjem dolžine koraka, hitrosti, gibljivosti nog, zmanjšanjem obdobja dvojne podpore in normalizacijo aktivacije mišic nog. Zmanjša se asimetrija postavljanja stopal, variabilnost korakov in poveča koordinacija udov, kar omogoča bolj fiziološko hojo.

Opazamo močno povezavo med izboljšanjem aksialnih motoričnih znakov pri zdravljenju z levodopo pred vstavitvijo elektrod za DBS in pozitivnim vplivom zdravljenja z DBS STN na iste znake po vstavitvi. Videti je, da imata DBS in levodopa podobne vplive na parametre hoje in nadzor drže in da se s kombinacijo obeh terapij hoja dodatno izboljša.

FINANCIRANJE

Pisanje članka je bilo delno financirano s strani Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije, raziskovalni program P1-0389, raziskovalna projekta J7-2600 in J7-3150.

LITERATURA

1. Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lezcano E, et al. Influence of motor symptoms upon the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 2007; 57 (3): 161–5.
2. Rossi M, Bruno V, Arena J, et al. Challenges in PD patient management after DBS: A pragmatic review. *Mov Disord Clin Pract.* 2018; 5 (3): 246–54.
3. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, et al. Technology of deep brain stimulation: Current status and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2021; 17 (2): 75–87.
4. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987; 50 (1–6): 344–46.
5. Gardner J. A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Soc Stud Sci.* 2013; 43 (5): 707–28.
6. Guzzi G, Della Torre A, Chirchiglia D, et al. Critical reappraisal of DBS targeting for movement disorders. *J Neurosurg Sci.* 2016; 60 (2): 181–8.
7. Collomb-Clerc A, Welter ML. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiol Clin.* 2015; 45 (4–5): 371–88.
8. Kalia L V, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015; 386 (9996): 896–912.
9. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 46 (Suppl 1): 30–3.
10. Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2012; 12 (6): 697–706.
11. Fasano A, Fung VSC, Lopiano L, et al. Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients. *BMC Neurol.* 2019; 19 (1): 50.
12. Aldred J, Anca-Herschkovitsch M, Antonini A, et al. Application of the '5-2-1' screening criteria in advanced Parkinson's disease: Interim analysis of DUOLOBE. *Neurodegener Dis Manag.* 2020; 10 (5): 309–23.
13. Flišar D, Zupančič Križnar N, Trošt M, et al. Možnosti zdravljenja napredovale Parkinsonove bolezni. *Zdrav Vestn.* 2016; 85 (7–8): 401–9.
14. Öthman M, Widman E, Nygren I, et al. Initial experience of the levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in clinical practice. *J Pers Med.* 2021; 11 (4): 254.
15. McIntyre CC, Anderson RW. Deep brain stimulation mechanisms: The control of network activity via neurochemistry modulation. *J Neurochem.* 2016; 139 (Suppl 1): 338–45.
16. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: Current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15 (3): 148–60.
17. Simoneau GG, Heiderscheit BC. Kinesiology of Walking. In: Neumann DA. *Kinesiology of the Musculoskeletal System: Foundations for Rehabilitation.* Vol 14. 2nd ed. Amsterdam: Mosby Elsevier; 2010. p. 653–705.
18. Takakusaki K. Functional neuroanatomy for posture and gait control. *J Mov Disord.* 2017; 10 (1): 1–17.
19. Mirelman A, Shema S, Maidan I, et al. Gait. *Handb Clin Neurol.* 2018; 159: 119–34.
20. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: From the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord.* 2013; 28 (11): 1483–91.
21. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (7): 697–708.
22. Creaby MW, Cole MH. Gait characteristics and falls in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 57: 1–8.
23. Peterson DS, Horak FB. Neural control of walking in people with Parkinsonism. *Physiology (Bethesda).* 2016; 31 (2): 95–107.
24. Dietz V, Michel J. Locomotion in Parkinson's disease: Neuronal coupling of upper and lower limbs. *Brain.* 2008; 131 (12): 3421–31.
25. Wright WG, Gurfinkel VS, Nutt J, et al. Axial hypertonicity in Parkinson's disease: Direct measurements of trunk and hip torque. *Exp Neurol.* 2007; 208 (1): 38–46.
26. Huxham F, Baker R, Morris ME, et al. Head and trunk rotation during walking turns in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23 (10): 1391–97.
27. Barbe MT, Amarelli M, Snijders AH, et al. Gait and upper limb variability in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. *J Neurol.* 2014; 261 (2): 330–42.
28. Collins SH, Kuo AD. Two Independent Contributions to step variability during over-ground human walking. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e73597.

29. 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.
30. 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): 444–50.
31. Mirelman A, Bernad-Elazari H, Thaler A, et al. Arm swing as a potential new prodromal marker of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 31 (10): 1527–34.
32. Pollock AS, Durward BR, Rowe PJ, et al. What is balance? *Clin Rehabil*. 2000; 14 (4): 402–6.
33. Kim SD, Allen NE, Canning CG, et al. Postural instability in patients with Parkinson's disease. *Epidemiology, pathophysiology and management*. *CNS Drugs*. 2013; 27 (2): 97–112.
34. Menant JC, Latt MD, Menz HB, et al. Postural sway approaches center of mass stability limits in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26 (4): 637–43.
35. Horak FB, Mancini M. Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors. *Mov Disord*. 2013; 28 (11): 1544–51.
36. Schieppati M, Nardone A. Free and supported stance in Parkinson's disease: The effect of posture and »postural set« on leg muscle responses to perturbation, and its relation to the severity of the disease. *Brain*. 1991; 114 (3): 1227–44.
37. Wilczyński J, Pedrycz A, Zieliński E, et al. Postural stability in Parkinson's disease patients. *Acta Bioeng Biomech*. 2017; 19 (4): 135–41.
38. Mancini M, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, et al. Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: An accelerometer-based approach. *Eur J Neurol*. 2009; 16 (9): 1028–34.
39. Oates AR, Van Ooteghem K, Frank JS, et al. Adaptation of gait termination on a slippery surface in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2013; 37 (4): 516–20.
40. Gaßner H, Steib S, Klamroth S, et al. Perturbation treadmill training improves clinical characteristics of gait and balance in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2019; 9 (2): 413–26.
41. Bakker M, Esselink RAJ, Munneke M, et al. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004; 19 (9): 1092–99.
42. Lizarraga K, Luca C, De Salles A, et al. Asymmetric neuromodulation of motor circuits in Parkinson's disease: The role of subthalamic deep brain stimulation. *Surg Neurol Int*. 2017; 8 (1): 261.
43. Navratilova D, Krobot A, Otruba P, et al. Deep brain stimulation effects on gait pattern in advanced Parkinson's disease patients. *Front Neurosci*. 2020; 14: 814.
44. Schlenstedt C, Shalash A, Muthuraman M, et al. Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017; 24 (1): 18–26.
45. Fleury V, Pollak P, Gere J, et al. Subthalamic stimulation may inhibit the beneficial effects of levodopa on akinesia and gait. *Mov Disord*. 2016; 31 (9): 1389–97.
46. Su D, Chen H, Hu W, et al. Frequency-dependent effects of subthalamic deep brain stimulation on motor symptoms in Parkinson's disease: A meta-analysis of controlled trials. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 14456
47. Xie T, Padmanaban M, Bloom L, et al. Effect of low versus high frequency stimulation on freezing of gait and other axial symptoms in Parkinson patients with bilateral STN DBS: A mini-review. *Transl Neurodegener*. 2017; 6 (1): 13.
48. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2019; 18 (7): 697–708.
49. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2006; 21 (11): 1856–63.
50. Benninger F, Khlebtovsky A, Roditi Y, et al. Beneficial effect of levodopa therapy on stooped posture in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2015; 42 (3): 263–8.
51. Schlenstedt C, Gavriliuc O, Boße K, et al. The effect of medication and deep brain stimulation on posture in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2019; 10: 1254.
52. Ferrarin M, Rizzone M, Bergamasco B, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on gait kinematics and kinetics in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2005; 160 (4): 517–27.
53. Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, et al. Impact of subthalamic nucleus stimulation on the initiation of gait in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2006; 172 (4): 519–32.
54. Winter D. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait Posture*. 1995; 3 (4): 193–214.

55. Ko JH, Newell KM. Aging and the complexity of center of pressure in static and dynamic postural tasks. *Neurosci Lett*. 2016; 610: 104–19.
56. Shin C, Ahn TB. Asymmetric dynamic center-of-pressure in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2020; 408: 116559.
57. Guehl D, Dehail P, de Sèze MP, et al. Evolution of postural stability after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: A combined clinical and posturometric study. *Exp Brain Res*. 2006; 170 (2): 206–15.
58. Vallabhajosula S, Haq IU, Hwynn N, et al. Low-frequency versus high-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation on postural control and gait in parkinson's disease: A quantitative study. *Brain Stimul*. 2015; 8 (1): 64–75.
59. Colnat-Coulbois S. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76 (6): 780–7.
60. Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, et al. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1996; 11 (5): 509–21.
61. Stolze H, Klebe S, Poepping M, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology*. 2001; 57 (1): 144–6.
62. Elble RJ, Moody C, Leffler K, et al. The initiation of normal walking. *Mov Disord*. 2004; 9 (2): 139–46.
63. Rogers MW, Kennedy R, Palmer S, et al. Postural preparation prior to stepping in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol*. 2011; 106 (2): 915–24.
64. Gantchev N, Viallet F, Aurenty R, et al. Impairment of posturo-kinetic co-ordination during initiation of forward oriented stepping movements in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996; 101 (2): 110–20.
65. Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, et al. Step initiation in Parkinson's disease: Influence of levodopa and external sensory triggers. *Mov Disord*. 1997; 12 (2): 206–15.
66. Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, et al. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: Laboratory investigation. *J Neurosurg*. 2012; 117 (6): 1141–9.
67. Liu W, McIntire K, Kim SH, et al. Bilateral subthalamic stimulation improves gait initiation in patients with Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2006; 23 (4): 492–8.
68. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, et al. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 1994; 117 (5): 1169–81.
69. Djurić-Jovičić M, Belić M, Stanković I, et al. Selection of gait parameters for differential diagnostics of patients with de novo Parkinson's disease. *Neurol Res*. 2017; 39 (10): 853–61.
70. Johnsen EL, Mogensen PH, Sunde NA, et al. Improved asymmetry of gait in Parkinson's disease with DBS: Gait and postural instability in Parkinson's disease treated with bilateral deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Mov Disord*. 2009; 24 (4): 588–95.
71. Hausdorff JM, Gruendlinger L, Scollins L, et al. Deep brain stimulation effects on gait variability in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24 (11): 1688–92.