

Andrej Bartolič¹

Močnostni spekter nihanja med mirno stoji pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo²

Power Spectrum of Body Oscillations during Free Stance in Patients with Parkinson's Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Parkinsonova bolezen, nevrološka preiskava, ravnotežje, drža, apomorfina

Parkinsonova bolezen je počasi napredujoča, degenerativna bolezen dopaminskih nevronov črne substance neznanega vzroka. Glavna patomorfološka osnova te bolezni je propadanje dopaminskih nevronov v kompaktni črni substanci, kar povzroči pomanjkanje nevrotransmitorja dopamina v striatumu. Klinična slika Parkinsonove bolezni je akinetično-rigidni sindrom, katerega glavni znaki so tremor, rigidnost, bradikineza in motnje ravnotežja. Moteno ravnotežje močno vpliva na kakovost življenja bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, hkrati pa nanj z zdravili lahko le malo vplivamo.

Moteno vzdrževanje ravnotežja je lahko poleg Parkinsonove bolezni tudi posledica bolezni ravnotežnega sistema, malih možganov, sladkorne bolezni, delovanja različnih zdravil in visoke starosti. Namen prvega dela naše naloge je bil izmeriti vzdrževanje ravnotežja med mirno stoji pri zdravih mlajših in starejših preiskovancih, da bi ugotovili, v kolikšni meri starost vpliva na vzdrževanje ravnotežja. V drugem delu naše naloge pa smo nameravali izmeriti vzdrževanje ravnotežja med mirno stoji pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo pred in po vnosu dopaminskega agonista apomorfina, da bi ugotovili, v kolikšni meri to zdravilo popravi moteno vzdrževanje ravnotežja.

V nalogi smo merili vzdrževanje ravnotežja med mirno stoji in ocenjevali splošno motorično stanje pri zdravih prostovoljcih ter pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo pred in po vnosu apomorfina, da bi preverili naslednji dve hipotezi. 1. Pri zdravih osebah (starih od 23 do 61 let) starost ne vpliva pomembno na močnostni spekter nihanja telesa med mirno stoji. 2. Dopaminski agonist apomorfina pri bolniku s Parkinsonovo boleznijo pomembno spremeni močnostni spekter nihanja telesa med mirno stoji.

Raziskavo smo zasnovali kot prospektivno študijo na ljudeh. Glede na prisotnost Parkinsonove bolezni in starost smo preiskovance razdelili v tri skupine: A) skupina zdravih preiskovancev s povprečno starostjo 23,2 let; B) skupina zdravih preiskovancev s povprečno starostjo 61,5 let in C) skupina bolnikov s Parkinsonovo boleznijo s povprečno starostjo 62 let. Uravnavanje ravnotežja med mirno stoji smo merili s stabilometrijo, splošno motorično stanje preiskovancev pa smo ocenjevali z motoričnim delom usmerjene klinične nevrološke preiskave za bolnike s Parkinsonovo boleznijo (mUPDRS). Pri zdravih preiskovancih smo enkrat opravili mUPDRS in tri zaporedne stabilometrične meritve. Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo smo opravili mUPDRS in stabilometrične meritve pred in po vnosu odmerka apomorfina. Rezultate mUPDRS smo med zdravimi preiskovanci primerjali z neparnim, med bolniki s Parkinsonovo boleznijo pa s parnim Wilcoxonovim testom. Iz krivulj stabilometričnih meritev smo izračunali močnostni spekter nihanja v sagitalni in lateralni smeri kot povprečno vred-

¹ Andrej Bartolič, štud. med., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 4, Ljubljana.

² Objavljeno delo je bilo nagrajeno s fakultetno Prešernovo nagrado za študente v letu 2001.

nost treh zaporednih meritev. Močnostne spektre nihanja smo med zdravimi preiskovanci primerjali z neparnim, med bolniki s Parkinsonovo boleznijo pa s parnim Wilcoxonovim testom.

Med skupinama zdravih prostovoljcev nismo ugotovili statistično značilnih razlik v rezultatih mUPDRS, obe skupini zdravih prostovoljcev pa sta imeli statistično značilno manjši rezultat mUPDRS od skupine bolnikov s Parkinsonovo boleznijo tako v stanju izklopa, kot v stanju vklapa ($p < 0,01$; neparni Wilcoxonov test). Med skupinama zdravih prostovoljcev tudi nismo ugotovili statistično značilnih razlik v močnostnem spektru nihanja v sagitalni in lateralni smeri. Bolniki s Parkinsonovo boleznijo so imeli statistično značilno manjši rezultat mUPDRS v stanju vklapa, kot v stanju izklopa ($p < 0,01$; parni Wilcoxonov test). V tej skupini smo ugotovili tudi statistično značilne razlike v močnostnem spektru nihanja v sagitalni smeri med stanjem izklopa in vklapa. Vnos apomorfina je statistično značilno povečal povprečno amplitudo frekvenčnega razreda 0,6–1 Hz ($p < 0,01$; parni Wilcoxonov test) in zmanjšal povprečno amplitudo frekvenčnega razreda 0,2–0,6 Hz ($p < 0,05$). Vnos apomorfina pa ni povzročil statistično značilne spremembe močnostnega spektra nihanja bolnikov s Parkinsonovo boleznijo v lateralni smeri.

Z rezultati raziskave smo potrdili našo prvo hipotezo, saj smo dokazali, da pri zdravih osebah (starih od 23 do 61 let) starost ne vpliva pomembno na močnostni spekter nihanja telesa med mirno stajo. Delno smo potrdili tudi drugo hipotezo, saj je dopaminski agonist apomorfin pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo pomembno spremenil močnostni spekter nihanja telesa v sagitalni smeri med mirno stajo, ni pa imel pomembnega vpliva na močnostni spekter nihanja v lateralni smeri. Iz tega lahko sklepamo, da apomorfin pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ublaži znake te bolezni, med njimi tudi motnjo uravnavanja ravnotežja. Pri teh bolnikih so motnje uravnavanja ravnotežja torej tudi dopaminergično pogojene in zato dostopne zdravljenju z dopaminskimi agonisti (npr. apomorfinom). Z našo raziskavo smo tudi dokazali, da je stabilometrija učinkovita metoda za merjenje vpliva apomorfina na motnjo vzdrževanja ravnotežja pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: Parkinson disease, neurologic examination, equilibrium, posture, apomorphine

Parkinson's disease is a slowly progressive, degenerative disorder of the substantia nigra of unknown etiology. The main pathomorphological finding in Parkinson's disease is the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, which results in deficiency of the neurotransmitter dopamine in the striatum. Parkinson's disease is an akinetic-rigid syndrome with the main clinical features of tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability. Although postural instability has a large impact on the quality of life of Parkinsonian patients, it can be only poorly controlled by antiparkinsonian treatment.

Besides Parkinson's disease, postural instability can also result from diseases of the vestibular system, cerebellum, diabetes mellitus, effects of various drugs or aging. The aim of the first part of this study was to measure the maintenance of equilibrium during free stance in a group of young subjects and a group of healthy seniors in order to assess the influence of age on postural stability. The objective of the second part of the study was to measure the maintenance of equilibrium during free stance in a group of patients with Parkinson's disease, before and after administration of the dopaminergic agonist apomorphine. The intention was to establish the influence of apomorphine on postural instability.

The maintenance of equilibrium was measured during free stance and the overall motor status was evaluated in healthy subjects and in patients with Parkinson's disease, before and after administration of apomorphine, in order to test the following two hypotheses: 1. The maintenance of equilibrium during free stance in healthy subjects (aged 23 to 61) is not affected by age. 2. The dopaminergic agonist apomorphine can significantly change the power spectrum of body oscillations during free stance in patients with Parkinson's disease.

The research was designed as a prospective study in humans. According to their age and the presence or absence of Parkinson's disease, the subjects were divided into three groups: A) a group of young healthy subjects with the mean age of 23.2 years; B) a group of older healthy subjects with the mean age of 61.5 years; and C) a group of Parkinsonian patients with the mean age of 62 years. Stabilometry was used to measure the maintenance of equilibrium during free stance and the motor part of the unified Parkinson's disease rating scale (mUPDRS) for evaluating the subject's overall motor status. Healthy subjects were evaluated with one mUPDRS and three consecutive stabilometric measurements. Parkinsonian patients were evaluated with mUPDRS and three stabilometric measurements, before and after the application of a dose of apomorphine. The results of mUPDRS evaluations in healthy subjects were compared statistically using the unpaired Wilcoxon's test and, in patients with Parkinson's disease, with the paired Wilcoxon's test. From each of the three consecutive stabilometric measurements, the average power spectrum was calculated for saggittal and lateral body oscillations during free stance. The power spectrums were then compared statistically using the unpaired Wilcoxon's test for healthy subjects and the paired Wilcoxon's test for patients with Parkinson's disease.

There were no statistically significant differences in the results of mUPDRS between the two groups of healthy subjects (aged 23 to 61), but both groups had significantly lower mUPDRS results compared to the group of Parkinsonian patients, before and after the application of apomorphine ($p < 0.01$; unpaired Wilcoxon's test). No significant differences in the power spectrums of saggittal and lateral oscillations during free stance were found between the two groups of healthy subjects. Apomorphine significantly reduced the mUPDRS score in Parkinsonian patients ($p < 0.01$; paired Wilcoxon's test). In addition, apomorphine significantly increased the average amplitude of frequencies 0.6–1 Hz ($p < 0.01$; paired Wilcoxon's test) and reduced the average amplitude of frequencies 0.2–0.6 Hz ($p < 0.05$) of saggittal oscillations during free stance. A similar trend was observed for lateral oscillations, although the differences were not statistically significant.

Our first hypothesis was confirmed, as we proved that aging (from 23 to 61 years) does not affect the maintenance of equilibrium during free stance in healthy subjects. Our second hypothesis was also partially confirmed by proving that application of the dopaminergic agonist apomorphine results in statistically significant changes in the power spectrum of saggittal body oscillations during free stance. However, it does not have a significant influence on the power spectrum of lateral body oscillations during free stance. Apomorphine was partially successful in attenuating the symptoms of Parkinson's disease, including postural instability. Postural instability in patients with Parkinson's disease is therefore treatable.

UVOD

Parkinsonova bolezen

Definicija

Parkinsonova bolezen (PB) ali primarni parkinsonizem je počasi napredujoča, degenerativna bolezen črne substance neznanega vzroka. Klinična slika PB je akinetično-rigidni sindrom (parkinsonizem ali parkinsonski sindrom), katerega glavni znaki so tremor, rigidnost, bradikineza in motnje ravnotežja (1).

Epidemiologija

Pojavnost (število novih bolnikov na leto na 100.000 prebivalcev) PB znaša 10–20 primerov na 100.000 prebivalcev, razširjenost (število vseh bolnikov na 100.000 prebivalcev) pa v različnih področjih znaša 31–328 primerov na 100.000 prebivalcev. Razširjenost PB pomembno narašča s starostjo, posebno po 50. letu, ko doseže vrednost 500 primerov na 100.000 prebivalcev. Verjetnost, da bodo zboleli za PB, znaša za Evropejce okoli 2,4%. Ugotovili so, da obstaja večje tveganje za PB pri moških, Kavkazijcih, ljudeh, ki živijo na podeželju, pijejo vodo iz vod-

njakov, so izpostavljeni herbicidom in pesticidom, uživajo manj sadja in zelenjave, pijejo manj alkohola in manj kadijo (2–5). Po oceni nevrologov iz Centra za ekstrapiramidne bolezni Kliničnega centra v Ljubljani je v Sloveniji okoli 4000 bolnikov s PB.

Etiologija

Obstajajo številna bolezenska stanja s parkinsonskim sindromom v klinični sliki, a z različnimi vzroki nastanka. Tako razlikujemo štiri tipe parkinsonizma: primarni parkinsonizem, sekundarni parkinsonizem, parkinsonizem plus in psihogeni parkinsonizem. Pri primarnem parkinsonizmu vzroka za patološke spremembe ne poznamo, zanj pa je značilna tudi dobra odzivnost na zdravljenje z levodopo – govorimo o Parkinsonovi bolezni. Sekundarni parkinsonizem je posledica okvare osrednjega živčevja zaradi različnih znanih vzrokov, kot so: zdravila, vnetja, tumorji ali toksini. Za parkinsonizem plus so poleg klasičnih parkinsonskih znakov značilne še dodatne nevrološke motnje ter slaba odzivnost na zdravljenje z levodopo. Poznamo še psihogeni parkinsonizem, ki je zelo redek (2, 6).

Vzrok za nastanek PB še ni znan, najverjetneje imajo glavno vlogo različni dejavniki iz okolja, medtem ko naj bi bila dednost, razen v specifičnih primerih, manj pomembna (4, 5). V literaturi se pojavljajo številne hipoteze o vzroku PB, v katerih nastopa predvsem pet skupin vzrokov: staranje, genetski dejavniki, avtoimunske motnje, dejavniki okolja (predvsem okužbe in toksini) in kombinacije več mehanizmov (2).

Patogeneza

PB nastane zaradi degeneracije dopaminskih nevronov kompaktno črne substance, ki je funkcionalno del bazalnih ganglijev (BG) (7). To je skupina med seboj povezanih subkortikalnih jeder, ki so pomemben del predvsem motoričnega, pa tudi senzoričnega in limbičnega sistema (1, 7).

Zgradba bazalnih ganglijev

BG predstavljajo štiri glavna jedra, ki jih lahko še delimo v posamezne podenote:

1. striatum: repato jedro (*nucleus caudatus*), putamen, ventralni striatum;

2. globus palidus: notranji in zunanji del;
3. črna substanca: retikularni in kompaktni del;
4. subtalamično jedro.

Glavne povezave BG so prikazane na sliki 1.

Striatum je glavno mesto vstopa aferentnih povezav BG, in sicer prejema informacije iz možganske skorje, talamusa in možganskega debla, oddaja pa eferentne povezave v notranji del globusa palidusa in retikularno črno substanco. Eferentne povezave potekajo po dveh poteh. Prva, neposredna monosinaptična pot vodi iz striatuma v notranji del globusa palidusa in retikularno črno substanco neposredno, druga, posredna polisinaptična pot pa preko sinaps v zunanjem delu globusa palidusa in v subtalamičnem jedru. Neposredna pot deluje na notranji del globusa palidusa in retikularno črno substanco zaviralno, posredna pot pa kot celota spodbujevalno.

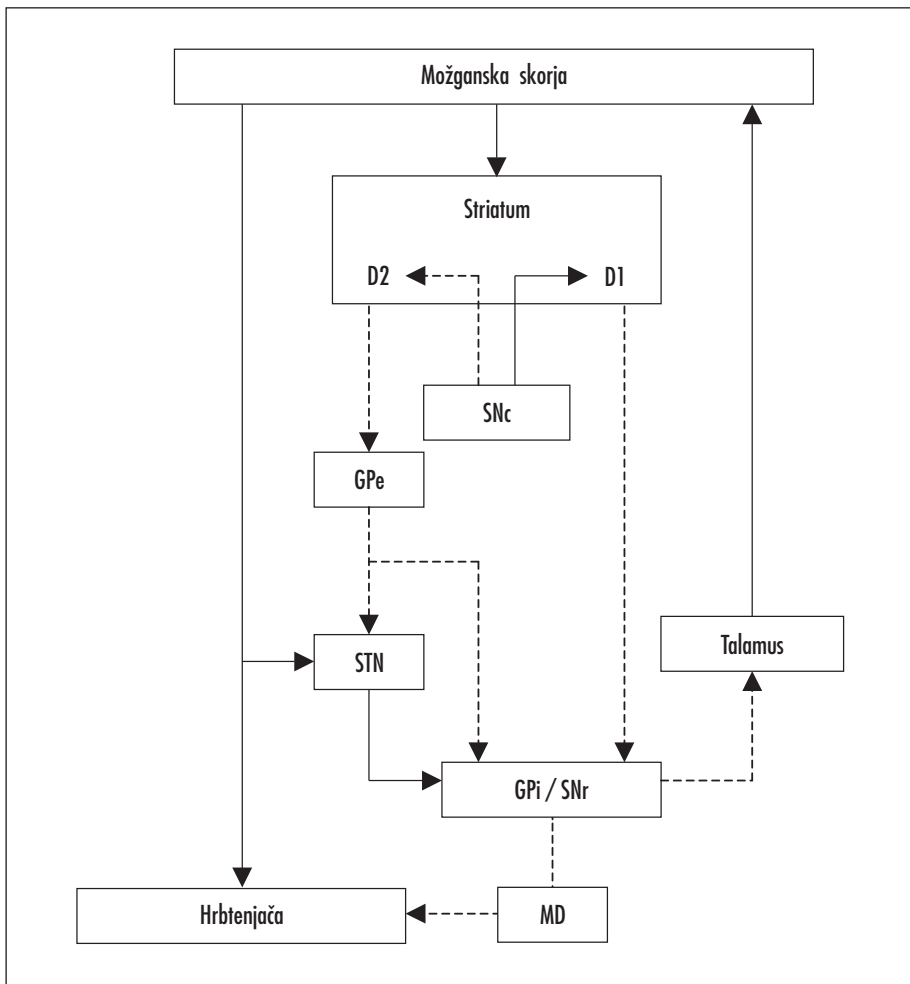
Notranji del globusa palidusa in retikularna črna substanca sta funkcionalno sorodni jedri, saj je v obeh nevrotransmiter γ -aminomaslena kislina (GABA), iz njih pa izhajajo glavne eferentne povezave BG, ki vodijo v talamus. V kompaktni črni substanci pa je nevrotransmiter dopamin. Njeni nevroni se končujejo v striatumu, kjer dopamin deluje na nevrone neposredne poti preko dopaminskih receptorjev D1, torej spodbujevalno, na nevrone posredne poti pa preko dopaminskih receptorjev D2, torej zaviralno (1, 7, 8).

Končni učinek delovanja nevronov kompaktno črne substance na striatum je zmanjšanje aktivnosti izhodnih povezav bazalnih ganglijev, kar poveča aktivnost talamičnih nevronov, ki se končajo v možganski skorji (7, 8).

Vloga bazalnih ganglijev

Skupna značilnost vseh BG je, da nimajo neposrednih povezav s hrbtanjačo. Njihove aferentne povezave izvirajo iz možganske skorje, talamusa in možganskega debla, eferentne povezave pa vodijo v možgansko deblo in preko talamusa v prefrontalno, premotorično in motorično možgansko skorjo.

BG so glavna komponenta skupine več vzporednih krožnih poti ali zank, ki povezujejo talamus in možgansko skorjo in imajo različne funkcije. Vsaka od teh zank izvira iz določenega dela možganske skorje, vodi pre-



Slika 1. Glavne povezave bazalnih ganglijev. Neprekinjena črta predstavlja spodbujevalno pot, prekinjena črta pa zaviralno. GPe – zunanji del globusa palidusa, GPI – notranji del globusa palidusa, MD – možgansko deblo, SNc – kompaktni del črne substance, SNr – retikularni del črne substance, STN – subtalamično jedro, D1 – dopaminski receptorji D1, D2 – dopaminski receptorji D2 (8, 9).

ko določenih predelov BG in talamusa in se na koncu vrne v del možganske skorje, od koder izvira. Poznamo pet različnih zank: skeletomotorično, očesomotorično, dorzo-lateralno prefrontalno, orbitofrontalno in limbično zanko (1, 7). Očesomotorična zanka je vključena v uravnavanje sakadičnih gibov oči, prefrontalna, orbitofrontalna in limbična zanka vplivajo na spoznavne in čustvene funkcije možganske skorje. Najbolj raziskana pa je skeletomotorična zanka, ki je somatotopično zgrajena, in sodeluje pri pripravi in izvajanju hotenih gibov (1, 7).

Skeletomotorična zanka se začne v premotoričnih področjih možganske skorje in v primarni motorični skorji, vstopa v BG skozi striatum, izstopa skozi notranji del globusa palidusa in retikularno črno substanco in vodi v specifična jedra talamusa. Zadnji del zanke so talamokortikalni nevroni, ki spodbujajo suplementarno motorično skorjo, premotorično skorjo in precentralno motorično skorjo (7).

Celotna nevronska mreža je zgrajena tako, da kortikostriatni nevroni preko neposredne poti v BG zavirajo, preko posredne poti

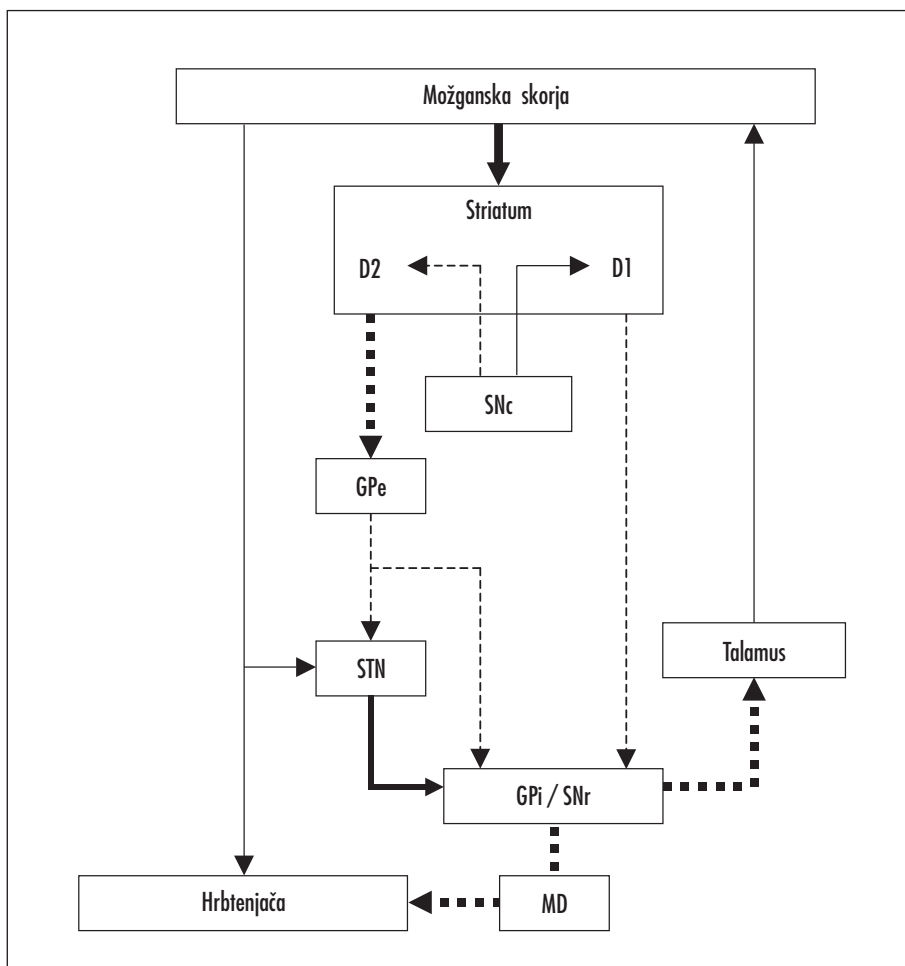
pa spodbujajo končne talamokortikalne nevrone in s tem ustrezna področja možganske skorje (1, 7).

Ob izvajanju hotenega giba se informacija iz možganske skorje prenese v možgansko deblo, hrbtenjačo in subkortikalne predele, kamor sodi tudi striatum. Tu pride do aktivacije neposredne poti, ki zmanjša zaviralno aktivnost BG na talamus, nastala dezinhibicija talamokortikalnih nevronov pa povzroči facilitacijo giba. Hkratna aktivacija posredne poti pa poveča zaviralno aktivnost BG, tala-

mokortikalni nevroni so zavrti in nastopi supresija giba (8). Nigrostriatne povezave iz kompaktne črne substance v striatum z neurotransmitorjem dopaminom dodatno uravnavajo aktivnost posredne in neposredne poti (1).

Spremembe bazalnih ganglijev pri Parkinsonovi bolezni

Pri PB so ugotovili zmanjšano koncentracijo dopamina v striatumu zaradi zmanjšane števila dopaminskih nevronov v kompaktni



Slika 2. Spremembe glavnih povezav bazalnih ganglijev pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Za primerjavo pogledite povezave na sliki 1. Neprekinjena črta predstavlja spodbujevalno pot, prekinjena črta pa zaviralno. Debela črta predstavlja ojačanje aktivnosti poti, tanka črta pa oslabitev aktivnosti poti. GPe – zunanji del globusa pallidusa, GPi – notranji del globusa pallidusa, MD – možgansko deblo, SNc – kompaktni del črne substance, SNr – retikularni del črne substance, STN – subtalamično jedro, D1 – dopaminski receptorji D1, D2 – dopaminski receptorji D2.

črni substanci (7). Zmanjšano delovanje dopamina povzroči preko receptorjev D1 povečano aktivnost posredne poti v BG in preko receptorjev D2 zmanjšano aktivnost neposredne poti. Rezultat obojega je ojačano zaviralno delovanje BG na talamokortikalne nevrone in zaradi tega zmanjšana stimulacija možganske skorje v celoti, tudi premotoričnega korteksa, ki je povezan s piramidno progo (slika 2) (7, 8). Zmanjšana aktivnost talamokortikalne poti vodi v nastanek popačenih motoričnih vzorcev, ki se prenesejo po piramidni progi do spodnjih motonevronov, klinično pa se kažejo kot bradikineza in rigidnost.

Manjša aktivnost talamokortikalne poti ne povzroči samo zmanjšane spodbujanja spodnjih motonevronov agonističnih mišic, ampak povzroči tudi zmanjšano (posredovano preko interneuronov v hrbtnjači) zaviranje spodnjih motonevronov antagonističnih mišic, ki imajo zato previsok tonus in tako ovirajo izvedbo gibov. Aktivnost zaviralnih interneuronov je zmanjšana tudi zaradi povečane aktivnosti zaviralne poti, ki poteka od BG preko možganskega debla do interneuronov hrbtnjače (slika 2) (7, 8).

Klinična slika

Postavitev diagnoze PB temelji na prepoznavi klinične slike. Ta je v večini primerov značilna, saj sta prisotna vsaj dva od štirih znakov, ki sestavljajo klasični parkinsonski sindrom: tremor, rigidnost, bradikineza in motnje ravnotežja. Poleg tega pa se pri PB lahko pojavljajo še številni drugi simptomi in znaki, od katerih nobeden ni povsem specifičen (1, 4, 10). Bolnik ima lahko še dodatne težave zaradi starosti, drugih bolezni in stranskih učinkov antiparkinsonskih zdravil.

Simptome in znake pri PB lahko razdelimo na dve skupini: motorične in nemotorične motnje.

Motorične motnje

Parkinsonski tremor je ritmično izmenično krčenje fleksorjev in ekstenzorjev, ki ima frekvenco 4–6 Hz. Najmočnejši je v mirovanju, ojača se med psihično napetostjo, popolnoma izgine v spanju, med gibanjem s prizadetim delom telesa pa se zmanjša ali izgine. Tremor

najprej in najizraziteje prizadene roko, lahko pa tudi nogo, brado in jezik (1, 10, 11).

Parkinsonska rigidnost je zvišan mišični tonus v agonističnih in antagonističnih mišicah. Bolnik to občuti kot okornost, pri preiskovanju pa ugotovimo povečan upor med celim pasivnim gibom, ki ni odvisen od hitrosti giba. Če je rigidnosti pridružen tremor, to občutimo kot sunkovito naraščanje in upadanje tonusa v ritmu tremorja (1, 10, 11).

Bradikineza ali upočasnenost gibov nastane zaradi oteženega začenjanja in izvajanja gibov. Le-ti postanejo počasnejši, se zatikajo, njihov obseg se zmanjša in bolnik se hitro utruje. Bradikineza je najbolj izrazita pri izvajanju hitrih, ponavljajočih se gibov prstov, rok in nog (1, 10, 11).

Moteno ravnotežje se v obliki nestabilnosti in padcev pokaže šele pri napredovali bolezni, prisotno pa je verjetno že prej. Po izkušnjah nevrologov iz Centra za ekstrapiramidne bolezni Kliničnega centra v Ljubljani bolniki s PB najpogosteje padajo naprej. Vzrok za nestabilnost je v neki meri verjetno spremenjena stoja in hoja, delno pa tudi moteno uravnavanje ravnotežja (1, 4, 10).

Spremenjena drža in hoja. Bolniki s PB so med mirno stoji nagnjeni naprej, lahko tudi nagnjeni na eno stran, hrbet je upognjen, brada je približana prsim, komolci in kolena so pokrčeni. V tem položaju bolniki tudi hodijo, pri tem delajo kratke drsajoče korake, hoje pa ne spremljajo z nihanjem rok. Bolnik težko začne hoditi, med hojo ga zanaša naprej, lahko pa tudi vstran ali navzad. Koraki so vedno hitrejši in krajši, bolnik se težko tudi ustavi, včasih pa se nehote nenadoma ustavi pri obratih ali v ozkih prehodih (1, 10, 12).

Obrazne mimike imajo bolniki s PB manj, redkeje mežikajo in imajo strmeč pogled. Govor postane tih in monoton, med daljšim govorjenjem zamira. Pisava postane drobna in stresena (4, 10).

Za vse motorične motnje pri PB je značilna asimetričnost. Motnja se torej najprej pojavi na eni strani telesa in tudi kasneje, z napredovanjem bolezni, je ta stran močnejše prizadeta (10, 11).

Nemotorične motnje

Nemotorične motnje pogosto spremljajo PB in so lahko zelo različne.

Duševne spremembe pri PB težko ločimo od sprememb, nastalih zaradi starosti ali zdravl. Pogosti so blag upad inteligence, spomina in spremembe osebnosti. Pri 15–20% bolnikov nastane demenca, pri eni tretjini pa depresija (1, 4, 10).

Senzorične motnje se kažejo kot parestezije na koži, neprijetni občutki ali bolečine v okončinah, ni pa senzoričnih izpadov (4, 10).

Vegetativne motnje pri PB so lahko ortostatska hipotenzija, kronično zaprtje, urinska inkontinenca, težave pri uriniranju, impotenca, pretirano ali nezadostno znojenje (1, 4, 10).

Zdravljenje Parkinsonove bolezni

Najpomembnejša patološka osnova PB je propadanje dopaminskih nevronov v kompaktni črni substanci in posledično pomanjkanje dopamina v striatumu (1). To spoznanje je teoretična osnova za vse vrste zdravljenja PB. Glede na to, kdaj z njim začnemo in kaj skušamo z njim doseči, pa ločimo tri vrste zdravljenja PB: preventivno, obnovitveno in simptomatsko (11, 13).

Preventivno zdravljenje Parkinsonove bolezni

S preventivnim zdravljenjem skušamo upočasniti ali ustaviti propadanje dopaminskih nevronov. Temelji na hipotezi, da je za propadanje le-teh kriv oksidativni stres oz. delovanje kisikovih prostih radikalov, ki nastajajo pri razgradnji dopamina v dopaminskih nevronih. Zaviralci monoaminooksidaze B, ki zavirajo razgradnjo dopamina, naj bi tako upočasnili napredovanje PB. Z nevtralizacijo prostih radikalov naj bi bili učinkoviti tudi nekateri antioksidanti, npr. vitamin E. Učinkovitost preventivnega zdravljenja PB zaenkrat še ni dokazana (1, 14).

Obnovitveno zdravljenje Parkinsonove bolezni

Pri obnovitvenem zdravljenju skušamo nadomestiti propadle dopaminske nevrone z vzpodbujanjem še prisotnih nevronov ali s presajanjem tkiv, ki tvorijo dopamin, v osrednje živčevje bolnika. V začetku so uporabljali avtotransplantate celic sredice nadledvične

žleze, ki tvorijo kateholamine, danes pa v poskusih presajajo predvsem zarodne dopaminske nevrone iz mezencefalona zarodkov. Boljše rezultate naj bi v prihodnosti dosegli še z uporabo v kulturi vzgojenih in genetsko spremenjenih celic (1, 14).

Obstajajo torej številni načini preventivnega in obnovitvenega zdravljenja, ki so zaenkrat še v obdobju raziskav, v klinični praksi pa se uporablja le simptomatsko zdravljenje PB.

Simptomatsko zdravljenje Parkinsonove bolezni

S simptomatskim zdravljenjem na različne načine lajšamo simptome in znake PB. Zdravila, ki so učinkovita pri zdravljenju znakov PB, lahko razdelimo v več skupin:

- zdravila, ki delujejo na dopaminski sistem: levodopa, agonisti dopaminskih receptorjev, zaviralci monoaminooksidaze B in zaviralci katehol-O-metiltransferaze;
- zdravila, ki delujejo na holinerški sistem: antiholinergiki;
- zdravila, ki delujejo na glutamatni sistem: amantadin;
- ostala zdravila (tabela 1); (1, 10, 11, 14, 15).

Čeprav so antiparkinsonska zdravila bistveno izboljšala kvaliteto življenja bolnikom s PB, pa z leti predvsem zdravljenje z levodopo privede do neželenih učinkov, kot so diskinezije, psihoza in prehodna poslabšanja motoričnega statusa. Prehodna poslabšanja motoričnega statusa so posledica skrajševanja trajanja učinka zdravila ali nenadnega prenehanja učinka zdravila. Kljub povečevanju odmerkov se med obdobji, ko zdravila dobro delujejo, pojavljajo obdobja z znaki PB. Govorimo o stanju vklopa (angl. *on*), ko je koncentracija zdravil v plazmi zadostna in bolnik nima parkinsonskih težav, in stanju izklopa (angl. *off*), ko je zdravil pre malo in bolnik ima parkinsonske težave (14, 15).

Pod simptomatsko zdravljenje PB sodi tudi operativno zdravljenje. Tu nevrokirurgi s stereotaktično operacijo spodbujajo ali uničijo točno določena področja v osrednjem živčevju z namenom, da bi popravili porušeno ravnovesje med različnimi sistemi, ki je nastalo zaradi propada dopaminskega sistema. Primer take metode je postero-ven-

Tabela 1. Prikazane so skupine zdravil za simptomatsko zdravljenje Parkinsonove bolezni, njihov princip delovanja, znaki, na katere najbolj učinkovito delujejo ter najpogostejši neželeni učinki.

Skupina zdravil	Princip delovanja	Učinki	Neželeni učinki
Antiholinergiki	antagonisti muskarinskih receptorjev; zavirajo holinerični sistem	najbolj delujejo na tremor, manj na rigor in bradikinezo;	suha usta, motnje vida, zastoj urina, zaprtje, motnje spomina, halucinacije, akutna zmedenost;
Amantadin	povzroča sproščanje endogenega dopamina iz dopaminskih nevronov in je antagonist glutamatnih receptorjev	deluje na tremor, rigor in bradikinezo	livedo retikularis, edem gležnjev, halucinacije, nespečnost;
Levodopa (<i>D</i> -hidroksifenilalanin)	z encimom dopa dekarboksilazo se pretvarja v dopamin in deluje na dopaminske receptorje	najbolj deluje na rigor in bradikinezo, manj na tremor in najmanj na posturalno nestabilnost	slabost, bruhanje, ortostatska hipotenzija, razjeda želodca, psihične motnje, diskinezije več vrst;
Agonisti dopaminskih receptorjev	neposredni agonisti dopaminskih receptorjev D2, agonisti ali antagonisti dopaminskih receptorjev D1	kot levodopa, a šibkejši	slabost, bruhanje, ortostatska hipotenzija, psihične motnje, vazospazem, otekanje gležnjev, plevropulmonalna in retroperitonealna fibroza;
Zaviralci monoamino oksidaze B (MAO B)	zavirajo delovanje encima MAO B, ki razgrajuje dopamin; posledično višajo koncentracijo dopamina	kot levodopa, a šibkejši	nespečnost, poslabšanje z levodopo povzročeni diskinezij in psihičnih motenj;
Zaviralci katehol-O-metil-transferaze (COMT)	zavirajo encim COMT, ki inaktivira levodopo	ojačajo delovanje levodope, zmanjšajo neželjene periferne učinke levodope	ojačajo neželjene centralne učinke levodope

tralna palidotomija, kjer s stereotaktično poškodbo globusa palidusa zmanjšajo zaviranje talamokortikalnih nevronov, ki je nastalo zaradi okvare striatuma. Ta postopek je učinkovit za ublažitev tremorja in bradikineze. Pri drugih metodah kirurški spodbujajo določena talamična in subtalamična jedra s podobnim namenom, operacija pa je tudi reverzibilna. Operativno zdravljenje se vse bolj uporablja zlasti v primerih, ko zdravila niso več učinkovita (1, 7, 10, 16).

Motnje ravnotežja pri Parkinsonovi bolezni

Moteno ravnotežje je znak, ki je pri bolnikih s PB zelo pogost, hkrati pa tudi močno vpliva na kakovost življenja (17–19). Kaže se predvsem z negotovo stajo, hojo in pogostimi padci, kar bolnike pomembno ovira pri opravljanju vsakodnevnih opravil. Temu se pogosto pridruži še strah pred poškodbo, ki povzroči, da bolniki postanejo odvisni od tuje pomoči. Tudi zdravila proti PB, ki naj bi bolnikom blažila težave, na motnje ravnotežja pogosto ne vplivajo, včasih pa jih celo poslabšajo (17, 19–21).

V strokovni literaturi nismo zasledili podatkov o vplivu apomorfina na močnostni spekter nihanja med mirno stajo pri bolnikih s PB. Zato je bil namen naše naloge določiti močnostni spekter nihanja med mirno stajo v skupini bolnikov z večletno PB v stanju brez zdravil ter po vnosu dopaminskega agonista apomorfina.

NAMEN IN HIPOTEZI

Namen

Namen raziskave je bil proučiti prizadetost mehanizmov za vzdrževanje ravnotežja med mirno stajo pri bolnikih s PB in vpliv zdravljenja z dopaminskim agonistom apomorfinom na te mehanizme. V ta namen smo pri skupini bolnikov s PB ocenjevali vzdrževanje ravnotežja in splošno prizadetost bolnikov v stanju, ko niso bili pod vplivom zdravil, ter po vnosu zdravila apomorfina. Motnjo v vzdrževanju ravnotežja smo vrednotili s pomočjo stabilometrije, metode s katero merimo nihanje človeškega telesa med mirno stajo. Splošno prizadetost bolnikov pa smo ocenili s klinično nevrološko preiskavo, prirejeno za bolnike s PB.

Hipotezi

S primerjavo rezultatov stabilometričnih meritev pri bolnikih s PB pred in po vnosu zdravila ter pri zdravih osebah smo skušali preveriti naslednji dve hipotezi.

Hipoteza 1

Pri zdravih osebah (starih od 23 do 61 let) starost ne vpliva statistično značilno na močnostni spekter nihanja telesa med mirno stoji.

Hipoteza 2

Dopaminski agonist apomorfina pri bolniku s Parkinsonovo boleznijo statistično značilno spremeni močnostni spekter nihanja telesa med mirno stoji.

Razlaga hipotez

V številnih raziskavah so že pokazali, da se med mirno stoji nihanje telesa bolnika s PB statistično značilno razlikuje od nihanja pri zdravi osebi (22–24). Opisane so bile razlike v amplitudi in smeri nihanja, nihče pa še ni ovrednotil razlik v močnostnem spektru nihanja oseb s PB.

Bolniki s PB so praviloma starejše osebe in njihova starost bi lahko pomembno vplivala na močnostni spekter nihanja in rezultate klinične preiskave. To hipotezo smo preverili tako, da smo na skupini mlajših in na skupini starejših zdravih prostovoljcev opravili enake meritve in preiskave kot pri bolnikih s PB.

Zdravljenje z dopaminskim agonistom apomorfinom učinkovito izboljša številne znake PB (25, 26). Vendar v strokovni literaturi ni podatkov o vplivu apomorfin na močnostni spekter nihanja telesa med mirno stoji bolnikov s PB. Vpliv apomorfin na vzdrževanje ravnotežja med mirno stoji bolnikov s PB bomo ocenili s primerjavo močnostnega spektra nihanja pred in po vnosu apomorfin.

METODE

V raziskavi smo proučevali značilnosti vzdrževanja ravnotežja pri bolnikih s PB s stabilometrično metodo. Obstajajo sicer tudi živalski modeli PB, ki pa lahko ponazarjajo le najbolj osnovne značilnosti te bolezni.

Vzdrževanja ravnotežja pri človeku zaradi njegove edinstvene telesne zgradbe ni mogoče proučevati na živalskem modelu. Raziskavo smo zato zasnovali kot prospektivno študijo na ljudeh.

Preiskovanci

V raziskavo smo vključili 23 preiskovancev, ki so se odzvali na naše povabilo in se prostovoljno udeležili preiskav. Vsi preiskovanci so bili pred meritvami in testiranjem podrobno seznanjeni z namenom in potekom preiskave in so nanjo prostovoljno pristali. Pri bolnikih je bila preiskava del rednega diagnostičnega in terapevtskega postopka.

Glede na prisotnost PB in starost smo preiskovance razdelili v 3 skupine: zdravi mlajši preiskovanci, zdravi starejši preiskovanci in bolniki s PB.

Starostna skupina 23 let (zdravi mlajši preiskovanci). V skupino A smo uvrstili 10 preiskovancev s povprečno starostjo 23,2 leti, ki so bili v času preiskav klinično zdravi. Preiskovanci tudi niso bili pod vplivom zdravil, ki bi lahko vplivala na vzdrževanje ravnotežja.

Starostna skupina 61 let (zdravi starejši preiskovanci). V skupino B smo uvrstili 6 preiskovancev s povprečno starostjo 61,5 let, ki v času preiskav niso imeli ugotovljenih bolezni in niso bili pod vplivom zdravil, ki bi lahko vplivala na vzdrževanje ravnotežja.

Bolniki s Parkinsonovo boleznijo. V skupino C smo uvrstili 7 bolnikov z napredovalo obliko PB, ki se zdravijo z apomorfinom. Povprečna starost bolnikov je bila 62 let. Povprečni čas trajanja bolezni pri teh bolnikih je bil 16,7 let. Vsi bolniki so poleg apomorfin prejemali tudi levodopo in druga antiparkinsonska zdravila.

Protokol meritev

Rezultati klinične preiskave in stabilometrične meritve so odvisni od sodelovanja preiskovancev. Vsakemu preiskovancu smo predstavili protokol meritev tako, da smo najprej opravili preizkusno stabilometrično meritev in klinično preiskavo. Med preizkusno meritvijo se je preiskovanec seznanil s postopkom in z izvajalcem raziskave. Tako

smo dosegli, da so se preiskovanci sprostili in boljše sodelovali pri preiskavi, kar je prispevalo k manjši variabilnosti meritev. Rezultati stabilometrije so odvisni tudi od telesne teže, višine in velikosti stopala, kar smo upoštevali pri izboru oseb za skupini zdravih starejših in mlajših preiskovancev. V naši raziskavi ni bilo statistično značilnih razlik v telesni teži, višini ali velikosti stopala med zdravimi mlajšimi in starejšimi preiskovanci.

Pri zdravih preiskovancih skupin A in B smo enkrat opravili usmerjeno klinično nevrološko preiskavo za ocenjevanje bolnikov s PB (angl. *Unified Parkinson's disease rating scale*, UPDRS) (27, 28) in tri zaporedne stabilometrične meritve. Vsaka stabilometrična meritev je trajala 60 sekund, presledek med meritvami je bil 5 do 10 minut.

Pri bolnikih s PB (skupina C) smo opravili klinično preiskavo in stabilometrične meritve pred vnosom odmerka apomorfina (stanje izklopa) in po vnosu odmerka apomorfina (stanje vklopa).

Usmerjena klinična nevrološka preiskava za bolnike s Parkinsonovo boleznijo

Z usmerjeno klinično nevrološko preiskavo za bolnike s Parkinsonovo boleznijo (angl. *Unified Parkinson's disease rating scale*, UPDRS) semikvantitativno ocenjujemo bolnikovo prizadetost zaradi PB na poenoten način. Preiskava je sestavljena iz štirih delov, ki ločeno ocenjujejo: (1) mišljenje, obnašanje in razpoloženje; (2) dnevne aktivnosti; (3) motoriko; in (4) zaplete zdravljenja (27–29). V vsakem delu preiskave ocenjujemo več kategorij bolnikovega stanja, in sicer z ocenami od 0 do 4, pri čemer z oceno nič ocenimo normalno stanje, s štiri pa najbolj bolezensko spremenjeno stanje.

V raziskavi smo uporabljali le tretji del UPDRS, s katerim smo ocenjevali bolnikovo motoriko (v naši nalogi označen kot motorični UPDRS, ali skrajšano mUPDRS). V tem delu preiskave ocenjujemo 13 kategorij bolnikovega stanja, pri čemer pri nekaterih kategorijah ocenjujemo bolnika v celoti, pri drugih pa posamezne dele bolnikovega telesa (tabela 2). Na osnovi mUPDRS ocene bolnikov s PB smo opravili še razvrstitev bolnikov v po lestvici Hoehn-Yahr (tabela 3); (30).

Tabela 2. Ocenjevanje motorike. Tretji del usmerjene klinične nevrološke preiskave za bolnike s Parkinsonovo boleznijo (mUPDRS).

Kategorija	Del telesa	Ocena
1. Govor		0–4
2. Obrazna mimika		0–4
3. Tremor v mirovanju	obraz, ustnice, brada	0–4
	desna roka	0–4
	leva roka	0–4
	desna noga	0–4
	leva noga	0–4
4. Akcijski tremor	desna roka	0–4
	leva roka	0–4
5. Rigidnost	vrat	0–4
	desna roka	0–4
	leva roka	0–4
	desna noga	0–4
	leva noga	0–4
6. Stikanje palca in kazalca	desna roka	0–4
	leva roka	0–4
7. Stiskanje pesti	desna roka	0–4
	leva roka	0–4
8. Izmenična pronacija in supinacija dlani	desna roka	0–4
	leva roka	0–4
9. Spretnost nog	desna noga	0–4
	leva noga	0–4
10. Vstajanje s stola		0–4
11. Drža		0–4
12. Hoja		0–4
13. Posturalna stabilnost		0–4

Pojasnilo k tabeli 2. Način ocenjevanja rezultatov usmerjene klinične nevrološke preiskave pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (mUPDRS).

1. Govor

0 = normalen;

1 = blaga izguba izraznosti, dikcije ali glasnosti;

2 = monoton, nejasen, a razumljiv; zmerno moten;

3 = izrazito moten, težko razumljiv;

4 = nerazumljiv.

2. Obrazna mimika

0 = normalna;

1 = blaga hipomimija, lahko še normalna;

2 = blago, a nenormalno zmanjšanje mimike;

3 = zmerno hipomimija; občasno ima odprta usta;

4 = obraz kot maska; huda ali popolna izguba mimike; odprta usta z ustnicami 0,5 cm narazen.

3. Tremor v mirovanju

0 = odsoten;

1 = neznaten in redko prisoten;

2 = majhne amplitude in prisoten ves čas ali zmerne amplitude in občasno prisoten;

3 = zmerne amplitude in prisoten večino časa;

4 = močne amplitude in prisoten večino časa.

4. Akcijski ali posturalni tremor rok

- 0 = odsoten;
 1 = neznoten; prisoten v gibanju;
 2 = zmerne amplitude, prisoten v gibanju;
 3 = zmerne amplitude, prisoten pri položajih rok in v gibanju;
 4 = močne amplitude; moteč pri hranjenju.

5. Rigidnost

- 0 = odsotna;
 1 = neznamenita ali zaznavna le pri gibanju nasprotnih okončin oz. drugih gibih;
 2 = blaga do zmerna;
 3 = izrazita; z lahkoto izvedemo celoten obseg giba;
 4 = huda; s težavo izvedemo celoten obseg giba.

6. Stikanje palca in kazalca

- 0 = normalno;
 1 = blaga upočasnjenost in/ali zmanjšanje amplitude;
 2 = zmerno prizadeto; hitro se utruji; lahko občasni zastoji v gibanju;
 3 = hudo prizadeto; pogosto odlašanje z začetkom gibanja ali zastoji v gibanju;
 4 = komaj izvede gib.

7. Stiskanje pesti

- 0 = normalno;
 1 = blaga upočasnjenost in/ali zmanjšanje amplitude;
 2 = zmerno prizadeto; hitro se utruji; lahko občasni zastoji v gibanju;
 3 = hudo prizadeto; pogosto odlašanje z začetkom gibanja ali zastoji v gibanju;
 4 = komaj izvede gib.

8. Izmenična pronacija in supinacija dlani

- 0 = normalno;
 1 = blaga upočasnjenost in/ali zmanjšanje amplitude;
 2 = zmerno prizadeto; hitro se utruji; lahko občasni zastoji v gibanju;
 3 = hudo prizadeto; pogosto odlašanje z začetkom gibanja ali zastoji v gibanju;
 4 = komaj izvede gib.

9. Spretnost nog

- 0 = normalno;
 1 = blaga upočasnjenost in/ali zmanjšanje amplitude;
 2 = zmerno prizadeto; hitro se utruji; lahko občasni zastoji v gibanju;
 3 = hudo prizadeto; pogosto odlašanje z začetkom gibanja ali zastoji v gibanju;
 4 = komaj izvede gib.

10. Vstajanje s stola

- 0 = normalno;
 1 = počasi ali potrebuje več kot en poskus;
 2 = pri vstajanju se opira na držala za roke;
 3 = pada nazaj in večkrat poskusi, a vstane brez pomoči;
 4 = brez pomoči ne more vstati.

11. Stoja

- 0 = normalno vzravnana;
 1 = neznamenito nagnjena naprej; lahko normalna stoji za starejšo osebo;
 2 = zmerno nagnjena naprej, lahko tudi rahlo nagnjena na eno stran;
 3 = močno nagnjena naprej s kifozo; lahko zmerno nagnjena na eno stran;
 4 = izrazita upognjenost s skrajno nenormalno stjo.

12. Hoja

- 0 = normalno;
 1 = hodi počasi, lahko podrsava s kratkimi koraki; brez pospeševanja ali propulzije;
 2 = hodi s težavo; potrebuje malo ali nič pomoči; lahko hodi s kratkimi koraki, pospešuje ali hodi v propulziji;
 3 = hudo motena hoja; potrebuje pomoč;
 4 = tudi s pomočjo ne more hoditi.

13. Posturalna stabilnost

- 0 = normalno;
 1 = retropluzija, a se sam izravna;
 2 = odsotnost posturalnega odziva; preiskovavec bi padel, če ga preiskovalec ne bi ujel;
 3 = zelo nestabilen; spontano izgubi ravnotežje;
 4 = brez pomoči ne more stati.

Tabela 3. Razvrstitev bolnikov s Parkinsonovo boleznijo po lestvici Hoehn-Yahr.

Stopnja	Klinična slika
0	<ul style="list-style-type: none"> ni znakov bolezn;
1	<ul style="list-style-type: none"> enostranska prizadetost zaradi Parkinsonove bolezn; brez motenj vzdrževanja ravnotežja;
2	<ul style="list-style-type: none"> obojestranska ali središčna prizadetost zaradi Parkinsonove bolezn; brez motenj vzdrževanja ravnotežja;
3	<ul style="list-style-type: none"> obojestranska prizadetost zaradi Parkinsonove bolezn; prvi znaki motnje posturalnih refleksov, nestabilnost pri obračanju ali pri testiranju ravnotežja pri mUPDRS; bolnik funkcionalno prizadet, vendar še lahko opravlja nekatera dela, sposoben je samostojnega življenja;
4	<ul style="list-style-type: none"> huda obojestranska prizadetost zaradi Parkinsonove bolezn; moteno vzdrževanje ravnotežja, a bolnik še lahko hodi in stoji brez pomoči;
5	<ul style="list-style-type: none"> bolnik ne more samostojno hoditi ali stati.

Stabilometrija

Stabilometrija ali statična posturografija je metoda za merjenje nihanja človeškega telesa v stoječem položaju (24, 31, 32). Merilna naprava za stabilometrijo je sestavljena iz treh delov: kovinske plošče za merjenje sil, integratorja z ojačevalnikom in osciloskopa za prikaz meritev. V naši raziskavi smo uporabljali ploščo za merjenje sil, ki ima v štirih podpornih točkah vgrajene piezo električne pretvornike. Sprememba napetosti na pretvorniku je sorazmerna silam na pretvornik, ki delujejo v smeri vseh treh osi koordinatnega sistema (x, y in z). Izhodi pretvornikov so vezani na integrator, ki tvori silam sorazmerne izhodne napetosti, tako da sile s smermi naprej, levo in navzdol povzročijo na izhodu pozitivne napetosti (32). Med mirno stoji na plošči niso prisotni pospeški v navpični smeri in tudi sila teže telesa se v času trajanja meritve ne spreminja, zato je sila na ploščo v smeri osi z približno konstantna. Zato smo v naši raziskavi merili samo spremembe napetosti na pretvornikih zaradi nihanja telesa med mirno stoji v sagitalni smeri (nihanje v smeri osi y ali naprej-nazaj) in lateralni smeri (nihanje v smeri osi x ali levo-desno).

Spremembe napetosti zaradi nihanja telesa med mirno stoji v smeri osi x in y smo vodili do analogno-digitalnega pretvornika v osebнем računalniku, ki je podatke zajemal hkrati preko dveh kanalov, z natančnostjo vzorčenja 12 bitov in frekvenco vzorčenja 50 Hz. Potek meritve smo spremljali na ekranu osebnega računalnika in sočasno shranjevali podatke na trdi disk s pomočjo programa, ki je bil razvit na Inštitutu za patološko fiziologijo v Ljubljani (33).

Pri stabilometrični meritvi je preiskovalec mirno in sproščeno stal na sredini merilne plošče (32). Z aluminijastim vodilom smo dosegli, da so imeli vsi preiskovanci stopala v enakem položaju, stali so s petama skupaj, peti sta bili pri vseh enako oddaljeni od zadnjega roba plošče, kot med stopaloma je bil 30°. Preiskovanci so morali stati čimbolj mirno in pri tem ves čas gledati v oznako na steni, nameščeno v višini oči, kar je zagotavljalo vedno enak položaj glave med meritvijo.

Vsaka stabilometrična meritev je trajala eno minuto. Pred vsako meritvijo smo umerili ploščo

za merjenje sil tako, da smo izpraznili integratorje. Rezultat meritve je stabilogram, dve krivulji, ki prikazujeta položaj težišča telesa v prostoru v odvisnosti od časa, v sagitalni in lateralni smeri. Za nadaljnjo obdelavo nismo uporabili celotnega posnetka, ampak le prvih 30 sekund. Rezultate meritev smo nato analizirali s programom, ki je bil razvit na Inštitutu za patološko fiziologijo v Ljubljani (33).

Iz krivulj nihanja telesa v smeri osi x in y smo izračunali močnostni spekter nihanja (angl. *power spectrum*) v sagitalni in lateralni smeri kot povprečno vrednost treh zaporednih meritev. Vsota amplitud močnostnega spektra šuma je bila povprečno manjša od 1% vsote amplitud močnostnega spektra merjenega signala. Močnostni spekter nihanja smo prikazali kot relativni histogram frekvenc v območju od 0,2 Hz do 10 Hz. Spodnja frekvenčna meja je bila določena z dolžino koristnega posnetka (30 sekund), zgornja meja pa s frekvenco vzorčenja (50 Hz). Amplitude frekvenc smo združili v 23 razredov, od 0,2 do 10 Hz, vsak razred je obsegal razpon frekvenc 0,4 Hz (npr. od 0,2 do 0,6 Hz, od 0,6 do 1 Hz itd.). Zaradi velike spremenljivosti absolutnih vrednosti amplitud močnostnega spektra nihanja pri preiskovancih smo amplitude posameznih frekvenčnih razredov prikazali kot deleže vsote amplitud v vseh razredih, izražene v odstotkih.

Statistične metode

Rezultate meritev smo analizirali in predstavili s programoma Excel (Microsoft) in Statist (Inštitut za patološko fiziologijo). Podatke znotraj skupin smo primerjali s parnim Wilcoxonovim testom, med skupinami pa z neparnim Wilcoxonovim testom. Podatki so se statistično značilno razlikovali, če je bila verjetnost za veljavnost ničelne hipoteze manjša od 5% ($p < 0,05$).

Stabilometrija

Med skupinami in znotraj skupin smo primerjali relativne amplitude posameznih frekvenčnih razredov v območju od 0,2 do 10 Hz.

Usmerjena klinična nevrološka preiskava za bolnike s Parkinsonovo boleznijo

Pri zdravih preiskovancih (skupini A in B) ter pri bolnikih s PB (skupina C) smo naredili

mUPDRS. Seštevek točk smo predstavili na dva načina; kot skupni seštevek točk mUPDRS in kot seštevek točk po oceni motorike spodnjih okončin skupaj z oceno ravnotežja (točki 3 in 5 za spodnje okončine ter točke 9, 10, 11, 12 in 13 mUPDRS), ki smo ga označili kot delni motorični UPDRS (okrajšava delni mUPDRS).

Dovoljenja in soglasja za opravljanje raziskave

Vsi preiskovanci so bili seznanjeni s preiskavo in so pristali na sodelovanje. Bolniki s PB so bili pisno in ustno seznanjeni s potekom in namenom raziskave. Zdravim preiskovancem smo ustno predstavili nalogo. Raziskovalna naloga je del raziskovalnega projekta J3-0236, ki ga je odobrila Državna komisija za medicinsko etiko, in financiralo Ministrstvo za znanost in tehnologijo Republike Slovenije.

REZULTATI

Rezultati motorične UPDRS klinične preiskave pri zdravih prostovoljcih

Rezultati motorične UPDRS klinične preiskave zdravih prostovoljcev so prikazani v tabelah 4 in 5. Med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v rezultatih delne in celotne motorične UPDRS preiskave (tabela 7). Obe skupini zdravih prostovoljcev pa sta imeli statistično značilno manjše vrednosti UPDRS in mUPDRS od bolnikov s PB (tabela 7) tako v stanju izklopa kot v stanju vklapa ($p < 0,01$; neparni Wilcoxonov test).

Rezultati motorične UPDRS klinične preiskave pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo

Rezultati motorične UPDRS klinične preiskave pri bolnikih s PB so prikazani v tabeli 6.

Tabela 4. Starost preiskovancev, rezultati motoričnega UPDRS (mUPDRS) in delnega motoričnega UPDRS (delni mUPDRS) pri zdravih mlajših prostovoljcih (starostna skupina 23 let).

preiskovanec	Starostna skupina 23 let		
	starost (leta)	mUPDRS	delni mUPDRS
1	25	1	1
2	21	2	1
3	23	2	1
4	25	1	0
5	22	6	3
6	22	3	0
7	22	3	0
8	22	2	1
9	25	3	0
10	25	1	0

Tabela 5. Starost preiskovancev, rezultati motoričnega UPDRS (mUPDRS) in delnega motoričnega UPDRS (delni mUPDRS) pri starejših zdravih prostovoljcih (starostna skupina 61 let).

preiskovanec	Starostna skupina 61 let		
	starost (leta)	mUPDRS	delni mUPDRS
1	60	4,5	2,5
2	69	2	1
3	60	6,5	2
4	70	1	1
5	58	4	0
6	52	0	0

Bolniki so imeli statistično značilno manjšo vrednost delnega in celotnega motoričnega UPDRS v stanju vklapa kot v stanju izklopa (tabela 7). V primerjavi z zdravimi preiskovanci so imeli bolniki s PB statistično značilno večjo vrednost delnega in celotnega motoričnega UPDRS tako v stanju izklopa kot v stanju vklapa (tabela 7).

Pri vseh bolnikih s PB v naši raziskavi je bila izražena obojestranska prizadetost zaradi PB in prisotna je bila motnja ravnotežja (tabela 6).

Tabela 6. Starost bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, rezultati motoričnega UPDRS (mUPDRS), delnega motoričnega UPDRS (delni mUPDRS) in razvrstitev po lestvici Hoehn-Yahr med stanjem izklopa in vklopa.

preiskovanec	starost (leta)	trajanje bolezni (leta)	Bolniki s Parkinsonovo boleznijo					
			mUPDRS		delni mUPDRS		Hoehn-Yahr	
			izklop	vklop	izklop	vklop	izklop	vklop
1	61	24	34,5	27	13	11	3	3
2	66	16	45,5	22,5	16,5	8	4	3
3	64	10	58	47,5	19,5	17	3	3
4	67	21	38,5	23,5	17	13,5	3	2
5	59	12	54	20	19	6	3	2
6	63	12	54	31,5	19,5	13	3	3
7	54	22	59	25	19	8,5	3	3

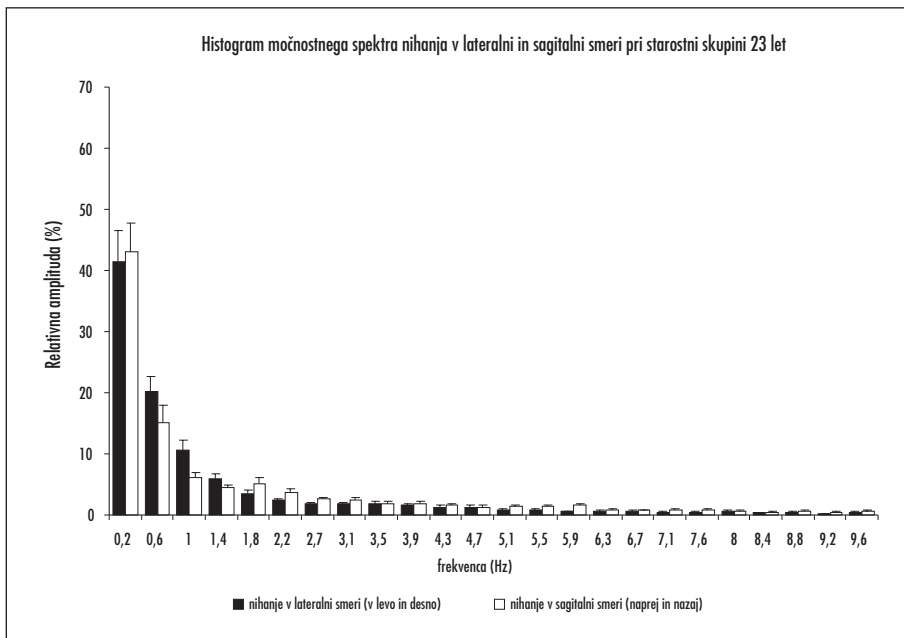
Tabela 7. Primerjava rezultatov delnega motoričnega UPDRS (delni mUPDRS) in motoričnega UPDRS (mUPDRS) med skupinami zdravih prostovoljcev (starostni skupini 23 in 61 let) in skupino bolnikov s PB ter pri bolnikih s PB v stanju izklopa in vklopa. NS – med skupinama ni statistično značilne razlike. Statistična primerjava je bila opravljena z neparnim (med skupinami) ali parnim (znotraj skupine s PB) Wilcoxonovim testom.

	Skupina 23 let delni mUPDRS	Skupina 23 let mUPDRS	Skupina 61 let delni mUPDRS	Skupina 61 let mUPDRS	izklop delni mUPDRS	izklop mUPDRS	vklop delni mUPDRS	vklop mUPDRS
Skupina 23 let delni mUPDRS			NS		p<0,01		p<0,01	
Skupina 23 let mUPDRS				NS		p<0,01		p<0,01
Skupina 61 let delni mUPDRS	NS				p<0,01		p<0,01	
Skupina 61 let mUPDRS		NS				p<0,01		p<0,01
izklop delni mUPDRS	p<0,01		p<0,01				p<0,01	
izklop mUPDRS		p<0,01		p<0,01				p<0,01
vklop delni mUPDRS	p<0,01		p<0,01		p<0,01			
vklop mUPDRS		p<0,01		p<0,01		p<0,01		

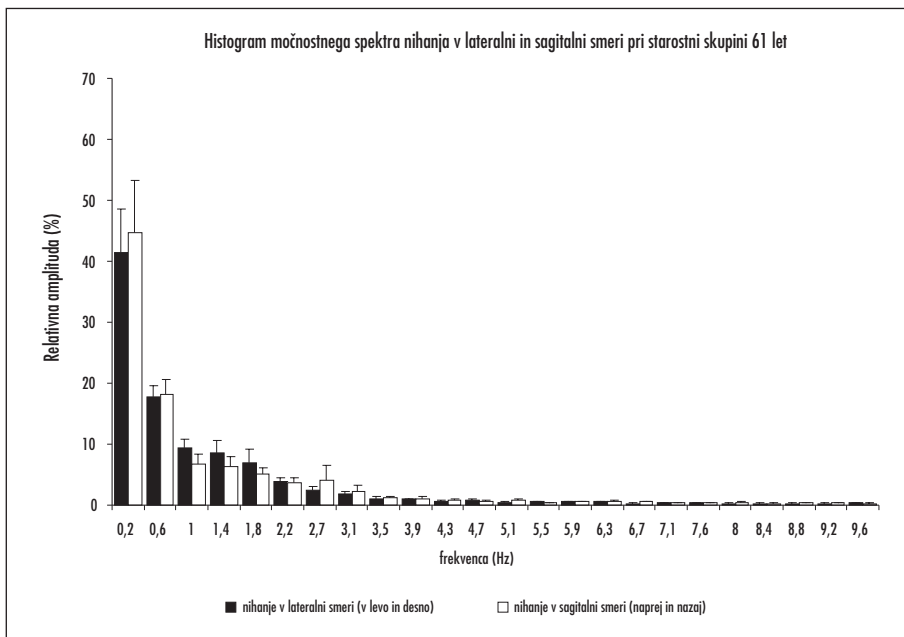
Rezultati stabilometričnih meritev pri zdravih prostovoljcih

Močnostni spektri nihanja med mirno stoji pri zdravih prostovoljcih so prikazani na slikah 3

in 4. V obeh skupinah zdravih prostovoljcev ni bilo statistično značilnih razlik v relativnih močnostnih spektrih nihanja v lateralni in sagitalni smeri.



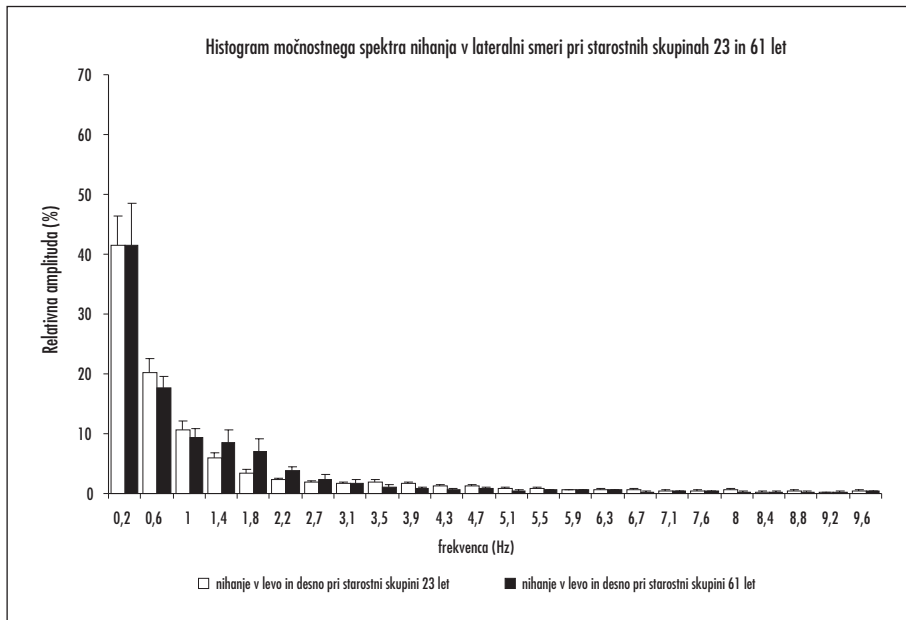
Slika 3. Stolpiči prikazujejo povprečne vrednosti amplitude (kot delež vsote amplitude v vseh razredih v odstotkih) in standardno napako za frekvenčne razrede od 0,2 do 10 Hz, s širino razredov 0,4 Hz.



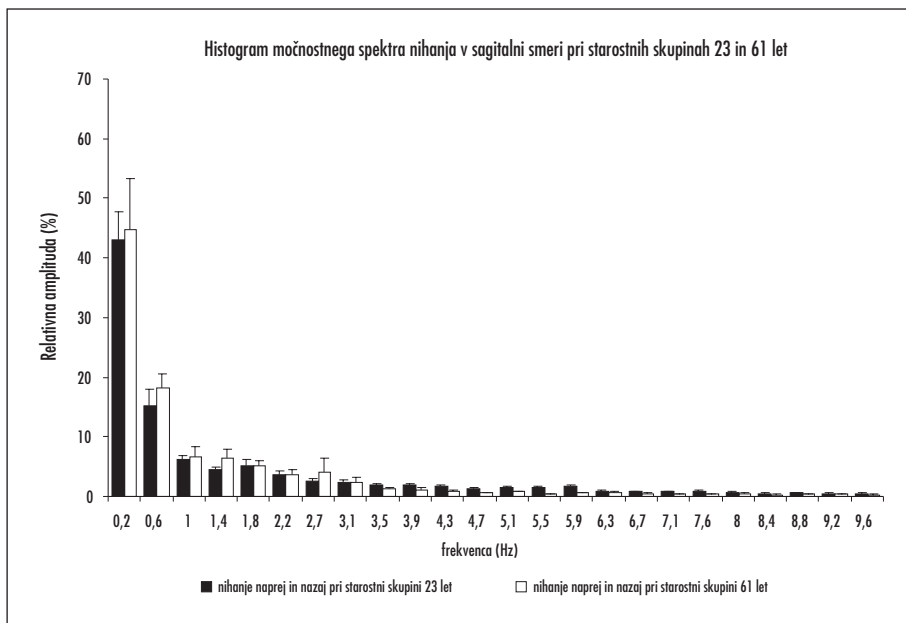
Slika 4. Stolpiči prikazujejo povprečne vrednosti amplitude (kot delež vsote amplitude v vseh razredih v odstotkih) in standardno napako za frekvenčne razrede od 0,2 do 10 Hz, s širino razredov 0,4 Hz.

Med obema skupinama zdravih prostovoljcev prav tako ni bilo statistično značilnih

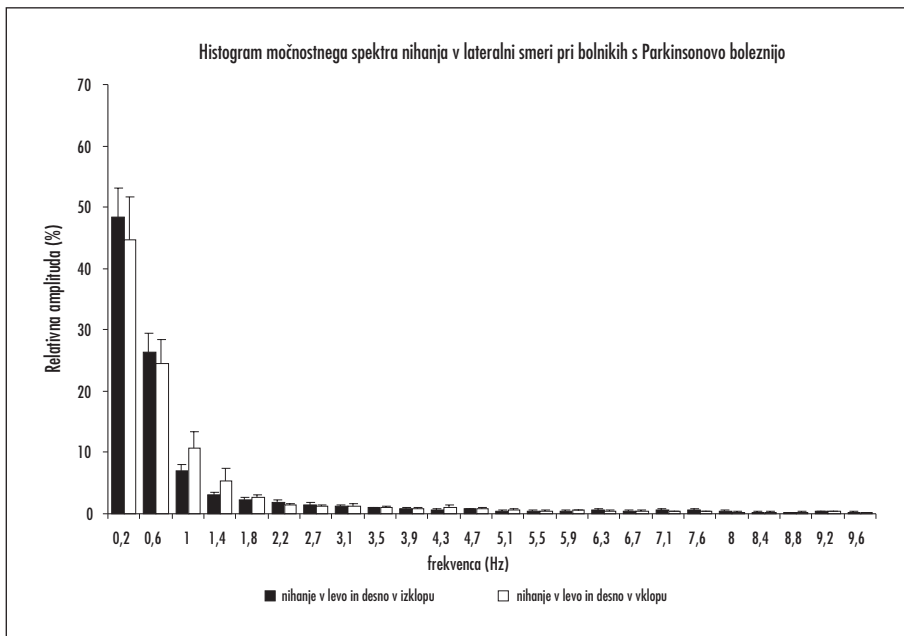
razlik v močnostnih spektrih nihanja v lateralni ali sagitalni smeri (sliki 5 in 6).



Slika 5. Stolpci prikazujejo povprečne vrednosti amplitude (kot delež vsote amplitud v vseh razredih v odstotkih) in standardno napako za frekvenčne razrede od 0,2 do 10 Hz, s širino razredov 0,4 Hz.

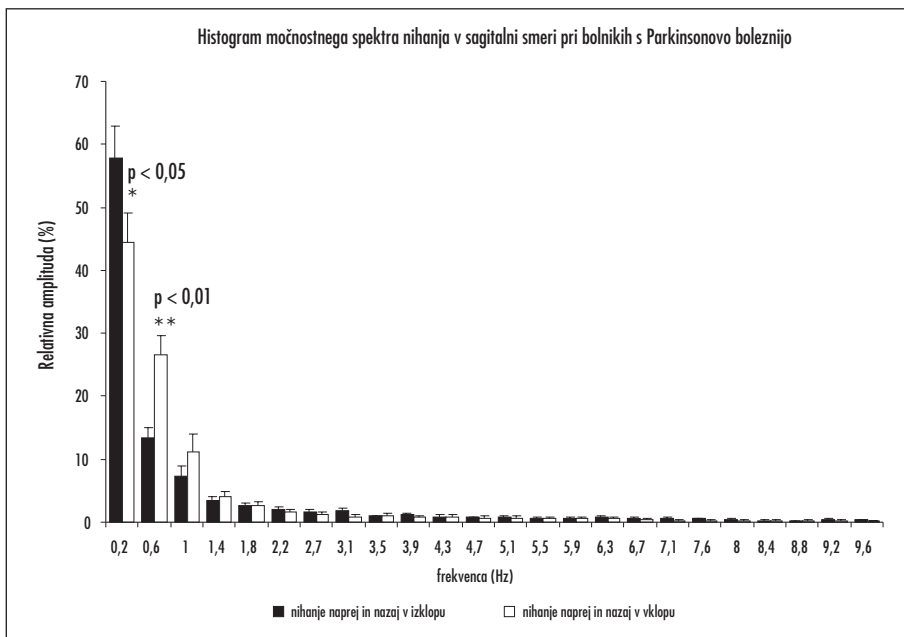


Slika 6. Stolpci prikazujejo povprečne vrednosti amplitude (kot delež vsote amplitud v vseh razredih v odstotkih) in standardno napako za frekvenčne razrede od 0,2 do 10 Hz, s širino razredov 0,4 Hz.



Slika 7. Stolpiči prikazujejo povprečne vrednosti amplitude (kot delež vsote amplitud v vseh razredih v odstotkih) in standardno napako za frekvenčne razrede od 0,2 do 10 Hz, s širino razredov 0,4 Hz.

248



Slika 8. Stolpiči prikazujejo povprečne vrednosti amplitude (kot delež vsote amplitud v vseh razredih v odstotkih) in standardno napako za frekvenčne razrede od 0,2 do 10 Hz, s širino razredov 0,4 Hz. Amplitude frekvenc v razredih 0,2–0,6 Hz in 0,6–1 Hz se statistično značilno razlikujejo v stanju izklopa in vklupa.

Rezultati stabilometričnih meritev pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo

Močnostni spektri nihanja med mirno stojo pri bolnikih s PB med stanjem izklopa in stanjem vklopa so prikazani na slikah 7 in 8. Pri bolnikih ni bilo statistično značilne razlike v močnostnem spektru nihanja v lateralni smeri med stanjem vklopa in izklopa (slika 7).

Nasprotno temu, pa se je močnostni spekter nihanja v sagitalni smeri statistično značilno spremenil po vnosu apomorfina (stanje vklopa). Statistično značilne spremembe smo izračunali v dveh frekvenčnih razredih nihanja: 0,2–0,6 Hz in 0,6–1 Hz. Vnos apomorfina je statistično značilno ($p < 0,01$) povečal povprečno amplitudo frekvenčnega razreda 0,6–1 Hz in statistično značilno ($p < 0,05$) zmanjšal povprečno amplitudo frekvenčnega razreda 0,2–0,6 Hz (slika 8).

RAZPRAVLJANJE

V raziskavi smo proučevali lastnosti uravnavanja ravnotežja med mirno stojo pri bolnikih s PB ter morebiten vpliv zdravila apomorfina (dopaminskega agonista) na uravnavanje ravnotežja. S stabilometrijo smo merili nihanje telesa med mirno stojo pri zdravih osebah različne starosti ter pri bolnikih s PB pred in po vnosu apomorfina. Ugotovili smo, da starost preiskovancev ne vpliva statistično značilno na močnostni spekter nihanja telesa v sagitalni ali lateralni smeri med mirno stojo. Pri bolnikih s PB je apomorfin statistično značilno spremenil močnostni spekter nihanja telesa med mirno stojo v sagitalni smeri (v smeri naprej in nazaj) vendar ne v lateralni smeri (v smeri levo in desno).

Stabilometrija

Nihanje preiskovancev med mirno stojo, v sagitalni in lateralni smeri, smo ocenili s stabilometrijo (24, 31, 32). Stabilometrija je v svetu znana že veliko let in tudi pri nas so jo že uspešno uporabljali za odkrivanje in vrednotenje okvar ravnotežja ter za spremljanje uspešnosti zdravljenja pri okvarah živčevja, amputacijah spodnje okončine, in tudi za ocenjevanje ravnotežja ljudi, ki delajo na višini (32, 34–37).

Stabilometrija ima v primerjavi s klasično klinično nevrološko oceno ravnotežja (npr. Rombergov preizkus) številne prednosti, kot so: objektivnost; neškodljivost za bolnika; enostavnost za bolnika in natančnost.

Iz časovnega opisa nihanja telesa, ki ga dobimo pri stabilometriji, lahko le semikvantitativno ocenimo nihanje in prisotnost morebitnih motenj uravnavanja ravnotežja. Za natančnejšo oceno nihanja moramo iz krivulj nihanja izračunati različne parametre, ki bolj natančno opisujejo značilnosti nihanja (24, 32, 38). Izbira parametrov je lahko poljubna, tako lahko stabilogram analiziramo v časovnem prostoru in dobimo podatke za različne amplitude in hitrosti nihanja preiskovanca, ali pa ga analiziramo v frekvenčnem prostoru, pri čemer kot rezultat dobimo močnostne spektre (32). Zaenkrat še niso našli takega nabora parametrov, ki bi s čim manjšim številom parametrov čim bolje opisal nihanje preiskovanca, ne glede na motnjo ravnotežja, ki jo proučujemo. Vsak raziskovalec si mora zato glede na predmet proučevanja izbrati tiste parametre, ki bodo v njegovem primeru najbolj povedni.

Kljub številnim pozitivnim lastnostim pa se stabilometrija še ni širše uveljavila v klinični diagnostiki motenj ravnotežja, kar lahko pripišemo predvsem naslednjim lastnostim: (a) majhni občutljivosti, (b) spremenljivosti in (c) nespecifičnosti stabilometričnih sprememb (32).

Majhna občutljivost stabilometrije

Pri vzdrževanju stoje prihaja do številnih majhnih premikov celega telesa in njegovih posameznih delov, seštevek sil zaradi teh gibov pa povzroči običajno majhne premike težišča telesa v prostoru. Stabilometrija ima zaradi samega principa metode omejeno občutljivost iz več razlogov:

- meri le premike celega telesa v prostoru, premike posameznih delov telesa pa zaznava le posredno, če ti dovolj vplivajo na položaj celega telesa;
- sile, ki nastanejo zaradi hkratnih premikov več delov telesa se lahko med sabo izničijo in jih zato merilna plošča ne zazna;

- merilna plošča neposredno meri le sile stopal na podlago, sile zaradi premikov vseh višjih delov telesa se morajo do plošče prenesti preko različnih tkiv, pri tem pa se lahko v določeni meri spremenijo;
- premiki višjih delov telesa povzročijo zaradi daljše ročice večje navore in s tem večje sile na merilno ploščo.

Posledica zgoraj opisanih dejstev je, da stabilometrija najbolj zaznava gibe z velikim pospeškom in veliko amplitudo višje ležečih in težjih delov telesa.

Občutljivosti stabilometrije razen z boljšo izvedbo merilne naprave in naprav za obdelavo podatkov ne moremo izboljšati, lahko pa omejeno občutljivost in princip meritve upoštevamo pri interpretaciji rezultatov, ter se s tem izognemo napačnim sklepom.

V naši raziskavi smo se napakam zaradi majhne občutljivosti merilne metode skušali izogniti tako, da smo bolnike merili v dveh skrajnih kliničnih stanjih: v stanju poslabšanja znakov zaradi odsotnosti delovanja zdravila apomorfina ter v stanju po vnosu apomorfina, ko so se motorični znaki najbolj izboljšali. Tako so bile razlike v uravnavanju ravnotežja med obema stanjema kar največje in nad pragom občutljivosti merilne naprave.

Spremenljivost stabilometrije

Zaradi principa stabilometrije na rezultate meritev v določeni meri vplivajo različne fiziološke telesne razlike med preiskovanci, kot so: telesna višina, telesna teža, telesna zgradba, velikost stopal. Vsi ti dejavniki vplivajo na velikost sil, ki se pri nihanju prenašajo na merilno ploščo. Pri primerjavi rezultatov stabilometrije različnih preiskovancev je potrebno vpliv teh dejavnikov upoštevati (32, 34). V naši raziskavi ni bilo statistično značilne razlike v telesni teži, višini ali velikosti stopala med zdravimi mlajšimi in starejšimi preiskovanci. Pri meritvah bolnikov s PB pa smo se vplivu telesnih razlik med preiskovanci na rezultate meritev izognili tako, da smo primerjali rezultate meritev le pri istem preiskovancu pred in po vnosu apomorfina.

Na rezultate stabilometrije lahko v veliki meri vpliva tudi način izvedbe meritve (položaj stopal, odprte ali zaprte oči, trajanje

meritve). Zaradi primerljivosti rezultatov z rezultati drugih laboratorijev je pri meritvah potrebno upoštevati priporočila za standardizacijo stabilometričnih metod in prikazov, ki jih je izdalo Mednarodno združenje za posturografijo (32, 34, 39). Ta priporočila smo upoštevali tudi v naši raziskavi. Meritve smo izvajali v mirnem prostoru s kar čim manj motečimi dejavniki, ki bi lahko vplivali na meritve. Vsi bolniki so na merilni plošči stali na istem mestu, pri tem so ves čas meritve opazovali oznako na steni, s čemer smo dosegli miren in pri vseh preiskovancih enak položaj glave. Meritev je pri vseh preiskovancih trajala enako dolgo. Vpliv motečih dejavnikov, ki jih nismo mogli odpraviti, pa smo skušali zmanjšati tako, da smo pri vsakem bolniku v določenem stanju izvedli tri zaporedne meritve, kot rezultat pa smo uporabili njihovo povprečje.

Nespecifičnost sprememb

Pri stabilometriji je preiskovanec lahko izpostavljen različnim dejavnikom, ki povzročajo enake ali podobne spremembe v uravnavanju stoje. Hkrati pa mehanizmi uravnavanja stoje še niso toliko raziskani, da bi lahko z gotovostjo prepoznavali različne motnje v gibanju telesa med stojo. Zato se pri stabilometriji pojavlja problem ločevanja med spremembami nihanja telesa zaradi različnih obolenj, hotenih premikov posameznih delov telesa in normalnih variacij v nihanju med posamezniki (32). Pogosta bolezenska stanja, ki povzročajo motnje vzdrževanja ravnotežja med mirno stojo so bolezniravnotežnega organa, malih možganov, sladkorna bolezen, delovanje anestetikov in drugih zdravil (40–43).

S trenutno ravnijo znanja je stabilometrija primerna metoda predvsem za splošno vrednotenje vzdrževanja ravnotežja pri preiskovancih, ali za spremljanje napredovanja oziroma zdravljenja motnje ravnotežja v okviru že prej ugotovljene bolezni ali okvare. Ni pa mogoče samo na podlagi stabilometrične meritve postaviti diagnoze določenega obolenja. V zadnjih letih se preiskave ravnotežja s stabilometrijo dopolnjujejo ali nadomeščajo z dinamično posturografijo (38).

Usmerjena klinična nevrološka preiskava za bolnike s Parkinsonovo boleznijo

Usmerjena klinična nevrološka preiskava za bolnike s PB (angl. *Unified Parkinson's disease rating scale*, UPDRS) je lestvica namenjena ocenjevanju bolnikove prizadetosti zaradi PB na poenoten način. UPDRS predstavlja pomemben korak k povečanju objektivnosti in primerljivosti klinične nevrološke preiskave bolnikov s PB, vendar ne odpravi povsem razlik med ocenjevalci v ocenjevanju iste klinične slike (27, 29, 44, 45). V raziskavi smo uporabljali le tretji del UPDRS, s katerim smo ocenjevali bolnikovo motoriko (motorični UPDRS, ali skrajšano mUPDRS). Seštevek točk smo predstavili na dva načina; kot skupni seštevek točk mUPDRS in kot seštevek točk po oceni motorike spodnjih okončin skupaj z oceno ravnotežja (točki 3 in 5 za spodnje okončine ter točke 9, 10, 11, 12 in 13 mUPDRS), ki smo ga označili kot delni mUPDRS. Bolniki s PB so imeli statistično značilno manjšo vrednost delnega in celotnega motoričnega UPDRS v stanju vklopa kot v stanju izklopa (tabela 7).

Na osnovi ocen posameznih kategorij UPDRS smo bolnike s PB razvrstili še po lestvici Hoehn-Yahr. Z lestvico Hoehn-Yahr ocenimo prisotnost enostranske ali obojestranske prizadetosti zaradi PB in prisotnost ali odsotnost motnje uravnavanja ravnotežja, česar iz končne ocene mUPDRS ne moremo razbrati (tabela 3). Vsi bolniki v raziskavi so imeli v stanju izklopa obojestransko prizadetost zaradi PB in motnjo vzdrževanja ravnotežja (stopnja Hoehn-Yahr 3 ali več). Lestvica Hoehn-Yahr omogoča samo grobo oceno motnje vzdrževanja ravnotežja, zato smo motnjo vzdrževanja ravnotežja ocenili z natančnejšim delnim mUPDRS.

Uravnavanje ravnotežja med mirno stoji

Stoja je položaj človeka v prostoru, ko so samo podplati ali le njihov del v stiku s podlago, in se glede na podlago ne premikajo. Stoja je lahko prehod v različne vrste gibanja, nas pa zanima t.i. mirna stoji, ki prehaja le sama nase. Mirna stoji je pokončen, vzravn in dobro uravnotežen položaj človeškega telesa,

ki ga pri konstantni teži vzdržuje skeletnomišični sistem (32).

Za razumevanje rezultatov raziskave je potrebno poznavanje mehanizmov uravnava-nja stoji pri zdravih ljudeh.

Uravnavanje ravnotežja med mirno stoji pri zdravih osebah

Vzdrževanje ravnotežja med mirno stoji omogoča poseben homeostatični sistem, ki deluje po načelu negativne povratne zveze in katerega glavni deli so receptorji, nadzorno središče in efektorji. Receptorji tega homeostatičnega sistema so treh vrst: (a) oči; (b) ravnotežni organ; (c) mišična in kitna vretena v mišicah vratu, trupa in okončin ter receptorji za pritisk v koži podplavov (46).

Nadzorno središče, ki prejema za vzdrževanje stoji pomembne informacije in sproža ustrezne odzive efektorjev, ni točno anatomsko določeno, a verjetno ga sestavljajo deli možganske skorje, malih možganov, talamusa in bazalnih ganglijev (46).

Efektorji sistema za vzdrževanje stoji so različne mišice vratu, trupa in okončin, ki s krčenjem popravljajo odstopa telesa od pokončne lege (46).

Homeostatični sistem za uravnavanje ravnotežja vključuje različne kontrolne mehanizme, ki jih lahko razdelimo v tri skupine:

- posturalni mehanizmi, ki po načelu povratne zanke (angl. *feedback*) reagirajo na zunanje premike telesa, ki jih zaznajo periferni receptorji;
- posturalni mehanizmi, ki anticipatorno (angl. *feed forward*) reagirajo na pričakovane, centralno sprožene hotene premike telesa;
- mehanizmi vzdrževanja primerne mišičnega tonusa, ki omogoča učinkovito delovanje ostalih posturalnih mehanizmov (20).

Nekateri mehanizmi uravnavanja ravnotežja se torej sprožajo v osrednjem živčnem sistemu, drugi pa se sprožajo kot odgovor na informacije iz perifernih receptorjev. Rezultat delovanja obeh vrst mehanizmov je aktivacija mišic po določenih stereotipnih vzorcih (sinergije), pri čemer sta jakost in čas krčenja mišic prilagojena značilnostim nastale ali pričakovane motnje v vzdrževanju ravnotežja (20, 47–49).

Tako moč mišične kontrakcije, kot časovna organizacija aktivacije mišic sta odvisni od prirojenih in z izkušnjami pridobljenih vzorcev v osrednjem živčnem sistemu ter od informacij o lastnostih motnje ravnotežja iz perifernih receptorjev (20, 47, 49, 50).

Mišični tonus vzdržuje držo telesa in nasprotuje zunanjim vplivom na položaj telesa, hkrati pa pri zdravih osebah ne ovira hotenih gibov (20).

Med mirno stajo hoteni gibi telesa niso prisotni, zato v takih pogojih lahko izključimo sodelovanje anticipatornih posturalnih mehanizmov pri uravnavanju ravnotežja.

Za uravnavanje ravnotežja med mirno stajo so torej pomembni predvsem posturalni mehanizmi, ki delujejo po načelu povratne zanke in mehanizmi uravnavanja mišičnega tonusa.

Sproščena staja je pri zdravem človeku zelo energetsko ekonomična, saj je za njeno vzdrževanje potrebne zelo malo mišične aktivnosti. Vzrok za to je posebna zgradba človeškega skeleta, vezi in drugih delov gibalnega aparata, ki omogoča v zelo kratkem časovnem obdobju vzdrževanje stoje v pokončnem metastabilnem položaju z majhnim delom antigravitacijskih skeletnih mišic. Iz take pasivne stoje se začne telo hitro nagibati, takrat se sprožijo refleksne kompenzatorne reakcije antigravitacijskih mišic, ki telo takoj vrnejo proti pokončnemu položaju. Nato se mišična aktivnost zmanjša, dokler spet ne pride do odstopanja od pokončnega položaja (32, 46).

Iz pokončnega položaja se telo lahko začne nagibati v katerokoli stran: naprej, nazaj ali vstran. Mišice, ki se pri tem aktivirajo in nasprotujejo nagibanju so odvisne od smeri nagiba. Pri nagibanju naprej pride do skrčenja ekstenzorjev trupa in flektorjev nog (npr. mišica *gastrocnemius*), pri nagibanju nazaj se skrčijo trebušne mišice (mišici *rectus abdominis*) in ekstenzorji nog (npr. mišici *tibialis anterior* in *vastus lateralis*), pri nagibanju vstran pa se skrčijo kontralateralne trebušne mišice (mišica *obliquus externus*) (32, 46, 51, 52).

Iz zgoraj opisanega sledi, da je med mirno stajo človeško telo izpostavljeno dvema, funkcionalno nasprotujočima si gibanjema. Eno je ponavljajoče se nagibanje telesa iz pokončne lege v različne smeri, drugo pa je gibanje zaradi povečanega krčenja agonistič-

nih in zmanjšanega krčenja antagonističnih mišic, ki skušajo telo spet vrniti v pokončni položaj. Posledica obeh gibanj je, da telo med stajo nenehno niha okoli svoje navpične osi.

Med mirno stajo se relativno dolgi časovni intervali nizke tonične aktivnosti antigravitacijskih mišic izmenjujejo s kratkimi intervali povečane fazične aktivnosti. Tak vzorec aktivnosti se zrcali v močnostnem spektru nihanja zdravih preiskovancev, kjer je več kot 55 % vsote amplitud v območju nizkih frekvenc med 0,2 in 1 Hz (slike 3–6).

V literaturi zasledimo na videz nasprotujoče trditve o vplivu starosti na uravnavanje mirne stoje. Raziskava o vplivih starosti na uravnavanje stoje, v kateri je sodelovalo 214 zdravih preiskovancev starih od 7 do 81 let, je ugotovila, da so starostne spremembe majhne v primerjavi z veliko variabilnostjo merjenih parametrov v populaciji (53). Nasprotno pa številne raziskave ugotavljajo, da je uravnavanje stoje pri zdravih starejših preiskovancih manj učinkovito kot pri mlajših (34, 54–56). Starostne spremembe v uravnavanju stoje se lahko bolj izražajo pri moških kot pri ženskah. Kollegger in sod. so ugotovili, da se pri ženskah starih od 21 do 63 let s starostjo ne spremeni nihanje telesa med mirno stajo v sagitalni smeri (57). Statistično značilne starostne spremembe vzdrževanja ravnotežja med mirno stajo se praviloma pojavijo po 65. letu starosti (34, 58–60).

Vzroke za motnjo uravnavanja stoje pri starejših ljudeh lahko iščemo v kateremkoli delu homeostatskega sistema, ki jo uravnava: senzoričnem delu, efektorjih ali nadzornem središču. Okvare senzoričnega dela homeostatskega sistema, ki se pogosto pojavljajo pri starejših ljudeh, so poslabšanje občutka za pritisk, slabša propriocepcija v mišicah, kitah in sklepih, slabši vid in slabše delovanje ravnotežnega aparata (61–63). Ugotovili so, da postaneta pri starejših ljudeh občutek za pritisk in propriocepcija za vzdrževanje stoje manj pomembna, bolj pomemben pa postane vid (53, 64). Delovanje efektorjev homeostatskega sistema je moteno zaradi splošno zmanjšane mišične moči (62). Številne raziskave kažejo, da je za slabše vzdrževanje stoje pri starejših ljudeh najbolj odgovorno

slabše delovanje nadzornega središča (54–56, 65, 66). Predvsem naj bi bilo upočasnjeno delovanje višjih zavestnih središč za uravnavanje stoje, medtem ko naj bi bili refleksni sistemi intaktni (67).

V našo raziskavo smo vključili skupini zdravih mlajših in starejših prostovoljcev, ker smo želeli izmeriti morebitne spremembe v uravnavanju ravnotežja med mirno stojo, ki nastopijo s starostjo. Tako bi lahko pri bolnikih s PB (povprečna starost 62 let) ločili spremembe v uravnavanju ravnotežja med mirno stojo zaradi boleznih od fizioloških sprememb zaradi staranja. Povprečna starost bolnikov s PB se ni statistično značilno razlikovala od povprečne starosti zdravih starejših preiskovancev. V naši raziskavi ni bilo statistično značilne razlike v močnostnem spektru nihanja med mirno stojo med mladimi in starimi zdravimi preiskovanci (sliki 5 in 6). Iz tega rezultata sklepamo, da pri zdravih osebah v starostnem obdobju med 23. in 61. letom ni statistično značilnih razlik v uravnavanju ravnotežja med mirno stojo, kar se sklada z rezultati drugih raziskovalnih skupin (34, 58–60).

Urnvananje ravnotežja med mirno stojo pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo

Moteno ravnotežje, ki se kaže v obliki nestabilnosti in padcev, je eden od glavnih znakov PB, ki močno vpliva na kakovost življenja bolnikov s to boleznijo (17, 18).

Od vzrokov za nestabilnost so najpomembnejše motnje posturalnih refleksov in slabša kontrola hotenih gibov (17, 18, 68–70). Poleg tega pa so pri bolnikih s PB prisotni še dodatni dejavniki, ki motijo ravnotežje, kot so: neželjeni učinki zdravil (diskinezije), slab vpliv antiparkinsonskih zdravil na motnje ravnotežja, ortostatska hipotenzija, motnje hoje, šibkost mišic nog in pridružene različne starostne spremembe, kot na primer zmanjšanje periferne sensorike (17).

Spremembe glavnih povezav bazalnih ganglijev pri bolnikih s PB so prikazane na sliki 2.

Za motnje posturalnih refleksov pri PB obstaja več skupin razlag:

- moteno procesiranje senzoričnih informacij iz receptorjev, predvsem iz centra za ravnotežje (18, 71, 72);

- zmanjšana hitrost in motena koordinacija gibov za vzdrževanje ravnotežja (18, 73, 74);
- motena senzorično-motorična integracija, ki onemogoča prilagajanje vzorcev motoričnih odgovorov glede na informacije o motnji ravnotežja iz receptorjev (18, 75).

Obstaja pa tudi hipoteza, ki pravi, da je moteno uravnavanje ravnotežja pri PB predvsem posledica spremenjenega, naprej nagnjenega položaja telesa pri stoji, ter rigidnosti. Ti dve patološki spremembi zmanjšata učinkovitost izvajanja posturalnih mehanizmov in tako posredno povzročata moteno uravnavanje ravnotežja (51).

Različne oblike stabilometrije se rutinsko uporabljajo pri oceni motenj ravnotežja bolnikov s PB (20, 21, 23). Ugotovitve različnih raziskav se med sabo tudi razlikujejo, kar je verjetno posledica meritev pri bolnikih z različno stopnjo prizadetosti zaradi PB. Bolniki s PB imajo največkrat zmanjšano amplitudo nihanja telesa (31, 23), središče nihanja telesa pa je bilo pri nekaterih raziskavah pomaknjeno bolj nazaj (22, 23), pri drugih pa bolj naprej (75) v primerjavi z zdravimi preiskovanci. To skušajo razložiti z različno stopnjo napredovanja PB, saj naj bi bili zaradi PB manj prizadeti bolniki nagnjeni nazaj, bolj prizadeti bolniki pa naj bi imeli zaradi močno sključene drže telesa središče nihanja pomaknjeno naprej (75). Pri nekaterih bolnikih se pojavlja tudi pomik središča nihanja v lateralno smer (22, 23), kar bi lahko razložili z lateralno nagnjeno držo telesa, ali pa z neenako prizadetostjo posturalnih refleksov obeh polovic telesa zaradi PB.

V razpoložljivi literaturi pa nismo zasledili raziskav, ki bi proučevale močnostni spekter nihanja bolnikov s PB. Pojavljajo se le ocene celotne frekvence nihanja telesa, ki naj bi bila pri bolnikih s PB nižja kot pri zdravih preiskovancih (23).

Pri bolnikih s PB v naši raziskavi se je močnostni spekter nihanja v sagitalni smeri (nihanje naprej in nazaj) statistično značilno spremenil po vnosu apomorfina (v stanju vklopa). Statistično značilne spremembe smo izračunali v dveh frekvenčnih razredih nihanja: 0,2–0,6 Hz in 0,6–1 Hz. Vnos apomorfina je statistično značilno zmanjšal povprečno amplitudo frekvenčnega razreda 0,2–0,6 Hz in statistično značilno povečal povprečno

amplitudo frekvenčnega razreda 0,6–1 Hz. Apomorfin pa ni imel statistično značilnega vpliva na močnostni spekter nihanja v lateralni smeri (nihanje v levo in desno).

Vse spremembe v nihanju bolnikov s PB med mirno stoji, ki smo jih izmerili s stabilometrijo, bi lahko bile posledica povišanega tonusa mišic, oziroma rigidnosti, ki je eden od glavnih znakov PB. Povišan mišični tonus pri PB je sočasno prisoten v agonističnih in antagonističnih mišicah, tako v mirovanju kot med gibanjem (20, 21). Zaradi višjega tonusa je gibanje v sklepih oteženo, kar poleg izvajanja hotenih gibov ovtira tudi izvajanje refleksnih gibov za uravnavanje ravnotežja med mirno stoji. Posledice motenega uravnavanja ravnotežja so nestabilnost in padci, zato so bolniki s PB prisiljeni zavestno vzdrževati ravnotežje tudi med mirno stoji. Povečan upor pri gibanju povzroča, da se giba kasneje začnejo, so počasnejši in imajo manjšo amplitudo (51).

Povišan tonus pri PB moti delovanje homeostatičnega sistema za uravnavanje ravnotežja tako, da vpliva na delovanje dveh njegovih delov, receptorjev in efektorjev:

- zmanjša občutljivost mišičnih in kitnih vreten; povišan tonus v mišicah povzroči, da so te bolj toge in se ob premikih telesa zaradi zunanjih motenj težje pasivno raztezajo. Zato pride tudi do manjšega raztezanja mišičnih in kitnih vreten, ki ne morejo več zaznavati najmanjših premikov telesa.
- manjša mišična moč in počasnejše krčenje mišic; zaradi manjše razlike v tonusu agonističnih in antagonističnih mišic in sočasno zmanjšane aktivacije agonističnih mišic preko piramidne proge je krčenje mišic počasnejše in z zmanjšano silo.

Povišan mišični tonus pri PB je predvsem posledica povečane aktivnosti zaviralne poti, ki poteka iz BG preko možganskega debla do interneuronov v hrbtenjači, in tudi manjše aktivnosti motorične možganske skorje (primerjajte sliki 1 in 2). Povečana aktivnost zaviralne poti iz bazalnih ganglijev vodi v manjšo aktivnost zaviralnih interneuronov hrbtenjače, ki znižujejo tonus antagonističnih mišic. Aktivnost zaviralnih interneuronov še dodatno zavira manjša aktivnost talamokortikalne poti (slika 2). Zaradi zmanjšane

aktivnosti zaviralnih interneuronov v hrbtenjači se lahko poveča aktivnost fuzimotoričnih vlaken ali alfa motoneuronov antagonistov ali pa obojih (51, 76).

Iz zgoraj opisanega sledi, da je ojačenje sistema za uravnavanje ravnotežja pri bolnikih s PB manjše zaradi povišanega mišičnega tonusa. Manjša občutljivost receptorjev povzroči, da se homeostatični sistem za uravnavanje ravnotežja odziva na premike telesa z večjo zakasnitvijo oziroma pri večji amplitudi odmika od navpične osi. Slabše odzivanje efektorjev pa se kaže z manjšo hitrostjo, amplitudo in posledično tudi manjšo frekvenco krčenja mišic (51).

Opisane spremembe se zrcalijo tudi v močnostnem spektru nihanja v sagitalni smeri med mirno stoji pri bolnikih s PB v naši raziskavi. V stanju vklopa (po vnosu apomorfin) se je v močnostnem spektru bolnikov s PB statistično značilno zmanjšala povprečna amplituda nižjih frekvenc in povečala povprečna amplituda višjih frekvenc (slika 8). Povedano drugače, med stanjem izklopa imajo bolniki s PB v svojem močnostnem spektru nihanja v sagitalni smeri večji delež nižjih frekvenc kot v stanju vklopa.

Uravnavanje ravnotežja med mirno stoji pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo po vnosu apomorfin

Čeprav so motnje ravnotežja pomemben znak pri PB, pa lahko z zdravljenjem nanje bolj malo vplivamo. Večina antiparkinsonskih zdravil namreč nima zaznavnega učinka na motnje ravnotežja, ali pa ta učinek še ni bil natančneje ovrednoten (17, 19–21).

V raziskavi smo zato proučevali tudi vpliv antiparkinsonskega zdravila apomorfin na uravnavanje ravnotežja med mirno stoji pri bolnikih s PB.

Apomorfin spada v skupino aporfinov in je agonist dopaminskih receptorjev. V preteklosti so ga uporabljali predvsem kot emetik pri zastrupitvah, kasneje pa so ugotovili njegovo učinkovitost v zdravljenju PB (77–81).

Apomorfin deluje kot agonist predvsem na tip D2 in manj na tip D1 dopaminskih receptorjev. Njegovi učinki so podobni učinkom levodope, zato je učinkovito antiparkinsonsko zdravilo (47, 82, 83).

Apomorfín se lahko uporablja per os, kot nosno pršilo, rektalno, intravensko, v praksi pa najpogosteje s podkožno injekcijo ali infuzijo. Po podkožni injekciji se apomorfín hitro absorbira in doseže najvišjo plazemsko koncentracijo po 3 minutah. Zaradi lipidotopnosti hitro prehaja v tkiva in v možganih doseže osemkrat večjo koncentracijo kot v plazmi. Nastop učinka je zelo hiter, v 3–20 minutah po podkožni injekciji, trajanje učinka pa je odvisno od odmerka, a krajše od ene ure po običajnih terapevtskih odmerkih. Koncentracija apomorfina v plazmi po enakem odmerku zdravila se lahko med posamezniki zelo razlikuje, zato je treba terapevtski odmerek vedno določati individualno glede na učinke (25, 84).

Predvsem v začetku zdravljenja apomorfín pogosto povzroča neželjene učinke, kot so slabost, bruhanje, sedacija, omotica, zehanje in znojenje (84). Večina neželenih učinkov nastane zaradi delovanja apomorfina na dopaminske receptorje D2 v kemoreceptorskem področju za bruhanje v podaljšani hrbtnjači, ki leži izven krvno-možganske pregrade (82, 84). Za zmanjševanje teh neželenih učinkov se ob uvajanju apomorfina uporablja antiemetik domperidon, antagonist dopaminskih receptorjev, ki slabo prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in zato ne poslabša parkinsonskih znakov (25, 78, 84, 85). Del neželenih učinkov naj bi nastal tudi zaradi delovanja apomorfina na opiatne receptorje, saj antagonist opiatnih receptorjev nalokson pomembno zmanjša pojavljanje neželenih učinkov apomorfina (86).

Apomorfín je eno najstarejših antiparkinsonskih zdravil, ki pa se zaradi nekoliko posebnih lastnosti še ni širše uveljavilo. Apomorfín ima v primerjavi z drugimi antiparkinsoniki nekatere očitne prednosti, kot so: delovanje na različne znake PB, antidiskinetično delovanje, učinkovitost tudi po večletni uporabi levodope, hiter začetek delovanja, neželjene učinke je mogoče zmanjšati in čez čas izzvenijo.

Manj ugodne lastnosti apomorfina pa so predvsem: kratkotrajno delovanje, način uporabe, visoka cena.

Predvsem zaradi specifične farmakokinetike med antiparkinsoniki in težje dostopnosti se apomorfín uporablja predvsem pri bolni-

kih z dolgoletno PB, pri katerih z levodopo in drugimi zdravili tudi z visokimi odmerki ni več mogoče zagotoviti zadostnega učinka. Pri takih bolnikih se ponavadi kljub zdravljenju pojavljajo pogosta in dolgotrajna stanja izklopa z vsemi znaki PB. Z apomorfínom pa lahko v trenutku prekinemo stanje izklopa ali z neprekinjeno infuzijo apomorfina omilimo znake PB (25, 26, 80).

Opažajo tudi, da po dolgotrajnejšem zdravljenju z apomorfínom pride do zmanjšanja amplitude in pogostosti z levodopo povzročenih diskinezij pri nekaterih bolnikih s PB (25, 87).

V Sloveniji se je doslej z apomorfínom zdravilo 22 bolnikov s PB. V našo raziskavo smo uvrstili 7 od teh bolnikov, ki so bili zaradi svojega fizičnega in psihičnega stanja primerni za preiskave in meritve.

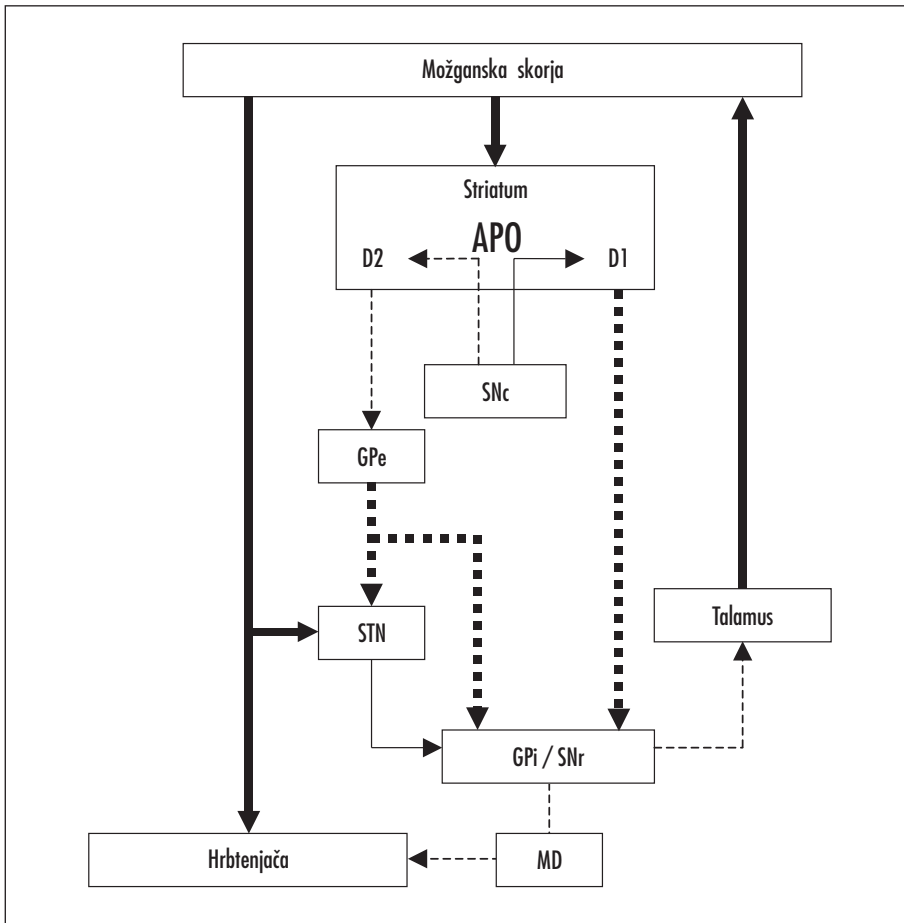
Z merjenjem nihanja med mirno stojo in z usmerjeno klinično nevrološko preiskavo pri bolnikih s PB pred in po vnosu apomorfina smo dobili rezultate, ki se ujemajo s pričakovanji glede na poznavanje delovanja apomorfina.

Pri bolnikih s PB je po vnosu apomorfina prišlo do statistično značilnega zmanjšanja vrednosti mUPDRS in delnega mUPDRS v primerjavi z rezultati pred vnosom apomorfina pri istih bolnikih (tabeli 6 in 7).

Po vnosu apomorfina je prišlo tudi do statistično značilnih sprememb v močnostnem spektru nihanja v sagitalni smeri med mirno stojo pri bolnikih s PB glede na rezultate pred vnosom apomorfina pri istih bolnikih (slika 8).

Obe skupini sprememb po vnosu apomorfina lahko razumemo kot dokaz, da je apomorfín pri bolnikih res povzročil učinek.

V močnostnem spektru nihanja v sagitalni smeri med mirno stojo je prišlo po vnosu apomorfina do statistično značilnega zmanjšanja povprečne amplitude frekvenčnega razreda 0,2–0,6 Hz in povečanja povprečne amplitude frekvenčnega razreda 0,6–1,0 Hz (slika 8). Povprečne amplitude frekvenc so se po vnosu apomorfina na enak način spremenile tudi v močnostnem spektru nihanja v lateralni smeri, a spremembe niso statistično značilne (slika 7).



Slika 9. Spremembe glavnih povezav bazalnih ganglijev pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo po vnosu apomorfin. Za primerjavo si pogledajte povezave na sliki 2. Neprekinjena črta predstavlja spodbujevalno pot, prekinjena črta pa zaviralna. Debela črta predstavlja ojačanje aktivnosti poti, tanka črta pa oslabitev aktivnosti poti. APO – apomorfin, GPe – zunanji del globusa palidusa, Gpi – notranji del globusa palidusa, MD – možgansko deбло, SNc – kompaktni del črne substance, SNr – retikularni del črne substance, STN – subtalamično jedro, D1 – dopaminski receptorji D1, D2 – dopaminski receptorji D2.

Do teh sprememb v nihanju bolnikov s PB med mirno stoji je verjetno prišlo zaradi zmanjšanja rigidnosti po vnosu apomorfin.

Apomorfin kot dopaminski agonist nadomesti delovanje manjkajočega dopamina v kompaktni črni substanci in tako zmanjša znake PB. Do zmanjšanja rigidnosti po vnosu apomorfin verjetno pride zaradi odstranitve vzrokov zanjo: zmanjša se aktivnost zaviralne poti od BG preko možganskega debla do zaviralnih interneuronov hrbtenjače in poveča se aktivnost možganske skorje v celoti (slika 9).

Vzroki za večje spremembe v močnostnem spektru nihanja med mirno stoji v sagitalni smeri kot v lateralni smeri po vnosu apomorfin niso jasni. Do neke mere si to lahko razlagamo z anatomskimi značilnostmi človeškega telesa:

- antigravitacijske mišice nog in trupa so postavljene tako, da s krčenjem povzročajo sile in premike predvsem v sagitalni smeri. Sprememba v nihanju telesa med mirno stoji po vnosu apomorfin, ko postane delovanje anti-gravitacijskih mišic bolj učinkovito, je zato bolj izrazita v sagitalni kot v lateralni smeri;

- položaj stopal, ki so ga imeli preiskovanci med stabilometrično meritvijo (peti skupaj, prsti narazen, kot med stopaloma 30°) omogoča nekoliko širšo oporo v lateralni smeri, kot v sagitalni smeri. Preiskovanec je pri taki stoji v sagitalni smeri manj stabilen, zato morajo biti antigravitacijske mišice v tej smeri bolj aktivne, razlike v njihovem delovanju po vnosu apomorfin pa so v tej smeri bolj izrazite.

Po vnosu apomorfin je prišlo pri bolnikih s PB do očitnega izboljšanja klinične slike, kar potrjuje statistično značilno zmanjšanje vrednosti mUPDRS in delnega mUPDRS v primerjavi z rezultati pred vnosom apomorfin pri istih bolnikih. Hkrati je prišlo tudi do izboljšanja motnje v uravnavanju ravnotežja, kar nam potrjujejo spremembe v močnostnih spektrih nihanja med mirno stoji. Iz tega lahko sklepamo, da apomorfin pri bolnikih s PB v določeni meri ublaži znake te bolezni, med njimi tudi motnjo v uravnavanju ravnotežja.

Zdravljenje z apomorfinom ne more popolnoma odstraniti simptomov in znakov PB, med njimi tudi motnje v uravnavanju ravnotežja zato, ker pri tej bolezni degeneracija ne prizadane le dopaminskih nevronov, ampak so moteni tudi sistemi drugih neurotransmitorjev (20). Rezultati mnogih raziskav kažejo, da je motnja v uravnavanju ravnotežja pri PB predvsem posledica okvar od dopamina neodvisnih področij osrednjega živčevja (17). Iz rezultatov naše raziskave pa lahko sklepamo, da je motnja v uravnavanju ravnotežja pri PB vsaj delno odvisna tudi od okvare dopaminskega sistema in zato dostopna zdravljenju z dopaminskimi agonisti (npr. z apomorfinom).

ZAKLJUČKI

1. Pri zdravih preiskovancih (starih od 23 do 61 let) starost ne vpliva statistično značilno na močnostni spekter nihanja telesa med mirno stoji.
2. Dopaminski agonist apomorfin pri bolnikih s PB statistično značilno spremeni močnostni spekter nihanja telesa med mirno stoji v sagitalni smeri, pri nihanju v lateralni smeri pa sprememba močnostnega spektra nihanja ni statistično značilna.

3. Dopaminski agonist apomorfin izboljša uravnavanje ravnotežja med mirno stoji pri bolnikih s PB.
4. Močnostni spekter nihanja med mirno stoji pri bolnikih s PB, ki ga izmerimo s stabilometrijo, je učinkovito orodje za spremljanje učinka apomorfin na uravnavanje ravnotežja med mirno stoji.

ZAHVALA

Mojemu mentorju doc. dr. Samu Ribariču, dr. med., se iskreno zahvaljujem za vodstvo, praktično pomoč in moralno podporo v vseh fazah nastajanja naloge. Predvsem pa se mu zahvaljujem za temeljite odgovore na moja številna vprašanja.

Doc. dr. Zvezdanu Pirtošku, dr. med., specialistu nevrologu, vodji Centra za ekstrapiramidne bolezni, se zahvaljujem, da je praktično omogočil izvajanje meritev na bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, odprl mi je pogled v svoje področje dela ter dal številna koristna pojasnila in pripombe.

Znanstvenemu sodelavcu dr. Janezu Rozmanu, univ. dipl. ing. metalurgije, vodji Centra za implantabilno tehnologijo in senzorje se zahvaljujem za sestavo in umerjenje naprave za stabilometrijo.

Višji medicinski sestri Lidiji Ocepek iz Centra za ekstrapiramidne bolezni se iskreno zahvaljujem za praktično pomoč pri kliničnih preiskavah, predvsem pa za izkazano potrpljenje in prijaznost.

Najlepše se zahvaljujem tudi vsem preiskovancem, ki so se nesebično udeležili meritev in preiskav ter tako v največji meri omogočili nastanek te naloge.

Vse meritve in preiskave smo opravili v Centru za ekstrapiramidne bolezni, SPS Nevrološka klinika, Kliničnega centra v Ljubljani, v obdobju od maja do julija 2001.

Merilna oprema je bila sestavljena in umerjena v Centru za implantabilno tehnologijo in senzorje, Lepi pot 11, Ljubljana.

Rezultate meritev in preiskav smo analizirali v Fiziološkem laboratoriju Inštituta za patološko fiziologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

LITERATURA

1. Živin M. Parkinsonova bolezen. In: Ribarič S, ed. *Izbrana poglavja iz patološke fiziologije*. 8. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 1996. pp. 321–34.
2. Pirtošek Z. Ko zmanjkuje dopamina – počasen, otrdel bolnik, ki se trese in pada. 5. *Schrotovski dnevi; Med Razgl 2001; 40 Suppl 1*: 3–8.
3. Martilla RJ. Epidemiology. In: Koller WC, ed. *Handbook of Parkinson's disease*. New York: Dekker; 1992.
4. Marsden CD. Movement disorders. In: Marsden CD, Fowler TJ, eds. *Clinical neurology*. London: E Arnold; 1995. pp. 200–22.
5. Caroline M, Tanner MD, Goldman SM. Epidemiology of movement disorders. *Curr Opin Neurol 1994; 7*: 340–5.
6. Flisar D. Ko levodopa ne pomaga – parkinsonski sindromi. 5. *Schrotovski dnevi; Med Razgl 2001; 40 Suppl 1*: 15–9.
7. DeLong MR. The basal ganglia. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. pp. 853–67.
8. Korošec M. Potencial pripravljenosti pri ekstenziji kazalca in mežikanju [magistrsko delo]. Ljubljana: Inštitut za klinično nevrofiziologijo; 2000.
9. Wichmann T, DeLong MR. Functional and patophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol 1996; 6*: 751–8.
10. Mesec A. *Parkinsonova bolezen*. Ljubljana: Nevrološka klinika; 1995.
11. Masec A. Ko levodopa pomaga – Parkinsonova bolezen. 5. *Schrotovski dnevi; Med Razgl 2001; 40 Suppl 1*: 9–13.
12. Flisar D. Morbus Parkinson. In: Tetičkovič E, ed. *Klinična nevrologija*. Maribor: Založba Obzorja; 1997. pp. 158–61.
13. Waters CH. *Diagnosis and management of Parkinson's disease*. New York: Professional Communications; 1999.
14. Calne DB. Treatment of Parkinson's disease. *New Engl J Med 1993; 329*: 1021–7.
15. Quinn N. Fortnightly review: Drug treatment of Parkinson's disease. *BMJ 1995; 310*: 575–9.
16. Klockgether T, Loeschmann PA, Wuellner MD. New medical and surgical treatment for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol 1994; 7*: 346–52.
17. Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosur 1992; 94 Suppl*: S41–5.
18. Pinter MM, Murg M, Alesch F, Freundl B, Helscher RJ, Binder H. Does deep brain stimulation of the nucleus ventralis intermedius affect postural control and locomotion in Parkinson's disease? *Mov Disord 1999; 14*: 958–63.
19. Kemoun G, Defebvre L. Gait disorders in Parkinson's disease. Clinical description, analysis of posture, initiation of stabilized gait. *Presse Med 2001; 30*: 452–9.
20. Horak FB, Frank J, Nutt J. Effects of dopamine on postural control in Parkinsonian subjects: scaling, set and tone. *J Neurophysiol 1996; 75*: 2380–96.
21. Frank JS, Horak FB, Nutt J. Centrally initiated postural adjustments in parkinsonian patients on and off levodopa. *J Neurophysiol 2000; 48*: 2440–8.
22. Gregorič M, Lavrič A. Statokinesimetric analysis of the postural control in parkinsonism. *Agressologie 1977; 18*: 45–48.
23. Gregorič M, Hesse S, Maležič M, Mesec A. Analysis of rigidity, posture and gait in parkinsonism. *Zdrav vestn 1996; 65 Suppl III*: 55–62.
24. Terekhov Y. Stabilometry as a diagnostic tool in clinical medicine. *CMAJ 1976; 115*: 631–3.
25. Chaudhuri KR, Clough C. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *BMJ 1998; 316*: 641.
26. Colosimo C, Merello M, Albanese. Clinical usefulness of apomorphine in movement disorders. *Clin Neuropharmacol 1994; 17*: 243–59.
27. Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease, vol 2*. New York: Macmillan; 1987. pp. 153–63.
28. Goetz CG, Stebbins GT, Chmura TA, Fahn S, Klawans HL, Marsden CD. Teaching tape for the motor section of the Unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord 1995; Supplement 1*.
29. Goetz CG, Stebbins GT, Chmura TA, Fahn S, Klawans HL, Marsden CD. Teaching tape for the motor section of the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord 1995; 10*: 263–6.
30. Ghika J, Ghika-Schmid F, Fankhauser H, Assal G, Vingerhoets F, Albanese A, et al. Bilateral contemporaneous posteroverventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease: neuropsychological and neurological side effects. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg 1999; 91*: 313–21.
31. Gregorič M. Stabilometrija. In: Gregorič M., ed. *Klinična nevrofiziologija in kineziologija v rehabilitaciji*. 6. rehabilitacijski dan. Ljubljana: Inštitut Republike Slovenije za rehabilitacijo 1996. pp. 223–32.
32. Oblak B. Analiza mehanizmov človeške drže in ravnotežja z metodami teorije sistemov [disertacija]. Ljubljana: Univerza Edvarda Kardelja v Ljubljani 1984.
33. Ribarič S, Šantič M. A windows computer application for long term data acquisition, storage and presentation of biological signals. *Comput Meth Prog Bio 2001*: (v tisku).
34. Kaloper D. Ploščna stabilometrija pri starejših ljudeh. *Zdrav Vestn 1995; 64 Suppl 1*: I19–22.
35. Gregorič M, Černelc Š, Lamovec Z, Oblak B. Ugotavljanje funkcijskih motenj po poškodbah glave. [raziskovalna naloga]. Ljubljana: Univerzitetni klinični center; 1982.

36. Prešern Štrukelj M. Vrednotenje nekaterih funkcij drže in ravnovesja pri stoji bolnikov s podkolensko amputacijo [magistrsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze Edvarda Kardelja; 1988.
37. Sušnik J. *Ergonomska fiziologija*. Radovljica: Didakta; 1992. pp. 116–9.
38. Gregorič M. Nevrofiziološke in biomehanske preiskave v rehabilitaciji bolnikov z gibalnimi motnjami. *Zdrav Vestn* 1995; 64 Suppl I: 1-31–5.
39. Kapteyn TS, Bles CJ, Njikiktijen L, Kodde CH, Massen JMF. Standardisation in platform stabilometry being a part of posturography. *Agressologie* 1983; 24: 321–6.
40. Janko M. ed. *Klinična nevrološka preiskava*. 3. izdaja. Ljubljana: Medicinski razgledi; 1999. pp. 101–4.
41. Katoulis EC, Ebdon-Parry M, Hollis S, Harrison AJ, Vileikyte L, Kulkarni, et al. Postural instability in diabetic neuropathic patients at risk of foot ulceration. *Diabet Med* 1997; 14: 296–300.
42. Gupta A, Ledin T, Larsen LE, Lennmarken C, Odkvist LM. Computerized dynamic posturography: a new method for the evaluation of postural stability following anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 66: 667–72.
43. Nieschalk M, Ortmann C, West A, Schmal F, Stoll W, Fechner G. Effects of alcohol on body-sway patterns in human subjects. *Int J Legal Med* 1999; 112: 253–60.
44. Homann CN, Suppan K, Wenzel K, Giovannoni G, Ivanic G, Horner S, et al. The bradykinesia akinesia incoordination test (BRAIN TEST), an objective and user-friendly means to evaluate patients with parkinsonism. *Mov Disord* 2000; 15: 641–7.
45. Hely MA, Chey T, Wilson A, Williamson PM, O'Sullivan DJ, Morris JG. Reliability of the Columbia scale for assessing signs of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 466–72.
46. Keele CA, Neil E, Joels N, eds. Samson Wright's applied physiology. Thirteenth edition. Oxford: Oxford University Press 1984. pp. 303–4.
47. Diener HC, Horak FB, Nashner LM. Influence of stimulus parameters on human postural responses. *J Neurophysiol* 1988; 59: 1888–95.
48. Lee WA. Neuromotor synergies as a basis for coordinated intentional action. *J Mot Behav* 1984; 16: 135–70.
49. Massion J. Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. *Prog Neurobiol* 1992; 38: 35–56.
50. Horak FB, Diener HC, Nashner LM. Influence of central set on human postural responses. *J Neurophysiol* 1989; 62: 841–53.
51. Bloem BR, Van Dijk JG., Beckley DJ., Roos RA., Remler MP., Bruyn GW. Altered postural reflexes in Parkinson's disease: a reverse hypothesis. *Med Hypotheses* 1992; 39: 243–7.
52. Jones GM. Posture. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. pp. 816–31.
53. Peterka RJ, Black FO. Age-related changes in human posture control: motor coordination tests. *J Vestib Res* 1990–91; 1: 87–96.
54. Marsh AP, Geel SE. The effect of age on the attentional demands of postural control. *Gait Posture* 2000; 12: 105–13.
55. Hay L, Bard C, Fleury M, Teasdale N. Availability of visual and proprioceptive afferent messages and postural control in elderly adults. *Exp Brain Res* 1996; 108: 129–39.
56. Teasdale N, Stelmach GE, Breunig A. Postural sway characteristics of the elderly under normal and altered visual and support surface conditions. *J Gerontol* 1991; 46: B238–44.
57. Kolleger H, Baumgartner C, Wober C, Oder W, Deecke L. Spontaneous body sway as a function of sex, age, and vision: posturographic study in 30 healthy adults. *Eur Neurol* 1992; 32: 253–9.
58. Stelmach GE, Zelaznik HN, Lowe D. The influence of aging and attentional demands on recovery from postural instability. *Aging* 1990; 2: 155–61.
59. Ikeda ER, Schenkman ML, Riley PO, Hodge WA. Influence of age on dynamics of rising from a chair. *Phys Ther* 1991; 71: 473–81.
60. Lord SR, Clark RD, Webster IW. Postural stability and associated physiological factors in a population of aged persons. *J Gerontol* 1991; 46: M69–76.
61. Maki BE, Perry SD, Norrie RG, McIlroy WE. Effect of facilitation of sensation from plantar foot-surface boundaries on postural stabilization in young and older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54: M281–7.
62. Hurley MV, Rees J, Newham DJ. Quadriceps function, proprioceptive acuity and functional performance in healthy young, middle-aged and elderly subjects. *Age Ageing* 1998; 27: 55–62.
63. Gilsing MG, Van den Bosch CG, Lee SG, Ashton-Miller JA, Alexander NB, Schultz AB, et al. Association of age with the threshold for detecting ankle inversion and eversion in upright stance. *Age Ageing* 1995; 24: 58–66.
64. Sundermier L, Woollacott MH, Jensen JL, Moore S. Postural sensitivity to visual flow in aging adults with and without balance problems. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51: M45–52.
65. Collins JJ, De Luca CJ, Burrows A, Lipsitz LA. Age-related changes in open-loop and closed-loop postural control mechanisms. *Exp Brain Res* 1995; 104: 480–92.
66. Perrin PP, Jeandel C, Perrin CA, Bene MC. Influence of visual control, conduction, and central integration on static and dynamic balance in healthy older adults. *Gerontology* 1997; 43: 223–31.

67. Stelmach GE, Teasdale N, Di Fabio RP, Phillips J. Age related decline in postural control mechanisms. *Int J Aging Hum Dev* 1989; 29: 205-23.
68. Traub MM, Rothwell JC, Marsden CD. Anticipatory postural reflexes in Parkinson's disease and other akine- tic-rigid syndromes and in cerebellar ataxia. *Brain* 1980; 103: 393-412.
69. Dick JPR, Rothwell Jc, Berardelli A, et al. Associated postural adjustments in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1378-85.
70. Horak FB, Nutt JG, Nashner LM. Postural inflexibility in parkinsonian subjects. *J Neurol Sci* 1992; 111: 46-58.
71. Allum JHJ, Keshner EA, Honegger F, et al. Disturbance in posture in patients with Parkinson's disease. In: Amb- lard B, et al., eds. *Posture and gait: Development, adaptation and modulation*. Amsterdam: Elsevier; 1988. pp. 245-57.
72. Waterson JA, Hawken MB, Tanyeri S, et al. Influence of sensory manipulation on postural control in Parkin- son's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1276-81.
73. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Movements not involved in posture are abnormal in Parkin- son's disease. *Neurosci Lett* 1984; 47: 47-50.
74. Marsden C. Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1989; 4: 26-37.
75. Schieppati M, Nardone A. Free and supported stance in Parkinson's disease. *Brain* 1991; 114: 1227-44.
76. Tatton WG, Bawa P, Bruce IC. Altered motor cortical activity in extrapyramidal rigidity. *Adv Neurol* 1979; 24: 141.
77. Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1951; 76: 251-3.
78. Standaert DG, Young AB. Treatment of central nervous system degenerative disorders. In: Hardman JG, Lim- bird LE, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. pp. 506-13.
79. Braham J, Sarova-Pinhas I, Goldhammer Y. Apomorphine in parkinsonian tremor. *Br Med J* 1970; 2: 768.
80. Corsini GU, Gessa GI, Del Zompo M, Mangoni A. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extra- cerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. *Lancet* 1979; 1: 954-6.
81. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Tolosa ES, et al. Treatment of Parkinson's disease with aporphines. *N Engl J Med* 1976; 294: 567-72.
82. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. pp. 495-9.
83. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's di- sease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 96-101.
84. Gancher ST, Woodward WR, Boucher B, Nutt JG. Peripheral pharmacokinetics of apomorphine in humans. *Ann Neurol* 1989; 26: 232-8.
85. Parkes JD. Domperidone and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9: 511-32.
86. Bonucelli U, Piccini P, Del Dotto P, Rossi G, Corsini GU, Muratorio A. Naloxone partly counteracts apomorphine side effects. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 442-9.
87. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous waking-day subcutaneous apomorphine therapy in the treatment of levodopa-induced dyskinesias and on-off phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12 Suppl 1: 428.

Prispelo 14. 1. 2002.