

Hodnocení písma u pacientů s Parkinsonovou nemocí

Assessing Handwriting in Patients with Parkinson's Disease

Souhrn

Cíl: Cílem naší studie bylo kvantitativně vyhodnotit poruchy písma u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) ve srovnání s věkově a pohlavím vázanými zdravými kontrolami (ZK) pomocí digitalizačního tabletu. **Soubor a metoda:** Prospektivně jsme zařadili 40 pacientů s PN (průměrný věk $68,6 \pm 11,36$ let, délka trvání nemoci $8,02 \pm 4,79$ let) a 40 věkově a pohlavím vázaných ZK (průměrný věk $62,55 \pm 11,22$ let). Všichni jedinci byli praváci bez přítomnosti deprese či demence. Každý subjekt podstoupil sedm cvičení pro vyšetření písma a kresbu Archimédovy spirály a elips s pomocí digitalizačního tabletu. Byly hodnoceny rychlostní parametry mikrografie a kresby při pohybu pera po tabletu i nad tabletem. Pro statistickou analýzu dat jsme použili Mann-Whitneyho U test a Spearmanovy korelace s korekcí na opakovaná měření (Benjamini-Hochbergova metoda). **Výsledky:** U PN ve srovnání se ZK jsme při psaní na tabletu zjistili statisticky významné snížení v parametrech: okamžitá rychlost, okamžitá zrychlení, okamžitá změna zrychlení v čase. Změny se zvyšovaly s délkou psaného segmentu. Ještě významnější byly rozdíly mezi oběma skupinami při hodnocení pohybu pera nad tabletem, tj. před vlastním zahájením psaní, při přípravě na pohyb. Zaznamenali jsme pokles sledovaných hodnot až o 20 % ve srovnání se ZK. **Závěr:** U pacientů s PN jsme prokázali specifické změny nejen při vlastním psaní, ale i ve fázi přípravy na psaní, které lze kvantifikovat pomocí digitalizačního tabletu. Výsledky studie mohou mít přímý klinický dopad: umožní nám studovat mikrografii jako možný časný klinický marker rozvoje PN.

Abstract

Aim: The aim of this study was to assess micrographia in patients with Parkinson's disease (PD) as compared to healthy controls (HC) using a digitizing tablet. **Methods:** We included 40 PD (mean 68.6 ± 11.36 years, duration of illness 8.02 ± 4.79 years) and 40 age- and sex-matched HC (mean 62.55 ± 11.22 years). All subjects were right-handed, without the presence of depression or dementia. Each subject underwent seven exercises for writing and drawing of Archimedes spiral and ellipses using a digitizing tablet. The speed parameters of micrographia and drawing during the movement of a pen in the air and on the tablet were evaluated. The Mann-Whitney U test, Spearman correlation and Benjamini-Hochberg's method were used for statistical data analysis. **Results:** A statistically significant reduction in parameters of velocity, acceleration, and jerk was found when comparing both groups during writing. Changes were more pronounced with increased length of the written segment. The differences between the two groups were more pronounced when the in-air movements were assessed, i.e. during movement preparation. The values decreased up to 20% compared to HC. **Conclusion:** PD-specific changes assessed with a digitizing tablet were demonstrated not only during writing but also during preparation for writing. The results of the study may have a direct clinical impact: further research into its use as a clinical marker of early PD is likely to follow.

Seznam použitých zkratk

| | | | |
|------|--------------------------------|---------|--|
| CNS | centrální nervová soustava | NDAT | Neurological Disorder Analysis Tool |
| COMT | catechol-o-metyltransferáza | PHK | pravá horní končetina |
| FDR | False Discovery Rate | PN | Parkinsonova nemoc |
| LED | L-dopa Equivalent daily Dose | UPDRS V | Unified Parkinson's Disease Rating Scale V – Modified Hoehn and Yahr Staging |
| LHK | levá horní končetina | ZK | zdravá kontrola |
| M | muži | Ž | ženy |
| MKN | mezinárodní klasifikace nemocí | | |
| MMSE | Mini-Mental State Examination | | |

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

L. Masárová¹, P. Drotár³,
J. Mekyska³, Z. Smékal³,
I. Rektorová^{1,2}

¹ I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

² Výzkumná skupina Aplikované neurovědy, CEITEC – Středoevropský technologický institut MU, Brno

³ Ústav telekomunikací, FEKT, VUT v Brně



prof. MUDr. Irena Rektorová,
Ph.D.

I. neurologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: irena.rektorova@fnusa.cz

Přijato k recenzi: 13. 1. 2014

Přijato do tisku: 17. 4. 2014

Klíčová slova

mikrografie – Parkinsonova nemoc – písmo

Key words

micrographia – Parkinson's disease – writing

Podpořeno grantem IGA MZČR NT/ 13499: Řeč, její poruchy a kognitivní funkce u Parkinsonovy nemoci. Peter Drotár je finančně podporován projektem CZ.1.07/2.3.00/30.0005 Vysokého učení technického v Brně.

Úvod

Ručně psaný projev je charakteristickým rysem každého z nás a vyvíjejí se v průběhu celého života. V časném dětském věku, když se začíná dítě učit první motorické vzorce, píše/kreslí velmi pomalu, přičemž se soustřeďuje na každý detail [1]. V období dospělosti jsou už jemné motorické pohyby považovány za automatické, tzv. open loop, u lidí ve vyšším věku opět přestávají být motorické pohyby automatické, jsou tzv. closed loop, a starší lidé se musejí při psaní více soustředit [2–4]. Ručně psaný projev se mění také v důsledku onemocnění postihujících motorický systém, jejichž projevy je možné detekovat např. moderními digitalizačními tablety. Jedná se především o neurologická onemocnění z okruhu tzv. extrapyramidových onemocnění mozku nebo dle anglické klasifikace tzv. movement disorders.

Parkinsonova nemoc (PN) je progresivní neurodegenerativní onemocnění mozku, u něhož je typicky přítomna degenerace dopaminergních buněk v pars compacta substantiae nigrae, ale s progresí onemocnění dochází také k dalším neurotransmitterovým deficitům. PN se projevuje zejména hybnými příznaky, ke kterým patří klidový tremor hlavně akrálních částí horních a dolních končetin, svalová rigidita (ztuhlost), bradykineze (zpomalenost a snížení amplitudy pohybů) a posturální instabilita s poruchou stoje a chůze. Bradykineze je hlavním projevem každého pacienta s PN. Hybné projevy mají asymetrickou distribuci, tj. jsou vyjádřeny více na pravostranných nebo levostran-

ných končetinách, a tato asymetrie v tíži symptomatiky zůstává i během progresse onemocnění.

Častým motorickým symptomem je také tzv. mikrografie – specifická porucha písma. Mikrografie je klinický příznak spojený hlavně s PN [5], ale může se vyskytnout např. i u dalších neurodegenerativních onemocnění mozku s parkinsonizmem označovaných jako onemocnění z okruhu „Parkinson plus“, u Huntingtonovy choroby [6]. Mikrografie je definována jako zhoršení jemné motoriky projevující se zejména progresivní redukcí amplitudy (výšky) písma [7–9] a snížením tempa psaní. Mohou se objevit zubaté kontury a neobvyklé fluktuace v rychlosti psaní [10]. Písmo může být u části pacientů rušeno též třesem, dyskinezemi, únavou a mohou se objevovat symptomy typické pro poruchy chůze u PN – motorické zárazy (freezing), porucha iniciace pohybu (start hesitation) a redukce automatických pohybů [11–14]. Sníží se schopnost naučit se nové automatické pohyby [15], což se může projevit třeba při kresbě elipsy. Mikrografie je způsobena zejména bradykinezí a svalovou rigiditou.

Předchozí studie zaměřené na studium písma u pacientů s PN hodnotily zejména následující úkoly: psaní „lllllllll“ a „lililili“ [16], kreslení koncentrických kruhů [2]. Kromě digitalizačního tabletu byl ručně psaný projev analyzován také elektronickým perem, přičemž u nich byly nahrávány různé obrazce, smyčky, slova a celá věta [17]. Rovněž byla testována mikrografie s využitím standard-

ního diametrického kuličkového pera na linkovaný papír při psaní písmen s ohledem na subjektivní vnímání mikrografie pacienty [5].

Cílem naší studie bylo zkoumat deficit grafomotorických poruch v oblasti formální složky psaného projevu bez ohledu na zkoumání poruch obsahových a také zjistit, které ze sledovaných paraklinických parametrů souvisejí s bradykinezí a v kterých konkrétních úlohách nejlépe odliší psaní/kresbu pacientů s PN na dopaminergní terapii od písma/kresby věkové a pohlavím vázaných ZK. Na rozdíl od předchozích studií jsme vyšetřili dostatečně velký počet subjektů (40 pacientů s PN, 40 ZK), použili jsme komplexní vyšetřovací protokol sestávající ze sedmi úloh hodnotících písmo a kresbu spirály a navíc jsme se zaměřili i na doposud nestudované parametry, které přináší informace o pohybu pera v momentě, kdy se nedotýká plochy tabletu, tedy když pacient nepíše/nekreslí (tzv. in-air movement), ale připravuje se na pohyb. Dále jsme studovali vztah mezi tíží mikrografie a dávkou dopaminergní medikace a délkou PN. Do studie byli zařazeni pouze praváci. Vedlejším cílem naší studie bylo testování hypotézy, zda pacienti s PN s počátkem nemoci vpravo budou mít výraznější příznaky ve srovnání s pacienty s počátkem PN vlevo.

Soubor a metoda

Charakteristika ZK a pacientů s PN je uvedena v tab. 1. Prospektivní studie se zúčastnilo 80 subjektů, z toho 40 s diagnózou PN (20 mužů, 20 žen, průměrný věk $68,6 \pm 11,36$ let, délka trvání nemoci $8,02 \pm 4,79$ let) dle klinických diagnostických kritérií [18] a 40 věkem a pohlavím vázaných ZK (20 mužů, 20 žen, průměrný věk $62,55 \pm 11,22$ let). Mateřským jazykem všech byla čeština, ukončili alespoň základní vzdělání, všichni byli praváci bez postižení pravé horní končetiny a bez přítomnosti deprese či demence (dle MKN-10 kritérií, MMSE – Mini-Mental State Examination > 25 bodů).

Pacienti byli sledováni v Centru pro abnormální pohyby a parkinsonismus při I. neurologické klinice LF MU ve FN u sv. Anny. Všichni byli během vyšetření na dopaminergní medikaci a v dobrém hybném stavu (on stavu) bez dyskinezí a bez třesu, cca 1–2 hod po podání dopaminergní medikace. Vybírali jsme pacienty

Tab. 1. Charakteristika ZK a pacientů s PN.

| | PN | ZK |
|----------------------|--|---------------------|
| počet | 40 | 40 |
| pohlaví | 20 Ž, 20 M | 20 Ž, 20 M |
| průměrný věk | $68,6 \pm 11,36$ let | $62,6 \pm 11,2$ let |
| dominantní končetina | pravá | |
| stav hybnosti | ON | |
| LED | $1\,373,4 \pm 714$ mg | |
| UPDRS V | $2,25 \pm 0,816$ bodů | |
| délka PN | $8,02 \pm 4,79$ let | |
| první příznak | LHK – 17 PHK – 20 symetricky – 3 | |

bez tremor-dominantní formy onemocnění. Na základě lékařské dokumentace a pohovoru s pacientem jsme získali údaje o prvním příznaku PN a délce onemocnění. Tíže onemocnění jsme hodnotili pomocí standardizované škály UPDRS V (Unified Parkinson's Disease Rating Scale V – Modified Hoehn and Yahr Staging) [19] a každému pacientovi jsme vypočítali celkovou denní dávku dopaminergní medikace přepočtenou na ekvivalenty levodopy (LED, L-dopa Equivalent daily Dose) [20]. ZK sestávaly z hospitalizovaných pacientů I. neurologické kliniky FN u sv. Anny v Brně, jednalo se zejména o pacienty s vertebrogenním onemocněním. Žádný pacient ve skupině ZK neměl (ani anamnesticky) onemocnění CNS.

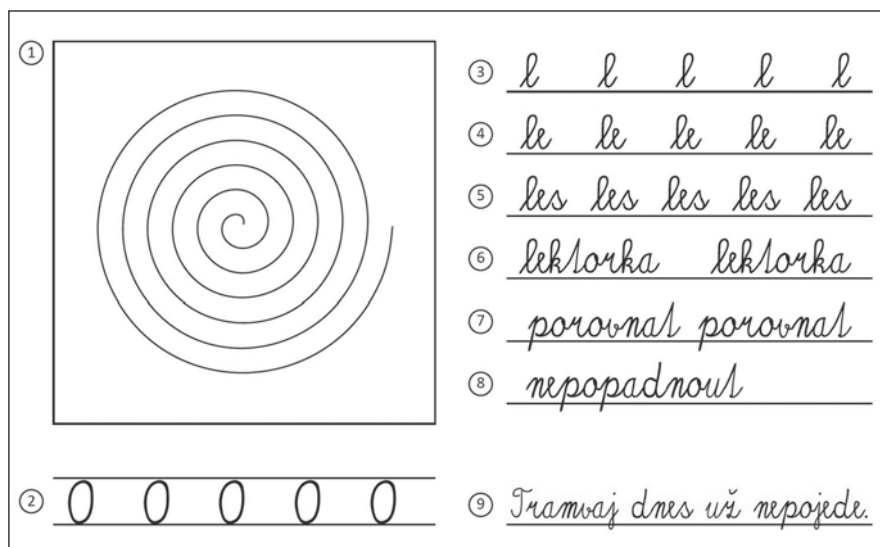
Popis metody

Všichni pacienti a kontroly byli nejprve vyšetřeni neurologem, obeznámeni s průběhem vyšetření ručně psaného projevu. Před vyšetřením podepsali informovaný souhlas, který byl schválen v rámci studie „Řeč, její poruchy a kognitivní funkce u pacientů s Parkinsonovou nemocí“ etickou komisí FN u sv. Anny v Brně. Vyšetření probíhalo bez předchozího nácviku.

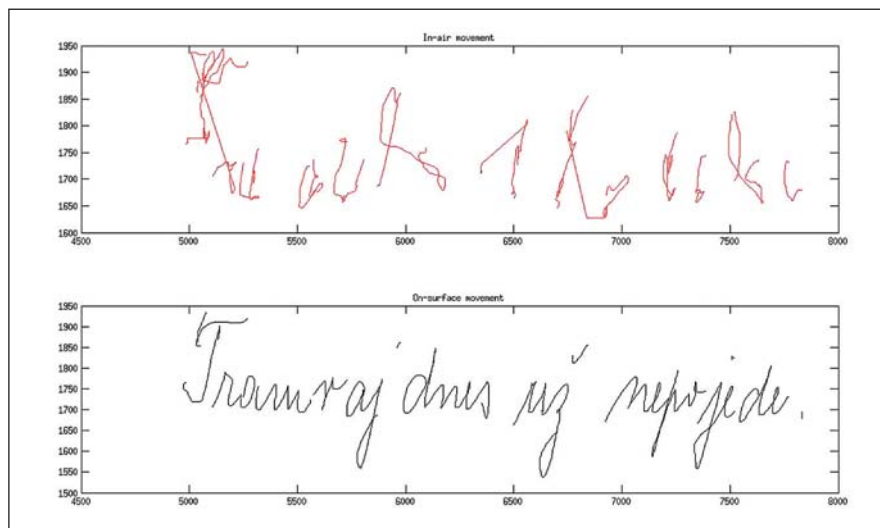
Každý subjekt podstoupil komplexní protokol obsahující devět cvičení (obr. 1), který jsme sestavili na základě dostupné literatury a jenž zahrnoval:

- Archimédovu spirálu [21–25] – sledujeme tremor, dynamiku pohybu v horizontálním a vertikálním směru,
- elipsu [2,26] – opět sledujeme hlavně dynamiku pohybu a schopnost udržet pohyb po delší čas (vícenásobné opisování spirál),
- cvičení 3–5 [12,16,17,27–31] – kombinace slovních spojení s písmenem „l“ – změny v rychlosti a akceleraci,
- cvičení 6–8: slova – jedná se o přechod od jednoduchého po složitější slovo – sledujeme schopnost psaní jedním tahem, tedy počet přerušování,
- cvičení 9: [4,17,32] věta – sledujeme pohyb ruky nad tabletem, akceleraci, počet přerušování, dobu psaní.

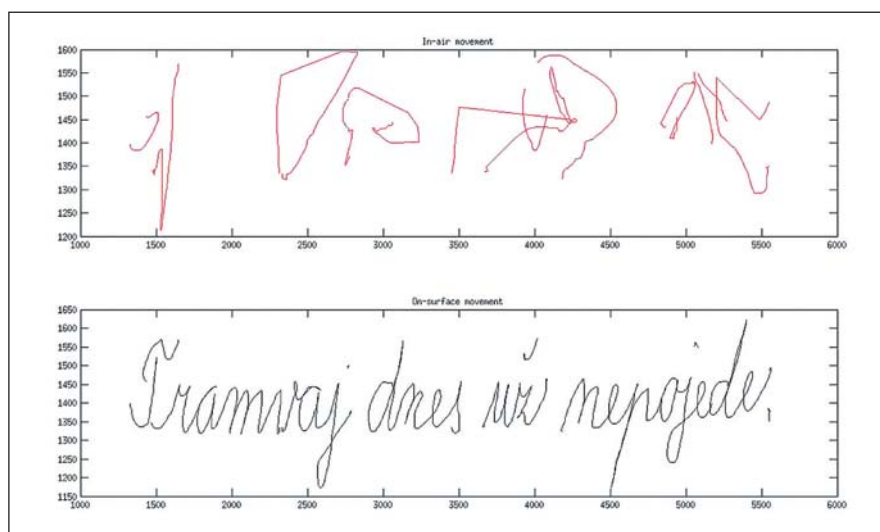
Samotný záznam písma probíhal pomocí digitalizačního tabletu Wacom, Intuos 4M – medium, sériové číslo: 2DBH016667. Výhodou tohoto typu tabletu je, že pacient k psaní využívá inkoustové pero, kterým píše na papír ve zcela přirozených podmínkách, a zároveň má



Obr. 1. Ukázka protokolu.



Obr. 2a) Ukázka pohybu nad tabletem u pacienta s PN.



Obr. 2b) Ukázka pohybu nad tabletem u ZK.

Tab. 2a) Opisování písmene „l“ (ZK vs PN).

| Parametr | PN medián [× 10e-3] | ZK medián [× 10e-3] | Relativní roz- díl PN < ZK (v %) | p hodnota |
|---|------------------------|------------------------|--|-----------|
| průměrný počet změn v rychlosti | 2,4 | 2,7 | 7,8 | 0,05 |
| průměrný počet změn ve zrychlení | 2,4 | 2,7 | 8,4 | 0,045 |
| průměrná hodnota oka- mžité rychlosti | 490 | 640 | 5,3 | 0,025 |
| průměrné zrychlení | 65,0 | 90,0 | 5,4 | 0,03 |
| průměrný jerk (změna zrychlení v čase) | 8,9 | 12,0 | 5,5 | 0,02 |

Tab. 2b) Opisování slabiky „les“ (ZK vs PN).

| Parametr | PN medián [× 10e-3] | ZK medián [× 10e-3] | Relativní roz- díl PN < ZK (v %) | p hodnota |
|--|------------------------|------------------------|--|-----------|
| průměrná hodnota oka- mžité rychlosti | 506 | 600 | 0,02 | 8,4 |
| průměrné zrychlení | 69,5 | 82,5 | 0,01 | 8,6 |
| průměrný jerk | 9,4 | 11,1 | 0,009 | 8,8 |
| průměrná horizontální rychlost | 107,3 | 125,3 | 0,05 | 5,0 |
| průměrné horizontální zrychlení | 14,4 | 16,8 | 0,04 | 4,8 |
| průměrný horizontální jerk | 1,9 | 2,3 | 0,04 | 5,0 |
| průměrná vertikální rychlost | 6,0 | 10,2 | 0,02 | 29,4 |
| průměrné vertikální zrychlení | 0,8 | 1,4 | 0,02 | 29,1 |
| průměrný vertikální jerk | 0,11 | 0,18 | 0,03 | 30,2 |

okamžitou vizuální odezvu. Jedná se o digitalizační tablet, jenž snímá s frekvencí 200 vzorků za sekundu horizontální a vertikální pozici hrotu pera, tlak na hrot pera, azimut a sklon pera. Snímaly se též informace o pohybu pera (horizontální a vertikální pozice hrotu pera), když se nedotýkal tabletu (in-air movement), přičemž subjekty nebyly poučeny o tom, že sledujeme i tyto pohyby. Ilustrace zachycených trajektorií je uvedena na obr. 2a (PN), obr. 2b (ZK). Soubor ze získané databáze se zpracovával nástrojem NDAT (Neurological Disorder Analysis Tool) na spolu-

pracujícím pracovišti – Ústavu telekomunikací FEKT, Vysokého učení technického v Brně. Zaměřili jsme se na parametry související s bradykinezi a fluktuacemi tempa pohybů – tj. rychlostí a jejími derivacemi (změnou rychlosti v čase, tj. zrychlením a změnou zrychlení v čase, tj. tzv. jerk).

Statistické zpracování dat

Vzhledem k nenormálnímu rozložení dat jsme použili Mann-Whitneyho U test pro porovnání skupin a Spearmanovy korelace pro hodnocení asociací s vybranými demografickými a klinickými daty, viz též

cíle studie. Data byla hodnocena na hladině významnosti $p < 0,05$ a byla provedena korekce na opakovaná měření (False Discovery Rate, FDR – Benjamini-Hochbergova metoda).

Výsledky

Všichni zařazení účastníci dokončili studii. Pacienti s PN byli ve fázi středně pokročilé nemoci s oboustranným hybným postižením bez výraznější poruchy rovnováhy (délka onemocnění $8,0 \pm 4,8$ let, UPDRS V: $2,2 \pm 0,8$ bodů). Žádný z pacientů neměl tremor-dominantní formu onemocnění, u všech převažovala bradykineze s rigiditou a poruchou chůze. Všichni byli na stabilní dopaminergní medikaci levodopou, někteří v kombinaci s inhibitory COMT (catechol-o-metyltransferázy) a/nebo agonisty dopaminových receptorů (přepočítaná denní LED = $1\ 373,4 \pm 714$ mg). Dvacet pacientů mělo počátek onemocnění vpravo a 17 vlevo, tři pacienti referovali oboustranný počátek nemoci. Pacienti s počátkem vpravo se signifikantně nelišili v demografických parametrech od skupiny s levostranným počátkem PN. Nejistili jsme žádné signifikantní rozdíly mezi PN a ZK ve sledovaných parametrech při kresbě Archimédovy spirály (cvičení 1). Naopak obě skupiny se signifikantně lišily ve všech dalších cvičeních – pacienti s PN měli ve srovnání se ZK nižší průměrné hodnoty ve všech sledovaných parametrech (pro opisování písmene, slabiky a slova, viz tab. 2a–c). Uvedený relativní rozdíl mezi veličinami je definován následovně: $((H_{PN} - H_{ZK})/H_{ZK}) \times 100\%$, kde H_{PN} je hodnota veličiny pro PN skupinu a H_{ZK} je hodnota veličiny pro skupinu ZK. Při mnohonásobném obtahování elipsy jsme zjistili nejvýznamnější změny v průměrném počtu změn v rychlosti (relativní rozdíl 13,5 %) a v průměrném počtu změn ve zrychlení (relativní rozdíl 13,3 %) (tab. 3). Pro hodnocení pohybu pera nad tabletem jsme použili cvičení 9. PN ve srovnání se ZK měli signifikantně nižší všechny hodnoty vztahující se k okamžité rychlosti a jejím derivacím, a to zejména v horizontálním směru (relativní rozdíl PN < ZK až o 19,5 %) (tab. 4). Pacienti s počátkem onemocnění vpravo měli ve srovnání s PN s počátkem vlevo signifikantně nižší hodnoty okamžité rychlosti, zrychlení a počtu jejich změn v čase (až o 17,4 %, $p = 0,006$) (tab. 5). U pacientů s PN jsme nezjistili sig-

nifikanční korelace mezi jednotlivými hodnocenými parametry mikrografie a délkou trvání PN a/nebo denní LED.

Diskuze

Mikrografie patří mezi velmi časná symptomy PN a významně ovlivňuje kvalitu života pacientů. Patofyziologický mechanismus rozvoje tohoto příznaku není plně objasněn, na rozdíl od běžných hybných symptomů PN vyjádřených na končetinách nereaguje mikrografie na dopaminergní léčbu, nebo jen v omezené míře [11,12]. Tomu odpovídají i výsledky naší studie – nenašli jsme signifikantní korelace mezi tíží hodnocených příznaků mikrografie a celkovou denní dávkou dopaminergní medikace. Tíže mikrografie nekorelovala ani s délkou trvání nemoci, tedy hodnocení námi sledovaných parametrů písma s pomocí tabletu může sloužit spíše pro časnou diagnostiku a diferenciální diagnostiku PN nežli pro hodnocení progresu onemocnění v čase. K ověření této hypotézy bude zapotřebí prospektivní longitudinální studie u osob v riziku PN ještě před rozvojem charakteristických hybných symptomů. V souladu s naší hypotézou jsme zjistili, že pacienti s počátkem onemocnění vpravo, kteří měli i v průběhu klinického vyšetření výraznější rigiditu a bradykinezi na pravé horní končetině, měli výraznější příznaky mikrografie. Tento faktor tedy může ovlivnit výsledky budoucích studií a bude nutné brát jej v úvahu při hodnocení dat. Nejzajímavější výsledky jsme zaznamenali při porovnávání psaní u obou skupin. Výsledky ve všech cvičeních až na obkreslování Archimédovy spirály přinesly signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami ve všech námi hodnocených parametrech mikrografie.

Kresba Archimédovy spirály je velmi senzitivní pro diagnostiku a kvantifikaci zejména posturálního třesu u pacientů s esenciálním třesem [21]. U našich pacientů s PN převažovala rigidita a bradykineze nad tremorem. Pacienti byli v době vyšetření na dopaminergní terapii, tj. v dobrém hybném stavu a s minimálním tremorem. Pravděpodobně proto jsme nenašli žádné statisticky významné rozdíly při porovnání pacientů s PN a ZK při kresbě spirály.

V testu vícenásobného obtahování elips pacienti s PN vykazovali snížený počet změn v rychlosti a zrychlení oproti ZK, tj. jejich pohyby byly monotónnější, rigidnější, bez fyziologicky přítomného

Tab. 2c) Opisování slova „lektorka“ (ZK vs PN).

| Parametr | PN medián [× 10e-3] | ZK medián [× 10e-3] | Relativní rozdíl PN < ZK (v %) | p hodnota |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------|
| průměrná hodnota okamžité rychlosti | 57,4 | 70,2 | 0,005 | 12,9 |
| průměrné zrychlení | 78,3 | 96,2 | 0,009 | 12,9 |
| průměrný jerk | 16,0 | 13,0 | 0,014 | 12,9 |
| průměrná horizontální rychlost | 122,6 | 156,2 | 0,03 | 8,8 |
| průměrné horizontální zrychlení | 16,5 | 21,0 | 0,03 | 8,8 |
| průměrný horizontální jerk | 2,2 | 2,8 | 0,02 | 8,9 |
| průměrná vertikální rychlost | 6,3 | 10,6 | 0,05 | 38,9 |
| průměrné vertikální zrychlení | 0,8 | 1,4 | 0,045 | 40,2 |
| průměrný vertikální jerk | 0,9 | 0,1 | 0,041 | 41,4 |

Tab. 3. Vícenásobné obtahování elips (ZK vs PN).

| Parametr | PN medián [× 10e-3] | ZK medián [× 10e-3] | Relativní rozdíl PN < ZK (v %) | p hodnota |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------|
| průměrný počet změn v rychlosti | 13,500 | 1 500 | 13,5 | 0,01 |
| průměrný počet změn ve zrychlení | 13,500 | 1 500 | 13,3 | 0,02 |
| průměrná hodnota okamžité rychlosti | 563 | 653 | 6,8 | 0,03 |
| průměrné zrychlení | 75,9 | 88,4 | 6,8 | 0,04 |
| průměrný jerk | 10,2 | 11,9 | 6,8 | 0,04 |

„švihů“ během tahu perem. Tyto změny jsou pravděpodobně způsobeny jak rigiditou, tak i poruchou cirkumdukce v zápěstí a souhry mezi pohybem kloubů prstů a zápěstí [33]. Dále jsme pozorovali, že čím delší je psaný segment, tím výraznější jsou příznaky bradykineze během psaní; tedy projevuje se progresivní unavitelnost u těchto automatizovaných pohybů. Tento výsledek může souviset s vlastní bradykinezi [34]. Jako doposud první jsme zjistili, že signifikantní změny mezi PN a ZK jsou nejen při vlastním psaní, ale i při hodnocení pohybu pera nad table-

tem. Námi hodnocenými parametry jsme u PN prokázali změny v dynamice pohybu pera ve vzduchu – snížení ve všech sledovaných parametrech. Tyto změny mohou souviset ovšem nejen s vlastní bradykinezi a rigiditou, ale také např. s plánováním pohybu, tj. kognitivním výkonem a zejména výkonem v exekutivních funkcích, poruchou iniciace nebo se zárazy pohybu. Doufáme, že další plánovaná detailní analýza našich výsledků nám umožní odpovědět na některé z těchto otázek.

Silnou stránkou této pilotní studie je fakt, že jsme studovali ve srovnání s lite-

Tab. 4. Opisování věty „Tramvaj dnes už nepojede.“ (ZK vs PN).

| Parametr | PN medián [× 10e-3] | ZK medián [× 10e-3] | p hodnota | Relativní roz- díl PN < ZK (v %) |
|--|------------------------|------------------------|-----------|--|
| průměrné zrychlení | 83,8 | 104,3 | 0,046 | 19,56 |
| průměrná hodnota okamžité rychlosti | 621,0 | 767,4 | 0,042 | 19,58 |
| průměrný jerk | 113,0 | 141,0 | 0,038 | 19,54 |

Tab. 5. Opisování slabiky „les“ (porovnání pacientů s PN s pravostranným/levostranným počátkem onemocnění).

| Parametr | Medián PHK [× 10e-3] | Medián LHK [× 10e-3] | p hodnota | Relativní roz- díl PHK > LHK (v %) |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|--|
| průměrný počet změn ve zrychlení | 2,8 | 2,3 | 0,006 | 17,44 |
| rychlost psaní jednotlivých úseků | 678,8 | 439,9 | 0,018 | 11,53 |

raturou poměrně velké soubory pacientů s PN a ZK, které byly perfektně srovnatelné po stránce věku a pohlaví. Jedná se o pilotní výsledky, plánujeme analyzovat další parametry související s mikrografii u PN. Zcela nová je možnost kvantifikace pohybu pera nad tabletem, která nám může v budoucnu pomoci lépe objasnit některé motorické i kognitivní aspekty mikrografie u PN.

Závěr

Výsledky naší studie prokázaly, že u pacientů s PN ve srovnání se ZK existují specifické rychlostní změny nejen při vlastním psaní, ale i ve fázi přípravy na psaní, které lze kvantifikovat pomocí digitalizačního tabletu. Dalším plánovaným krokem je vyhodnotit senzitivitu a specifitu těchto zjištěných změn. Výsledky studie mohou mít přímý klinický dopad: umožní nám studovat mikrografii jakožto možný časný klinický biomarker rozvoje PN a mohou nám napomoci i v rámci zpřesnění časné diferenciální diagnostiky tohoto onemocnění. Kvantifikace mikrografie u PN je prvním krokem ke studiu patofyziologických mechanismů tohoto axiálního symptomu a předpokladem pro hodnocení efektu jak terapie farmakologické, tak i chirurgické.

Literatura

- Pangelinan, MM, Kagerer FA, Momen B, Hatfield BD, Clark JE. Electrocortical dynamics reflect age-related differences in movement kinematics among children and adults. *Cereb Cortex* 2011; 21(4): 737–747. doi:10.1093/cercor/bhq162.
- Eichhorn TE, Gasser T, Mai N, Marquardt C, Arnold G, Schwarz J et al. Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopaminergic effects. *Mov Disord* 1996; 11(3): 289–297.
- Mergl R, Tigges P, Schröter A, Möller HJ, Hegerl U. Digitized analysis of handwriting and drawing movements in healthy subjects: methods, results and perspectives. *J Neurosci Methods* 1999; 90(2): 157–169.
- Siebner HR, Ceballos-Baumann A, Standhardt H, Auer C, Conrad B, Alesch F. Changes in handwriting resulting from bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 964–971.
- Wagle Shukla A, Ounpraseuth S, Okun MS, Gray V, Schwankhaus J, Metzger WS. Micrographia and related deficits in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2012; 2(3): e000628. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000628.
- Iwasaki Y, Ikeda K, Shindoh T, Suga Y, Ishikawa I, Hara M et al. Micrographia in Huntington's disease. *J Neurol Sci* 1999; 162(1): 106–107.
- Nakamura M, Hamamoto M, Uchida S, Nagayama H, Amemiya S, Okubo S et al. A case of micrographia after subcortical infarction: possible involvement of frontal lobe function. *Eur J Neurol* 2003; 10(5): 593–596.
- Ho SL. Micrographia in Chinese characters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59(5): 471.
- Yoshida T, Yamadori A, Mori E. A case of micrographia with the right hand due to left putaminal infarction. *Rinsho Shinkeigaku* 1989; 29(9): 1149–1151.

- Gangadhar G, Joseph D, Chakravarthy VS. Understanding Parkinsonian handwriting through a computational model of basal ganglia. *Neural Comput* 2008; 20(10): 2491–2525. doi: 10.1162/neco.2008.03.07.498.
- Rektorová I, Rektor I. Parkinsonský syndrom. In: Rektor I, Rektorová I et al (eds). *Centrální poruchy hybnosti v praxi*. Praha: Triton 2003: 21–70.
- Tucha O, Mecklinger L, Thome J, Reiter A, Alders GL, Sartor H et al. Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled handwriting movements in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2006; 113(5): 609–623. doi: 10.1007/s00702-005-0346-9.
- Hoshiyama M, Kaneoke Y, Koike Y, Takahashi A, Watanabe S. Hypokinesia of associated movement in Parkinson's disease: a symptom in early stages of the disease. *J Neurol* 1994; 241(9): 517–521.
- Kawakami O, Hoshiyama M, Hirayama M, Koike Y, Sobue G. Impaired associated movement in Parkinson's disease. *Nihon Rinsho* 1997; 55(1): 179–184.
- Marsden CD. Which motor disorder in Parkinson's disease indicates the true motor function of the basal ganglia? *Ciba Found Symp* 1984; 107: 225–241.
- Van Gemmert AW, Teulings HL, Stelmach GE. Parkinsonian patients reduce their stroke size with increased processing demands. *Brain Cogn* 2001; 47(3): 504–512. doi: 10.1006/brcg.2001.1328.
- Unlu A, Brause R, Krakow K. Handwriting Analysis for Diagnosis and Prognosis of Parkinson's Disease. In: *Proceedings of the 7th international conference on Biological and Medical Data Analysis*. Berlin: Springer-Verlag 2006: 441–450.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3): 181–184.
- Fahn S, Elston RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB (eds). *Recent developments in Parkinson's disease*. Vol 2. New York: Macmillan 1987: 153–163.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(15): 2649–2653. doi: 10.1002/mds.23429.
- Louis ED, Yu Q, Floyd AG, Moskowitz C, Pullman SL. Axis is a feature of handwritten spirals in essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21(8): 1294–1295. doi: 10.1002/mds.20915.
- Pullman SL. Spiral analysis: a new technique for measuring tremor with a digitizing tablet. *Mov Disord* 1998; 13 (Suppl 3): 85–89.
- Saunders-Pullman R, Derby C, Stanley K, Floyd A, Bressman S, Lipton RB et al. Validity of spiral analysis in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(4): 531–537. doi:10.1002/mds.21874.
- Wang H, Yu Q, Kurtis MM, Floyd AG, Smith WA, Pullman SL. Spiral analysis-improved clinical utility with center detection. *J Neurosci Methods* 2008; 171(2): 264–270. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.03.009.
- Westin J, Ghiamati S, Memedi M, Nyholm D, Johansson A, Dougherty M et al. A new computer method for assessing drawing impairment in Parkinson's disease. *J Neurosci Methods* 2010; 190(1): 143–148. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.04.027.
- Lepelley MC, Thullier F, Bolmont B, Lestienne FG. Age-related differences in sensorimotor representation of space in drawing by hand. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(11): 1890–1897. doi: 10.1016/j.clinph.2010.04.024.
- Bidet-Ildes C, Pollak P, Kandel S, Fraix V, Orliaguet JP. Handwriting in patients with Parkinson disease: effect of L-dopa and stimulation of the sub-thalamic

nucleus on motor anticipation. *Hum Mov Sci* 2011; 30(4): 783–791. doi: 10.1016/j.humov.2010.08.008.

28. Gallucci RM, Phillips JG, Bradshaw JL, Vaddadi KS, Pantelis C. Kinematic analysis of handwriting movements in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1997; 41(7): 830–833. doi: 10.1016/s0006-3223(96)00544-6.

29. Van Gemmert AW, Teulings HL, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE. Parkinson's disease and the control of size and speed in handwriting. *Neuropsychologia* 1999; 37(6): 685–694.

30. Teulings HL, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE, Adler CH. Parkinsonism reduces coordination of fingers, wrist and arm in fine motor control. *Exp Neurol* 1997; 146(1): 159–170. doi: 10.1006/exnr.1997.6507.

31. Teulings HL, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE, Adler CH. Adaptation of handwriting size under distorted visual feedback in patients with Parkinson's disease and elderly and young controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(3): 315–324.

32. Ondo WG, Satija P. Withdrawal of visual feedback improves micrographia in Parkinson's di-

sease. *Mov Disord* 2007; 22(14): 2130–2131. doi:10.1002/mds.21733.

33. Dounskaia N, Van Gemmert AW, Leis BC, Stelmach GE. Biased wrist and finger coordination in Parkinsonian patients during performance of graphical tasks. *Neuropsychologia* 2009; 47(12): 2504–2514. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.020.

34. Ling H, Massey LA, Lees AJ, Brown P, Day BL. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Brain* 2012; 135(4): 1141–1153. doi: 10.1093/brain/aww038.

Projekt ncRNAPain

Rádi bychom vás informovali o projektu ncRNAPain, který bude zkoumat ncRNAs specificky u vybraných klinických jednotek porážených neuropatickou bolestí – zejména u bolestivé diabetické neuropatie (pDPN), traumatických neuropatií a chronického regionálního bolestivého syndromu (CRPS) s cílem získat poznatky o mechanismech chronické bolesti.

Na základě porozumění mechanismů indukce a udržení chronické bolesti a přenosu výsledků preklinického a klinického výzkumu do klinické praxe zlepší kvalitu života nemocných a sníží celospolečenskou zátěž způsobenou chronickou bolestí v Evropě.

Projekt je podporován ze 7. rámcového programu EU, na kterém se podílí řada center ostatních evropských zemí (Dánsko, Francie, Německo, Rakousko, Velká Británie) a Izraele.

Trvání projektu: 1. 11. 2013–31. 10. 2017.

Kteří pacienti a zdraví dobrovolníci se mohou účastnit výzkumu?

- pacienti s cukrovkou 1. nebo 2. typu a bolestivou nebo nebolestivou formou diabetické neuropatie (ať už prokázanou nebo při podezření na tuto komplikaci cukrovky),
- pacienti s poraněním periferního nervu déle než 3 měsíce od úrazu,
- zdraví dobrovolníci netrpící chronickou bolestí ve věku 40–70 let.

Výzkum bude probíhat v 1. fázi na Neurologické klinice Fakultní nemocnice Brno.

Pro více informací o projektu a pro ověření vhodnosti kandidáta k účasti ve studii, kontaktujte prosím:

Jana Novohradská

laborantka

E-mail: neuropain@seznam.cz

Telefon: +420 733 165 191

Pacientům a dobrovolníkům účast v projektu umožní kromě podílení se na zajímavém a špičkovém výzkumu, jehož výsledky mohou zásadně ovlivnit léčbu chronické bolesti, také upřesnění stupně a typu postižení periferních nervů a v případě zájmu zejména u bolestivé formy následná konzultace stran optimální léčby.

*prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA
garant projektu*