Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Małgorzata Dec-Ćwiek

Zaburzenia ruchów szybkich gałek ocznych w chorobie Parkinsona i ich zmiana pod wpływem leczenia lewodopą oraz pod wpływem głębokiej stymulacji mózgu

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. med. Andrzej Szczudlik

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Neurologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Szczudlik

Kraków, 2012 r.

Wykaz skrótów ……... 4

1. Wstęp ……..... 5
1.1. Choroba Parkinsona ….……..... 5
1.1.1. Wprowadzenie ……..... 5
1.1.2. Epidemiologia …….. 5
1.1.3. Etiologia ……... 6
1.1.4. Patofizjologia ……..…..……... 8
1.1.4.1. Neuropatologia i neurochemia ….……..... 8
1.1.4.2. Anatomia czynnościowa jąder podstawy ……..... 10
1.1.5. Objawy kliniczne …….……..…. 14
1.1.6. Diagnostyka i różnicowanie ……..... 17
1.1.7. Leczenie ……...…….……... 19
1.1.7.1. Lewodopa ……..……..... 20
1.1.7.2. Inne metody leczenia ……..……..... 22
1.2. Głęboka stymulacja mózgu ……..... 22
1.2.1. Rys historyczny ……..... 22
1.2.2. Mechanizm działania głębokiej stymulacji mózgu ……...…..... 25
1.3. Ruch sakadyczny gałek ocznych …..……..... 29
1.3.1. Definicja i charakterystyka ruchów sakadycznych gałek ocznych ……. 29
1.3.2. Mechanizm powstawania ruchów sakadycznych gałek ocznych …… 31
1.3.3. Udział jąder podstawy w powstawaniu ruchów sakadycznych gałek ocznych ……...…… 35
1.3.4. Zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych w chorobie Parkinsona.. 38
1.3.5. Wpływ lewodopy na zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych w chorobie Parkinsona ……...……..... 41
1.3.6. Wpływ głębokiej stymulacji mózgu na zaburzenia ruchów sakadycznych w chorobie Parkinsona ……...……..... 41

2. Założenia i cele pracy ……. 43

3. Materiał i metoda ……... 45
3.1. Materiał ……...……..... 45
3.2. Metoda ...…… 47
3.2.1. Plan badania ……...…… 47
3.2.2. Metody oceny ……...……..... 49
3.2.3. Aparaturowa ocena zaburzeń gałkoruchowych ……..... 50
3.2.4. Metody statystyczne ……...…… 54
3.2.5. Informacje dodatkowe ……...…….. 54

4. Wyniki …… 55
4.1. Charakterystyka badanych grup ……...…….. 55
4.2. Porównanie wyników badania ruchów sakadycznych gałek ocznych w grupie chorych leczonych głęboką stymulacją mózgu i lewodopą oraz w grupie kontrolnej ……..……..... 57
4.2.1. Wyniki oceny sakad odruchowych w stanie „off” ……..…..... 57
4.2.2. Wyniki oceny sakad wolicjonalnych w stanie „off”…… 57
4.2.3. Wyniki oceny sakad odruchowych w stanie „on”…… 60
4.2.4. Wyniki oceny sakad wolicjonalnych w stanie „on” ……...……. 64
4.2.4.1. Antysakady ……..……..... 64

4.2.4.2. Sakady typu „memory-guided” ..……..... 68
4.3. Ocena zależności między nasileniem parkinsonizmu a wartościami wybranych parametrów ruchów sakadycznych ……..…….. 70
4.4. Podsumowanie wyników …...……..... 71

5. Omówienie ……. 73
5.1. Zaburzenia ruchów sakadycznych w stanie „off”……... 73
5.2. Wpływ głębokiej stymulacji mózgu na zaburzenia ruchów sakadycznych ..……. 81
5.3. Wpływ lewodopy na zaburzenia ruchów sakadycznych ……..... 86
5.4. Wpływ nasilenia parkinsonizmu w grupie chorych na zmienne okulograficzne ... 90
5.5. Ograniczenia badania ……...…….. 92

6. Wnioski …….. 92

7. Streszczenie …… 94

8. *Summary* ……. 98

9. Piśmiennictwo …… 102

Spis tabel ..…….. 123

Spis rycin …… 124

Wykaz skrótów

SKRÓT	NAZWA ANGIELSKA	NAZWA POLSKA
ACC	anterior cingulate cortex	przednia część zakrętu obręczy
DBS	deep brain stimulation	głęboka stymulacja mózgu
DLPFC	dorsolateral prefrontal cortex	grzbietowo- boczna kora przedczołowa
EBN	excitatory burst neurons	pobudzające „przedruchowe neurony wyładowań”
FEF	frontal eye field	czołowe pole wzrokowe
GPe	globus pallidus pars externa	gałka blada część zewnętrzna
GPi	globus pallidum, pars internus	gałka blada część wewnętrzna
IBN	inhibitory burst neurons	hamujące „przedruchowe neurony wyładowań”
LLBN	long- lead burst neurons	długo działające neurony wyładowań
OPN	omnipause neurons,	neurony pauzy
PBN	premotor burst neurons	„przedruchowe neurony wyładowań”
PD	Parkinson’s disease	choroba Parkinsona
PEF	parietal eye field	ciemieniowe pole wzrokowe
PPC	posterior parietal cortex	tylna kora ciemieniowa
SC	superior colliculus	wzgórki górne
SEF	supplememtary eye field	dodatkowe pole wzrokowe
SNc	substantia nigra pars compacta	istota czarna część zbita
SNr	substantia nigra pars reticulate	istota czarna część siatkowata
STN	subthalamic nucleus	jądro niskowzgórzowe
STN DBS	subthalamic nucleus deep brain stimulation	głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego

1. Wstęp

1.1. Choroba Parkinsona

1.1.1. Wprowadzenie

Choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's Disease*, PD) jest jedną z najczęściej występujących, przewlekłych i postępujących chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego. Rozwój chorób zwyrodnieniowych związany jest ze stopniową utratą funkcji, a następnie zanikiem komórek nerwowych w określonych obszarach układu nerwowego [Jellinger, 2009]. Cechą charakterystyczną PD jest zwyrodnienie nie tylko dopaminergicznego układu nigrostriatalnego, które odpowiada za główne motoryczne objawy choroby, ale także zwyrodnienie wielu innych struktur mózgu, obwodowego i autonomicznego układu nerwowego, a nawet siatkówki oka. To wielopoziomowe uszkodzenie powoduje występowanie wielu różnych, nie tylko ruchowych objawów, które często można zaobserwować zanim jeszcze wystąpią (właściwe?) objawy ruchowe [Dickson i wsp., 2009; Halliday i wsp., 2011]. Według badań epidemiologicznych w ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowań na PD i inne choroby neurodegeneracyjne, co prawdopodobnie związane jest ze starzeniem się populacji [Lilienfeld i wsp., 1993].

1.1.2. Epidemiologia

PD jest drugą, po chorobie Alzheimera, pod względem częstości występowania, chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego. Szacuje się, że około 5 mln. ludzi na świecie dotkniętych jest PD. Częstość występowania choroby wynosi 0,3% w populacji ogólnej i zwiększa się wraz z wiekiem, tak że w populacji powyżej 60. roku życia osiąga 1-2%. Współczesne badania na temat zapadalności na PD określają ją na 8-18/100 000/rok. Przewiduje się, że w przyszłości liczba ta będzie wzrastać [Schoenberg, 1987; Lilienfeld i wsp., 1993; Clarke, 2006; de Lau i wsp., 2006]. W Polsce populacja chorych na PD liczy około 70. tysięcy osób [Friedman, 2005].

Początek zachorowania przypada na około 60. rok życia. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety, a przeciętny stosunek liczby mężczyzn do kobiet wyliczony na podstawie badań zachorowalności wynosi 1,3: 1,0 [Clarke, 2006].

Dane dotyczące umieralności i przeżywalności pacjentów z PD były przedmiotem wielu opracowań, których wyniki różnią się istotnie. Obecnie przeżywalność w PD jest znacznie dłuższa w porównaniu do tej, jaką obserwowano przed wprowadzeniem do leczenia lewodopy [Clarke, 2006; Diem-Zangerl i wsp., 2009]. Względny współczynnik umieralności wzrasta wraz z czasem trwania choroby i równy jest 0,6 (95% CI 1,0-1,4) w obserwacji 5-letniej, 0,9 (95% CI 0,7-1,2) w obserwacji 10-letniej i 1,2 (95% CI 1,0-1,4) do 1,75 (95% CI 1,32-2,31) w obserwacji 15-letniej. W grupie chorych z PD ze współistniejącym otępieniem względny współczynnik umieralności wzrasta do 2,62 (95% CI 1,40-4,90) [Diem-Zangerl i wsp., 2009; Posada i wsp., 2011].

1.1.3. Etiologia

Jak dotąd nie udało się jednoznacznie ustalić przyczyny PD. Związek z występowaniem choroby może mieć kilka czynników środowiskowych i genetycznych. Wśród czynników środowiskowych wymienia się neurotoksyny: analog petydyny - MPTP (1-metylo-4-fenylo-1,2,3,6-tetrahydropirydynę), pestycydy (większe ryzyko zachorowania wśród mieszkańców wsi, zajmujących się rolnictwem lub pijących wodę ze studni), mangan, miedź, a także infekcje wirusowe. Przypuszcza się, że wzrost zachorowania na PD w latach dwudziestych XX w. związany był z pandemicznie występującym śpiączkowym zapaleniem mózgu wywołanym zakażeniem wirusowym. W późniejszych latach wskazywano także na możliwą rolę innych czynników wirusowych, aktualnie brak jednak dowodów serologicznych i patomorfologicznych potwierdzających tę hipotezę. Wśród przyczyn wymieniane są również urazy głowy [Langston i wsp., 1983; Koller i wsp., 1990; Tanner i wsp., 1990; Lin i wsp., 1995; Betarbet i wsp., 2000; Lai i wsp., 2002; McNaught i wsp., 2004].

U około 5-10% pacjentów z PD stwierdza się rodzinne występowanie choroby [Dekker i wsp., 2003; Hardy i wsp., 2006; Klein i wsp., 2007]. Dzięki szybkiemu rozwojowi genetyki molekularnej w ciągu ostatnich lat, która umożliwiła badania przesiewowe

dużych grup osób spokrewnionych z chorymi na PD, zidentyfikowano mutacje genów mogące odpowiadać za rozwinięcie objawów parkinsonizmu [Fahn, Jankovic i Hallet, 2011] por. (Tabela 1). Rodzinna postać PD związana jest z występowaniem mutacji w obrębie genów kodujących różne białka, w tym: α- synukleinę, białko E3 ligazy ubikwityny (parkina), hydroksylazę ubikwityny L1 (UCH-L1), indukowaną przez PTEN kinazę 1 (kinaza fosfatazy fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trifosforanu 1) związaną z mitochondriami (PINK 1). białko związane z mitochondriami (DJ-1), bogatą w powtórzenia leucytowe kinazę 2 (LRRK 2), kinazę ATP13A2, mitochondrialną proteazę serynową (HtrA2) [Polymeropoulos i wsp., 1997; Kitada i wsp., 1998; Leroy i wsp., 1998; Bonifati i wsp., 2003; Paisan i wsp., 2004; Valente i wsp., 2004; Zimprich i wsp., 2004; Strauss i wsp., 2005; Ramirez i wsp., 2006; Paisan-Ruiz i wsp., 2009; Di Fonzo i wsp., 2009; Satake i wsp., 2009; Simon-Sanchez i wsp., 2009; Vilarino-Guel i wsp., 2010]. (Tabela 1)

Mutacje genetyczne są rzadką (<5%) przyczyną sporadycznych przypadków PD [Tanner i wsp., 1999].

Tabela 1. Mutacje genetyczne powodujące parkinsonizm.

MUTACJA	**CHROMOSOM**	**LOCUS**	**BIAŁKO**
Park 1	4	4q21-23	α-synukleina
Park 2	6	6q23-27	parkina
Park 3	2	2p13	nieznane
Park 4	4	4p15	nieznane
Park 5	4	4q14-15	UCH-L1
Park 6	1	1p35-36	PINK 1
Park 7	1	1p36	DJ-1
Park 8	1	12p11	LRRK 2
Park 9	1	1p36	kinaza ATP13A2

Park 10	1	1p32	nieznane
Park 11	1	2q36-37	nieznane
Park 12	X	Xq21-q25	nieznane
Park 13	2	2p12	HtrA2

Parkina - białko E3 ligazy ubikwityny; UCH-L1- hydroksylaza ubikwityny L1; PINK- indukowana przez PTEN kinaza 1 związaną z mitochondriami; DJ-1- białko związane z mitochondriami, LRRK 2- bogata w powtórzenia leucytowe kinaza 2, HtrA2- mitochondrialna proteaza serynową.

1.1.4. Patofizjologia

1.1.4.1. Neuropatologia i neurochemia

W badaniu neuropatologicznym PD charakteryzuje się następującymi cechami:

- obecność ciał Lewy'ego;

- obumieranie neuronów części zbitej istoty czarnej;

- obumumieranie neuronów zawierających meuromelaninę miejsca sinawego [Hirsch i wsp., 1999; Olanow i wsp., 2004, Jellinger, 2009].

Ciała Lewy'ego uważane są za patologię znamienną dla PD, ale ich występowanie stwierdza się również u niektórych chorych z innymi chorobami zwyrodnieniowymi mózgu, takimi jak choroba Alzheimera, zwyrodnienie związane z kinazą pantotenową, zanik wieloukładowy, postępujące porażenie nadjądrowe, zespół parkinsonizm-SLA-otępienie na wyspie Guam [Braak i wsp., 2003]. U niektórych chorych z typowym dla PD parkinsonizmem w obrazie klinicznym ciał Lewy'ego w mózgu jednak się nie znajduje, a w badaniach pośmiertnych u ludzi bez objawów klinicznych parkinsonizmu stwierdza się je nawet u około 30 % badanych [Jellinger, 2004; Jellinger, 2012].Ciała Lewy'ego są to kwasochłonne wtręty cytoplazmatyczne zawierające α-synukleinę,

białka neurofilamentu, ubikwitynę oraz inne proteiny komórkowe. Tak samo zbudowane wtręty mogą lokalizować się również w neurytach komórek nerwowych (tzw. neuryty Lewy'ego). Patologia związana z ciałami Lewy'ego w PD dotyczy nie tylko neuronów dopaminergicznych części zbitej istoty czarnej, ale także neuronów cholinergicznych jądra podstawnego Meynerta, neuronów noradrenergicznych miejsca sinawego, neuronów serotoninergicznych jądra górnego szwu, neuronów drogi węchowej, neuronów górnej i dolnej części pnia mózgu, neuronów półkul mózgowych, rdzenia kręgowego oraz obwodowego układu autonomicznego [Halliday i wsp., 2011; Jellinger, 2012].

Dzięki pracy Braaka i wsp. wiadomo, że w procesie rozwoju neurodegeneracji z ciałami Lewy'ego zachodzi kilka kolejnych etapów. Początkowo ciała Lewy'ego lokalizują się w obrębie neuronów drogi węchowej, jądra grzbietowego n. X (I-III stopień zaawansowania choroby), potem w części zbitej istoty czarnej (ang. *substantia nigrapars compacta*, SNc) i górnej części pnia mózgu (IV stopień zaawansowania choroby), następnie obejmują półkule mózgowe (V-VI stopień zaawansowania choroby) [Braak i wsp., 2003]. Mimo dużej liczby prac na temat ciał Lewy'ego, ich rola w patofizjologii PD pozostaje wciąż niejasna [Olanow i wsp., 2011].

Chociaż etiologia PD nie jest dokładnie poznana, wiadomo że obumieranie komórek nerwowych przebiega drogą „sterowanej sygnałem" apoptozy, która jest konsekwencją różnych, choć wzajemnie ze sobą powiązanych, reakcji komórkowych prowadzących do dysfunkcji mitochondriów.Reakcjami takimi są: stres oksydacyjny, reakcja zapalna, agregacja protein czy ekscytoksyczność [Olanow, 2007].

Objawy kliniczne PD ujawniają się przy utracie ok. 60% neuronów SNc i redukcji stężenia dopaminy w prążkowiu o około 60-80%. Deficytowi dopaminy w głównych punktach docelowych projekcji istoty czarnej towarzyszy zmniejszenie stężenia dopaminy także w układzie mezo-kortyko-limbicznym oraz podwzgórzowym. Ponadto w PD stwierdzono ubytek innych niż dopamina neuroprzekaźników: noradrenaliny w korze mózgowej (wynikający z zaniku neuronów miejsca sinawego), serotoniny w prążkowiu (wynikający z zajęcia jąder szwu), acetylocholiny w korze nowej i hipokampie (wskutek ubytku komórek jądra podstawnego Meynerta) oraz neuropeptydów (substancja P, met-enkefalina, cholecystokina, somatostatyna) w jadrach podstawy [Liberski i Papierz, 2005; Halliday i wsp., 2011].

Utrata neuronów dopaminergicznych, przede wszystkim SNc i utrata komórek innych jąder katecholaminergicznych prowadzi do ubytku neuromelaniny, co w badaniu pośmiertnym uwidacznia się jako odbarwienie tych struktur. Rola neuromelaniny w rozwoju PD pozostaje nieznana [Liberski i Papierz, 2005; Halliday i wsp., 2011].

1.1.4.2. Anatomia czynnościowa jąder podstawy

Jądra podstawy to zlokalizowane podkorowo i powiązane ze sobą funkcjonalnie struktury istoty szarej (skupiska neuronów), wśród których wyróżnia się m.in.: prążkowie (jądro ogoniaste i skorupa), gałka blada (cześć zewnętrzna - ang. *globus pallidus pars externa*, GPe i część wewnętrzna - ang. *globus pallidus pars interna*, GPi) jądro niskowzgórzowe (ang. *nucleus subthalamicus*, STN), substancja czarna (cześć zbita - SNc i część siatkowata – ang. *substantia nigra pars reticulata*, SNr). Jądra podstawy komunikują się z korą mózgu, z jądrami wzgórza i jądrami pnia mózgu, tworząc ściśle zorganizowane pętle funkcjonalno-anatomiczne odpowiedzialne za czynności ruchowe i poznawcze oraz sprawujące nadrzędną rolę nad emocjami i motywacją. Wyróżnia się trzy główne, niezależne i równorzędne połączenia pomiędzy korą mózgową a strukturami podkorowymi: pętlę (sieć) ruchową (w tym okulomotoryczną), kojarzeniową oraz limbiczną.

Patofizjologia PD wynika z zaburzeń funkcjonowania połączeń korowo-podkorowych, szczególnie z zaburzeń funkcjonowania pętli motorycznej, która obejmuje połączenia pomiędzy korą mózgu (polem 6 i 8 wg Brodmanna i dodatkowym polem ruchowym), a tylno-boczną częścią skorupy, tylno-boczną częścią GPe oraz GPi, grzbietowo-boczną częścią STN i jądrem wzgórza brzusznym bocznym. Torowanie przewodnictwa nerwowego przez połączenia wzgórzowo-korowe prowadzi do aktywacji odpowiednich obszarów kory mózgowej, czego konsekwencją jest powstanie czynności ruchowej.

W warunkach fizjologii aktywność pętli motorycznej modulowana jest przez SNr oraz GPi, które stanowią główną stację wyjścia impulsów nerwowych w pętli ruchowej. Aktywność obu powyższych struktur zależna jest od dwóch znajdujących się w stanie równowagi szlaków sygnałowych: bezpośredniego i pośredniego. Szlak bezpośredni obejmuje połączenia prowadzące z prążkowia do SNr oraz GPi. GABA-ergiczne

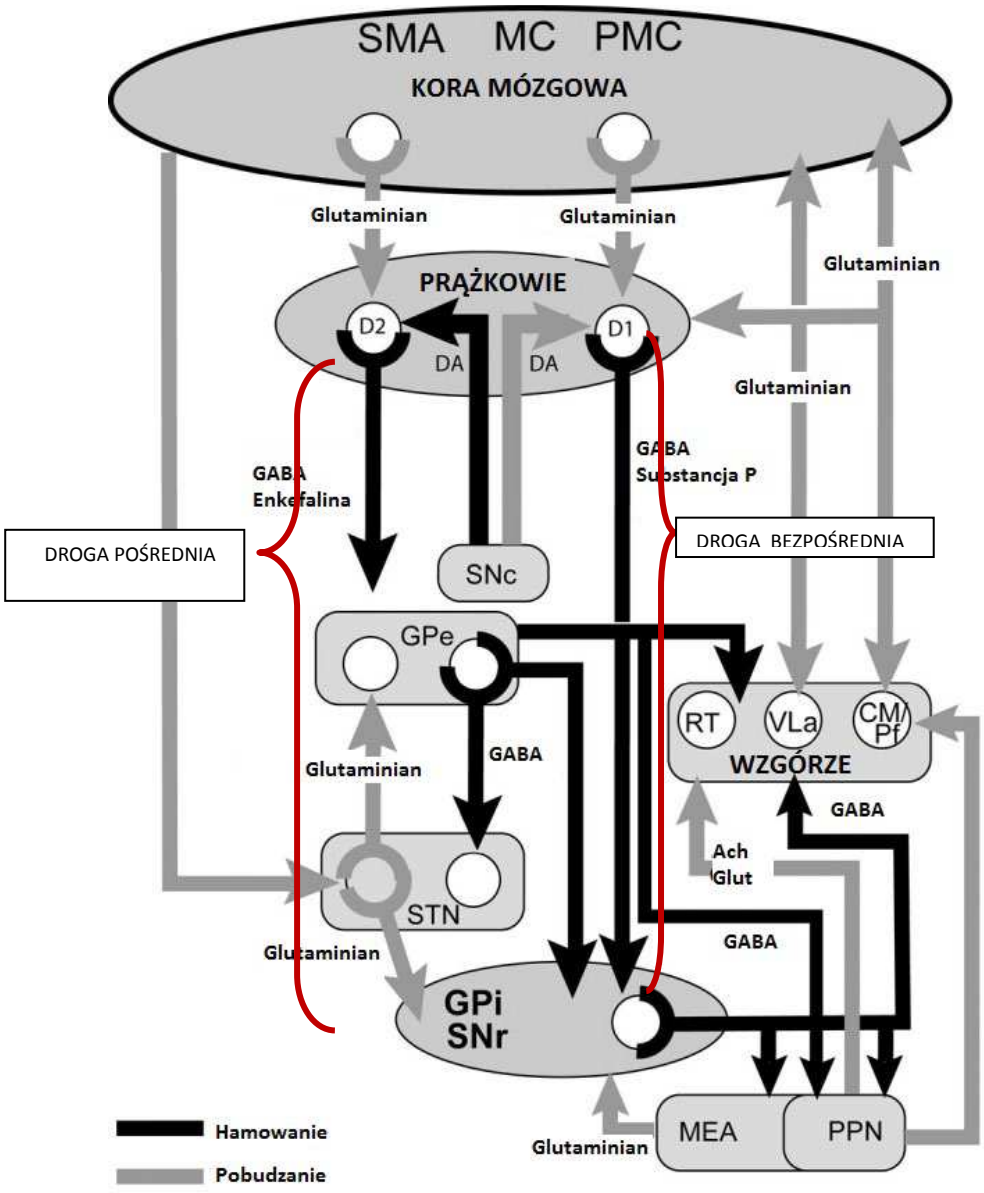
neurony prążkowia hamują komórki SNr oraz GPi. Obie te struktury wysyłają także hamujące GABA-ergiczne projekcje do jąder wzgórza. Stąd też zablokowanie czynności SNr oraz GPi prowadzi do aktywacji wzgórza i promowania czynności ruchowej. Szlak pośredni, podobnie jak bezpośredni, obejmuje połączenia prowadzące z prążkowia do SNr, GPi poprzez GPe oraz STN. W szlaku tym hamujące GABA-ergiczne połączenia wysyłane są z prążkowia do GPe. W wyniku zahamowania aktywności GPe, nie dochodzi do zablokowania czynności neuronów STN, czego efektem jest nasilenie pobudzającego przewodnictwa glutaminergicznego z STN do komórek SNr oraz GPi. Wychodzące stąd GABA-ergiczne projekcje do jąder wzgórza blokują aktywność tej struktury i w konsekwencji dochodzi do zahamowania aktywności kory ruchowej. Końcowy efekt działania obu szlaków w pętli motorycznej polega na zablokowaniu połączeń GABA-ergicznych prowadzących do wzgórza, dzięki czemu zachodzi zjawisko dezinhibicji połączeń wzgórzowo-korowych i promowanie danego modelu ruchu (Ryc.1.) [Albin i wsp., 1989; DeLong, 1990; DeLong i wsp., 2007].

Głównym neuroprzekaźnikiem w pętli motorycznej jest dopamina, dostarczana przede wszystkim do skorupy (receptory dopaminergiczne zlokalizowano są również w obrębie GPi oraz wzgórza) przez połączenia wychodzące z SNc. Dopamina w skorupie wywiera dwojakie działanie: pobudzające oraz hamujące. Działanie pobudzające, poprzez aktywację receptorów D1, związane jest z prawidłową czynnością szlaku bezpośredniego. Natomiast działanie hamujące, poprzez aktywację receptorów D2 wpływa na prawidłową czynność szlaku pośredniego. Podsumowując, szlak bezpośredni oraz szlak pośredni mają przeciwstawny wpływ na aktywność kory mózgowej. Szlak bezpośredni związany jest z inicjowaniem, a także podtrzymaniem czynności ruchowej, podczas gdy szlak pośredni ma znaczenie w hamowaniu ruchów dodatkowych.

W warunkach deficytu dopaminergicznego zaburzeniu ulega równowaga między bezpośrednim i pośrednim szlakiem przepływu sygnału przez pętlę motoryczną. Przewaga działania szlaku pośredniego prowadzi do nadmiernej aktywacji STN, SNr oraz GPi, czego konsekwencją jest zahamowanie aktywności wzgórza i kory mózgowej. Odzwierciedleniem klinicznym opisanych przemian jest powstanie głównego objawu PD:spowolnienia (bradykinezji). Potwierdzeniem tego są badania z wykorzystaniem

technik obrazowania funkcjonalnego, w których u pacjentów z PD stwierdzono zwiększony metabolizm w gałce bladej, a zmniejszony w obszarze dodatkowego pola ruchowego i korze motorycznej przedczołowej, który to stan ulega poprawie po wprowadzeniu leków dopaminergicznych [Rascol i wsp., 1994; Eidelberg i wsp., 1997; 2000; Haslinger i wsp., 2001; Ceballos-Bauman i wsp., 2003].

Dotychczas opublikowano dwa modele tłumaczące patofizjologię PD: model „*rate*" oraz model „*pattern*". Działanie modelu „*rate*" uwarunkowane jest opisanymi powyżej zależnościami anatomicznymi pętli motorycznej. Obserwacje po zabiegach neurochirurgii czynnościowej w PD, których celem jest zahamowanie nadaktywnych STN lub GPi, ujawniają jednak słabe punkty tego modelu. Według tego modelu, po zabiegach lezji w obrębie GPi oraz STN w wyniku zwiększenia aktywności wzgórza, a zatem również zwiększenia aktywności odpowiednich obszarów kory motorycznej, należy oczekiwać pojawienia się ruchów mimowolnych. W praktyce ruchów takich po zabiegach operacyjnych jednak nie obserwuje się.
Badania eksperymentalne i kliniczne prowadzone w ciągu ostatnich 20 lat dostarczyły przekonujących dowodów na to, że podkorowe struktury pętli motorycznej, takie jak STN, GP, prążkowie i wzgórze, wykazują własną aktywność neuronalną. Dzięki wzajemnym połączeniom między elementami tej pętli ich neurony w warunkach fizjologicznych tworzą jeden wzorzec aktywności tzw. aktywność γ. Wyładowania neuronów pętli motorycznej przebiegają według określonego wzorca (ang. *pattern*) z częstotliwością 60-80 Hz. Zgodnie z tym w warunkach deficytu dopaminergicznego w pętli motorycznej w modelu *„pattern"* zmienia się wzorzec aktywności neuronalnej:dominuje patologiczna aktywność β o częstotliwości wyładowań 5-8 Hz lub 15-30 Hz. Neurony podlegające wyładowaniom zgodnie z charakterystyką β nie są zdolne do kodowania informacji o planowanym ruchu. Zmiana wzorca aktywności neuronalnej w pętli motorycznej odpowiedzialna jest za objawy zespołu parkinsonowskiego. Częstotliwość 5-8 Hz związana jest z występowaniem charakterystycznego dla choroby drżenia spoczynkowego; częstotliwość natomiast 15-30 HZ skorelowana jest z bradykinezją [Gale i wsp., 2008]. Patologiczna aktywność β zanika po włączeniu odpowiedniego leczenia: lewodopą lub neurostymulacją struktur głębokich mózgu. Stopień supresji aktywności β koreluje z poprawą kliniczną w zakresie objawów choroby [Brown, 2007; Kuhn i wsp., 2006; 2009; Weinberger i wsp., 2006; Ray i wsp., 2008].



Rycina 1. Schemat połączeń między strukturami podkorowymi z uwzględnieniem drogi bezpośredniej i pośredniej. SMA- dodatkowe pole ruchowe, PMC- pierwotna kora ruchowa, MC- kora ruchowa, SNc- istota czarna część zbita, GPe- gałka blada część zewnętrzna, STN- jądro niskowzgórzowe, GPi- gałka blada część wewnętrzna, SNr- istota czarna część siatkowata, MEA- „obszar pozapiramidowy" śródmózgowia, PPN- jądro nakrywki konarowo-mostowe, RT- jądro siatkowate wzgórza, Vla- jądro przednio-brzuszne, CM/Pf- jądra śródblaszkowe wzgórza- jądro środkowo-pośrodkowe - jądro przypęczkowe wzgórza, Ach - acetylocholina, Glut- glutaminian. Na podstawie: Kopell BH, Rezai AR, Chang JW, Vitek JL. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. Mov Disord. 2006 Jun;21 Suppl 14:S238-46. Modyfikacja własna.

1.1.5. Objawy kliniczne PD

W 1817 roku James Parkinson w pracy zatytułowanej *„An essay on the shaking palsy*" opisał zespół objawów ruchowych, który w późniejszych latach został nazwany jego imieniem [Parkinson, 1817], i w skład którego wchodzi: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykinezja, zaburzenia postawy i chodu. Autor ten zauważył także obecność objawów nieruchowych, ale ze względu na ich małe znaczenie diagnostyczne, przez wiele dziesięcioleci nie wzbudzały one większego zainteresowania kolejnych badaczy PD.

Drżenie spoczynkowe o częstotliwość 4-6 Hz jest najczęstszym objawem w PD, przy czym u niektórych chorych dominuje nawet w obrazie klinicznym (tzw. postać PD z dominacją drżenia) [Jankovic i wsp., 1990; Shulman i wsp., 1996]. Drżenie najczęściej dotyczy dystalnych części kończyn, szczególnie zaś kończyn górnych. Może występować tylko w jednej kończynie lub też jednostronnie w kończynie górnej i dolnej. W klasycznych przypadkach obserwuje się asymetrię drżenia w kończynach, może ono występować tylko w jednej kończynie lub jednostronnie w kończynie górnej i dolnej. Drżenie najczęściej zaczyna się w kończynie górnej, potem pojawia się także w dolnej po jednej stronie ciała, a dopiero potem ujawnia się w kończynach przeciwstronnych. Typowym obrazem drżenia spoczynkowego w PD jest tzw. „kręcenie pigułek", w którym drżenie obejmuje kciuk i palec wskazujący. Drżenie w PD jest także często widoczne w dolnej połowie twarzy i w języku, bardzo rzadko natomiast obserwuje się drżenie głowy i głosu [Gan i wsp., 2009; Rose i wsp., 2009]. Drżenie spoczynkowe zanika podczas ruchu dowolnego oraz w czasie snu głębokiego, powraca jednak, kiedy kończyna dłużej znajduje się w tej samej pozycji. Sytuacje stresowe nasilają drżenie [Raethjen i wsp., 2008]. Inne niż spoczynkowe typy drżenia, to jest drżenie posturalne i kinetyczne występują również w tej chorobie, ale znacznie rzadziej niż drżenie spoczynkowe [Brooks i wsp., 1992; Jankovic i wsp., 1995; Louis i wsp., 2003; Jankovic, 2008].

Bradykinezja jest typowym i decydującym o rozpoznaniu objawem PD. Często obserwuje się występowanie bradykinezji wspólnie ze sztywnością mięśniową oraz zaburzeniami postawy i chodu (tzw. postać PD z dominacją zaburzeń postawy i chodu, ang.: *postural instability and gait difficulty*, PIGD) [Jankovic i wsp., 1990; Jankovic i wsp., 2001; Lang, 2007; Post i wsp., 2007; Jankovic, 2008]. Bradykinezja cechuje się

trudnością w zapoczątkowaniu ruchu, powolnym przebiegiem ruchu oraz zaburzeniem automatyzmów ruchowych. Może występować jako ubóstwo ruchów mimicznych twarzy (hipomimia), rzadkie mruganie powiekami, zubożenie gestykulacji, skłonność do siedzenia w bezruchu, hipofoniczna i monotonna mowa, mikrografia a także zmniejszenie balansowania kończynami górnymi w trakcie chodzenia [Jankovic, 2008].

Sztywność wyraża się wzmożonym oporem mięśni przy ruchu biernym i utrudnieniem wykonania ruchu dowolnego. Pacjenci odczuwają ten objaw jako usztywnienie grup mięśniowych, zarówno kończyn jak i tułowia, co w wielu przypadkach szczególnie w początkowych etapach choroby rozpoznawane jest przez nich jako ból. Przy badaniu ruchów biernych sztywność pozapiramidowa może być wyczuwana jako stałe napięcie mięśniowe (typu rury ołowianej) lub chwilowo ustępujące napięcie mięśniowe, określane jako objaw koła zębatego [Clarke, 2006; Jankovic, 2008].

Zaburzenia postawy i chodu zwykle manifestują się w późniejszych etapach choroby. Zaburzenia postawy w PD wiąże się z utratą odruchów postawy. Na zaburzenia chodu mają wpływ, oprócz głównych objawów choroby, również objawy wynikające z niedociśnienia ortostatycznego, zaburzeń czucia czy zaburzeń równowagi wynikających z braku dobrej współpracy między układem wzrokowym, przedsionkowym i proprioceptywnym [Bloem, 1992; Bronte-Stewart i wsp., 2002]. Zaburzenia postawy i chodu są jedną z najczęstszych przyczyn upadków w PD.

W przebiegu PD obserwuje się również zaburzenia postawy takie jak: *anterocollis*, skolioza, kamptokormia (nadmierne pochylenie sylwetki ku przodowi), objaw Pizy (przechylenie tułowia na bok, szczególnie widoczne w pozycji stojącej lub siedzącej) oraz szczególne deformacje szkieletowe, zwane często striatalnymi (ręka striatalna, stopa striatalna, paluch striatalny), które częściej występują u młodszych chorych [Jankovic, 2008; Fahn, Jankovic, Hallet, 2011].

Zastygnięcia (ang. *freezing*) oznaczają trudność w rozpoczęciu ruchu lub jego nagłe zatrzymanie w związku z pojawieniem się nowego bodźca. Jest to jeden z najbardziej upośledzających codzienne funkcjonowanie objawów PD szczególnie, że leczenie dopaminergiczne w tym przypadku jest nieskuteczne.. Wyróżnić można zastygnięcia stanu „*off*" (stan wyłączenia) i stanu „*on*" (stan włączenia). Wśród czynników ryzyka

wystąpienia zastygnięć wymienia się: sztywność, bradykinezję, zaburzenia postawy oraz dłuższy przebieg choroby [Jankovic, 2008; Fahn, Jankovic, Hallet, 2011].

Do innych objawów motorycznych w PD, w wielu przypadkach na równi lub nawet bardziej dotkliwych dla pacjentów, zalicza się zaburzenia opuszkowe: dyzartrię, hipofonię, dysfagię, ślinotok. Objawy te są konsekwencją bradykinezji oraz sztywności okolicy twarzowo-gardłowo-krtaniowej [Hunker i wsp., 1982]. Ruchowe zaburzenia oczne w PD dotyczą zarówno ruchów szybkich (sakadycznych), jak i wolnych gałek ocznych. Zaburzenia ruchów wolnych wyrażają się głównie upośledzeniem ruchu wodzenia (hipometria zarówno w kierunku poziomym, jak i pionowym), osłabieniem oczopląsu optokinetycznego oraz odruchu przedsionkowo-ocznego [White i wsp., 1983; Rascol i wsp., 1989; Leigh, Zee, 2006]. W PD, podobnie jak w innych parkinsonizmach, często obserwuje się objawy deliberacyjne, takie jak objaw klaskania czy ruchy lustrzane. Ich występowanie wiąże się z obniżonym funkcjonowaniem czołowych mechanizmów kontrolnych [Agostino i wsp., 2008; Wu i wsp., 2008].Do najczęstszych objawów nieruchowych PD należą: zaburzenia układu autonomicznego, zaburzenia funkcji poznawczych i zachowania, zaburzenia snu i zaburzenia czuciowe [Simuni, Sethi, 2008]. Wśród zaburzeń układu autonomicznego występujących w PD najbardziej kłopotliwe dla chorych są: niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia potliwości, zaburzenia zwieraczy i przewodu pokarmowego [Fahn, Jankovic, Hallet, 2011].

Wieloośrodkowe badanie pod kierunkiem Hely wykazało, że 84% chorych z PD ma upośledzenie funkcji poznawczych, z czego 48% spełnia kryteria rozpoznania otępienia [Hely i wsp., 2005]. Inne wieloośrodkowe badanie wykazało, że PD związana jest z 6-krotnie wyższym ryzykiem rozwinięcia się otępienia [Aarsland i wsp., 2001]. Otępienie w przebiegu PD cechuje się zaburzeniami uwagi, przypominania, funkcji wykonawczych, zaburzeniami wzrokowo-przestrzennymi, zaburzeniami fluencji słownej, ograniczeniem zdolności planowania i posługiwania się nabytymi informacjami. Oprócz zaburzeń poznawczych pojawiają się często inne zaburzenia neuropsychiatryczne: depresja, apatia, lęk, halucynacje oraz zachowania obsesyjno-kompulsywne (hazard, zakupocholizm, objadanie się, itp.) [Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego 2012; Fahn, Jankovic, Hallet, 2012]. Wśród zaburzeń snu należy wymienić nadmierną senność, napady snu,

fragmentację snu, żywe marzenia senne, zespół niespokojnych nóg, a także zaburzenia zachowania związane z fazą snu REM (ang. *REM behaviour disorder*) [Fahn, Jankovic, Hallet, 2011]. Zaburzenia czuciowe (zanik węchu, bóle, parestezje, akatyzja, bóle okolicy ust czy narządów płciowych) są częstymi skargami zgłaszanymi przez pacjentów, jakkolwiek rzadko bywają rozpoznawane jako objawy w przebiegu PD [Fahn, Jankovic, Hallet, 2011].

1.1.6. Diagnostyka i różnicowanie

PD jest najczęstszą przyczyną zespołu parkinsonowskiego. Przez wiele lat kliniczne rozpoznanie choroby stawiano w oparciu o obecność dwóch spośród trzech głównych objawów choroby: drżenia, sztywności i bradykinezji, a rozpoznanie neuropatologiczne na podstawie obecności cech degeneracji neuronów dopaminergicznych w części zbitej istoty czarnej i ciał Lewy'ego. W oparciu o wymienione kryteria kliniczne Hughes i wsp. zweryfikowali neuropatologicznie grupę 100 osób rozpoznanych klinicznie jako PD i wykazali, że rozpoznanie było błędne aż w 24% przypadków [Hughes i wsp., 1992]. Analiza retrospektywna wykazała, że trafność diagnozy PD wzrasta do 90-98,6%, gdy oprócz wymienionych objawów klinicznych stwierdza się także obecność drżenia spoczynkowego, asymetryczność objawów oraz dobrą odpowiedź na leczenie lewodopą [Hughes i wsp., 1992; Hughes i wsp., 2001; Hughes i wsp., 2002; Olanow, 1992].

Badania te były podstawą opracowywania bardziej dokładnych kryteriów diagnostycznych PD. Obecnie powszechnie stosowanymi kryteriami rozpoznania PD są kryteria *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* (Tabela 2.) lub *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (Tabela 3.) [Hughes i wsp., 1992; Gelb i wsp., 1999; Rao i wsp., 2003; Tolosa i wsp., 2006]. Zgodnie z zaleceniami *American Academy of Neurology* rozpoznanie PD powinno być weryfikowane co najmniej raz w roku i przy każdym wystąpieniu objawów nietypowych [Cheng i wsp., 2010].

Z uwagi na stosunkowo duże prawdopodobieństwo błędu diagnostycznego wszyscy pacjenci z podejrzeniem PD powinni być kierowani do lekarzy specjalizujących się w chorobach pozapiramidowych. Diagnostyka różnicowa zespołu parkinsonowskiego

obejmuje wiele jednostek chorobowych, które powinny być brane pod uwagę w każdym przypadku. Zespoły parkinsonowskie klasyfikuje się w 4. kategoriach: parkinsonizm pierwotny (idiopatyczny, dziedziczny), parkinsonizm wtórny (nabyty, objawowy), dziedziczne choroby zwyrodnieniowe z parkinsonizmem oraz tzw. parkinsonizm plus (czyli z dodatkowymi objawami neurologicznymi). Diagnostyka różnicowa zespołów parkinsonowskich została przedstawiona w Tabeli 4. Około 5% wszystkich przypadków chorych z zespołem parkinsonowskim to przypadki psychogenne [Lang i wsp., 1995].

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne rozpoznania prawdopodobnej PD w oparciu o wytyczne *UK Parkinson's disease Society Brain Bank's clinical criteria.* Na podstawie: Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992 Mar; 55(3): 181-4.

Krok 1. Obecność jednego z poniższych objawów:
1. Bradykinezja 2. Drżenie o częstotliwości 4-6 Hz 3. Zaburzenia postawy nie wynikające z zaburzeń widzenia, układu przedsionkowego, móżdżkowych lub zaburzeń układu propriocepcji
Krok 2. Wykluczenie innych przyczyn zespołu parkinsonowskiego
Krok 3. Obecność co najmniej trzech z poniższych objawów dodatkowych:
1. Jednostronny początek objawów **2.** Obecne drżenie spoczynkowe **3.** Postępujący przebieg **4.** Przetrwała asymetryczność objawów **5.** Dobra odpowiedź na lewodopę (70-100%) **6.** Obecne powikłania leczenia lewodopą (dyskinezy) **7.** Co najmniej 5-letnia odpowiedź na lewodopę **8.** Co najmniej 10- letni przebieg choroby

W diagnostyce różnicowej zespołów parkinsonowskich w wielu przypadkach przydatne są badania neuroobrazowe, strukturalne (rezonans magnetyczny) lub czynnościowe: tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT), pozytonowa tomografia emisyjna (PET), scyntygrafia serca z użyciem ^{123}I-meta- jodobenzylguanidyny, protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego [Piccini i wsp., 2006]. Inne, rzadziej stosowane badania dodatkowe w diagnostyce PD to elektromiografia mięśnia zwieracza odbytu czy badanie węchu [Clarke, 2006].

1.1.7. Leczenie

Leczenie PD, jak do tej pory, jest wyłącznie objawowe. Podstawową metodą pozostaje farmakoterapia, której działanie ukierunkowane jest na suplementację brakującego neuroprzekaźnika - dopaminy.

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne rozpoznania PD w oparciu o wytyczne *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*. Na podstawie: Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol. 1999 Jan; 56(1): 33-9.

Grupa A objawów:
1. Drżenie spoczynkowe 2. Bradykinezja 3. Sztywność 4. Asymetryczny początek
Grupa B objawów:
1. Nietypowe dla ChP objawy kliniczne na początku choroby 2. Dominujące zaburzenia postawy w ciągu pierwszych 3 lat od początku zachorowania 3. Obecne zastygnięcia w ciągu pierwszych 3 lat od początku zachorowania 4. Halucynacje niezwiązane ze stosowanym leczeniem ciągu pierwszych 3 lat od początku zachorowania 5. Zaburzenia poznawcze wyprzedzające zaburzenia motoryczne lub obecne zaburzenia poznawcze w pierwszym roku trwania choroby 6. Obecne porażenie nadjądrowe (lub inne ograniczenie spojrzenia ku górze) lub zwolnienie sakad wertykalnych 7. Obecna ciężka, objawowa dysautonomia niezwiązana ze stosowanym leczeniem 8. Udokumentowane przyczyny mogące wywoływać wtórny zespół parkinsonowski (np. udar mózgu, stosowanie neuroleptyków w ciągu ostatnich 6 miesięcy)
Kryteria dla kategorycznego rozpoznania PD:
1. Wszystkie kryteria dla rozpoznania prawdopodobnej ChP oraz 2. Histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania w badaniach autopsyjnych
Kryteria dla prawdopodobnego rozpoznania PD:
1. Co najmniej 3 objawy z grupy A oraz 2. Brak jakiegokolwiek objawu z grupy B oraz 3. Udokumentowana stała odpowiedź na leczenie lewodopą lub agonistami dopminergicznymi
Kryteria dla możliwego rozpoznania PD:
1. Co najmniej 2 objawy z grupy A, przy czym co najmniej jeden to drżenie lub bradykinezja oraz 2. Brak objawów z grupy B lub objawy choroby trwają ≤ 3 lata i nie stwierdza się objawów z grupy B oraz 3. Udokumentowana stała odpowiedź na leczenie lewodopą lub agonistami dopaminergicznymi lub pacjent do tej pory nie był leczony odpowiednimi dawkami lewodopy lub agonistów dopaminergicznych

1.1.7.1 Lewodopa

Lewodopa, która jest prekursorem dopaminy, pozostaje złotym standardem w leczeniu objawowej PD w każdym stadium jej zaawansowania. Lek stosowany w formie doustnej ulega całkowicie wchłonięciu w obrębie jelita cienkiego, następnie jest metabolizowany przez dekarboksylazę aminokwasów aromatycznych oraz katechol-O-metylotransferazę do aktywnej dopaminy działającej nareceptory dopaminergiczne zlokalizowane obwodowo. Tylko 5% doustnej dawki leku w postaci niezmienionej transportowane jest do mózgowia. Obwodowe działanie dopaminy związane jest z występowaniem niepożądanych efektów ubocznych, takich jak: nudności, wymioty, niedociśnienie ortostatyczne. W celu uniknięcia powyższych powikłań zachodzi potrzeba stosowania leku w połączeniu z inhibitorami dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (karbidopa, benserazyd). Lewodopa wykazuje kliniczną poprawę w zakresie zaburzeń funkcji motorycznych, poprawia jakość życia i niezależność chorych, ponadto wykazano jej związek z obniżeniem śmiertelności w porównaniu do chorych leczonych z powodu PD sprzed „ery lewodopy" [Hoehn, 1992].

Długotrwałe leczenie lewodopą wiąże się z występowaniem powikłań motorycznych i niemotorycznych. Wśród motorycznych powikłań wymienia się: dyskinezy i fluktuacje ruchowe. Udokumentowano, że po pięciu latach stosowania preparatów lewodopy ok. 50% chorych cierpi z powodu dyskinez i fluktuacji ruchowych. Odsetek pacjentów dotkniętych tym powikłaniem wzrasta do 90% po piętnastu latach takiego leczenia [Goetz i wsp., 2002; Hauser i wsp., 2003].

Tabela 4. Klasyfikacja głównych zespołów parkinsonowskich.

KLASYFIKACJA ZESPOŁÓW PARKINSONOWSKICH			
Parkinsonizm pierwotny	**Parkinsonizm wtórny**	**Dziedziczne choroby zwyrodnieniowe**	**Parkinsonizm plus**
choroba Parkinsona • idiopatyczna • dziedziczna	• polekowy • w przebiegu zespołu hemiatrofia-hemiparkinsonizm • w przebiegu wodogłowia • poanoksyjny • pozapalny • w przebiegu zaburzeń metabolicznych • toksyczny • pourazowy • w przebiegu guza mózgu • naczyniowy	• choroba PKAN • choroba Huntingtona • zespół dystonia-parkinsonizm sprzężony z chromosem X • cytopatie mitochondrialne z martwicą prążkowia • neuroalantocytoza • choroba Wilsona	• postępujące porażenie nadjądrowe • zanik wieloukładowy • zwyrodnienie korowo-podstawne • zespoły otępienne • zespół parkinsonizm – SLA- otępienie na wyspie Guam • postępujący zanik gałki bladej

1.1.7.2. Inne metody leczenia

Agoniści receptorów dopaminergicznych są lekami, które dzieli się na dwie grupy: pochodne ergotaminowe (bromokryptyna, kabergolina, dihydydroergotamina, lizuryd, pergolid) oraz nieergotaminowe (apomorfina, piribedil, pramipexol, ropinirol). Z uwagi na powikłania pod postacią wysięków zaotrzewnowych, do jamy osierdzia, opłucnej lub też zwłóknienia błon surowiczych stosowanie agonistów pochodnych ergotaminy aktualnie nie jest rekomendowane.

Innymi lekami stosowanymi w leczeniu PD są leki spowalniające rozkład aktywnej dopaminy (inhibitory katechol-O-metylotranfeazy, inhibitory monoaminooksydazy tybu B), amantadyna (której działanie w PD nadal pozostaje niewyjaśnione; prawdopodobne jest, że zwiększa stężenie dopaminy w synapsach poprzez hamowanie zwrotnego wychwytu tego przekaźnika, działa również cholinolityczne i antagonistycznie na receptory glutaminergiczne) oraz leki cholinolityczne (mające przywrócić zaburzoną w chorobie równowagę między układem cholinergicznym a dopaminergicznym) [Duvoisin, 1967; Schwab i wsp., 1969; Mann i wsp., 1971; Parkes i wsp., 1971; Timberlake i wsp., 1978; Kornhuber i wsp., 1994, Olanow, Stern, Sethi, 2009]. Metody leczenia chirurgicznego, ablacyjne (thalamotomia, pallidotomia) i stymulacja głębokich struktur mózgu (ang. *Deep Brain Stimulation*, DBS) znajdują zastosowanie u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, u których występują powikłania ruchowe leczenia dopaminergicznego oraz u których leczenie farmakologiczne nie przynosi już poprawy [Hallett i wsp., 1999; 2000].

1.2. Głęboka stymulacja mózgu

1.2.1. Rys historyczny

Początek neurochirurgii czynnościowej datuje się na lata trzydzieste ubiegłego wieku. Za pioniera w tej dziedzinie uważany jest Russell Meyers, który wysunął hipotezę mówiącą, że powstanie ruchów mimowolnych związane jest z zaburzeniem funkcji struktur ciała prążkowanego (jądro ogoniaste, skorupa, gałka blada). Meyers oparł się na obserwacji dokonanej przez Browdera, który po wykonaniu rozległej lobektomii z objęciem jądra ogoniastego u pacjenta chorującego na PD zauważył ustąpienie drżenia

[Meyers, 1968; Gabriel i wsp., 1998]. W 1952 r. Irving Cooper odnotował, że przypadkowe podwiązanie tętnicy naczyniówkowej przedniej u operowanego z innych wskazań pacjenta z PD doprowadziło do ustąpienia objawów drżenia oraz sztywności mięśniowej. Powyższe obserwacje zachęciły nie tylko do wykonywania tego typu procedur, lecz także do badania efektów lezji włókien nerwowych wychodzących z gałki bladej. Zmienne wyniki interwencji związane były z niedokładnością stosowanych technik lokalizacyjnych. Poprawiły się one wraz z zastosowaniem trójwymiarowej stereotaksji wprowadzonej przez Spiegela i Wycisa w 1946 r. [Baltuch i Stern, 2007]. Przełomu w rozwoju neurochirurgii czynnościowej dokonał zespół Leksella, który w 1960 roku zauważył, że lezje w brzuszno-tylnej części przyśrodkowego segmentu gałki bladej przynoszą znaczne zmniejszenie objawów parkinsonowskich [Baltuch i Stern, 2007].

Spektakularny sukces terapii lewodopą w latach 60. ubiegłego wieku zaproponowanej przez Hornykiewicza i Birkmeyera zahamował rozwój metod chirurgicznych aż do początku lat 90 XX w., kiedy to Laitinen ponownie zastosował brzuszno-tylną pallidotomię do leczenia powikłań ruchowych występujących u pacjenta z PD po długoletnim leczeniu lewodopą [Birkmayer i Hornykiewicz, 1961; 1998; Laitinen i wsp., 1992; Alvarez i wsp., 2005].

Kolejne cele stereotaktyczne wybierane do zabiegów lezji w leczeniu objawów PD to: jądro pośrednie wzgórza, brzuszno-boczna GPi oraz STN [Benabid i wsp., 1987; 1991; Laitinen i wsp., 1992; Limousin i wsp., 1995; Krack i wsp., 1998; Pollack, 1999; Alvarez i wsp., 2005]. Zabiegi lezji struktur głębokich mózgu były obarczone znacznym ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych,z dużym ryzykiem śmiertelności włącznie.

Ogromny postęp dokonał się, kiedy do zabiegów stereotaktycznych wprowadzono DBS. Wprowadzenie tej metody było możliwe dzięki przypadkowej obserwacji, że stymulacja elektryczna struktur poddawanych dotychczas lezji prądem stałym o częstotliwości wyższej niż 100 Hz powoduje zmniejszenie objawów chorób ruchu [Hassler i wsp., 1960; Ohye i wsp., 1964; Benabid i wsp., 1987; 1991; 2009].

Współcześnie DBS jest standardem postępowania w leczeniu zaawansowanych, niepoddających się leczeniu farmakologicznemu zaburzeń ruchowych. W przypadku

PD rozpatruje się kilka celów stereotaktycznych, przy czym wybór miejsca stymulacji uzależniony jest od dominującego objawu choroby. W celu redukcji drżenia stosuje się neuromodulację jądra brzusznego pośredniego wzgórza. Efekt kliniczny widoczny jest z reguły krótko po zabiegu. Jednak stymulacja tego obszaru nie zmniejsza innych objawów zespołu parkinsonowskiego. W przypadku, gdy w obrazie choroby dominuje sztywność, spowolnienie i obecne są zaburzenia ruchowe będące powikłaniem długoletniego leczenia lewodopą, dyskinezy i fluktuacje, rekomenduje się neuromodulację brzuszno-bocznej GPi lub STN. Należy zwrócić uwagę, że objawy PD, które słabo lub w ogóle nie reagują na leczenie dopaminergiczne (objaw zastygnięcia, zaburzenia mowy, zaburzenia postawy i chodu, zaburzenia autonomiczne) nie ulegają poprawie również po zabiegu neurostymulacji. Efekt kliniczny zabiegów GPi DBS i STN DBS pojawia się w różnym czasie. Objawem, który najszybciej - w ciągu sekund od włączenia neurostymulacji - ulega redukcji jest sztywność. Bradykinezja może również wyraźnie zmniejszyć się już po kilku sekundach, lecz efekt ten może pojawić się także dopiero po kilku dniach od włączenia stymulacji. Redukcja drżenia i dyskinez polekowych wymaga dłuższego czasu, w wielu przypadkach nawet do kilku miesięcy od uruchomienia układu neurostymulującego [Volkmann, Fogel, Krack, 2007].

W piśmiennictwie długi czas trwała dyskusja dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GPi DBS oraz STN DBS. W 2010 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowej 6-letniej obserwacji porównującej efektywność obu zabiegów w leczeniu objawów u pacjentów z PD. Wykazano, że stymulacja obu struktur związana jest ze znacznym zmniejszeniem objawów zespołu parkinsonowskiego (mierzonych za pomocą skali UPDRS): o 45,5% w przypadku STN oraz o 20% w przypadku GPi porównując stan włączonej i wyłączonej stymulacji. Odnotowano także istotne zmniejszenie objawów zespołu parkinsonowskiego o 50,5% w przypadku STN i o 35,6% w przypadku GPi, w porównaniu do stanu klinicznego sprzed zabiegu. Dodatkowo po zabiegu możliwa była redukcja dawek leków przeciwparkinsonowskich, lecz tylko w grupie poddanej neurostymulacji STN. Jakkolwiek jednak mniej przetrwałych powikłań pooperacyjnych, takich jak obniżenie funkcji poznawczych, depresja, lęk, zaburzenia zachowania czy zaburzenia mowy, obserwowano w grupie poddanej neurostymulacji GPi [Moro i wsp., 2010].

DBS STN stała się obecnie metodą z wyboru w leczeniu zaawansowanej PD. Uważa się, że ta metoda leczenia pozwala na redukcję zaburzeń motorycznych mierzonych skalą UPDRS o 30-55%, a także redukcję dawki leków przeciwparkinsonowskich średnio o 50-60% i redukcję dyskinez polekowych nawet o 85%. U osób przed 65 rokiem życia obserwuje się również istotną poprawę jakości życia [Lagrange i wsp., 2002; Romito i wsp., 2002; Krack i wsp., 2003; Schupbach i wsp., 2005; Deuschl i wsp., 2006; Derost i wsp., 2007; Halpern i wsp., 2007; Piboolnurak i wsp., 2007; Wider i wsp., 2007; Gervais i wsp., 2009; Simonin i wsp., 2009].

1.2.2. Mechanizm działania głębokiej stymulacji mózgu

DBS jest aktualnie uznaną metodą leczenia PD [Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group, 2001], drżenia samoistnego [Hubble i wsp., 1997], dystonii [Yianni i wsp., 2003], drżenia pochodzenia móżdżkowego [Montgomery i wsp., 1999]. Są również doniesienia o skuteczności tej formy leczenia w padaczce [Loddenkemper i wsp., 2001; Fisher i wsp., 2010] oraz zaburzeniach obsesyjno-kompulsywnych [Abelson i wsp., 2005] i depresji [Stefurak i wsp., 2003].

DBS to metoda leczenia wykorzystująca impulsy prądu stałego o określonym czasie trwania, czyli szerokości impulsu (ang.: *pulse width*), częstotliwości oraz wielkości amplitudy. Parametry te dobiera się indywidualnie u każdego chorego tak, aby osiągnąć optymalne efekty kliniczne [Baltuch, Stern, 2007; Volkmann, Fogel, Krack, 2007]. Wiadomo, że neurostymulacja katodalna jest bardziej efektywna w porównaniu do anodalnej [Benabid i wsp., 1996]. Mimo wieloletnich badań nad neurostymulacją, mechanizm jej działania w PD wciąż nie został wyjaśniony. Nie jest jasne czy DBS działa poprzez hamowanie czy pobudzanie miejsc podlegających stymulacji.

W oparciu o model PD zaproponowany przez Albina i DeLonga, w którym patofizjologia choroby związana jest z nadmierną aktywnością GPi oraz STN, przyjmuje się, że neurostymulacja w obu tych strukturach wywołuje jednocześnie hamowanie i pobudzanie aktywności neuronalnej [Albin i wsp., 1989; DeLong 1990]. Zjawisko hamowania występuje w obrębie dendrytów i ciał komórkowych. Tłumaczy się je zachodzącym tu blokiem depolaryzacyjnym (powodowanym przez wzmożony

napływ jonów potasowych do komórki, ale także przez inaktywację komórkowych kanałów sodowych) oraz aktywacją presynaptycznych receptorów związanych z hamowaniem uwalniania neuroprzekaźników i zmniejszeniem uwalniania ich do przestrzeni synaptycznej. Innym wytłumaczeniem jest także zjawiskio hiperpolaryzacji błony komórkowej [McInytre, Grill, 1999; Lozano, Eltahawy, 2004; Iremonger i wsp. 2006; Lee i wsp. 2004; McIntyre i wsp., 2004].

W doświadczeniach na zwierzętach Garcia i wsp. wykazali, że w obrębie STN poddanego stymulacji wysokoczęstotliwościowej stwierdza się zmniejszenie zawartości mRNA kodującego I podjednostkę kompleksu oddechowego o 10-35%, co świadczy o zmniejszonej aktywności metabolicznej komórek tej struktury [Garcia i wsp., 2005]. W wielu innych badaniach wykazano jednak zwiększoną aktywność miejsc, do których wysyłane są projekcje ze struktur poddanych neurostymulacji [Windels i wsp., 2000; Jech i wsp., 2001; Perlmutter i wsp., 2002; Hashimoto i wsp., 2003*;* Hershey i wsp., 2003; Stefani i wsp., 2005*;* Montgomery, 2006]. Uważa się, że obok zahamowania przepływu sygnału w obrębie dendrytów i ciał komórkowych neuronów zachodzi aktywacja początkowego odcinka aksonu, którego próg pobudliwości jest mniejszy aniżeli próg pobudliwości ciała komórkowego, a aktywacja ta odpowiada za rozprzestrzenianie się sygnału pobudzającego w sieci neuronalnej [Coombs i wsp., 1957; Steriade i wsp., 1974; McInytre, Grill, 1999; 2002; McIntyre i wsp., 2004]. Nie wiadomo także, czy DBS działa tylko lokalnie czy systemowo. Większość dostępnych badań nad mechanizmem działania neurostymulacji dotyczy jej wpływu na struktury poddane stymulacji [McIntyre, Grill, 1999; Dostrovsky i wsp., 2000; Kiss i wsp., 2002*;* Magarinos- Ascone i wsp., 2002*;* Garcia i wsp., 2003; Tai i wsp., 2003*;* Bar- Gad i wsp., 2004; Filali i wsp., 2004; Kita i wsp., 2005*;* Anderson i wsp., 2006] lub sąsiednie, będące jednocześnie polem projekcji struktur stymulowanych [Rubin, Terman, 2004]. W świetle dowodów przedstawionych przez Montgomery'ego i Buchholza [Montgomery, Buchholz, 1991], mówiących o tym, że układ połączeń między jądrami podstawy, wzgórzem i korą mózgową funkcjonuje jako ściśle zorganizowany system wzajemnie zależnych od siebie struktur, teoria o lokalnym działaniu neurostymulacji jest niewystarczająca. Wykazano, że neurostymulacja każdej ze struktur: STN, GPi, GPe, brzuszno-bocznej części wzgórza, PPN jak i kory ruchowej redukuje pewne objawy zespołu parkinsonowskiego, co świadczy o różnych mechanizmach działania DBS [Koller i wsp.,1997; Deep-Brain Stimulation for

Parkinson's Disease Study Group, 2001; Canavero i wsp.,2003; Vitek i wsp., 2004; Plaha, Gill, 2005; Stefani i wsp., 2007].

W miejscu stymulacji dochodzi do rozprzestrzeniania się impulsu w obrębie systemu jądra podstawy-wzgórze-kora ruchowa, zarówno ortodromowo, jak i antydromowo. Jednym z dowodów na potwierdzenie rozprzestrzeniania się sygnału antydromowo są doświadczalne badania na zwierzętach wykonane przez Gradinaru i wsp. z wykorzystaniem techniki optogenetyki. Autorzy u zmodyfikowanych genetycznie myszy wykazali, że w wyniku stymulacji świetlnej STN aktywacji ulega sam STN oraz warstwa V pierwotnej kory ruchowej dodatkowo zmieniając aktywność neuronów STN [Gradinaru i wsp., 2009]. Zatem w miejscu stymulacji dochodzi do ciągłego nakładania się impulsów wywołanych lokalnym działaniem bodźców elektrycznych i impulsów przekazywanych ze struktur odległych. W konsekwencji prowadzi to do modyfikacji rozprzestrzeniającego się sygnału [Bar- Gad i wsp., 2004; Montgomery i Gale, 2008].

Nadal nierozstrzygniętą pozostaje kwestia czy terapeutyczne efekty działania neurostymulacji powodowane są pojedynczym impulsem czy ich serią. Neurostymulacja wywołuje odmienne efekty w zależności od tego, czy sygnał rozchodzi się w postaci pojedynczego impulsu, czy ciągu następujących po sobie impulsów. Baker i wsp. podczas stymulacji STN zarejestrowali różne korowe potencjały wywołane w odpowiedzi na pojedynczy impuls lub na ciąg impulsów [Baker i wsp., 2002]. Kita i wsp. rejestrowali różną aktywność neuronalną w GPe stosując podobny model rozchodzenia się impulsów podczas stymulacji STN [Kita i wsp., 2005]. Rizzone i wsp. wykazali, że efekt terapeutyczny w leczeniu PD metodą DBS osiągany jest wyłącznie przy stymulacji STN lub GPi prądem o wysokiej częstotliwości (> 90 Hz), natomiast przy stosowaniu niskiej częstotliwości prądu (≤50 Hz) dochodzi do nasilenia objawów zespołu parkinsonowskiego [Rizzone i wsp., 2001].

Postuluje się, że przy stymulacji o wysokiej częstotliwości patologiczna czynność neuronów sytemu jądra podstawy-wzgórze-kora w PD ulega modyfikacji, aż do osiągnięcia fizjologicznego wzorca. Wykazano, że w obrębie tej pętli motorycznej w PD dominuje spontaniczna, napadowa aktywność neuronalna o częstotliwości 5-8 Hz lub 15-30 (tzw. pasmo β) odpowiedzialna za objawy choroby. W wyniku działania neurostymulacji o wysokiej częstotliwości, w obrębie STN impuls przepływający antydromowo nakłada się na impuls przepływający ortodromowo, co doprowadza do

zahamowania tej spontanicznej, patologicznej aktywności. Ponadto napływający do STN impuls antydromowo powoduje refrakcję błon komórkowych ciał neuronalnych dodatkowo hamując tę nieprawidłową aktywność neuronów [Grill i wsp., 2004]. W dostępnej literaturze znane są inne modele PD oparte o istnienie nieprawidłowej aktywności neuronalnej w obrębie sieci jądra podstawy-wzgórze-kora ruchowa. W jednej z hipotez, zaproponowanej przez Wichmana i wsp., jądra podstawy są miejscem, w którym ciągle zachodzi porównywanie czynności neuronalnej związanej z informacją dotyczącą realizowanych programów ruchowych i informacją zwrotną, obwodową dotyczącą tych programów. Prawdopodobne jest, że nieprawidłowa aktywność neuronalna w obrębie jąder podstawy powoduje błędną interpretację informacji zwrotnej w taki sposób, że dany program ruchowy wymaga zwiększonej prędkości, amplitudy czy przyspieszenia ruchu. Korygowanie realizowanego ruchu na podstawie błędnie zinterpretowanej informacji zwrotnej związane jest ze zwiększeniem aktywacji hamujących projekcji w obrębie jąder podstawy i powstania negatywnych objawów choroby. Neurostymulacja o wysokiej częstotliwości nakłada się na tę nieprawidłową aktywność neuronalną modulując ją i w konsekwencji przywracając jej czynność fizjologiczną[Wichman i wsp., 2000].

Inna z teorii mówi, że istnienie nieprawidłowej aktywności neuronalnej w obrębie sieci jądra podstawy-wzgórze-kora ruchowa prowadzi do utraty selektywności w wyborze konkurujących ze sobą programów ruchowych, z których każdy charakteryzuje się odrębną aktywnością neuronalną. Wychodzące z GPi oraz SNr projekcje, które w warunkach fizjologii blokują niepożądane programy ruchowe, w warunkach chorobowych nie działają skutecznie. Prawdopodobne jest zatem, że neurostymulacja o wysokiej częstotliwości prowadzi do zwiększonej selektywności w wyborze właściwego programu ruchowego [Johnson i wsp., 2008].W piśmiennictwie dostępne są również dowody potwierdzające hipotezę o tym, że neurostymulacja STN o wysokiej częstotliwości w zaawansowanej PD powoduje również odległe efekty terapeutyczne, związane z modyfikacją budowy synaps w tym jądrze [Shen i wsp.,2003; Johnson i wsp., 2008; Montgomery, Gale, 2008]. Dodatkowo należy zaznaczyć, że redukcja objawów zespołu parkinsonowskiego związana jest nie tylko ze stosowaniem prądu o wysokich wartościach częstotliwości, ale również ze stosowaniem modelu ciągłej stymulacji [Ma, Wichmann, 2004; Montgomery, 2005].

Kolejnym problemem często pojawiającym się w piśmiennictwie przedmiotu jest zagadnienie wpływu STB DBS na stężenie dopaminy w mózgowiu u pacjentów z PD. Wyniki badań dotyczące tego problemu u zwierząt i ludzi są kontrowersyjne. W dwóch badaniach przeprowadzonych na zwierzętach uzyskano wyniki pozytywne. U zdrowych zwierząt poddanych STN DBS stwierdzono wzrost stężenia uwalnianej dopaminy w obszarze prążkowia [Shon i wsp., 2010]. Podobny wzrost stwierdzono również u szczurów z zespołem parkinsonowskim (zwierzęta poddano lezji przy pomocy iniekcji 6-OHDA w obszarze SNc) [Hammond i wsp., 2008]. W badaniach u ludzi z użyciem pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET) z 11C-rakloprydem do określania stopnia wiązania wolnej dopaminy w strukturach jąder podstawy nie stwierdzono jednak, by STN DBS powodowała modyfikację metabolizmu oraz stężenia dopaminy w mózgowiu [Ballanger i wsp., 2009].

1.3. Ruch sakadyczny gałek ocznych

1.3.1. Definicja i charakterystyka ruchów sakadycznych gałek ocznych

Układ gałkoruchowy odpowiada za stabilizację obrazu rzutowanego na siatkówkę. Realizacja tego zadania jest możliwa dzięki dwóm odrębnym systemom: systemowi ruchów skokowych (ruchy sakadyczne gałek ocznych, szybka faza oczopląsu) oraz systemowi ruchów ciągłych (reakcje przedsionkowo-okoruchowe, optokineza, wodzenie). Ruch sakadyczny gałek ocznych, czyli sakada, to gwałtowna, osiągająca prędkość kątową 600-800 deg/s, zmiana położenia kątowego gałek ocznych między punktami chwilowej fiksacji wzroku. Sakadowa zmiana położenia linii wzroku jest procesem kilkuetapowym. W pierwszym etapie gałka oczna wykonuje tzw. sakadę pierwszego kroku, która realizuje 90% planowanej amplitudy ruchu. Następnie zachodzi tzw. interfiksacja, czyli chwilowe, krótsze niż 130 ms, zatrzymanie gałki ocznej. Znaczenie interfiksacji nie jest w pełni wyjaśnione, ale przypuszcza się, że zapobiega ona „zmęczeniu wewnątrz-sakadowemu", przez co sakada jest dokładniejsza. Po zakończeniu interfiksacji gałka oczna wykonuje tzw. sakadę drugiego kroku, która realizuje pozostałe 10% zaplanowanej amplitudy ruchu. W trakcie ruchu sakadycznego widzenie zostaje zablokowane, ruch gałek ocznych odbywa się bez udziału zwrotnej informacji wzrokowej, jaką jest położenie punktu celu na siatkówce. Zatem wykonanie

sakady pierwszego i drugiego kroku nie gwarantuje, że gałki oczne znajdą się na pożądanej, końcowej pozycji fiksacji. Jednak po zakończeniu ruchu sakadycznego, kiedy fiksacja wzroku jest wystarczająco długa, następuje ocena dokładności zrealizowanego ruchu, czyli określenie tzw. błędu siatkówkowego. W przypadku sakady dysmetrycznej możliwe jest ewentualne wykonanie sakady korekcyjnej i osiągnięcie przez gałkę oczną zaplanowanej pozycji końcowej [Leigh i Zee, 2006; Przedpełska-Ober, 2006].

W zależności od bodźca wywołującego ruch sakadyczny wyróżnia się sakady odruchowe, powstające w odpowiedzi na bodziec np. światło lub dźwięk, oraz sakady wolicjonalne, czyli takie, które powstają zgodnie z wolą wykonującego, tzw. sakady typu „*memory-guided*", które dzielą się na sakady wykonane w kierunku zapamiętanego bodźca i antysakady, czyli sakady wykonane w kierunku przeciwnym do zadanego bodźca [Leigh i Zee, 2006]. Sakady charakteryzowane są przez następujące zmienne: latencję, amplitudę ruchu, prędkość kątową, czas trwania. Latencja to czas między pojawieniem się nowego punktu fiksacji, a początkiem ruchu sakadycznego. Przyjmuje się, że czas ten w warunkach fizjologicznych wynosi 200-250 ms., oraz że wartość ta po 20. roku życia stopniowo się wydłuża, średnio o 1-2ms/rok. Amplituda sakady jest to wartość kąta, o który przesunęły się gałki oczne w kierunku punktu celu. Ze względu na stosunek wartości amplitudy sakady wykonanej do wartości amplitudy sakady zaplanowanej, wyróżnić można sakady normometryczne, hipometryczne (o mniejszej amplitudzie) oraz sakady hipermetryczne (o większej amplitudzie). Nawet w warunkach fizjologicznych powstające sakady zwykle nie są w pełni dokładne. Dla sakad, których zaplanowana amplituda przekracza 10 deg, niedoszacowanie amplitudy ruchu z reguły wynosi 10%. Hipometria sakad jest też wyraźna w przypadku sakad odśrodkowych (wykonywanych na zewnątrz). W przypadku sakad o małej amplitudzie, a także w przypadku sakad wykonywanych ku dołowi zwykle mamy do czynienia ze zjawiskiem odwrotnym – niewielką hipermetrią sakad.

Prędkość kątowa sakad może być wyrażona przez:

- prędkość średnią, czyli iloraz sumy średnich wartości amplitudy i czasu trwania sakad rejestrowanych w czasie całego badania;

- prędkość chwilową, czyli prędkość zmierzoną w dowolnym miejscu zapisu okulograficznego;

- prędkość maksymalną, czyli najwyższą prędkość chwilową.

Fizjologicznie prędkość sakady wzrasta proporcjonalnie do amplitudy ruchu. Zależność ta ma charakter liniowy dla sakad o amplitudzie do 20 deg, powyżej tej wielkości prędkość sakad ma wartość stałą wynosząca ok. 500 deg/s. Ruch sakadyczny w osi pionowej jest wolniejszy w porównaniu do ruchu poziomego. Ponadto sakady dośrodkowe, czyli wykonane z punktu zlokalizowanego na zewnątrz do centrum pola widzenia są z reguły szybsze aniżeli wykonane w kierunku przeciwnym. Czas trwania sakady w warunkach prawidłowych zwykle nie przekracza 100 ms. Wielkość ta liniowo wzrasta wraz z amplitudą sakady w zakresie amplitudy od 1 do 50 deg [Leigh i Zee, 2006].

1.3.2 Mechanizm powstawania ruchu sakadycznego gałek ocznych

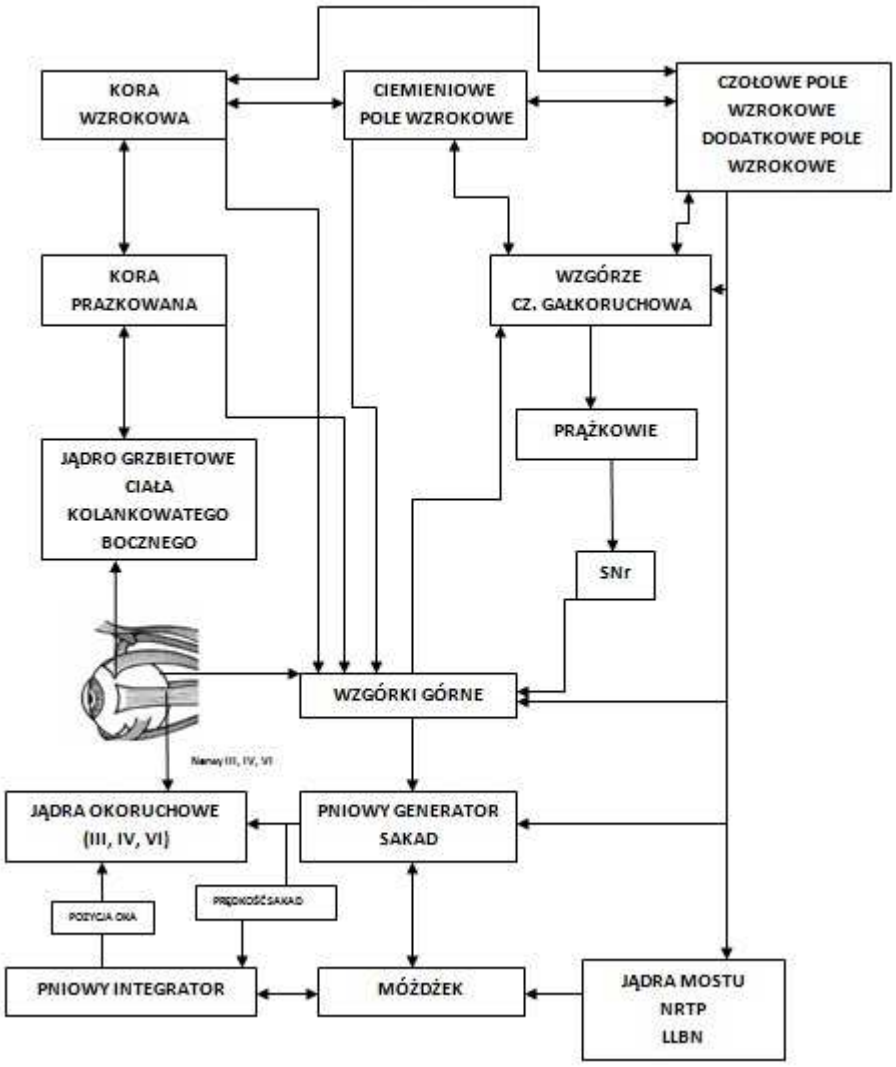
Generowanie sakad jest wieloetapowym procesem sprzęgającym funkcje wielu struktur centralnego systemu nerwowego. Początkowym etapem jest zlokalizowanie punktu celu i określenie współrzędnych siatkówkowych tego celu, co odbywa się przy udziale drogi wzrokowej. Kora potyliczna oddaje swoje projekcje do warstwy wzrokowej wzgórków górnych blaszki czworaczej (ang. *superior colliculus*, SC), gdzie odbywa się kluczowe dla powstawania ruchu sakadycznego przekształcanie współrzędnych siatkówkowych celu na polecenie wykonania ruchu. Ruch odbywa się dzięki aktywacji motoneuronów jąder n. III, IV i VI i pobudzeniu odpowiednich mięśni sterujących gałką oczną [Leigh i Zee, 2006]. Polecenie wykonania sakady biegnie z kory mózgowej. Czołowe okolice kory mózgowej związane z powstawaniem ruchów sakadycznych to czołowe pole wzrokowe (ang. *frontal eye field*, FEF), dodatkowe pole wzrokowe (ang. *supplememtary eye field*, SEF), grzbietowo-boczna kora przedczołowa (ang. *dorsolateral prefrontal cortex*, DLPFC), przednia część zakrętu obręczy (ang. *anterior cingulate cortex*, ACC). Ciemieniowe okolice kory mózgowej zaangażowane w generowanie ruchów sakadycznych to tylna kora ciemieniowa (ang. *posterior parietal cortex*, PPC) oraz ciemieniowe pole wzrokowe (ang. *parietal eye field*, PEF).

Wymienione obszary łączą się ze strukturami pnia mózgu - SC bezpośrednio lub też pośrednio przez jądra podstawy. Aktywacja okolic czołowych związana jest przede wszystkim z generowaniem sakad wolicjonalnych, podczas gdy aktywacja okolic ciemieniowych z powstawaniem sakad odruchowych [Leigh i Zee, 2006].

Jedną z najważniejszych struktur, w której dochodzi do sprzęgania informacji o danym ruchu sakadycznym są SC. SC mają budowę warstwową, warstwy powierzchniowe są częścią czuciową struktury, natomiast warstwy położone brzusznie to część ruchowa. W części czuciowej znajduje się warstwa wzrokowa z neuronalną mapą pola widzenia i z „zaznaczonymi" współrzędnymi celu, w kierunku którego powstaje sakada. Z części ruchowej zaś, w oparciu o informacje zawarte w części czuciowej dotyczące kierunku i amplitudy sakady, wychodzi impulsacja do pniowego generatora sakad, który bezpośrednio odpowiada za powstanie sakady. Do SC dochodzą projekcje aferentne zarówno z kory wzrokowej, jak i z obszarów kory mózgowej związanej z powstawaniem ruchu sakadycznego, wychodzą natomiast eferentne projekcje do pniowego generatora sakad (Ryc. 2) [Leigh i Zee, 2006]. W pniowym generatorze sakad zlokalizowane są ośrodki bezpośrednio związane z wykonaniem ruchu sakadycznego. Zalicza się tu: „przedruchowe neurony wyładowań" (ang. *premotor burst neurons*, PBN), neurony pauzy (ang. *omnipause neurons*, OPN) oraz długo działające neurony wyładowań (ang. *long- lead burst neurons*, LLBN). PBN mają dwie komponenty: pobudzającą (ang. *excitatory burst neurons*, EBN) i hamującą (ang. *inhibitory burst neurons*, IBN). PBN dla sakad horyzontalnych zlokalizowane są w moście, przy czym komponenta pobudzająca w obrębie *paramedian pontine reticular formation* (PPRF), natomiast komponenta hamująca w obrębie *medullary reticular formation* (MedRF). PBN dla sakad pionowych oraz skośnych znajdują się w śródmózgowiu, zarówno ich komponenta pobudzająca, jak i hamująca w przedniej części śródmiąższowych jąder przyśrodkowego pęczka podłużnego (ang. *rostral interstitial nuclei of the medial longitudinal fasciculus*, riMLF). OPN położone są w linii środkowej jądra szwu (ang. *raphe interpositus nucleus*, RIP). Neurony tej struktury wykazują ciągłą, toniczną aktywność hamującą obustronnie PBN. Aktywność neuronów OPN ulega wyciszeniu na ok. 10-30 ms przed wykonaniem sakady i ponownie włącza się na ok. 5-15 ms przed zakończeniem ruchu sakadycznego. Do neuronów OPN dochodzą projekcje pobudzające wysyłane obustronnie ze wzgórków górnych, z obszarów kory mózgowej zaangażowanej w powstawanie ruchu sakadycznego oraz z jądra wierzchu móżdżku,

a także pobudzające i hamujące projekcje z komórek LLBN oraz hamujące projekcje w trakcie trwania sakady z tzw. komórek związanych z powstawaniem sakad rozproszonych w tworze siatkowatym pnia mózgu. LLBN zlokalizowane są w obrębie tworu siatkowatego pnia mózgu, głównie w okolicach międzymózgowia oraz jądra siatkowatego nakrywki mostu (ang.: *nucleus reticularis tegmenti pontis*, NRTP). Neurony LLBN ulegają aktywacji na ok. 40 ms przed początkiem sakady, prawdopodobnie przewodzą informację dotyczącą położenia punktu celu do PBN oraz do móżdżku, ponadto przewodzą sygnał do zahamowania aktywności neuronów OPN. Do neuronów LLBN docierają projekcje afeterntne ze wzgórków górnych, obszarów kory mózgowej związanej z powstawaniem sakad (głównie dodatkowe pole wzrokowe) oraz z móżdżku (Ryc. 2) [Leigh i Zee, 2006; Ramat i wsp., 2007].

Móżdżek odpowiada za kontrolę dokładności wykonania ruchu sakadycznego, szczególnie amplitudy oraz kierunku ruchu. Informacja dotycząca ruchu zaplanowanego (informacja płynąca bezpośrednio z obszarów kory mózgowej) oraz informacja dotycząca ruchu wykonywanego (informacja płynąca z ośrodków pniowych zaangażowanych w generowanie sakady) trafiają, za pośrednictwem NRTP, do grzbietowej części robaka móżdżku oraz do tylnej części jądra wierzchu, gdzie są porównywane i określany jest tzw. błąd motoryczny, czyli różnica między planowaną amplituda sakady a aktualną pozycją oka. W chwili, gdy błąd motoryczny jest równy zeru wyhamowaniu ulega aktywność jądra wierzchu móżdżku [Leigh i Zee, 2006].



Rycina 2. Schemat połączeń między strukturami mózgowia biorącymi udział w powstawaniu ruchów sakadycznych gałek ocznych. SNr - istota czarna część siatkowata, NRTP - jądra siatkowatego nakrywki mostu, LLBN - długo działające neurony wyładowań.

Uproszczony model ruchu sakadycznego opiera się na istnieniu dwóch sieci sprzężenia zwrotnego: sieci krótkiej oraz długiej. Sieć krótka utworzona jest przez IBN jednej strony, które wysyłają hamujące projekcje do IBN po stronie przeciwnej oraz projekcje hamujące obustronnie do EBN. Sieć długa zawiera połączenia pobudzające wysyłane przez EBN jednej strony do IBN tej samej strony, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania EBN strony przeciwnej. Zahamowanie przeciwstronnych EBN dodatkowo aktywuje tożstronne IBN, a to z kolei ostatecznie wyhamowuje początkowo aktywne EBN. Przykładowo w sytuacji, w której do pniowego generatora sakad dociera informacja o zaplanowanym horyzontalnym ruchu sakadycznym z SC wychodzi

pobudzająca impulsacja do neuronów jądra nerwu VI po jednej stronie oraz do neuronów jądra nerwu III po drugiej stronie, tak, aby doszło do pobudzenia mięśnia prostego bocznego oka po jednej stronie oraz mięśnia prostego przyśrodkowego oka po stronie przeciwnej. Kiedy dochodzi do aktywacji EBN po jednej stronie, projekcje pobudzające docierają do jądra n. VI oraz do IBN po tej samej stronie. W obrębie jądra n. VI zlokalizowane są interneurony, które również ulegają aktywacji i poprzez pęczek podłużny przyśrodkowy pobudzają neurony jądra nerwu III strony przeciwnej, możliwy staje się zatem skojarzony ruch gałek ocznych w jednym kierunku. Aktywne tożstronne IBN wysyłają projekcje hamujące do przeciwstronnie położonych: jądra nerwu VI, EBN oraz IBN. Zahamowane przeciwstronne EBN znajdują się w stanie chwilowej hiperpolaryzacji, lecz kiedy hamującym ich IBN zaczyna wygasać aktywność, EBN te przechodzą w stan depolaryzacji i aktywują IBN po tej samej stronie, które to IBN hamują przeciwstronne, pierwotne EBN. Według podobnego schematu powstają sakady pionowe i skośne (Ryc. 3) [Leigh i Zee, 2006; Ramat i wsp., 2007].

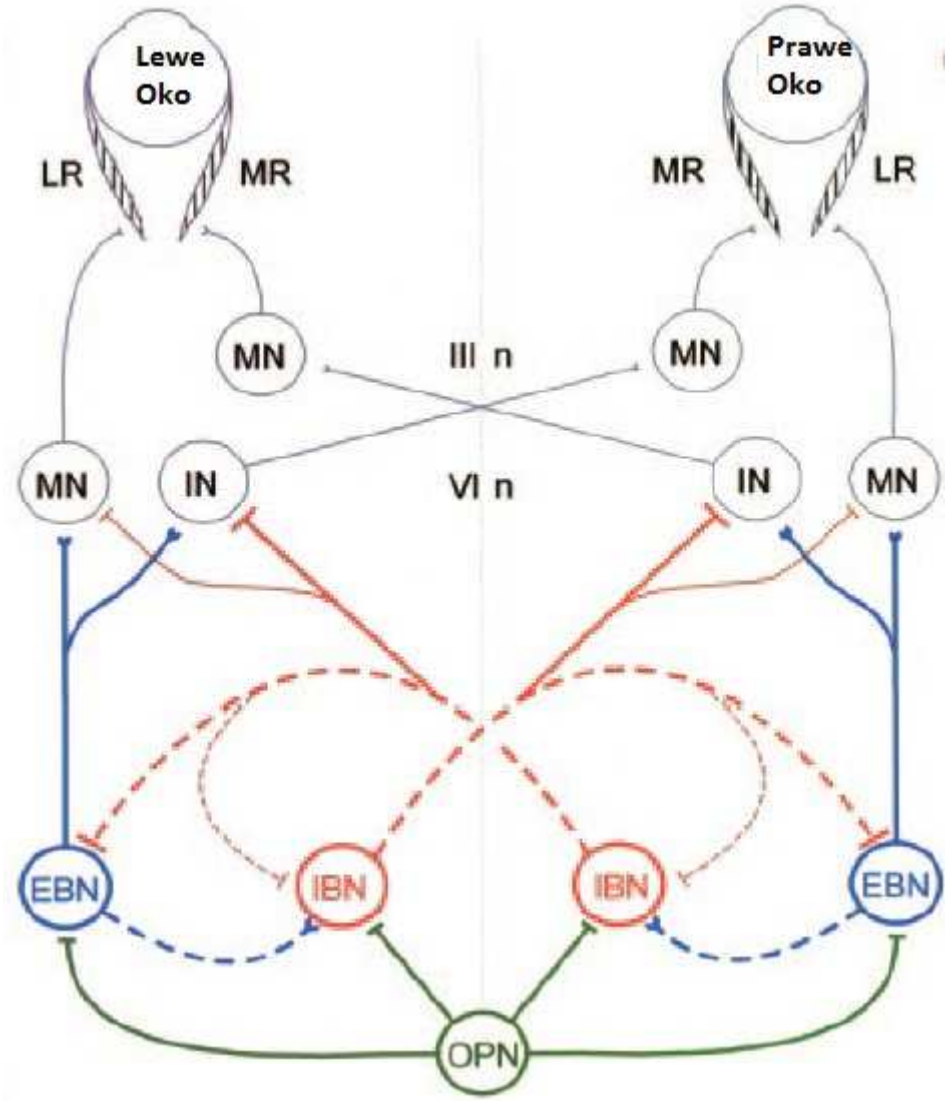
1.3.3 Udział jąder podstawy w powstawaniu ruchu sakadycznego gałek ocznych

Jądra podstawy sprawują nadrzędną rolę w modulacji motoryki ogólnej, ale także, poprzez swoje projekcje do struktur pnia mózgu, są ośrodkiem kontrolującym ruchy gałek ocznych. Uczestniczą one przede wszystkim w tworzeniu sakad wolicjonalnych (ruchu sakadycznego związanego z procesami uczenia się, zapamiętywania, przewidywania, z reakcjami układu nagrody i kary) [Leigh i Zee, 2006].

Obszary kory mózgowej biorące udział w powstawaniu ruchu sakadycznego komunikują się bezpośrednio z SC lub też pośrednio przez projekcje przechodzące przez jądra podstawy. Prążkowie ulega aktywacji wskutek pobudzenia płynącego z FEF, SEF, DLPFC, obszaru wzgórza z blaszki rdzennej wewnętrznej, skąd z kolei impulsacja dopływa znów dwiema drogami: bezpośrednią oraz pośrednią (przez GPe oraz STN) do obszaru SNr. W SNr zlokalizowane są neurony wykazujące toniczną aktywność hamującą komórki SC, w związku z czym w warunkach fizjologicznych i w warunkach braku sygnału spustowego powstawanie sakad jest zablokowane. Sygnałem spustowym dla powstania ruchu sakadycznego jest fazowa (okresowa) inhibicja stałego wpływu SNr na SC, co jest nazywane zjawiskiem dezinhibicji.

Impulsacja niosąca informację o powstaniu sakady płynąca drogą bezpośrednią wywiera hamujący wpływ na SNr, podczas gdy płynąc drogą pośrednią - pobudzający. Sygnał płynący drogą bezpośrednią jest tu jednak wiodącym, wskutek czego dochodzi do czasowego zablokowania SNr, w efekcie odblokowaniu ulega aktywność SC i dochodzi do powstania sakady. Należy również zaznaczyć, że dzięki przepływowi impulsu nerwowego drogą pośrednią istnieje możliwość modyfikacji ruchu sakadycznego. Obszary kory mózgowej uczestniczące w tworzeniu ruchu sakadycznego, a w szczególności przedczołowa kora kojarzeniowa, FEF, SEF mają działanie pobudzające na komórki STN. Wymienione obszary kory mózgowej mogą komunikować się z STN w szybki sposób bezpośredni lub też pośrednio przez prążkowie i GPe. STN wywiera aktywujący wpływ na komórki SNr, a więc hamuje ruch sakadyczny. Wykazano, że jądro niskowzgórzowe uczestniczy w fiksacji wzrokowej [Hikosaka i wsp., 2000; Leigh i Zee, 2006; Isoda, Hikosaka, 2008; Hong, Hikosaka, 2011].

Podkreślić należy fakt, że dzięki unikalnemu mechanizmowi kontroli aktywności SC poprzez zjawisko dezinhibicji rola jąder podstawy w kontroli ruchu sakadycznego polega przede wszystkim na supresji ruchów mimowolnych oraz supresji planowanych ruchów tak, żeby mogły one powstać dopiero po sygnale spustowym [Hikosaka i wsp., 2000; Leigh i Zee, 2006; Isoda, Hikosaka, 2008; Hong, Hikosaka, 2011].



Rycina 3. Schemat powstawania ruchów sakadycznych gałek ocznych. LR- m.prosty oka boczny, MR- m. prosty oka przyśrodkowy, IN- interneurony, MN- motoneurony, EBN- pobudzające przedruchowe neurony wyładowań, IBN- hamujące przedruchowe neurony wyładowań, OPN- neurony pauzy. Na podstawie: Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. Brain. 2007 Jan; 130(Pt 1): 10-35 (Fig. 4). Modyfikacja własna.

1.3.4. Zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych w chorobie Parkinsona

W PD stwierdza się typowo hipometrię odruchowych i wolicjonalnych sakad horyzontalnych i wertykalnych nasilającą się wraz z postępem choroby. Hipometria jest szczególnie widoczna, gdy gałka oczna osiąga tzw. pierwotny punkt końcowy (tj. pierwsza sakada), ale w przypadkach wczesnej i średniozaawansowanej PD prawdopodobne jest, że gałka oczna osiągnie zmierzony punkt końcowy. Realizacja tego zadania jest możliwa poprzez wykonanie tzw. sakady wielokrokowej (wykonanie oprócz sakady pierwszej dodatkowo kilku sakad korekcyjnych) [Lueck i wsp., 1992; Rottach i wsp., 1996; Armstrong i wsp., 2002; Helmchen i wsp., 2006; Leigh i Zee, 2006].

Nie ma zgodności w literaturze co do tego, czy latencja sakad odruchowych jest zaburzona w PD. W przeprowadzonej przez Chambersa i Prescotta metaanalizie, w której przestudiowano wyniki 47. dostępnych badań stwierdzono, że latencja sakad odruchowych jest porównywalna do grupy kontrolnej dobranej pod względem płci i wieku dla punktu docelowego znajdującego się w niewielkiej odległości od punktu fiksacji, natomiast zmienna ta ulega wydłużeniu, jeśli sakada wykonywana jest do punktu znacznie odległego od punktu fiksacji [Chambers, Prescott, 2010; Terao i wsp., 2011]. Latencja sakad odruchowych jest wyraźnie wydłużona w zaawansowanej PD oraz w przypadku skakad wolicjonalnych [Lueck i wsp., 1992; Muller i wsp., 1994; Armstrong i wsp., 2002; Chan i wsp., 2005; Leigh i Zee, 2006; Joti i wsp., 2007].

Maksymalna prędkość sakad odruchowych i wolicjonalnych pozostaje niezmieniona aż do zaawansowanych stadiów choroby, natomiast charakterystyczne jest zmniejszenie prędkości maksymalnej obu rodzajów sakad w przypadku choroby z towarzyszącym otępieniem [Mosimann i wsp., 2005; Leigh i Zee, 2006].

Charakterystyczna dla PD upośledzona zdolność do supresji reakcji automatycznych oraz nieprawidłowe funkcjonowanie przestrzennej pamięci operacyjnej mają swoje odzwierciedlenie w zaburzeniach ruchów szybkich gałek ocznych. Chan i wsp. porównywali zmienne opisujące sakady odruchowe i wolicjonalne u chorych oraz w grupie kontrolnej. Autorzy wykazali, że pacjenci z PD wykonują więcej sakad przedwczesnych (sakad o latencji krótszej niż 140 ms), popełniają więcej błędów w wyborze kierunku podczas wykonywania testów antysakadowych, mają trudności

z opóźnieniem zapoczątkowania ruchu skadycznego podczas specyficznych testów. Ponadto chorzy ci popełniają więcej błędów dotyczących kolejności poszczególnych etapów zadania podczas wykonywania testów typu „*remembered task*" [Chan i wsp., 2005].

MacAskill i wsp. analizowali zdolność adaptacji amplitudy sakad odruchowych i wolicjonalnych (sakad typu „*memory-guided*") do zmieniającego się punktu docelowego w grupie chorych z PD oraz w grupie kontrolnej. Badacze zaobserwowali, że w grupie chorych podczas wykonywania sakad wolicjonalnych istotnie zaznacza się słaba zdolność do adaptacji amplitudy sakady względem zmieniającego się punktu fiksacji, co przejawia się wykonywaniem zbyt dużej lub zbyt małej sakady [MacAskill i wsp., 2002].

Sieci neuronalne związane z funkcją układu motorycznego oraz okulomotorycznego są niezależne, ale podlegają kontroli przez korespondujące ze sobą obszary jąder podstawy [Bekkering i wsp., 2001]. W warunkach deficytu dopaminergicznego jako pierwsze powstają zaburzenia w obrębie sieci warunkujących ruchy kończyn, natomiast w drugiej kolejności zaburzenia w obrębie sieci odpowiedzialnych za ruchy sakadyczne gałek ocznych [Duval i wsp., 1998]. W literaturze dostępne są pojedyncze prace, w których analizowano korelację między objawami zespołu parkinsonowskiego a zaburzeniami ruchów szybkich gałek ocznych. Kitagawa i wsp. ujawnili, że latencja oraz liczba popełnianych błędów podczas wykonywania sakad wolicjonalnych (antysakad) zwiększa się wraz z zaawansowaniem PD, ponadto latencja tych sakad ulega wydłużeniu wraz z nasileniem bradykinezji [Kitagawa i wsp., 1994]. Duval i wsp. jako jedyni badali zależność między amplitudą drżenia spoczynkowego a zmiennymi opisującymi sakady odruchowe u chorych z PD. U pacjentów z dużymi fluktuacjami amplitudy drżenia spoczynkowego zanotowano większy procent popełnianych błędów podczas wykonywania sakad [Duval i wsp., 1998]. Bekkering i wsp. wykazali, że latencja, amplituda, prędkość maksymalna oraz czas trwania sakad odruchowych oraz latencja, amplituda oraz czas trwania określonego ruchu kończyną górną u chorych z PD we wczesnym etapie zaawansowania choroby jest porównywalna do grupy kontrolnej. Badane grupy różniły się między sobą wyłącznie prędkością ruchu kończyną górną, która była istotnie mniejsza w grupie chorych. Każdy uczestnik wykonywał zadanie składające się z dwóch części. W pierwszym etapie należało wykonać ruch

gałek ocznych, a także ruch kończyną górną w jednym kierunku, a następnie powtórzyć ruchy gałek ocznych i kończyny w kierunku przeciwnym. Zauważono, że latencja ruchu sakadycznego oraz latencja ruchu kończyną górną ulega wyraźnemu wydłużeniu, zarówno w grupie chorych jak i w grupie kontrolnej [Bekkering i wsp., 2001].

Zespół pod kierunkiem Perneczky'ego badał korelację między latencją sakad odruchowych a zaburzeniami funkcji motorycznych (mierzonych za pomocą skali UPDRS cz. III), zaburzeniami funkcji poznawczych (mierzonych za pomocą specyficznych testów neuropsychologicznych) oraz pojemnością istoty szarej obszarów mózgowia zaangażowanych w powstawanie sakad odruchowych (mierzonych za pomocą techniki morfometrii bazującej na wokselach) u chorych z PD oraz w grupie kontrolnej. Autorzy udokumentowali, że skrócenie latencji sakad koreluje z objętością tkanki mózgowej kory przedczołowej, robaka móżdżku oraz zakrętu wrzecionowatego; natomiast wydłużenie latencji sakad koreluje ze zmniejszeniem objętości czołowego oraz ciemieniowego pola wzrokowego, przedczołowej kory motorycznej oraz bocznej kory przedczołowej. Dodatkowo stwierdzono, że skrócenie latencji koreluje z lepszym wykonywaniem poszczególnych testów neuropsychologicznych, jednakże nie wykazano zależności między latencją a zaburzeniami motorycznymi wśród chorych [Perneczky i wsp., 2011].

Terao i wsp. porównywali zależności między zaburzeniami sakad odruchowych i wolicjonalnych, a nasileniem zespołu parkinsonowskiego na materiale 66. pacjentów z PD. Badacze ci wykazali, że latencja oraz amplituda sakad odruchowych i wolicjonalnych wyraźnie różni się w porównaniu do grupy kontrolnej. W grupie chorych latencja sakad ulegała wydłużeniu, a amplituda zmniejszeniu, co nasilało się wraz z postępem choroby. Wykazano ponadto, że liczba tzw. sakad przedwczesnych (w tym przypadku sakad wykonanych przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu) korelowała z wydłużeniem latencji sakad odruchowych oraz z nasileniem zespołu parkinsonowskiego ocenianego za pomocą skali UPDRS cz. III [Terao i wsp., 2011].

1.3.5. Wpływ lewodopy na zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych w chorobie Parkinsona

Doniesienia na temat wpływu leczenia lewodopą na zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych w PD są nieliczne i kontrowersyjne [Leigh i Zee, 2006; Reilly i wsp., 2008]. Nakamura i wsp., analizując zmienne opisujące ruchy sakadyczne na materiale 24 chorych z PD, nie wykazali wpływu leku na stwierdzane zaburzenia, takie jak: wydłużona latencja, zmniejszona amplituda ruchu czy zmniejszona prędkość maksymalna sakad odruchowych [Nakamura i wsp., 1991]. Badania nad ruchem sakadycznym gałek ocznych u chorych z PD prowadzone przez Gibsona i wsp. a także przez Rascola i wsp. wykazały jednak, że amplituda sakad odruchowych po podaniu lewodopy zwiększa się [Gibson, Kennard, 1987; Rascol i wsp., 1989], co jest sprzeczne z wynikami Vermersch i wsp., którzy nie obserwowali poprawy w zakresie amplitudy u chorych po podaniu lewodopy [Vermersch i wsp., 1994]. Niezależnie od siebie, dwa zespoły pracujące pod kierunkiem Hooda oraz Mitchella wykazały, że lewodopa powoduje wydłużenie latencji sakad odruchowych [Mitchell i wsp., 2006; Hood i wsp., 2007].

W badaniach eksperymentalnych u zwierząt z zespołem parkinsonowskim udokumentowano, że lewodopa powoduje zwiększenie liczby wykonywanych sakad wolicjonalnych [Brooks i wsp., 1986]. Hood i wsp. stwierdzili, że podanie lewodopy poprawia funkcje kognitywne chorych z PD, co uwidacznia się poprzez zmniejszenie liczby popełnianych błędów podczas wykonywania testu antysakadowego [Hood i wsp., 2007]. Z kolei Vermersch i wsp. wykazali, że po podaniu lewodopy u chorych poprawia się wykonanie testu typu „*memory-guided*” [Vermersch i wsp., 1994].

1.3.6. Wpływ głębokiej stymulacji mózgu na ruchy sakadyczne gałek ocznych w chorobie Parkinsona

Do STN dochodzą projekcje korowe, które tworzą pętlę okulomotoryczną: czołowe pole wzrokowe, dodatkowe pole wzrokowe oraz przedczołowa kora kojarzeniowa [Monakow i wsp., 1978; Huerta i wsp., 1986; Stanton i wsp., 1988; Huerta i Kaas, 1990]. Ponadto z obszaru STN wychodzą glutaminergiczne projekcje bezpośrednio do

obszaru SNr, zaangażowanego w powstawanie ruchu sakadycznego gałek ocznych [Parent, Hazarti, 1995]. Na podstawie powyższych obserwacji zaczęto zastanawiać się nad rolą samego STN w powstawaniu ruchu sakadycznego gałek ocznych.

W badaniach na zwierzętach, Matsumura i wsp. opierając się na zapisach aktywności pojedynczych neuronów, stwierdzili, że w brzusznej części STN zlokalizowane są neurony biorące udział w generowaniu sakad odruchowych i wolicjonalnych [Matsumura i wsp., 1992]. Fawcett i wsp. badali zapisy aktywności pojedynczych neuronów w STN podczas ruchu sakadycznego gałek ocznych u 8 pacjentów poddanych operacji STN DBS z powodu PD. Autorzy zaobserwowali, że 20% neuronów spośród zbadanych komórek wykazuje aktywność w odpowiedzi na ruch sakadyczny gałek ocznych, dodatkowo większość tych neuronów, bo aż 72%, zlokalizowanych jest w brzusznej części jądra niskowzgórzowego [Fawcett i wsp., 2005]. Dwa lata później ci sami autorzy przeprowadzili badanie, w którym rejestrowali potencjały wywołane w obrębie STN w czasie wykonywania sakad odruchowych i wolicjonalnych u 5 pacjentów z PD podczas operacji STN DBS. Badacze zauważyli, że potencjały wywołane rejestrowane w obrębie STN podczas wykonywania sakad podobne są do potencjałów korowych rejestrowanych podczas wykonywania biernych i czynnych ruchów nadgarstkiem u tych pacjentów (odpowiednio *contingent negative variation, Bereitschaftspotentials*), co dowodzi udziału STN w kontroli pętli okulomotorycznej a także udziału w przygotowywaniu ruchu sakadycznego gałek ocznych oraz ruchu dowolnego [Fawcett i wsp., 2007].

Dotychczas opublikowano zaledwie kilka doniesień, w których analizowano wpływ STN DBS na ruchy sakadyczne gałek ocznych u pacjentów z PD. Rivaud-Pechoux i wsp. wykorzystując metodę elektrookulografii badali wpływ STN DBS na zmienne opisujące sakady odruchowe i wolicjonalne u 8 pacjentów z zaawansowaną PD. Po włączeniu stymulacji autorzy obserwowali tendencję do skrócenia latencji wszystkich rodzajów sakad oraz tendencję do poprawy metryczności podczas ich wykonywania [Rivaud-Pechoux i wsp., 2000]. Temel i wsp. badali między innymi jak zmienia się latencja sakad odruchowych u 11 chorych z PD po włączeniu stymulacji STN DBS. Po włączeniu stymulacji latencja sakad ulega istotnemu skróceniu, zmiana ta koreluje ponadto z poprawą w zakresie bradykinezji mierzonej skalą UPDRS cz. III [Temel i wsp.,2009]. Yugeta i wsp. badali wpływ STN DBS na zmienne charakteryzujące

sakady odruchowe i wolicjonalne u największej jak do tej pory grupy 32. chorych z PD. Badacze wykazali, że po włączeniu stymulacji latencja wszystkich rodzajów sakad z wyjątkiem sakad typu „*memory-guided*" (rodzaj sakad wolicjonalnych) ulega skróceniu, zwiększa się ponadto amplituda wszystkich rodzajów sakad. Dodatkowo autorzy zauważyli, że STN DBS powoduje zmniejszenie liczby sakad wykonanych w kierunku bodźca w teście „*memory-guided saccade*", ale nie ma wpływu na liczbę sakad wykonanych w kierunku bodźca w teście antysakadowym [Yugeta i wsp., 2010]. Nieco odmienne wyniki uzyskali badacze pod kierunkiem Fawcett'a. Po włączeniu STN DBS u 7 pacjentów z PD obserwowano skrócenie latencji sakad odruchowych, ale nie sakad wolicjonalnych, ponadto poprawę metryczności sakad wykazano tylko w przypadku sakad wolicjonalnych [Fawcett i wsp., 2010]. Antoniades i wsp. analizowali wpływ STN DBS na latencję sakad odruchowych oraz na latencję ruchu kończyną górną na materiale sześciu chorych z PD. Autorzy zauważyli, że pod wpływem włączonej stymulacji dochodzi do skrócenia obu rodzajów latencji i dodatkowo w obu rodzajach ruchu skróceniu ulega komponenta parametru odzwierciedlająca czas związany z podejmowaniem decyzji o rozpoczęciu ruchu [Antoniades i wsp., 2012]. W innym badaniu grupa pod kierunkiem Antoniades wykazała na materiale 9 chorych z PD po zabiegu DBS, że latencja sakad odruchowych zmienia się w zależności od czasu badania po interwencji chirurgicznej. Latencja sakad odruchowych wyraźnie wydłuża się w okresie 24.godzinnym od zabiegu, natomiast istotnie skraca się po 3 tygodniach od zabiegu w porównaniu do latencji badanej przed zabiegiem chirurgicznym [Antoniades i wsp., 2012].

2. Założenia i cele pracy

Przy planowaniu badania wzięto pod uwagę następujące założenia:

I. Jądra podstawy kontrolują ruchy gałek ocznych poprzez swoje projekcje do struktur pnia mózgu, w tym do wzgórków górnych. Uczestniczą one przede wszystkim w generowaniu sakad wolicjonalnych [Hikosaka i wsp., 2000; Leigh i Zee, 2006; Ramat i wsp., 2007, Soda i Hikosaka, 2008; Hong i Hikosaka, 2011].

II. Sieci neuronalne odpowiedzialne za czynność ogólnego i gałkoruchowego układu motorycznego są niezależne, ale podlegają kontroli przez korespondujące ze sobą

obszary jąder podstawy [Bekkering i wsp., 2001]. W warunkach deficytu dopaminergicznego jako pierwsze powstają zaburzenia w obrębie sieci odpowiedzialnej za ruchy kończyn, a w drugiej kolejności zaburzenia w obrębie sieci odpowiedzialnych za ruchy sakadyczne gałek ocznych [Duval i wsp., 1998]. W piśmiennictwie dostępnym w PubMed są tylko nieliczne prace wykonane na stosunkowo małym materiale, mające na celu określenie korelacji między nasileniem zaburzeń motoryki ogólnej (parkinsonizm) a nasileniem zaburzeń ruchów szybkich gałek ocznych w PD [Kitagawa i wsp., 1994; Duval i wsp., 1998; Bekkering i wsp., 2001; Perneczky i wsp., 2011].

III. Zaburzenia ruchów gałek ocznych, szczególnie sakadycznych, są częstymi objawami stwierdzanymi w PD [Lueck i wsp., 1992; Rottach i wsp., 1996; Armstrong i wsp., 2002; Helmchen i wsp., 2006; Leigh i Zee, 2006; Joti i wsp., 2007; Chambers i Prescott, 2010; Terao i wsp., 2011; Chan i wsp., 2005; Perneczky i wsp., 2011], ale większość opublikowanych prac dotyczy możliwości wykorzystania ruchów sakadycznych w diagnostyce różnicowej wczesnego parkinsonizmu. Publikacje dotyczące zaburzeń ruchów sakadycznych w zaawansowanym stadium PD są nieliczne, wykonane na małym materiale i ograniczone do określonych typów ruchów i ich zaburzeń.

IV. Dotychczas opublikowano wyniki zaledwie pięciu prac badających wpływ STN DBS na ruchy sakadyczne gałek ocznych u pacjentów z PD, ale ze względu na niedostatki i różnice metodologiczne kontrowersyjne wyniki tych prac są trudne do jednoznacznej oceny [Rivaud-Péchoux i wsp., 2000; Temel i wsp., 2009; Yugeta i wsp., 2010; Fawcett i wsp., 2010; Antoniades i wsp., 2012].

V. Doniesienia na temat wpływu leczenia lewodopą na zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych w PD są kontrowersyjne [Leigh i Zee, 2006; Reilly i wsp., 2008].

W oparciu o przedstawione założenia ustalono następujące cele pracy:

I. Ocena rodzaju zaburzeń ruchów sakadycznych gałek ocznych u chorych w zaawansowanym stadium PD.

II. Ocena wpływu neurostymulacji w procedurze STN DBS na zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych u chorych w zaawansowanym stadium PD.

III. Ocena wpływu doustnego podania lewodopy na zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych u chorych w zaawansowanym stadium PD.

IV. Ocena zależności między objawami zespołu parkinsonowskiego, a zmianą parametrów ruchów sakadycznych gałek ocznych pod wpływem zastosowanego leczenia (STN DBS, lewodopa) u chorych w zaawansowanym stadium PD.

3. Materiał i metoda

3.1. Materiał

Badanie przeprowadzono na materiale chorych z rozpoznaniem PD leczonych lewodopą lub głęboką stymulacją mózgu w Poradni Przyklinicznej Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie od września 2009. do września 2011. roku oraz głęboką stymulacją mózgu w Poradni Przyklinicznej Kliniki Neurologii Uniwersytetu Christiana-Albrechta w Kilonii od marca do lipca 2010 roku.

Na podstawie przeglądu komputerowego rejestru chorych wyżej wymienionych poradni wyselekcjonowano chorych odpowiadających celom badania. W czasie planowych wizyt tych chorych w poradni, po weryfikacji kryteriów włączenia i wyłączenia, proponowano im udział w badaniu i po wyrażeniu wstępnej zgody ustalano termin badania. Wstępną zgodę na udział w badaniu wyraziło 50 chorych z rozpoznaniem idiopatycznej PD w stadium średniozaawansowanym (III° i IV° wg skali Hoehn i Yahr) oraz 22 chorych z rozpoznaniem idiopatycznej PD po zabiegu obustronnego wszczepienia układu neurostymulującego w obszarze jąder niskowzgórzowych.

Kryteria włączenia chorych do badania były następujące:

1. Rozpoznanie idiopatycznej PD zgodnie z kryteriami UK PDS BBC (ang. *United Kingom Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria*) [Hughes i wsp., 1992];

2. W przypadku chorych po zabiegu wszczepienia układu neurostymulującego: co najmniej 3 miesiące po zabiegu obustronnego wszczepienia elektrod stymulujących w obszarze jąder niskowzgórzowych [Lempka i wsp., 2009; Rosa i wsp., 2010]; zabieg wszczepienia układu neurostymulującego został przeprowadzony według tego samego protokołu operacyjnego [Machado i wsp., 2006];
3. Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia chorych z badania obejmowały:

1. Występowanie zaburzeń funkcji poznawczych odpowiadających rozpoznaniu otępienia, definiowanych jako wynik niższy niż 24 w Krótkej Skali Oceny Stanu Psychicznego (ang. *Mini-Mental State Examination,* MMSE);
2. Występowanie depresji o znacznym nasileniu, definiowanej jako wynik powyżej 16 punktów w skali oceny depresji Hamiltona [Naarding i wsp., 2002; Schrag i wsp., 2007];
3. Znaczna ślepota, definiowana jako wynik <0,1 po korekcji okularowej w oku lepszym w trakcie badania ostrości widzenia za pomocą tablic Snellena;
4. Zaburzona zdolność rozróżniania barwy czerwonej oceniana za pomocą tablic psuedoizochromatycznych Ishihary;
5. Nasilone zaburzenia ruchomości gałek ocznych w badaniu neurologicznym.

Do grupy kontrolnej kwalifikowano zdrowych ochotników, dobieranych pod względem płci i wieku do grupy chorych leczonych lewodopą, rekrutowanych wśród niespokrewnionych członków rodzin lub innych osób odwiedzających chorych hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Kryteria włączenia osób grupy kontrolnej do badania stanowiły:

1. Negatywny wywiad co do chorób układu nerwowego, niewydolności krążenia, wątroby i nerek, a także choroby nowotworowej;

2. Brak zmian w badaniu neurologicznym;

3. Pisemna i świadoma zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia dla osób grupy kontrolnej były takie same jak dla chorych.

3.2. Metoda

3.2.1. Plan badania

Chorzy i osoby grupy kontrolnej, którzy wyrazili wstępną zgodę na udział w badaniu byli zapraszani na spotkanie (I etap badania) w trakcie którego:

- uzyskiwali wyczerpujące informacje na temat badania;

- podpisywali zgodę na udział w badaniu;

- mieli przeprowadzany wywiad uwzględniający dane demograficzne, aktualne i przebyte choroby, a w przypadku chorych także wystąpienie pierwszych objawów, ich charakter, dotychczasowy przebieg choroby, przyjmowane leki, stosowane używki, narażenie na czynniki toksyczne, obciążenia genetyczne i inne;

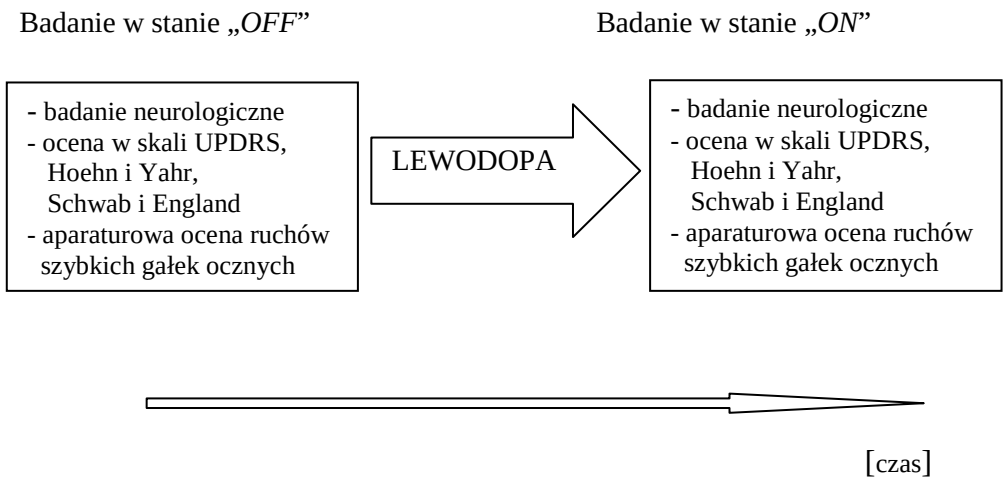
- zostali poddani badaniu neurologicznemu (w tym badanie ostrości wzroku, rozróżniania barw, ruchomości gałek ocznych);

- byli badani pod kątem zaawansowania PD (skala Hoehn i Yahr) oraz jakości życia kwestionariuszem PDQ-39. U chorych spotkanie to było planowane w czasie najlepszej sprawności (stan „*on*").

Ocenę wpływu lewodopy i neurostymulacji na ruchy sakadyczne gałek ocznych (etap II badania) przeprowadzano w dniu następnym lub kolejnym. Chorzy byli proszeni o wycofanie leków dopaminergicznych (agonistów dopaminergicznych na 48 godzin i lewodopy na 12 godzin przed zaplanowanym badaniem), tak aby na początku badania nie byli pod wpływem działania leku, czyli znajdowali się w stanie farmakologicznego „*off*" [Defer i wsp., 1999]. Badanie chorych przeprowadzono dwukrotnie: w stanie

największego nasilenia zespołu parkinsonowskiego (stan „*off*") oraz w stanie najlepszej aktywności motorycznej (stan „*on*"). Z uwagi na pewne różnice dotyczące kolejności poszczególnych stadiów badania odrębnie opisano przebieg całej procedury dla obu grup chorych.

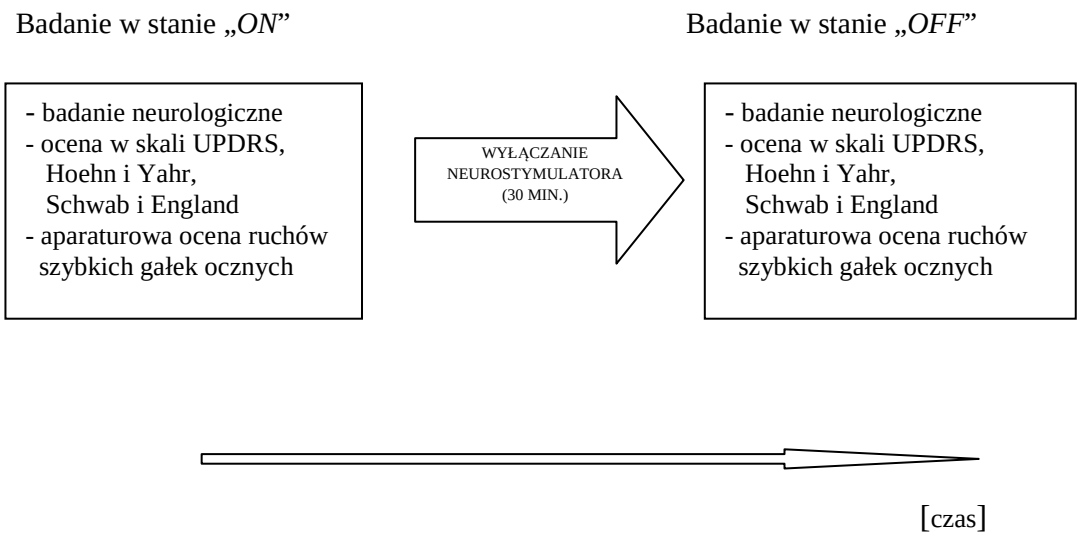
Schemat badania chorych leczonych lewodopą przedstawia Ryc. 4. W stanie „*off*" przeprowadzano ocenę neurologiczną (w tym UPDRS część III), ocenę zaawansowania i postępu choroby (skala Hoehn i Yahr, skala Schwab i England) oraz aparaturową rejestrację zaburzeń gałkoruchowych. Następnie chorym podawano lewodopę w dawce odpowiadającej 1,5. dawki porannej leku przyjmowanego przez pacjenta [Defer i wsp., 1999]. W oparciu o ocenę kliniczną, po osiągnięciu przez chorego stanu najlepszej aktywności motorycznej (stan „*on*") przeprowadzano ponowne badanie składające się z tych samych ocen co w stanie „*off*".



Rycina 4. Schemat badania chorych leczonych lewodopą.

Schemat badania chorych leczonych DBS przedstawiono na Ryc. 5. W pierwszej części badania (stan „*on*"), kiedy neurostymulator był włączony, przeprowadzano badanie neurologiczne (w tym UPDRS część III), ocenę zaawansowania i postępu choroby (skala Hoehn i Yahr, skala Schwab i England) oraz aparaturową ocenę zaburzeń gałkoruchowych. W kolejnej części neurostymulator wyłączano na co najmniej trzydzieści minut [Temperli i wsp., 2003; Johnson i wsp., 2008]. Po osiągnięciu przez

chorego stanu niesprawności motorycznej (stan „*off*”) w ocenie klinicznej, rozpoczynano kolejną część badania, w której powtarzano elementy części pierwszej.



Rycina 5. Schemat badania chorych leczonych DBS.

U osób grupy kontrolnej rejestracji ruchów sakadycznych gałek ocznych dokonywano bezpośrednio po podpisaniu zgody na badanie i po przeprowadzeniu badania neurologicznego.

3.2.2 Metody oceny

Na podstawie kryteriów ustalonych przez Jankovica i wsp. wśród grupy chorych (leczonych DBS lub lewodopą) wyodrębniono dwie postacie choroby Parkinsona: postać z dominującymi zaburzeniami postawy i chodu oraz postać z dominującym drżeniem [Jankovic i wsp., 1990].

Wszyscy chorzy w ramach leczenia przeciwparkinsonowskiego otrzymywali przewlekle preparaty lewodopy lub/i leki z grupy agonistów receptora dopaminergicznego. W celu ujednolicenia dawki leków wprowadzono ekwiwalent dziennej dawki lewodopy (ang.

levodopa equivalent daily dose, LEDD). LEDD został przeliczony wedle dostępnego wzoru [Tomlinson i wsp., 2010]. Stopień zaawansowania choroby oceniano według pięciostopniowej skali Hoehn i Yahr, w której I stopień oznacza połowiczy zespół parkinsonowski a V stopień całkowite unieruchomienie [Hoehn, Yahr, 1967].Ocenę nasilenia objawów PD i nasilenie niesprawności nią spowodowanej przeprowadzono za pomocą Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona, UPDRS cz. III (ang. *Unified Parkinson's disease rating scale*, wersja 7., lipiec 2008 r). Skala UPDRS jest skalą punktową (min. 0 punktów oznacza brak objawów parkinsonowskich, maks. 112 punktów równoznaczne jest największemu nasileniu objawów parkinsonowskich), oceniającą następujące elementy zespołu parkinsonowskiego: obecność drżenia kończyn (w tym drżenia spoczynkowego, posturalnego oraz kinetycznego), obecność bradykinezji (5 prób), napięcie mięśniowe typu plastycznego kończyn i tułowia, chód, odruchy postawy, ponadto mowę, mimikę, spowolnienie uogólnione. Za każdy element przyznaje się od 0 (brak objawów) do 4 punktów (największe nasilenie objawów).

Ocenę niesprawności spowodowanej PD przeprowadzono za pomocą skali Schwab i England. Jest to skala liczbowa, za pomocą której można ocenić zdolność pacjenta do samodzielnego wykonywania codziennych czynności życiowych, gdzie 0% oznacza funkcjonowanie wegetatywne a 100% całkowitą niezależność chorego [Martinez-Martin i wsp., 2006]. Badanie jakości życia zostało przeprowadzone za pomocą kwestionariusza PDQ- 39 (ang. *The Parkinson's disease questionnaire*), który zawiera 39 pytań odnoszących się do samodzielnego funkcjonowania w codziennych czynnościach życiowych w ciągu ostatniego miesiąca [Peto i wsp., 1998].

3.2.3 Aparaturowa ocena zaburzeń gałkoruchowych.

Ocena zaburzeń gałkoruchowych została przeprowadzona za pomocą urządzenia "Saccadometer Research" (Ober Consulting, Poznań), którego działanie oparte jest o metodę okulografii w podczerwieni. System diagnostyczny "Saccadometer" jest przeznaczony do badania następujących parametrów sakad odruchowych i wolicjonalnych: parametrów opisujących dynamikę sakady (maksymalna prędkość sakady, metryczność sakady), latencję, liczbę tzw. skad przedwczesnych, liczbę popełnianych błędów podczas wykonywania określonych zadań. System mierzy ruchy

gałek ocznych w osi poziomej, natomiast zakres pomiarowy wzdłuż tej osi wynosi ±35 deg. Pobudzenie wzrokowe niezbędne do stymulacji układu wzrokowego osoby badanej jest wyświetlane za pomocą miniaturowych projektorów laserowych umieszczonych na płytce czołowej, oświetlacze oraz odbiorniki podczerwieni ukryte są w płytkach nosowych. Sygnał napięcia generowany przez czujnik ruchu oka jest przetwarzany na postać cyfrową w postaci 12 bitowych próbek z częstotliwością 1 kHz, a następnie różniczkowany do sygnału prędkości ruchu oka. Pasmo przenoszenia wynosi 500 Hz, poziom szumu równy jest 0,1 stopnia, długość fali światła laserowego wynosi 630-680 nm, przy wyjściowej mocy < 1mW.

Wszystkie parametry opisujące ruch sakadyczny są obliczane automatycznie przez układ kontrolny urządzenia. Podczas badania rejestrowane wyniki zapisywane są na karcie pamięci urządzenia a następnie analizowane przez program Research Analyzer (wersja 1.2) w komputerze typu PC. Sakady są wykrywane jako instancje przekroczenia przez sygnał prędkości oka progu detekcji ustawionego na wartość 5 deg/s.

Do badania okulograficznego zaplanowano 5 testów:

- Trzy oceniające parametry sakad odruchowych:

    a) Test oceniający liczbę sakad przedwczesnych. Zadaniem uczestnika było jak najszybsze przenoszenie wzroku między punktami fiksacji. Sakady przedwczesne zostały zdefiniowane jako rodzaj sakad, których latencja była krótsza aniżeli 120 ms;

    b) Test latencji. Test jest przeznaczony do pomiaru latencji sakad, wyrażonej w milisekundach [ms]. Zadaniem uczestnika było jak najszybsze przenoszenie wzroku między punktami fiksacji, a latencja sakad została obliczona jako różnica czasu pomiędzy określeniem celu na nowej pozycji a detekcją początku sakady. Podczas badania mierzono średnią wartość latencji sakadycznej z latencji wszystkich sakad wykonanych podczas tego testu. Do analizy brano pod uwagę czas latencji sakad między 120 a 900 ms [Hood i wsp., 2006];

    c) Test metryczności. Test jest przeznaczony do pomiaru amplitudy sakady, czyli wielkości obrotu gałki ocznej od początku ruchu do pierwszej fiksacji w nowym położeniu. Amplitudę wyrażono w stopniach kątowych [deg].

Zadaniem uczestnika było jak najdokładniejsze przenoszenie wzroku miedzy punktami fiksacji wyświetlanymi w sposób randomizowany (wg schematu: prawa - lewa strona; 10 - 20 deg). Jeżeli sakada była hipometryczna, mierzono amplitudę pierwszego ruchu, nie dodając sakady korekcyjnej; ponadto w teście tym mierzono maksymalną prędkość sakad odruchowych wyrażoną jako iloraz amplitudy i czasu trwania sakady [deg/sec]. Do obliczeń system automatycznie wybierane przez system byływybierał tylko sakady odśrodkowe;

Oraz dwa testy oceniające parametry sakad wolicjonalnych:

a) Test antysakadyczny. Test jest przeznaczony do oceny antysakad zdefiniowanych jako sakady wykonane w kierunku przeciwnym do wyświetlanego bodźca. Podczas testu mierzono całkowitą liczbę antysakad oraz parametry określające dynamikę antysakad tj. latencję [ms] oraz maksymalną prędkość antysakad [deg/sek]. Mierzono ponadto całkowitą liczbę błędnie wykonanych antysakad, czyli całkowitą liczbę sakad wykonanych w kierunku wyświetlanego bodźca. Pomiarowi poddano również parametry określające dynamikę tych błędnie wykonanych sakad tj. latencję [ms] oraz maksymalną prędkość [deg/sec];

b) Test typu *„memory-guided saccade*". Uczestnicy badania początkowo otrzymali instrukcję skupienia wzroku na punkcie fiksacji zlokalizowanym w centralnym położeniu ekranu. W tym samym czasie wyświetlano przez 50 ms w sposób randomizowany (wg schematu: prawa - lewa strona; 10 - 20 deg) nowy punkt fiksacji. Zadaniem uczestnika było zapamiętanie położenia tego nowego punktu fiksacji. Następnie po zniknięciu centralnego punktu fiksacji (sygnał do rozpoczęcia ruchu oczu) uczestnik powinien przenieść wzrok na zapamiętany, nowy punkt fiksacji, który po 2 s ponownie był wyświetlany. W teście oceniano poprawność wykonania zadania określoną jako całkowitą liczbę sakad wykonanych zgodnie z zadaną instrukcją oraz parametry określające dynamikę sakad typu *„memory-guided saccade"* tj. latencję [ms] oraz maksymalną prędkość [deg/sec] odpowiednio dla sakad 10- i 20-stopniowych. Pomiarowi poddano ponadto liczbę sakad wykonanych przedwcześnie w kierunku wyświetlonego bodźca, określoną jako całkowitą liczbę sakad wykonanych przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu gałek ocznych.

Rejestracja okulograficzna odbywała się przy zachowaniu jednakowego oświetlenia pomieszczenia, jednakowych:

- luminancji punktu
- luminacji ekranu
- odległości uczestnika badania od ekranu (1m).

Badanie wykonywano zawsze w warunkach widzenia obuocznego, z podparciem głowy badanych. W przypadku wady ostrości wzroku uczestnicy badania zakładali okulary korekcyjne umieszczane przed czujnikiem ruchu oczu. Przed rozpoczęciem właściwej rejestracji każdego uczestnika badania dokładnie instruowano o poszczególnych zadaniach procedury. Przed właściwą rejestracją badania każdy uczestnik wykonywał zadanie próbne tak, aby możliwa była weryfikacja zrozumienia instrukcji przez badanego. Przed rozpoczęciem każdego badania wykonywano test kalibracyjny, polecając badanym osobom wodzić wzrokiem za poruszającym się punktem fiksacji w prawo i w lewo tak, aby w uzyskanym zapisie średnie przemieszczenie każdego oka odpowiadało 10 deg. Zmienne, które mierzono w celu analizy sakad odruchowych i wolicjonalnych przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Zmienne mierzone podczas badań okulograficznych dla sakad odruchowych i wolicjonalnych.

SAKADY ODRUCHOWE	**SAKADY WOLICJONALNE**
• liczba sakad przedwczesnych • latencja • amplituda • maksymalna prędkość	• liczba antysakad • latencja antysakad • maksymalna prędkość antysakad • liczba błędnie wykonanych antysakad • latencja błędnie wykonanych antysakad • maksymalna prędkość błędnie wykonanych antysakad • liczba sakad typu „*memory-guided*” • latencja sakad typu „*memory-guided*” • amplituda sakad typu „*memory-guided*” • maksymalna prędkość sakad typu „*memory-guided*” • liczba sakad wykonanych w kierunku wyświetlonego bodźca w teście „*memory-guided saccade*”

3.2.4 Metody statystyczne

Do testowania warunku normalności zmiennych użyto testu Shapiro-Wilka. Ze względu na fakt, że badane zmienne miały rozkłady odbiegające od rozkładu normalnego, w analizie statystycznej oparto się na testach nieparametrycznych.

Zastosowano następujące metody obliczeń:

- test chi-kwadrat (χ^2)dla zmiennych jakościowych niepowiązanych,
- test U Manna i Whitneya dla zmiennych ilościowych niepowiązanych,
- nieparametryczy test korelacji Spearmana,
- nieparametryczny test korelacji tau Kendalla,
- test wielokrotnych porównań dla średnich rang wszystkich grup
- test kolejności par Wilcoxona
- test Kołmogorowa-Smirnowa.

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu program komputerowego Statistica 9 firmy Statsoft. Za statystycznie znamienne przyjęto wyniki testów, dla których poziom istotności był mniejszy lub równy 0,05.

3.2.5 Informacje dodatkowe.

Procedury badawcze przeprowadzono zgodnie z regułami Deklaracji Helsińskiej (zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego nr KBET/91/B/2009).

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka badanych grup

Spośród zakwalifikowanych do badania 50 chorych z rozpoznaniem idiopatycznej PD w stadium średniozaawansowanym i zaawansowanym (III° i IV° wg skali Hoehn i Yahr) leczonych lewodopą, całą procedurę badania wykonano u 44 chorych, których wyniki poddano analizie. Dwie osoby wycofały zgodę po I etapie badania ze względu na zbyt długi, w ich opinii, planowany czas II etapu (około 3-4 godzin), a 4 osoby zrezygnowały w trakcie II etapu badania z powodu przedłużającego się okresu gorszej sprawności ruchowej lub gorszego samopoczucia.

Z 22 chorych z rozpoznaniem idiopatycznej PD po zabiegu obustronnego wszczepienia układu neurostymulującego w obszar jąder niskowzgórzowych, leczonych w Poradni Przyklinicznej Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (5 chorych) oraz w Poradni Przyklinicznej Kliniki Neurologii Uniwersytetu Christiana-Albrechta w Kilonii (17 chorych), całą procedurę badania wykonano u 20. chorych (1 osoba nie zgodziła się na badanie w stanie wyłączenia neurostymulacji, 1 osoba przerwała badanie w trakcie jego trwania). Chorzy byli badani w czasie od 3 miesięcy do 10 lat po zabiegu wszczepienia układu neurostymulującego (średnio: 2,28 lat).

Z 50. zdrowych ochotników, którzy podpisali zgodę na udział w badaniu, całą procedurę badania przeprowadzono u 48. (2 uczestników przerwało badanie w trakcie jego trwania). Dane demograficzne dwóch grup chorych i grupy kontrolnej przedstawiono w Tabeli 6. Grupy chorych leczonych DBS i lewodopą oraz grupa kontrolna nie różniły się między sobą płcią ani wiekiem.

Porównanie danych klinicznych dotyczących PD (m.in. czasu trwania choroby, postaci choroby, dawki zażywanych leków, oceny nasilenia objawów choroby oraz oceny jakości życia) w obu badanych grupach przedstawiono w Tabeli 7. Badane grupy chorych nie różniły się czasem trwania choroby, postacią choroby oraz stadium zaawansowania choroby ocenianego w skali Hoehn i Yahr. Chorzy leczeni DBS w porównaniu do chorych leczonych lewodopą zażywali istotnie mniejsze dobowe dawki leków dopaminergicznych oraz wykazywali znacząco lepszy komfort życia w ciągu ostatniego miesiąca oceniany skalą PDQ-39. Ponadto chorzy leczeni DBS

w stanie klinicznym „*off*" w porównaniu do chorych leczonych lewodopą mieli mniejsze nasilenie niesprawności motorycznej ocenianej III. częścią skali UPDRS oraz byli bardziej samodzielni w ocenie skalą Schwab i England.

Tabela 6. Charakterystyka demograficzna badanych grup.

	GRUPA DBS N=20*	**GRUPA LEWODOPA N=44**	**GRUPA KONTROLNA N=48**	**P**
Płeć				
Mężczyźni	6 30,00%	20 45,45%	28 58,33%	n.s. #
Kobiety	14 70,00%	24 54,55%	20 41,67%	
Wiek				
Średnia ± SD	62,85 ± 6,68	65,07 ± 9,77	60,33 ± 8,27	n.s.

*-liczba badanych osób #-brak statycznie istotnych różnic między grupami

Tabela 7. Porównanie chorych z PD leczonych DBS i lewodopą.

	GRUPA DBS N=20	**GRUPA LEWODOPA N=44**	**ISTOTNOŚĆ STATYSTYCZNA RÓŻNICY (P)**
Czas trwania choroby [lata] (średnia±SD)	11,9 (±5,42)	10,77 (±3,85)	n.s.*
Postać choroby: **- PIGD (% chorych)** **- dominujące drżenie (% chorych)**	 85% 15%	 68,18% 31,82%	n.s.
LEDD [mg] ** **(średnia±SD)**	454 (±334,99)	1061,14 (±326,65)	0,0001
Stadium PD (skala Hoehn i Yahr) **Stopień III (% chorych)** **Stopień IV (%chorych)**	 5% 95%	 4,54% 95,45%	n.s.
UPDRS cz. III (stan „*off*")# **(średnia±SD)**	34,15 (±7,17)	47,47 (±10,09)	<0,00001
Schwab i England (stan „*off*")## **(średnia±SD)**	89,5 (±12,02)	85,34 (±6,42)	0,0028
PDQ-39*** **(średnia±SD)**	44,85 (±26,61)	68,16 (±23,05)	0,0016

*- różnice między grupami bez znaczenia statystycznego, **- ekwiwalent dziennej dawki lewodopy, ***- skala jakości życia, # - stopień niesprawności motorycznej badany w stanie „*off*", ##- stopień samodzielności oceniany w stanie „*off*"

4.2. Porównanie wyników badania ruchów sakadycznych gałek ocznych w grupie chorych leczonych głęboką stymulacją mózgu i lewodopą oraz w grupie kontrolnej

4.2.1. Wyniki oceny sakad odruchowych w stanie „*off*”

Wyniki przedstawiono w Tabeli 8. Grupa chorych leczona DBS nie różniła się od grupy kontrolnej jedynie liczbą sakad przedwczesnych. Średnie wartości wszystkich pozostałych zmiennych (latencja, amplituda, maksymalna prędkość sakad odruchowych) różniły się istotnie statystycznie między tymi grupami. Chorzy w porównaniu do zdrowych mieli wyraźnie dłuższą latencję, mniejszą amplitudę (sakady hipometryczne) i zwolnioną maksymalną prędkość sakad odruchowych. Grupa chorych leczonych lewodopą różniła się od grupy kontrolnej jedynie zmniejszoną amplitudą sakad odruchowych (sakady hipometryczne).

Porównując zmienne sakad odruchowych między grupami chorych, wykazano iż maksymalna prędkość tych sakad w grupie leczonej DBS jest istotnie mniejsza w porównaniu do prędkości maksymalnej sakad odruchowych w grupie chorych leczonych lewodopą. W ocenie statystycznej nie wykazano istotnej różnicy w zakresie pozostałych zmiennych charakteryzujących sakady odruchowe, mimo, że oceniane parametry u chorych po 12-godzinnym odstawieniu lewodopy są znacznie mniej różne w stosunku do średnich w grupie kontrolnej niż u chorych, u których wyłączono stymulację na 30 minut.

4.2.2. Wyniki oceny sakad wolicjonalnych w stanie „*off*”

Wyniki przedstawiono w Tabeli 9. Grupa chorych leczona DBS i grupa kontrolna różniły się wyraźnie prawie we wszystkich badanych parametrach. Podobne różnice występowały również przy porównaniu chorych leczonych lewodopą i osób grupy kontrolnej. Obie grupy chorych miały wyraźnie zmniejszoną liczbę antysakad, wydłużoną latencję i zmniejszoną prędkość maksymalną antysakad, a także zwiększoną liczbę błędnie wykonanych antysakad, które charakteryzowały się również wydłużoną latencją. Podobne zaburzenia dotyczyły sakad typu „*memory-guided*”. W obu badanych grupach chorych w porównaniu do grupy kontrolnej wykonywano statystycznie mniejszą liczbę sakad typu „*memory-guided*”, sakady te w obu badanych grupach

chorych miały także wydłużoną latencję, zmniejszoną prędkość maksymalną ponadto zmniejszoną amplitudę (sakady hipometryczne).

Tabela 8. Porównanie wyników oceny sakad odruchowych w grupie chorych leczonych DBS i lewodopą oraz w grupie kontrolnej.

PARAMETRY RUCHÓW SAKADOWYCH	**DBS** N=20* (A) **średnia±SD**	**LEWODOPA** N=44 (B) **średnia±SD**	**KONTROLA** N=48 (C) **średnia±SD**	**ISTOTNOŚĆ STATYSTYCZNA RÓŻNICY (P)**
Liczba sakad przedwczesnych	6,80±6,77	12,93±13,11	9,83±8,18	n.s#
Latencja [ms]	325,73±116,21	256,82±68,53	229,84±38,5	(A-C)=0,0008
Amplituda sakad 10 deg	7,60±2,53	8,88±2,30	9,74±1,95	(A-C)=0,004
Amplituda sakad 20 deg	12,57±4,35	15,30±4,11	17,94±4,11	(A-C)=0,0003 (B-C)=0,0061
Maksymalna prędkość sakad 10 deg [deg/sec]	224,21±66,58	303,35±105,05	312,11±73,37	(A-C)<0,0001 (A,B)=0,0016
Maksymalna prędkość sakad 20 deg [deg/sec]	262,68±81,56	360,90±117,98	381,01±93,98	(A-C)<0,0001 (A,B)=0,0016

*- liczba badanych osób, #.- różnice między grupami bez znaczenia statystycznego

Ponadto zaobserwowano, że w porównaniu do grupy kontrolnej u chorych z grupy leczonej lewodopą w teście „*memory-guided saccade*" istotnie częściej występowały sakady przed sygnałem do ich rozpoczęcia, co może świadczyć o braku kontroli odpowiedzi odruchowych u tych chorych.

Porównując zmienne sakad wolicjonalnych między grupami chorych, wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie maksymalnej prędkości błędnie wykonanych antysakad oraz częstości sakad wykonywanych przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu w teście „*memory-guided saccade*". W grupie chorych leczonych lewodopą obserwowano wyraźne większą prędkość maksymalną błędnie wykonanych antysakad oraz wyraźnie większą liczbę sakad wykonywanych przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu w teście „*memory-guided saccade*", aniżeli w grupie chorych leczonych DBS po wyłączeniu stymulacji i wprowadzeniu ich w kliniczny stan „*off*". W przypadku pozostałych zmiennych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami chorych w klinicznym stanie „*off*".

Tabela 9. Porównanie wyników badań okulograficznych dla sakad wolicjonalnych w grupie chorych (leczonych DBS i lewodopą) oraz w grupie kontrolnej.

PARAMETRY OCENY RUCHÓW SAKADOWYCH	**DBS** N=20* (A)	**LEWODOPA** N=44 (B)	**KONTROLA** N=48 (C)	**ISTOTNOŚĆ RÓŻNICY (P)**
	średnia±SD	**średnia±SD**	**średnia±SD**	
Liczba antysakad	20,40±11,50	23,07±16,36	36,67±11,92	(A-C)=0,0002 (B-C)<0,0001
Latencja antysakad [ms]	520,87±130,36	515,95±247,23	324,94±61,56	(A-C)<0,0001 (B-C)<0,0001
Maksymalna prędkość antysakad [deg/sec]	202,24±53,08	240,93±85,19	291,83±87,04	(A-C)=0,0004 (B-C)=0,0339
Liczba błędnie wykonanych antysakad	27,80±11,53	31,38±15,39	18,94±10,94	(A-C)=0,0316 (B-C)=0,0002
Latencja błędnie wykonanych antysakad [ms]	296,55±111,60	295,77±108,09	235,49±55,63	(A-C)=0,04 (B-C)=0,0083
Maksymalna prędkość błędnie wykonanych antysakad [deg/sec]	242,31±83,98	315,27±92,67	290,99±80,27	(A,B)=0,0096
Liczba sakad typu *„memory-guided”*	15,15±12,05	12,95±13,63	27,94±16,00	(A-C)=0,0192 (B-C)<0,0001
Latencja sakad typu *„memory-guided”* 10º [ms]	652,14±331,09	570,98±307,46	408,53±200,03	(A-C)=0,0113 (B-C)=0,0343
Latencja sakad typu *„memory-guided”* 20º [ms]	521,45±225,62	566,70±215,21	410,41±179,65	(B-C)=0,0011
Maksymalna prędkość sakad typu *„memory-guided”* 10º [deg/sec]	199,09±45,49	241,86±125,48	284,42±96,02	(A-C)=0,01 (B-C)=0,0183
Maksymalna prędkość sakad typu *„memory-guided”* 20 deg [deg/sec]	215,74±95,62	287,98±130,10	356,77±114,45	(A-C)<0,0001 (B-C)=0,0055
Amplituda sakad typu *„memory-guided”*10deg	8,81±1,98	10,24±3,94	11,27±3,41	(A-C)=0,0071
Amplituda sakad typu *„memory-guided”*20 deg	16,73±1,80	15,96±5,83	20,50±6,27	(B-C)<0,0001
Liczba sakad wykonanych przedwcześnie w teście *„memory-guided saccade”*	17,45±14,21	30,75±15,87	19,40±15,69	(A-B)=0,0051 (B-C)=0,0013

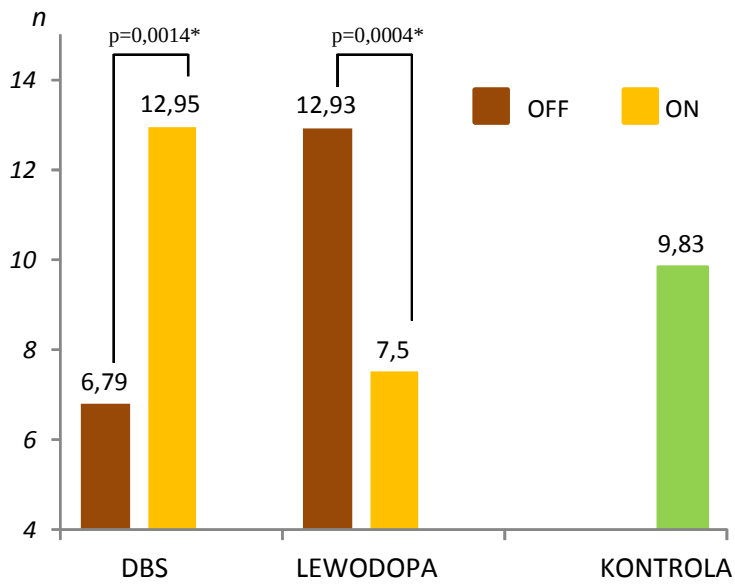
*- liczba badanych osób

4.2.3. Wyniki oceny sakad odruchowych w stanie „*on*”.

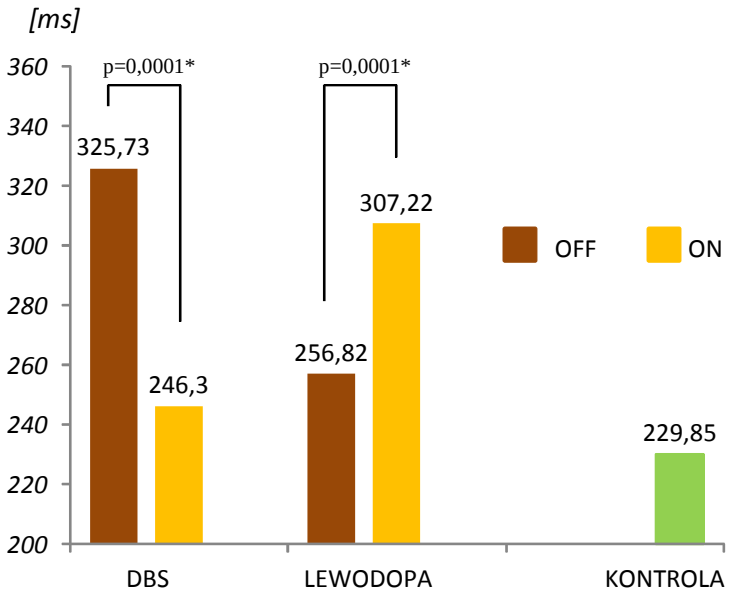
Włączona neurostymulacja lub podanie lewodopy i osiągnięcie klinicznego stanu „*on*” spowodowały, że parametry sakad odruchowych wyraźnie zmieniły się w stosunku do stanu „*off*” i wartości tych parametrów w grupie kontrolnej, ale kierunek tych zmiany w obu grupach chorych był odmienny. Liczba sakad przedwczesnych po włączeniu neurostymulacji bardzo znacznie zwiększyła się. Natomiast po podaniu lewodopy liczba sakad przedwczesnych uległa wyraźnemu zmniejszeniu (Ryc. 6). Nie wykazano istotnej różnicy dotyczącej liczby sakad przedwczesnych między między obiema grupami chorych w stanie „*on*”, a grupą kontrolną.

Po włączeniu neurostymulacji średni czas latencji sakad odruchowych, który w stanie „*off*” był wyraźnie wydłużony w porównaniu do grupy kontrolnej, uległ istotnemu skróceniu tak, że był porównywalny do wartości w grupie kontrolnej. Po podaniu lewodopy obserwowano wyraźne wydłużenie czasu latencji sakad, zarówno w porównaniu do stanu „*off*”, jak i w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,0000$) (Ryc. 7).

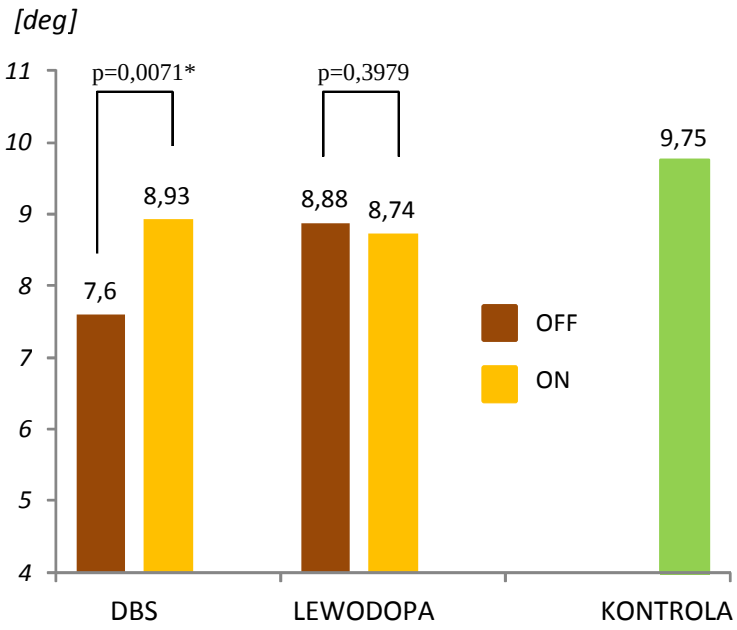
Wyraźna hipometria sakad, widoczna w grupie chorych leczonych DBS w stanie „*off*”, uległa zmniejszeniu (wzrost amplitudy sakad) po włączeniu neurostymulacji. Amplituda sakad w grupie tych chorych w stanie „*on*” była porównywalna do grupy kontrolnej. Odmienne efekty obserwowano w grupie chorych leczonych lewodopą. Po podaniu leku, istotnie zmniejszona w porówaniu do grupy kontrolnej amplituda sakad w stanie „*off*” uległa dalszemu zmniejszeniu (sakady 10 deg $p=0,0058$; sakady 20 deg $p=0,00004$) (Ryc. 8 i 9).



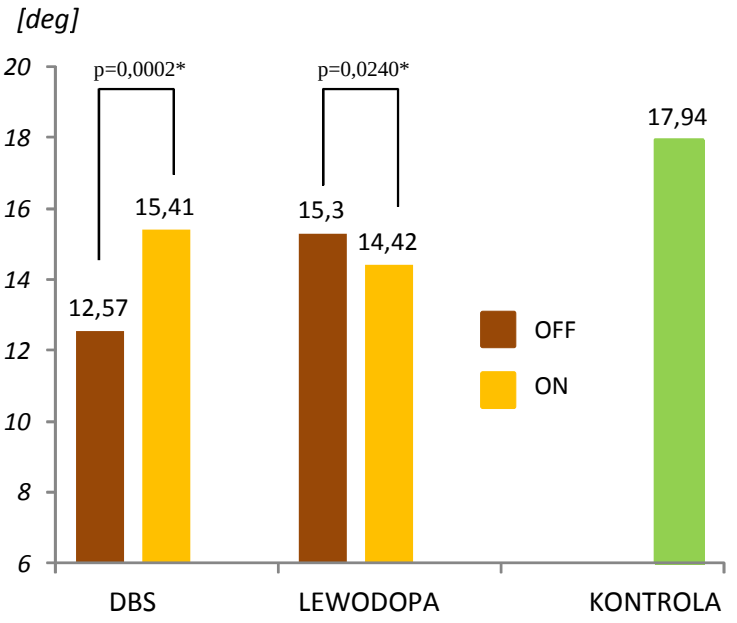
Rycina 6. Średnia liczba sakad przedwczesnych w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.



Rycina 7. Średni czas latencji sakad odruchowych w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.

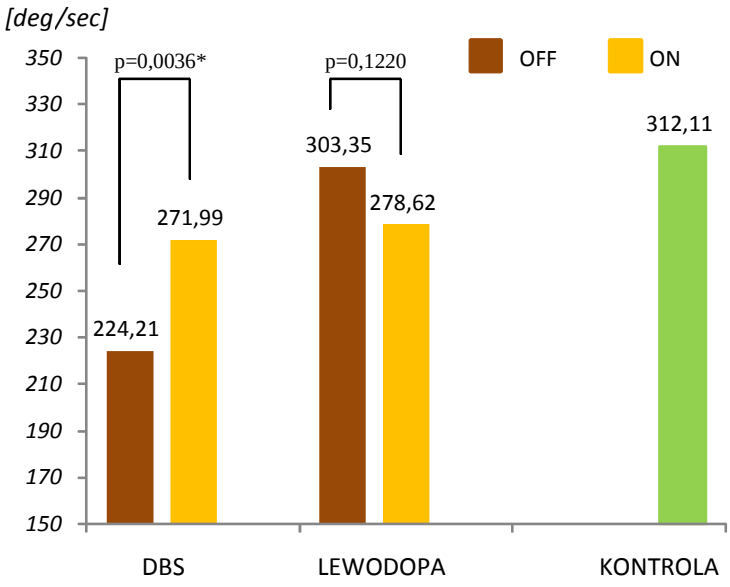


Rycina 8. Średnia amplituda 10-cio stopniowych sakad odruchowych w stanie „*off*” i „*on*” (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.

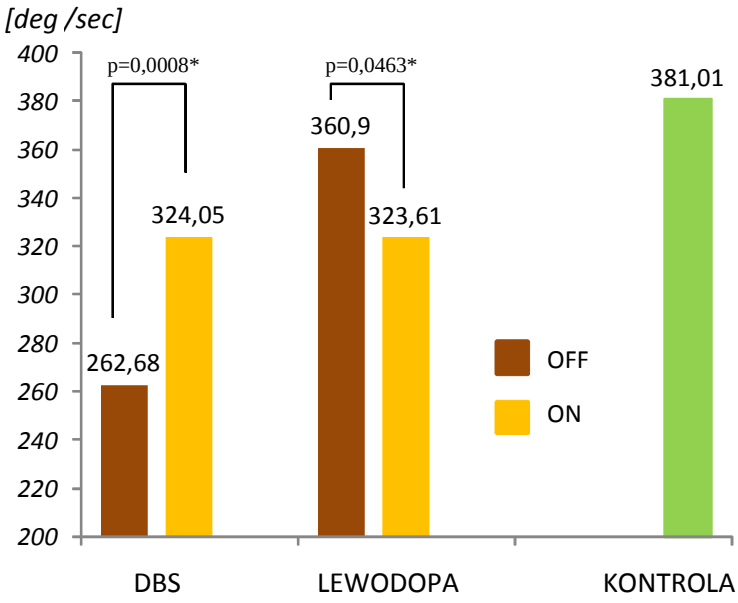


Rycina 9. Średnia amplituda 20-to stopniowych sakad odruchowych w stanie „*off*” i „*on*” (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.

Maksymalna prędkość sakad, istotnie mniejsza w stanie „*off*" w porównaniu do wartości grupy kontrolnej, zwiększyła się po włączeniu neurostymulacji i była porównywalna z grupą kontrolną. Natomiast po podaniu lewodopy prędkość maksymalna sakad odruchowych, porównywalna w stanie „*off*" do grupy kontrolnej, istotnie zmniejszyła się w stosunku do stanu „*off*", a także w porównaniu do grupy kontrolnej (sakady 10 deg p<0,023; sakady 20 deg p=0,001) (Ryc. 10 i 11).



Rycina 10. Średnia prędkość maksymalna 10-cio stopniowych sakad odruchowych w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.



Rycina 11. Średnia prędkość maksymalna 20-to stopniowych sakad odruchowych w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.

4.2.4. Wyniki oceny sakad wolicjonalnych w stanie „*on*"

4.2.4.1. Antysakady

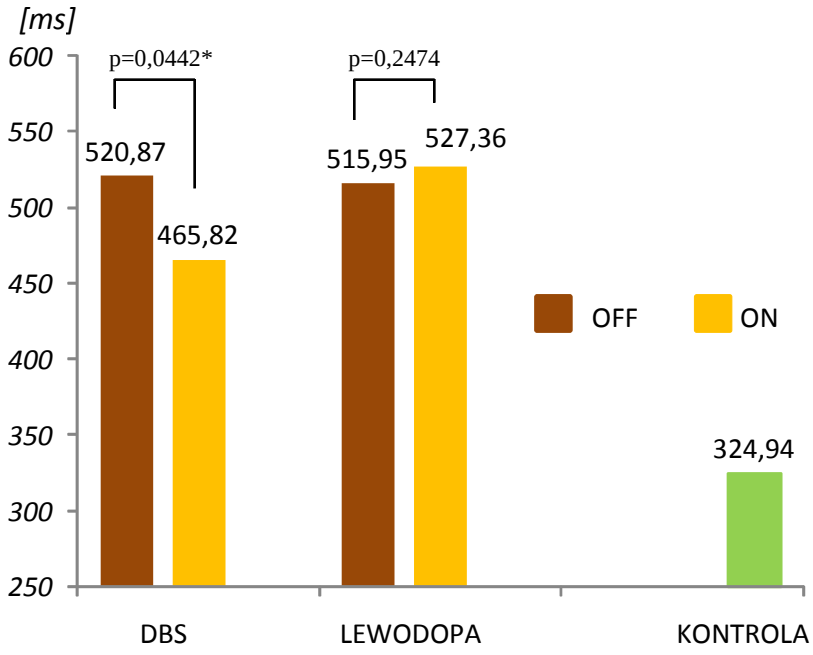
Włączona neurostymulacja lub podanie lewodopy i osiągnięcie klinicznego stanu „*on*" spowodowały, że wartości większości parametrów antysakad zmieniły się w stosunku do stanu „*off*" i do grupy kontrolnej. Zarejestrowane zmiany przy włączonej neurostymulacji były bardzo wyraźne i dotyczyły prawie wszystkich badanych parametrów. Po podaniu lewodopy zmiany dotyczyły tylko niektórych parametrów antysakad, ale kierunek tych zmian był z reguły odmienny niż przy włączonej neurostymulacji. Osiągnięcie stanu „*on*", zarówno przy włączonej neuostymulacji, jak i po przyjęciu odpowiedniej dawki lewodopy, nie zmieniło jedynie liczby prawidłowo wykonanych antysakad, która, w porównaniu do grupy kontrolnej, pozostała nadal mniejsza, jak w stanie „*off*".

Przy włączonej neurostymulacji czas latencji antysakad, wydłużony w stanie „*off*", wyraźnie się skrócił, chociaż w dalszym ciągu był istotnie dłuższy niż w grupie

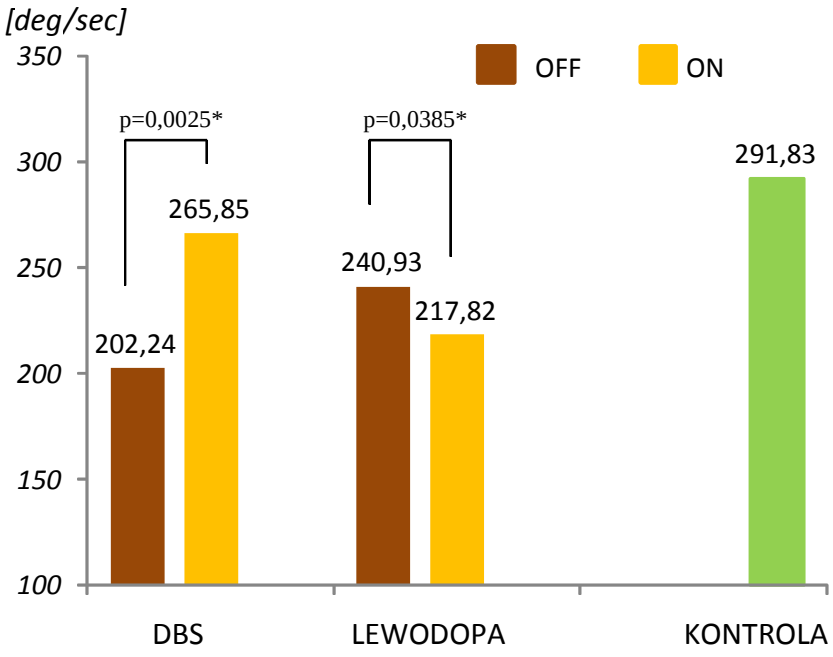
kontrolnej (p=0,002). Po podaniu lewodopy latencja antysakad, równie wyraźnie wydłużona w stanie „*off*”, nie uległa jednak istotnej zmianie (Ryc. 12).

Maksymalna prędkość antysakad, istotnie zmniejszona w stanie „*off*”, przy włączonej neurostymulacji zwiększyła się na tyle, że średnia jej wartość nie różniła się od do grupy kontrolnej. Po podaniu lewodopy zmiana w prędkości maksymalnej antysakad była odwrotna. W porównaniu do grupy kontrolnej uległa ona dalszemu zmniejszeniu się (p=0,0002) (Ryc. 13).

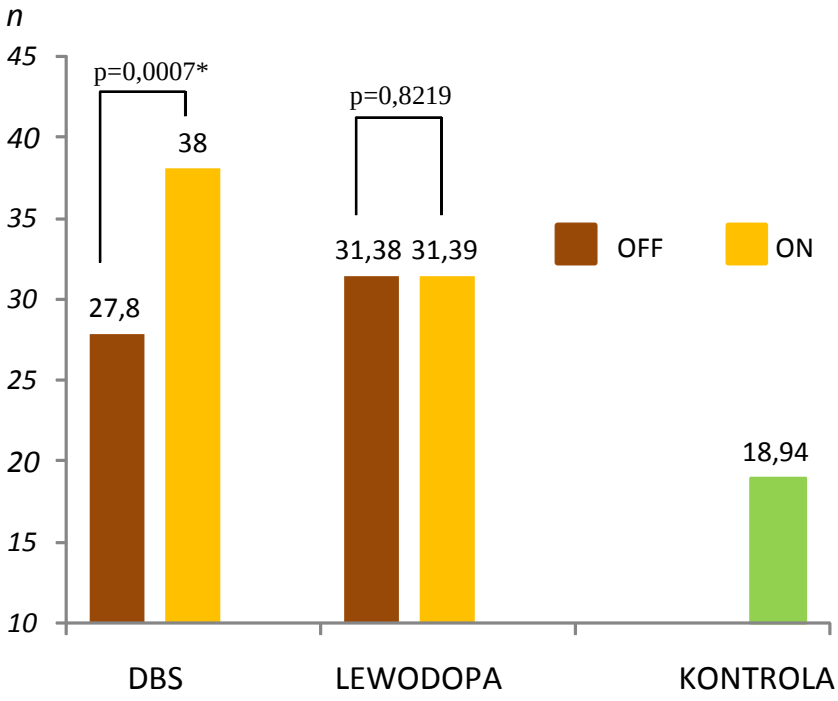
Liczba błędnie wykonanych antysakad, istotnie większa w stanie „*off*”, jeszcze bardziej zwiększyła się przy włączonej neurostymulacji, ale nie uległa zmianie po podaniu lewodopy (Ryc. 14). Czas latencji błędnie wykonanych antysakad, wydłużony w stanie „*off*”, przy włączonej neurostymulacji skrócił się do wartości podobnych jak w grupie kontrolnej. Po podaniu lewodopy efekt był przeciwny, latencja tych sakad ulegała wyraźnemu wydłużeniu (Ryc. 15). Prędkość maksymalna błędnie wykonanych antysakad, porównywalna w stanie „*off*” do wartości w grupie kontrolnej, wyraźnie zmniejszyła się przy włączonej neurostymulacji, ale nie uległa istotnej zmianie po podaniu lewodopy (Ryc. 16).



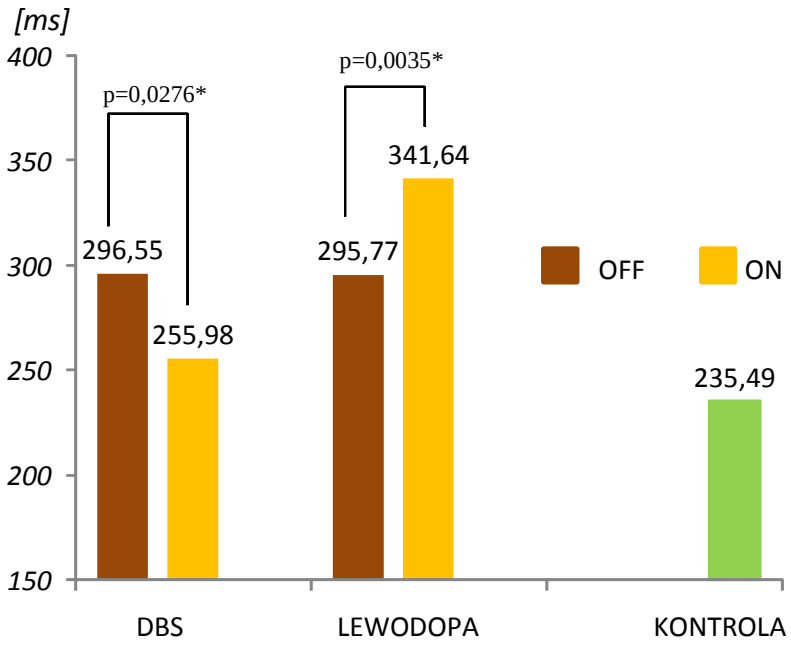
Rycina 12. Średni czas latencji antysakad w stanie „*off*” i „*on*” (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.



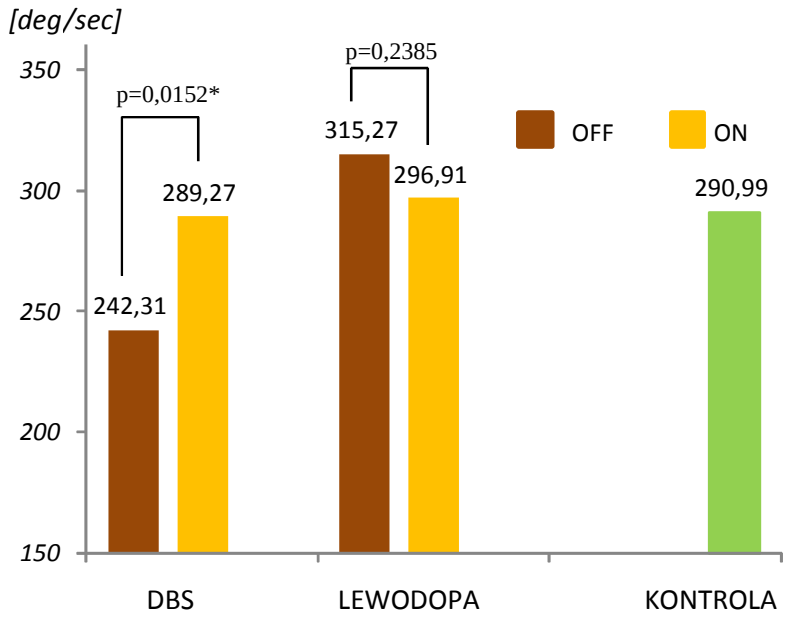
Rycina 13. Średnia prędkość maksymalna antysakad w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.



Rycina 14. Średnia liczba błędnie wykonanych antysakad w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.



Rycina 15. Średni czas latencji błędnie wykonanych antysakad w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.

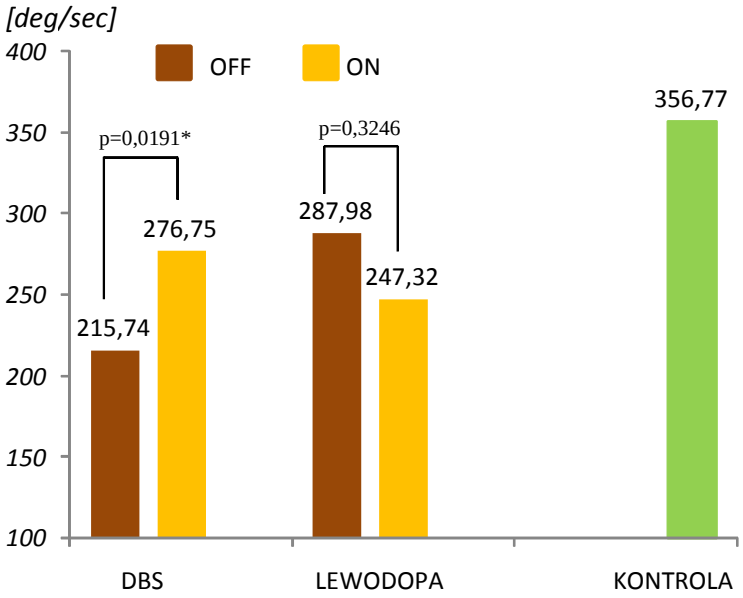


Rycina 16. Średnia prędkość maksymalna błędnie wykonanych antysakad w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.

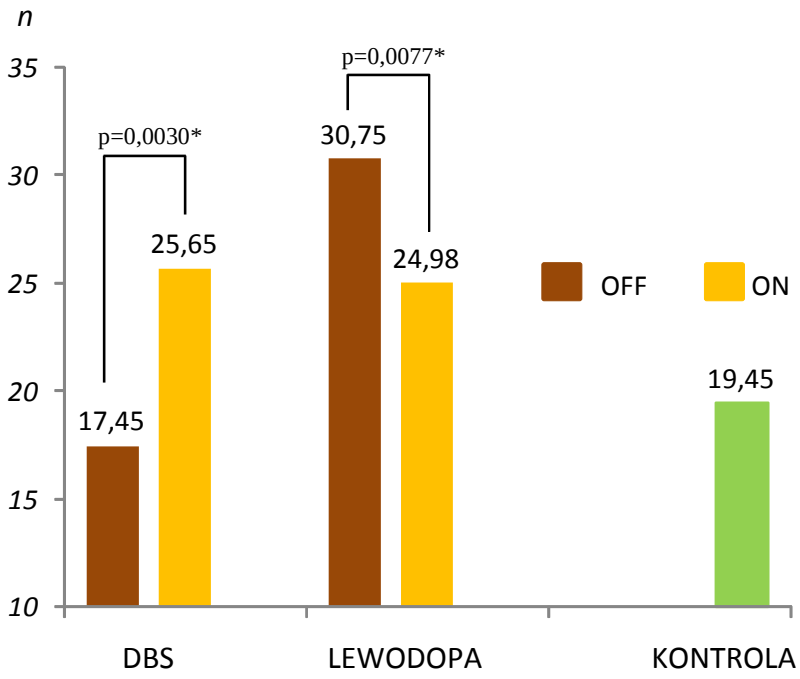
4.2.4.2 Sakady typu „*memory-guided*”

Przy włączonej neurostymulacji lub po podaniu lewodopy i osiągnięciu klinicznego stanu „*on*” większość parametrów sakad typu „*memory-guided*” nie uległa zmianie w porównaniu do stanu „*off*”. Zmiany obserwowano tylko w przypadku maksymalnej prędkości tego rodzaju sakad oraz w częstości wykonywania sakad przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu. Maksymalna prędkość sakad typu „*memory-guided*”, wyraźnie zmniejszona w stanie „*off*” w obu grupach chorych w porównaniu do grupy kontrolnej, uległa istotnemu zwiększeniu przy włączonej neurostymulacji w stosunku do stanu „*off*”, jednak w dalszym ciągu była znacząco mniejsza w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,012). Po podaniu lewodopy nie zaobserwowano statystycznie istotnej zmiany. Widoczne było tylko dalsze zmniejszenie prędkości tych sakad w porównaniu do wartości stanu „*off*” oraz w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,00012) (Ryc. 17). Liczba sakad wykonanych przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu, która w stanie „*off*” istotnie różniła się między grupami chorych (chorzy leczeni lewodopą wykonywali statystycznie więcej tego rodzaju sakad) oraz między grupą chorych leczonych lewodopą i grupą kontrolną (chorzy wykonywali statystycznie więcej tego rodzaju sakad), uległa wyraźnej zmianie przy włączonej stymulacji lub po podaniu leku. Przy włączonej neurostymulacji obserwowano istotne zwiększenie liczby tych sakad w porównaniu do stanu „*off*”, tak że była ona porównywalna do grupy kontrolnej. Po podaniu leku liczba sakad wykonywanych przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu wyraźnie zmniejszyła się w odniesieniu do stanu „*off*” i osiągnęła wartość porównywalną z grupą kontrolną (Ryc. 18).

Pozostałe badane parametry sakad typu „*memory-guided*” jak: liczba sakad, latencja oraz amplituda nie uległy istotnej zmianie po zastosowaniu odpowiedniej interwencji w obu grupach.



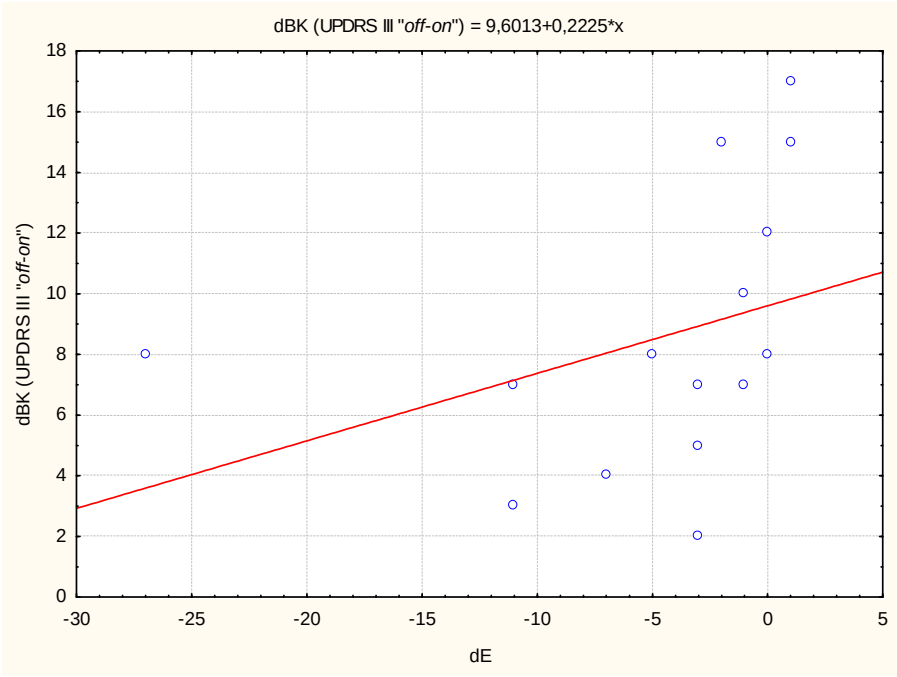
Rycina 17. Średnia prędkość maksymalna 20-to stopniowych sakad typu „*memory-guided*" w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.



Rycina 18. Średnia liczba sakad wykonanych w kierunku wyświetlonego bodźca przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu w teście „*memory-guided saccade*" w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej.

4.3. Ocena zależności między nasileniem parkinsonizmu a wartościami wybranych parametrów ruchów sakadycznych

Badano korelacje między nasileniem bradykinezji (suma punktów 3.4a, 3.4b, 3.5a, 3.5b, 3.6a, 3.6b, 3.7a, 3.7b, 3.8a, 3.8b III. części w skali UPDRS), nasileniem drżenia (suma punktów 3.15a, 3.15b, 3.16a, 3.16b, 3.17a-e III. części w skali UPDRS) oraz globalnym nasileniem parkinsonizmu (suma punktów III części skali UPDRS), a wybranymi parametrami sakad odruchowych (liczba sakad przedwczesnych, latencja, amplituda, maksymalna predkość) i wolicjonalnych (liczba antysakad, latencja i prędkość maksymalna antysakad, liczba błędnie wykonanych antysakad ich latencja i prędkość maksymalna, liczba sakad typu „*memory-guided*", amplituda, latencja oraz prędkość maksymalna tych sakad, dodatkowo liczba sakad wykonanych przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu w teście „*memory-guided saccade*"). W obu badanych grupach chorych (leczonych DBS i lewodopą) nie znaleziono takich korelacji w stanie „*off*". Jedyna istotna statystycznie korelacja występowała w grupie chorych leczonych DBS między poprawą bradykinezji mierzonej za pomocą III. części skali UPDRS, a wykonywaniem większej liczby sakad przedwczesnych przy włączonej neurostymulacji (Ryc. 19).



Rycina 19. Korelacja zmiana E (różnica ilości sakad przedwczesnych miedzy stanem „*off*" i „*on*") – zmiana bradykinezji (UPDRS III „*off-on*") w grupie chorych leczonych DBS (r=0,6482, p=0,0090 – nieparametryczna korelacja rang Spearma

4.4. Podsumowanie wyników

1. Grupy chorych oraz grupa kontrolna nie różniły się między sobą płcią ani wiekiem. Badane grupy chorych nie różniły się również czasem trwania choroby, postacią oraz stadium zaawansowania choroby (ocenianą w skali Hoehn i Yahr). Chorzy leczeni DBS w porównaniu do chorych leczonych lewodopą zażywali istotne mniejsze dobowe dawki leków dopaminergicznych oraz wykazywali istotnie lepszy komfort życia w ciągu ostatniego miesiąca (oceniany skalą PDQ-39). Ponadto chorzy leczeni DBS w stanie klinicznym „*off*" w porównaniu do chorych leczonych lewodopą mieli mniejsze nasilenie niesprawności motorycznej ocenianej III. częścią skali UPDRS oraz byli bardziej samodzielni w ocenie skalą Schwab i England.

2. Chorzy z PD w stanie „*off*" różnili się od grupy kontrolnej w średnich wartościach wielu badanych parametrów ruchów sakadycznych. Różnica ta była bardzo wyraźna w przypadku chorych leczonych DBS, znacznie mniej wyraźna w przypadku chorych leczonych lewodopą. Chorzy leczeni DBS po wyłączeniu stymulacji mieli znacznie wydłużony czas latencji, zmniejszoną amplitudę (sakady hipometryczne) oraz zwolnioną maksymalną prędkość sakad odruchowych. U chorych po odstawieniu lewodopy statystycznie istotna różnica z grupą kontrolną wystąpiła jedynie w amplitudzie sakad odruchowych, która u chorych była wyraźnie niższa niż w grupie zdrowych. Obie grupy chorych w stanie „*off*" różniły się istotnie statystycznie między sobą tylko prędkością maksymalną sakad odruchowych, która była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej DBS.

3. Badane w stanie „*off*" grupy chorych leczone DBS i lewodopą, w porównaniu do grupy kontrolnej, różniły się wyraźnie prawie we wszystkich badanych parametrach charakteryzujących sakady wolicjonalne. Obie grupy chorych miały wyraźnie zmniejszoną liczbę antysakad, wydłużony czas latencji i zmniejszoną prędkość maksymalną antysakad, a także zwiększoną liczbę błędnie wykonanych antysakad, które charakteryzowały się również wydłużoną latencją. Podobne zaburzenia dotyczyły sakad typu „*memory-guided*". W obu badanych grupach chorych w porównaniu do grupy kontrolnej wykonywano mniejszą liczbę tych sakad, sakady te miały wydłużony czas latencji, zmniejszoną prędkość maksymalną oraz zmniejszoną amplitudę.

Dodatkowo zaobserwowano, że w porównaniu do grupy kontrolnej u chorych z grupy leczonej lewodopą w teście „*memory-guided saccade*" istotnie częściej występowały sakady przed sygnałem do ich rozpoczęcia. W grupie chorych leczonych lewodopą obserwowano wyraźnie większą prędkość maksymalną błędnie wykonanych antysakad oraz wyraźnie większą liczbę sakad wykonywanych przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu w teście „*memory-guided saccade*", aniżeli w grupie chorych leczonych DBS po wyłączeniu stymulacji i wprowadzeniu ich w kliniczny stan „*off*".

4. Włączona neurostymulacja spowodowała, że parametry sakad odruchowych w grupie chorych leczonych DBS uległy wyraźnej zmianie. Istotnie zwiększyła się liczba sakad przedwczesnych, a także amplituda i maksymalna prędkość sakad odruchowych, a czas latencji uległ skróceniu. Wpływ stymulacji na parametry sakad wolicjonalnych był równie wyraźny. Po uzyskaniu klinicznego stanu „*on*" nastąpiło skrócenie czasu latencji, zwiększenie maksymalnej prędkości antysakad i zwiększenie liczby błędnie wykonanych sakad w teście antysakadowym, a także skrócenie czasu latencji oraz zwiększenie maksymalnej prędkości błędnie wykonanych sakad w teście antysakadowym. Ponadto obserwowano zwiększenie maksymalnej prędkości sakad typu „*memory-guided"* i zwiększenie liczby sakad wykonywanych w kierunku wyświetlanego bodźca przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu w teście „*memory-guided saccade*".

5. Po podaniu lewodopy kierunek zmian parametrów sakad odruchowych był odwrotny od obserwowanego po włączeniu neurostymulacji w grupie chorych leczonych DBS. Po podaniu leku wykazano zmniejszenie liczby sakad przedwczesnych, wydłużenie latencji, zmniejszenie amplitudy oraz zmniejszenie maksymalnej prędkości sakad odruchowych. Wpływ leku na parametry sakad wolicjonalnych u tych chorych był niewielki. Po podaniu lewodopy obserwowano jedynie zmniejszenie maksymalnej prędkości antysakad, wydłużenie latencji błędnie wykonanych antysakad oraz zmniejszenie liczby sakad wykonywanych w kierunku wyświetlanego bodźca przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu w teście „*memory-guided saccade*".

6. Spośród badanych korelacji między nasileniem objawów parkinsonizmu a wartościami parametrów sakad odruchowych i wolicjonalnych, jedynie poprawa z zakresie bradykinezji u chorych leczonych DBS po włączeniu

neurostymulacji korelowała z wykonywaniem większej liczby sakad przedwczesnych**.**

5. Omówienie

5.1. Zaburzenia ruchów sakadycznych w stanie „*off*”

Wynik przeprowadzonego badania wskazuje, że sakady odruchowe i wolicjonalne u chorych z PD różnią się od sakad występujących u zdrowych osób w podobnym wieku w wielu badanych parametrach. W zakresie sakad odruchowych chorzy na PD bez leczenia (przy wyłączonej stymulacji lub po 12-godzinnym odstawieniu lewodopy) w stosunku do grupy kontrolnej charakteryzowali się niższą amplitudą, wydłużoną latencją i mniejszą prędkością maksymalną. Po wyłączeniu neurostymulacji różnica między chorymi a grupą kontrolną była bardzo wyraźna i osiągnęłą znamienność statystyczną. U chorych po 12-godzinnym odstawieniu lewodopy statystycznie istotne było jedynie obniżenie amplitudy sakad odruchowych, a skrócenie latencji sakad i zmniejszenie ich prędkości maksymalnej, chociaż widoczne, nie było na tyle duże, by osiągnąć znamienność statystyczną.

Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu, świadczące o tym, że sakady odruchowe w PD są hipometryczne, mają wydłużony czas latencji i zmniejszoną prędkość maksymalną są zgodne z opublikowanymi danymi literaturowymi.

Hipometria sakad odruchowych, obserwowana u pacjentów już w początkowym okresie PD, jest typowym zaburzeniem ruchów szybkich gałek ocznych u tych chorych opisywanym przez wielu autorów [Lueck i wsp., 1992; Rottach i wsp., 1996; Armstrong i wsp., 2002; Helmchen i wsp., 2006; Leigh i Zee, 2006]. Rascol i wsp., na materiale 45 chorych z PD, wykazali ponadto, że hipometria sakad odruchowych jest bardziej zaznaczona w zaawansowanych stadiach choroby [Rascol i wsp., 1989]. Rottach i wsp. porównując zaburzenia sakad odruchowych u 23 chorych leczonych z powodu zespołu parkinsonowskiego o różnej etiologii (w tym idiopatycznej PD), zaobserwowali istotne zmniejszenie amplitudy sakad u chorych w porównaniu do grupy kontrolnej, szczególnie amplitudy sakad wertykalnych [Rottach i wsp., 1996].

W dostępnym piśmiennictwie nie ma zgodności co do tego, czy czas latencji sakad odruchowych u chorych z PD jest wydłużony. Wielu badaczy nie wykazało różnicy w latencji sakad odruchowych między chorymi na PD a grupą kontrolną [Rottach i wsp., 1996; Kimmig i wsp., 2002]. Niektórzy badacze zarejestrowali jednak u chorych istotne skrócenie czasu latencji, a inni wprost przeciwnie - istotne wydłużenie czasu latencji sakad odruchowych w grupie chorych [Shimizu i wsp., 1981; White i wsp., 1983; Warabi i wsp., 1986; Briand i wsp., 1999; Bekkering i wsp., 2001; Kingstone i wsp., 2002].

W opublikowanej w 2010 r. metaanalizie, w której wzięto pod uwagę dane dotyczące czasu latencji sakad odruchowych z 47 dostępnych badań, wykazano, że czas latencji u chorych na PD nie różni się od grupy kontrolnej jeśli odległość miedzy punktem fiksacji a punktem docelowym jest niewielka. Jeśli jednak punkt docelowy znajduje się w znacznej odległości od punktu fiksacji parametr ten ulega wyraźnemu wydłużeniu [Chambers i Prescott, 2010]. Wielokrotnie również donoszono, że czas latencji sakad odruchowych zależy od stopnia zaawansowania PD i u chorych w zaawansowanym stadium choroby w porównaniu do grupy kontrolnej ulega znacznemu wydłużeniu [Lueck i wsp., 1992; Leigh i Zee, 2006; Joti i wsp., 2007]. Podobne obserwacje dotyczące zależności od stopnia zaawansowania choroby poczyniono także w odniesieniu do prędkości maksymalnej sakad odruchowych, która we wczesnym okresie choroby nie różniła się od grupy kontrolnej, ale w stadium zaawansowanym, tak jak w prezentowanym badaniu, ulega wyraźnemu zmniejszeniu [White i wsp., 1983; Vidailhet i wsp., 1994; Rottach i wsp., 1996].

Podsumowując porównanie otrzymanych wyników z dotychczas opublikowanymi trzeba podkreślić różnice metodologiczne. Wszystkie cytowane wyżej badania zostały przeprowadzone na mniej licznym materiale niż materiał poddany analizie w tym badaniu, a większość badanych chorych reprezentowała początkowe stadia zaawansowania PD. W większości przedstawionych prac u chorych nie wycofywano również leków dopaminergicznych przed badaniem okulograficznym. Przedstawione badanie jest pierwszym, które objęło wyłącznie przypadki średniozaawansowanej i zaawansowanej PD, ponadto u badanych chorych wycofano na odpowiedni czas dotychczasowe leczenie dopaminergiczne. Dzięki takiej metodologii wyprowadzone wnioski charakteryzują się większym stopniem dokładności.

Różnica w znamienności statystycznej pogorszenia parametrów sakad odruchowych między chorymi z PD po odstawieniu neurostymulacji i lewodopy związana jest najprawdopodobniej z wydłużonym czasem działania lewodopy.

W trakcie leczenia lewodopą powstają dwa rodzaje odpowiedzi organizmu na lek: odpowiedź krótka (ang. *short- duration response*, SDR) oraz długa (ang. *long- duration response*, LDR). W SDR poprawa funkcji motorycznych trwa od kilku minut do kilku godzin. Odpowiedź ta związana jest wyłącznie z dopaminą dostarczaną do przestrzeni synaptycznych z zewnątrz. W zaawansowanych stadiach choroby stanowi główny rodzaj odpowiedzi na lek. Natomiast LDR jest takim rodzajem odpowiedzi, który trwać może od kilku dni do nawet kilku tygodni. LDR stanowi odzwierciedlenie zdolności wydzielania dopaminy z zachowanych dopaminergicznych neuronów presynaptycznych. W miarę postępu choroby LDR ulega wyczerpaniu [Hauser, Holford, 2002; Fahn i wsp., 2004; Nutt, 2008].

Wielu badaczy wykazało, że u chorych z PD wycofanie leków dopaminergicznych na 12 godzin jest niewystarczające do uzyskania pełnego stanu „*off*". Ogasahara i wsp., stwierdzili, że u pacjentów, u których występują fluktuacje motoryczne, potrzeba 3-4 dni aby osiągnąć stan największej niesprawności motorycznej, podczas gdy u pacjentów we wczesnym okresie choroby jest to aż 7 dni [Ogasahara i wsp., 1984]. Z kolei Nutt i wsp. stwierdzili, że po roku od rozpoczęcia terapii lewodopą, okres 72 godzin jest zbyt krótki, aby powrócić do stanu wyjściowego niesprawności motorycznej u chorych z PD [Nutt i wsp., 1997]. Hauser i wsp. przeprowadzili badanie, w którym u chorych z PD we wczesnym i średniozaawansowanym okresie choroby (Hoehn i Yahr I-III) wycofali leki przeciwparkinsonowskie. Autorzy zauważyli, że dopiero po dwóch tygodniach od wycofania leków widoczne jest znaczne pogorszenie funkcji motorycznych u pacjentów[Hauser i wsp., 2000].

Na tej podstawie można sądzić, że wycofywanie leków dopaminergicznych na 12 godzin, zastosowane w tym badaniu, tak jak w kryteriach kwalifikacji do DBS (ang. *Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease*, CAPSIT-PD) [Defer i wsp., 1999; Lang i Widner, 2002], wyraźnie nasiliło objawy parkinsonowskie, ale nie spowodowało osiągnięcia maksymalnego stanu „*off*", tak jak w przypadku wyłączenia neurostymulacji. LDR występuje również u chorych z zaawansowaną PD, którzy zostali poddani procedurze DBS, co zostało

udokumentowane przez zespół Widera [Wider i wsp., 2006]. Znaczenie tego rodzaju odpowiedzi jest jednak mniejsze w sytuacji, gdy dawka przyjmowanej lewodopy u chorych leczonych DBS jest znacznie zredukowana w porównaniu do okresu sprzed zabiegu. W niniejszym badaniu dawka przyjmowanej lewodopy u chorych leczonych DBS była prawie o połowę niższa niż u leczonych tylko lewodopą, a więc i wielkość utrzymującej się LDR była mniejsza, co jest prawdopodobnym powodem różnicy w nasileniu parkinsonizmu po wyłączeniu neurostymulacji i 12-godzinnym odstawieniu leczenia lewodopą

W badanym materiale nie zaobserwowano różnicy między liczbą sakad przedwczesnych u chorych i w grupie kontrolnej. Dotychczasowe dane opublikowane na ten temat wydają się kontrowersyjne. Podobne do prezentowanych wyniki przedstawiły grupy pod kierunkiem Yugety oraz Gurvich, ale z uwagi na różnice metodologiczne wyniki ich badań są trudne do porównania z badaniem własnym [Gurvich i wsp., 2007; Yugeta i wsp., 2010]. W obu badaniach nie wycofywano leków przeciwparkinsonowskich przed rejestracją okulograficzną. W pracy Yugety i wsp. nie zdefiniowano sakady przedwczesnej, a materiałem badawczym Gurvich i wsp. byli wyłącznie chorzy w średniozaawansowanym stadium PD. Odmienne wyniki przedstawili inni badacze [Chan i wsp., 2005; van Stockum i wsp., 2008]. Chan i wsp. wykazali, że chorzy wykonywali istotnie więcej sakad przedwczesnych w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak autorzy badali pacjentów tylko we wczesnym i średniozaawansowanym stadium choroby (Hoehn i Yahr I- III). Pacjenci ponadto byli badani po przyjęciu regularnie stosowanych leków przeciwparkinsonowskich. Van Stockum i wsp. również stwierdzili, że chorzy wykonują statystycznie więcej sakad przedwczesnych w porównaniu do grupy kontrolnej, ale podobnie jak w zespole Chana badanie przeprowadzono na grupie pacjentów we wczesnym i średniozaawansowanym stadium choroby. Także i ci badacze nie wycofywali leków przeciwparkinsonowskich przed badaniem Na podstawie cytowanych prac nie można wyciągnąć jednoznacznego wniosku dotyczącego zaburzenia kontroli powstawania sakad przedwczesnych w PD.

Dokładna analiza przytoczonych badań pozwala na wysunięcie przypuszczenia, że duże znaczenie w wykonywaniu sakad przedwczesnych przez chorych ma model testu zaproponowany do badania tego rodzaju sakad. We wszystkich omawianych badaniach wykorzystano tzw. model testu z luką, w którym między wyświetleniem punktu

fiksacji, a punktu docelowego, występuje przerwa. Długość tej przerwy może mieć istotne znaczenie dla wyniku badania [Roll i wsp., 1996; Kimmig i wsp., 2002; Gurvich i wsp., 2007]. Im przerwa jest krótsza, tym więcej stwierdza się u chorych sakad przedwczesnych. Zarówno Chan, jak i van Stockum, stosowali model badania z przerwą wynoszącą 200 ms, podczas gdy w niniejszej pracy, podobnie jak w badaniu przeprowadzonym przez Gurvich, której zespół uzyskał wyniki podobne do prezentowanych, długość przerwy była równa 250 ms. Istnieje prawdopodobieństwo, że skrócenie tej przerwy do 200 ms zwiększyłoby liczbę sakad przedwczesnych u chorych także w badaniu własnym.

Porównując grupę chorych w stanie „*off*" i grupę kontrolną zaobserwowano istotną różnicę między wszystkimi zmiennymi opisującymi sakady wolicjonalne. W obu grupach chorych stwierdzono mniejszą liczbę wykonanych prawidłowo antysakad oraz sakad typu „*memory-guided*". Sakady te miały wydłużoną latencję oraz wykonywane były z mniejszą prędkością maksymalną. Sakady typu „*memory-guided*" charakteryzowały się zmniejszoną amplitudą. Ponadto w grupie chorych wykazano istotnie większą liczbę sakad wykonanych w kierunku wyświetlanego bodźca w teście antysakadowym aniżeli w grupie kontrolnej. Powyższe wyniki są zgodne z dotychczasowymi doniesieniami literaturowymi.

Ocena wykonania sakad wolicjonalnych, czyli liczba antysakad i sakad „*memory-guided*" wykonanych zgodnie z zadaną instrukcją, była przedmiotem jedynie kilku badań. W odniesieniu do antysakad we wszystkich pracach określano jedynie liczbę popełnionych błędów przez pacjentów, która była podobna do stwierdzanej w niniejszym badaniu [Lueck i wsp., 1992; Briand i wsp., 1999; Chan i wsp., 2005; Koningsbrugegen i wsp., 2009]. Badanie własne wykazało ponadto, że liczba poprawnie wykonanych sakad wolicjonalnych u chorych z PD jest mniejsza, co bezpośrednio dowodzi zaburzeń kontroli odpowiedzi odruchowych w PD.

Należy jednak zwrócić uwagę na zastosowanie różnych modeli testu „*memory-guided saccade*" w cytowanych wyżej badaniach i w niniejszym badaniu. W prezentowanej pracy wykorzystano test, w którym zadaniem uczestnika było przeniesienie wzroku na zapamiętany, wcześniej prezentowany, punkt docelowy. W pracach Fawcetta, Rivaud-Pechoux i Le Herona wykorzystano podobny model badania sakad typu „*memory-guided*", jednak nie oceniano w nich poprawności wykonania tego testu [Rivaud-

Pechoux i wsp., 2000; Le Heron i wsp., 2005; Fawcett i wsp., 2010]. Do oceny poprawności wykonania testu „*memory-guided saccade*" częściej proponowano test, w którym zadaniem uczestnika było odtworzenie prawidłowej sekwencji pojawiających się kolejno po sobie punktów fiksacji wzroku w czterech kwadrantach ekranu, przy czym do badania oprócz urządzeń służących do oceny ruchów gałek ocznych niezbędny był komputer PC, na którym wyświetlane były punkty. Wykorzystując ten model testu Chan i wsp. oraz Vermersch zanotowali istotne pogorszenie zdolności prawidłowego odtwarzania kolejności punktów fiksacji w grupie chorych z PD w porównaniu do grupy kontrolnej [Vermersch i wsp., 1994; Chan i wsp., 2005].

Wydłużenie czasu latencji sakad wolicjonalnych w PD udokumentowano w wielu publikacjach dotyczących tego rodzaju sakad [Lueck i wsp., 1990; Kitagawa i wsp., 1994; Briand i wsp., 1999; Chan i wsp., 2005; Le Heron i wsp., 2005]. W pracy Kitagawy i wsp., w której badano zależność czasu latencji antysakad od nasilenia niesprawności motorycznej u chorych z PD, wykazano dodatkowo, że parametr ten koreluje z nasileniem bradykinezji [Kitagawa i wsp., 1994].

Zmiejszenie prędkości maksymalnej sakad wolicjonalnych, ale bez osiągnięcia znamienności statystycznej widoczne było w wielu badaniach, m.in. w badaniu przeprowadzonym przez grupę pod kierunkiem Kitagawa'y czy Gurvich [Kitagawa i wsp., 1994; Gurvich i wsp., 2007]. Nieuzyskanie znamienności statystycznej w tym zakresie przez tych autorów można tłumaczyć faktem znacznie mniej zaawansowanej PD w materiale tych autorów, w porównaniu z prezentowanym materiałem. Prędkość maksymalna sakad wolicjonalnych, podobnie sakad odruchowych, wyraźnie zmniejsza się w zaawansowanych stadiach PD [Leigh i Zee, 2006]. Hipometria sakad typu „*memory-guided*" w PD wykazana w prezentowanym badaniu była również opisywana przez innych autorów. Wykazano ponadto, że hipometria nasila się wraz z postępem choroby [Vermersch i wsp., 1994; Fawcett i wsp., 2010].

Uzyskane w przeprowadzonym badaniu wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia mówiące o istotnie uszkodzonym układzie kontrolującym sakady wolicjonalne, a względnie zachowanym układzie kontrolującym sakady odruchowe w PD [Leigh i Zee, 2006]. Uzyskane rezultaty poszerzając zarazem pole dotychczasowych ustaleń dotyczących dyskutowanego zagadnienia, wskazują również dalsze kierunki możliwych dociekań. Wyniki te znajdują ponadto swoje odzwierciedlenie w czynnościowych

badaniach obrazowych (fMR, PET, SPECT). Czołowe obszary kory mózgowej zaangażowane w generowanie sakad wolicjonalnych, takie jak dodatkowe pole ruchowe, grzbietowo-boczna kora przedczołowa oraz przednia część zakrętu obręczy, w PD wykazują zmniejszoną aktywność metaboliczną, podczas gdy okolice ciemieniowe kory mózgowej, które związane są z powstawaniem sakad odruchowych, mają tę aktywność względnie zachowaną [Jahanshahi i wsp., 1995*;* Samuel i wsp., 1997; Ceballos-Baumann, 2003; Wu i wsp., 2009; Boertien i wsp., 2011]. Wu i wsp. metodą fMR wykazali ponadto, że w warunkach deficytu dopaminergicznego stwierdza się zmniejszoną aktywność w obrębie połączeń prążkowiowo-korowych [Wu i wsp., 2011].

W warunkach fizjologicznych układ kontrolujący sakady wolicjonalne, który oddaje projekcje do wzgórków górnych głównie drogą pośrednią (przez jadra podstawy), sprawuje nadrzędną rolę nad prawidłową funkcją układu kontrolującego sakady odruchowe, tzn. wyhamowuje odpowiedzi automatyczne. Zatem w sytuacji zaburzonej funkcji układu kontrolującego sakady wolicjonalne należy spodziewać się nieprawidłowości nie tylko w przypadku zmiennych opisujących te sakady, ale także w przypadku niektórych zmiennych opisujących sakady odruchowe.

Ponadto w niniejszej pracy zwraca uwagę istotnie większa maksymalna prędkość błędnie wykonanych antysakad oraz istotnie większa liczba sakad wykonywanych przedwcześnie w kierunku wyświetlanego bodźca przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu oczu w teście „*memory-guided saccade*" w grupie chorych leczonych lewodopą w porównaniu do grupy leczonych DBS w stanie „*off*". Powyższe obserwacje wskazują na nasilone zaburzenia kontroli odpowiedzi odruchowych w grupie leczonej przewlekle lewodopą w sytuacji istotnie obniżonej zawartości dopaminy (farmakologiczny „*off*") w mózgowiu. Jak już wcześniej wspominano, prawdopodobne jest, że eliminacja leków dopaminergicznych z organizmu w grupie leczonej farmakologicznie nie była całkowita przed rozpoczęciem badania. Można zatem założyć, że w mózgowiu, nawet w stanie farmakologicznego stanu „*off*", wciąż znajdowało się podprogowe stężenie dopaminy. To podprogowe stężenie dopaminy może prowadzić do zmiany aktywności wyładowań neuronów w obrębie pętli okulomotorycznej tak, że dochodzi do zablokowania funkcji mechanizmów kontrolujących odpowiedzi automatyczne. Należy również wziąć pod uwagę, że pacjenci przewlekle leczeni farmakologicznie oprócz lewodopy regularnie zażywali inne środki dopaminergiczne np. agonistów dopaminergicznych, które to leki,

jak wielokrotnie w literaturze podkreślano, związane są z zaburzeniami kontroli impulsów [Pontone i wsp., 2006; Weintraub i wsp., 2006; Bostwick i wsp., 2009; Djamshidian i wsp., 2011].

Wyjaśniając obserwowane w zaawansowanym stadium PD zmiany w ruchach szybkich gałek ocznych warto zwrócić uwagę na stwierdzane już wcześniej zależne od funkcji siatkówki zaburzenia widzenia w PD. W wielu badaniach wykazano obniżoną ostrości wzroku, obniżoną czułość kontrastową (ang. *contrast sensitivity*), zaburzone widzenie kolorów, zaburzoną percepcję obrazów znajdujących się w ruchu, wydłużenie latencji wzrokowych potencjałów wywołanych (ang. *Visual Evoked Potential*, VEP), wydłużenie latencji oraz zmniejszenie amplitudy fali podczas badania elektroretinogramu (ang. *Pattern* Electroreticulogram, PERG) [Bodis-Wollner i wsp., 1987; Jones i wsp., 1992; Regan, Neima, 1984; Hutton i wsp., 1993; Langheinrich i wsp., 2000; Mosimann i wsp., 2004; Sartucci i wsp., 2006; Archibald i wsp., 2009]. Na tej podstawie można wysunąć hipotezę łączącą rejestrowane zaburzenia ruchów sakadycznych z zaburzeniami funkcji siatkówki w warunkach deficytu dopaminergicznego. Wiadomo bowiem, że początkowym etapem w procesie generowania sakad jest ustalenie współrzędnych punktu docelowego ruchu, które powstają na siatkówce i w przypadku zaburzeń jej funkcji mogą być nieprawidłowe [Leigh i Zee, 2006].

Takiego wyjaśnienia obserwowanych zmian ruchów sakadycznych w piśmiennictwie dotychczas nie przedstawiono. Wiadomo jednak, że w siatkówce zlokalizowane są komórki dopaminergiczne, których rola nie jest do końca znana. Część z nich należy do grupy komórek amakrynowych, które ulegają aktywacji zarówno w czasie widzenia skotopowego, jak i fotopowego i uczestniczy w tzw. horyzontalnej komunikacji pomiędzy poszczególnymi warstwami siatkówki. Dzięki licznym połączeniom dopaminergicznych komórek amakrynowych z fotoreceptorami oka (przede wszystkim z pręcikami, a w mniejszym stopniu z czopkami), a także z innymi komórkami amakrynowymi, pełnią one zasadniczą rolę w modulowaniu przepływu informacji wzrokowej [Archibald i wsp., 2009]. Pierwsze doniesienia o obniżonym poziomie dopaminy w siatkówce chorych z PD pochodzą z lat 80. XX wieku [Nguyen-Legros, 1988]. W pośmiertnych badaniach chorych z PD stwierdzono obniżenie poziomu dopaminy w siatkówce chorych, którzy nie zażywali lewodopy w porównaniu

z chorymi otrzymującymi regularne leczenie dopaminergiczne [Harnois, Di Paolo, 1990].

Biorąc to pod uwagę można przypuszczać, że niedobór dopaminy w komórkach siatkówki może pogarszać proces określania współrzędnych punktu celu dla ruchu sakadycznego oka (współrzędne siatkówkowe), co może przełożyć się na wydłużenie latencji sakad, zarówno odruchowych jak i wolicjonalnych. W dostępnym piśmiennictwie można odnaleźć pojedyncze prace, w których stwierdzono, że zarówno w przypadkach zwierzęcych modeli PD, jak i u chorych z PD po podaniu lewodopy obserwuje się przejściowe skrócenie latencji w badaniach VEP i PERG oraz zwiększenie amplitudy fali w badaniu PERG [Ghilardi i wsp., 1988; 1989; Peppe i wsp., 1995; Bodis-Wollner i Tzelepi, 1998]. Jak dotąd nie podjęto jednak próby analizowania zaburzeń ruchu sakadycznego gałek ocznych w korelacji z zaburzeniami siatkówkowymi spowodowanymi deficytem dopaminergicznym występującym u chorych z PD, ani wpływu leczenia farmakologicznego lub DBS na tę zależność. Przedstawiona wyżej „siatkówkowa" hipoteza zaburzeń ruchów sakadycznych w PD może być punktem wyjścia do planowania dalszych badań.

5.2. Wpływ głębokiej stymulacji mózgu na zaburzenia ruchów sakadycznych

W przedstawionej pracy wykazano istotny wpływ DBS na sakady odruchowe oraz wolicjonalne. Dotychczas nie opublikowano żadnego raportu naukowego, w którym na tak dużym materiale (20 pacjentów po zabiegu DBS) badano by wpływ DBS na sakady odruchowe i wolicjonalne.

Po włączeniu neurostymulacji obserwowano istotne skrócenie latencji sakad odruchowych, poprawę ich metryczności (zwiększenie amplitudy sakad) oraz zwiększenie prędkości maksymalnej. Natomiast sakady wolicjonalne, których powstanie, jak wielokrotnie podkreśla się w piśmiennictwie, związane jest z funkcją jąder podstawy, w niewielkim stopniu poprawiały się pod wpływem STN DBS. Analiza antysakad po włączeniu neurostymulacji wykazała, że istotnie skraca się ich latencja a zwiększa się prędkość maksymalna. Zwiększeniu uległa ponadto liczba sakad wykonanych błędnie (w kierunku prezentowanego bodźca), skraca się latencja oraz

zwiększa się prędkość maksymalna tych błędnie wykonanych sakad. Po włączeniu neurostymulacji obserwuje się jedynie zwiększenie prędkości maksymalnej sakad typu „*memory-guided*" oraz zwiększenie liczby sakad przedwcześnie powstających w kierunku wyświetlanego bodźca w teście „*memory-guided saccade*".

W literaturze dostępnych jest zaledwie kilka publikacji, w których analizowano wpływ DBS na ruchy sakadyczne gałek ocznych. Część wyników tych prac jest zgodna z prezentowanymi w niniejszej pracy, jednak z uwagi na różnice metodologiczne ich wyniki są trudne do porównania z własnymi. Skrócenie latencji sakad odruchowych i wolicjonalnych, a także zwiększenie ich amplitudy po włączeniu neurostymulacji stwierdzono zarówno w badaniu przeprowadzonym przez Pechoux i wsp., jak i w badaniu zespołu Yugety [Rivaud-Péchoux i wsp., 2000; Yugeta i wsp., 2010]. W obu badaniach pacjentom nie wycofywano leków przeciwparkinsonowskich przed testami, w związku z czym trudno w tym przypadku analizować wyłącznie wpływ DBS na ruchy sakadyczne gałek ocznych. Z kolei Temel i wsp. studiowali wpływ DBS na latencję sakad odruchowych u 11 chorych z PD [Temel i wsp., 2009]. Badacze wycofywali leki dopaminergiczne na 12 godzin przed planowanym badaniem. Autorzy wykazali również istotne skrócenie latencji po włączeniu neurostymulacji. Podobny model badania przeprowadziła grupa pod kierunkiem Antoniades [Antoniades i wsp., 2012]. Autorzy ci oceniali wpływ DBS na latencję sakad odruchowych i jednocześnie na latencję ruchu kończynami górnymi na materiale sześciu chorych z PD. Po włączeniu stymulacji wykazali skrócenie latencji, zarówno sakad, jak i ruchu kończynami górnymi, ale należy zauważyć, że nie wycofywano leków przeciwparkinsonowskich przed zaplanowanym badaniem. Fawcett i wsp. analizowali wpływ DBS na latencję i amplitudę sakad odruchowych i wolicjonalnych (antysakady, sakady typu „*memory- guided*"). Badacze ci obserwowali istotne skrócenie latencji wyłącznie sakad odruchowych oraz istotne zwiększenie amplitudy wyłącznie sakad wolicjonalnych [Fawcett i wsp., 2010]. Należy zaznaczyć, że liczebność badanej grupy była mała (7 pacjentów), i że pomimo wycofania leków przeciwparkinsonowskich na 12 godzin przed początkiem badania, 15 minutowy czas między badaniem chorych przy włączonym i wyłączonym neuromodulatorze przypuszczalnie był niewystarczający, aby chory osiągnął optymalny do analizy stan „*on*" oraz „*off*". Lopiano i wsp. stwierdzili, że istotne pogorszenie funkcji motorycznych (badane za pomocą testu bradykinezji) występuje co prawda już po pięciu minutach po wyłączeniu stymulacji DBS, ale dalej

nasila się i dopiero po trzydziestu minutach reakcja ta osiąga *plateau* [Lopiano i wsp., 2003].

Za poprawę w zakresie zmiennych charakteryzujących sakady odruchowe (latencja, amplituda, prędkość maksymalna) po włączeniu neurostymulacji odpowiedzialna jest prawdopodobnie aktywacja obszarów korowych związanych z generowaniem tych sakad. W czynnościowych badaniach obrazowych (fMR, PET, SPECT) wykazano, że STN DBS w trakcie wykonywania ruchu, powoduje pobudzenie dodatkowej kory ruchowej, DLPFC, ACC i kory ciemieniowej, czyli obszarów, które jak już wielokrotnie zaznaczano, związane są z generowaniem sakad [Boertien i wsp., 2011]. Temel i wsp. wykazali, że skrócenie latencji sakad związane jest ze skróceniem procesu podejmowania decyzji dotyczącej ruchu, a więc procesu toczącego się na poziomie kory mózgowej [Temel i wsp., 2009]. Aktywne obszary korowe, które oddają swoje projekcje do SC bezpośrednio lub pośrednio (przez jądra podstawy) szybciej aktywują ruchową część SC, co skutkuje szybszym wykonaniem sakady. Impulsacja płynąca przez jądra podstawy w mniejszym stopniu związana jest z generowaniem sakad odruchowych, tak więc mniejsze znaczenie ma wpływ STN DBS na aktywność jąder podstawy w generowaniu tego rodzaju sakad. Amplituda sakady zależy nie tylko od aktywności kory mózgowej, gdzie powstaje polecenie wykonania sakady i zostają ustalone współrzędne punktu docelowego, ale i od funkcji móżdżku, w którym dochodzi do ciągłego porównywania aktualnej pozycji gałki ocznej z zaplanowaną pozycją (błąd motoryczny). Z móżdżku, na podstawie określenia błędu motorycznego, ostatecznie płynie sygnał do SC o zakończeniu ruchu sakadowego. Dzięki czynnościowym badaniom obrazowym (PET) uwidoczniono, że STN DBS powoduje zwiększony przepływ krwi przez przeciwstronnie położoną półkulę móżdżku [Payoux i wsp., 2004]. Zatem prawdopodobne wydaje się, że wskutek neurostymulacji STN poprawie ulega kontrolna funkcja móżdżku nad amplitudą sakad (odruchowych i wolicjonalnych), co w konsekwencji skutkuje zwiększeniem metryczności hipometrycznych sakad odruchowych, tak jak wykazano m.in. w niniejszej pracy. Prędkość sakad jest funkcją amplitudy ruchu, toteż wzrost amplitudy sakad odruchowych wiąże się ze wzrostem ich prędkości maksymalnej [Leigh i Zee, 2006].

Skrócenie latencji sakad wolicjonalnych prawdopodobnie związane jest, tak jak w przypadku sakad odruchowych, ze skróceniem czasu podejmowania decyzji na

poziomie korowym. Po włączeniu stymulacji obszary korowe o zwiększonej aktywności FEF (obszar kory mózgowej kontrolujący powstawanie antysakad) oraz DLPFC (obszar kory mózgowej kontrolujący powstawanie zarówno antysakad, jak i sakad typu „*memory-guided*") wysyłają projekcje bezpośrednio do SC, co w efekcie prowadzi do szybszego powstania sakady [Chan i wsp., 2005; Leigh i Zee, 2006]. Prędkość maksymalna obu rodzajów sakad wolicjonalnych istotnie zwiększa się po włączeniu neurostymulacji. Analogicznie jak w przypadku sakad odruchowych w związku ze zwiększoną aktywnością kory mózgowej zaangażowanej w powstawanie sakad oraz ze zwiększonym przepływem krwi przez przeciwstronnie zlokalizowaną półkulę móżdżku, po włączeniu neurostymulacji poprawia się metryczność również sakad wolicjonalnych, co wykazano w badaniach przeprowadzonych przez zespół Fawcett'a i Yugety (w niniejszej pracy obserwowano jedynie tendencję do wzrostu amplitudy sakad wolicjonalnych, ale bez istotności statystycznej)[Fawcett i wsp., 2010; Yugeta i wsp., 2010]. Zakładając zatem, że amplituda obu rodzajów sakad zwiększyła się pod wpływem DBS, należy również oczekiwać zwiększenia prędkości maksymalnej obu rodzajów sakad.

W niniejszej pracy nie wykazano wpływu STN DBS na liczbę wykonanych sakad wolicjonalnych. W oparciu o jeden z proponowanych mechanizmów działania DBS, według którego w miejscu elektrody zachodzi zjawisko inhibicji, lecz jednocześnie zwiększenie aktywności miejsc będących polem projekcji hamowanej struktury, można przyjąć, że w badanym modelu inhibicja zachodzi w obrębie STN, natomiast zwiększenie aktywności w SNr [Rubin, Terman, 2004]. Zwiekszona aktywność SNr powoduje nasilenie tonicznej inhibicji SC, co w konsekwencji hamuje generowanie sakad wolicjonalnych. Powyższe spostrzeżenia potwierdzają udział STN w procesie fiksacji wzroku [Hong, Hikosaka, 2011].

Wyniki prezentowanej pracy wydają się szczególnie interesujące w aspekcie wpływu DBS na zjawisko kontroli odpowiedzi automatycznych. Wykazano, że niniejszej pracy udokumentowano, że STN DBS nasila istniejące w PD zaburzenia kontroli odpowiedzi automatycznych. Do badania zjawiska wykorzystano sakady ekspresowe (dzięki którym możliwe było śledzenie odpowiedzi odruchowych) oraz test antysakadowy (dzięki któremu możliwe było prześledzenie mechanizmów kontrolujących odpowiedzi odruchowe). Wykazano, że STN DBS powoduje znaczne zwiększenie liczby sakad

przedwczesnych, zwiększenie liczby sakad błędnie wykonanych w teście antysakadowym (sakady wykonane w kierunku prezentowanego bodźca), a dodatkowo także skrócenie latencji tych sakad oraz zwiększenie ich prędkości maksymalnej. Ponadto w teście „*memory-guided saccade*" stwierdzono, że DBS powoduje powstanie istotnie większej liczby sakad przedwcześnie wykonanych w kierunku bodźca. Układ kontrolujący sakady wolicjonalne, który związany jest z aktywnością obszaru DLPFC kory mózgowej i łączy się z SC głównie drogą pośrednią (przez jądra podstawy), sprawuje nadrzędną rolę nad układem kontrolującym odpowiedzi odruchowe. Układ kontrolujący odpowiedzi odruchowe związany jest z aktywnością FEF kory mózgowej i łączy się bezpośrednio z SC. W warunkach fizjologicznych obszary DLPFC kory mózgowej działają m.in. poprzez hamowanie aktywności FEF oraz SC. W warunkach deficytu dopaminergicznego funkcja układu kontrolującego odpowiedzi automatycznie ulega zaburzeniu, co wykazano m.in. w niniejszej pracy. Pod wpływem neurostymulacji STN zwiększa się aktywność zarówno obszarów FEF jak i DLPFC kory mózgowej. Pomimo, że zwiększona aktywność DLPFC wiąże się z nasileniem hamowania FEF oraz SC należy zaznaczyć, że również zwiększa się przepływ impulsacji przez jądra podstawy do SC i jak się wydaje przepływ impulsacji przez tę drogę ma dominujące znaczenie nad kontrolą odpowiedzi automatycznych. Zwiększona aktywność obszarów korowych, poprzez projekcje glutaminergiczne powoduje zwiększenie aktywności prążkowia, następnie sygnał głównie drogą bezpośrednią przekazywany jest do SNr, co w konsekwencji wyhamowuje aktywność tej struktury. Zablokowanie tonicznego hamującego wpływu SNr na SC ułatwia powstanie sakad. Zatem STN DBS nasila zjawisko dezinhibicji w obrębie jąder podstawy, czego efektem jest też nasilenie zaburzenia kontroli odpowiedzi automatycznych.

Warto również zwrócić uwagę, że zgodnie z modelem „*pattern*" tłumaczącym patofizjologię PD, za występujące tu zaburzenia sakadyczne gałek ocznych może odpowiadać nieprawidłowa aktywność neuronalna β występująca w obrębie pętli motorycznej. Neurostymulacja STN powoduje przywrócenie fizjologicznego wzorca wyładowań- aktywność γ, co w efekcie powoduje poprawę w zakresie sakad odruchowych Nie jest natomiast jasne, dlaczego ma to niewielki wpływ na poprawę sakad wolicjonalnych i dodatkowo nasila występujące w chorobie zaburzenia kontroli odpowiedzi automatycznych. Fakt dualistycznego działania neurostymulacji na ruchy sakadyczne może świadczyć o tym, że zmiana wzorca wyładowań neuronalnych nie jest

jednakowa we wszystkich strukturach mózgowia zaangażowanych w generowanie sakad.

5.3 Wpływ lewodopy na zaburzenia ruchów sakadycznych

W niniejszej pracy udokumentowano, że podanie lewodopy u pacjentów z zaawansowaną PD powoduje, odmiennie niż w przypadku włączenia neurostymulacji, pogorszenie sakad odruchowych. Obserwuje się wydłużenie ich latencji, zmniejszenie amplitudy ruchu sakadycznego, zmniejszenie prędkości maksymalnej oraz zmniejszenie liczby sakad przedwczesnych. Ponadto wykazano, że lewodopa ma niewielki wpływ na sakady wolicjonalne. Po podaniu leku istotnie zmniejsza się prędkość maksymalna antysakad, ale wydłuża się latencja sakad błędnie wykonanych w teście antysakadowym. Lewodopa powoduje także zmniejszenie liczby sakad powstających przedwcześnie w kierunku wyświetlanego bodźca w teście „*memory-guided saccade*".

W literaturze nie ma zgodności co do efektu jaki lewodopa wywołuje na ruchy skadyczne gałek ocznych u chorych z PD. Prezentowane wyniki są zgodne z częścią dostępnych publikacji, chociaż z uwagi na różnice metodologiczne są one trudne do porównania. Przykładowo, Hood i wsp. jak również Michell i wsp. również stwierdzili wydłużenie latencji po podaniu leku u chorych z PD [Hood i wsp., 2007; Michell i wsp., 2007]. W obu cytowanych pracach u pacjentów wycofywano lewodopę na 12 godzin przed badaniem, ale chorzy nadal przyjmowali leki z grupy agonistów dopaminergicznych, w związku z czym nie można wykluczyć wpływu tychże leków na wyniki. Zespół Michella rekrutował do analizy chorych we wczesnym stadium choroby (średnio wg skali Hoehn i Yahr w stanie „*off*" wynosił 2), podczas gdy pacjenci w grupie Hooda, podobnie jak w niniejszej pracy, byli na zaawansowanym etapie choroby (średnio wg skali Hoehn i Yahr w stanie „*off*" wynosił 3.6). Michell i wsp. zwrócili uwagę, że latencja sakad odruchowych wydłuża się w fazie podejmowania decyzji o wykonaniu ruchu sakadycznego, a więc na poziomie korowym. W czynnościowych badaniach obrazowych (fMR, PET) zaobserwowano, że u chorych z PD, u których wycofano leki dopaminergiczne na 12 godzin przed badaniem, po podaniu lewodopy obserwuje się, odmiennie niż pod wpływem STN DBS, zmniejszenie aktywności ciemieniowych obszarów kory mózgowej oraz przeciwstronnych obszarów

móżdżku [Haslinger i wsp., 2001; Asanuma i wsp., 2006; Wu i wsp., 2009]. Prawdopodobne wydaje się, że wskutek zmniejszenia aktywności obszarów ciemieniowych po podaniu lewodopy, wydłuża się czas podejmowania decyzji, co skutkuje wydłużeniem latencji sakad odruchowych.

Warto w tym miejscu odnieść się do faktu, że chociaż informacja o powstaniu sakady odruchowej przepływa z obszarów kory mózgowej do SC przede wszystkim drogą bezpośrednią, ale dochodzi do SC także drogą pośrednią, przez jądra podstawy. Impulsacja płynąca przez jądra podstawy przechodzi drogą bezpośrednią i pośrednią do SNr, skąd ostatecznie płynie do SC. Na poziomie prążkowia, gdzie zlokalizowane są receptory dopaminergiczne (D1 oraz D2) dochodzi do rozdzielenia przepływu impulsacji w zależności od rodzaju pobudzanych receptorów. Jeśli dojdzie do pobudzenia receptorów D1, wówczas wytwarza się zależny od dopaminy długodziałający potencjał pobudzający (ang. *long-term potentiation*) a impulsacja przepływa drogą bezpośrednią do SNr. Jeśli zaś pobudzane są receptory D2, wówczas powstaje, również zależny od dopaminy długodziałający potencjał hamujący (ang. *long-term depression*) a impulsacja przepływa do SNr drogą pośrednią [Hong, Hikosaka, 2011]. Wiadomo, że receptory D2 wykazują większe powinowactwo do dopaminy w porównaniu do receptorów D1, stąd po podaniu lewodopy należy oczekiwać, że w pierwszej kolejności dojdzie do przepływu impulsacji przez jądra podstawy właśnie drogą pośrednią [Richfield i wsp., 1989*;* Jaber i wsp., 1996]. Wskutek tego ma miejsce wzmocnienie tonicznej hamującej aktywności SNr na SC, co w konsekwencji powoduje wydłużenie latencji sakady.

Na początku rozważań w niniejszej dyskusji podkreślono, że chorzy leczeni farmakologicznie w stanie „*off*" nie wykazywali różnicy w zakresie zmiennych opisujących sakady odruchowe w porównaniu do grupy kontrolnej. Przyczyny tego upatruje się w niewystarczającej eliminacji leków dopaminergicznych z organizmu przed rozpoczęciem badania. W związku z tym nie można wykluczyć, że po podaniu ponadnormalnej dawki lewodopy u chorych poddanych testom okulograficznym wystepowały dyskinezy oczne, co znacznie spowolniło wykonanie ruchu sakadycznego. Grotzsch i wsp. podkreślili, że dyskinezy oczne są niedoszacowanym zjawiskiem u chorych z zaawansowaną PD i występują aż u 16% pacjentów [Grotzsch i wsp., 2007].

Dalsze zmniejszenie amplitudy sakad odruchowych u pacjentów z PD po podaniu lewodopy wykazali również w swoich badaniach Rascol i wsp. oraz Vermersch i wsp. [Rascol i wsp., 1989; Vermersch i wsp., 1994]. W oparciu o cytowane wyżej czynnościowe badania obrazowe (fMR) można przyjąć, iż wskutek zmniejszonej aktywności ciemieniowych obszarów kory mózgowej po podaniu leku plan ruchu sakadycznego (w tym informacja dotycząca amplitudy ruchu) jest zaburzony [Leigh i Zee, 2006; Wu i wsp., 2011]. Dodatkowo wskutek obniżonej aktywności przeciwstronnej półkuli móżdżku zaburzony jest również proces korekty ruchu w trakcie jego wykonywania. Zatem wskutek nieprawidłowej (niepełnej) informacji docierającej do SC sygnał o „obniżonej" jakości dociera do pniowego generatora sakad, gdzie neurony odpowiedzialne za pobudzenie mięśni streujących gałką oczną ulegają osłabionemu wyładowaniu, czego konsekwencją jest powstanie sakady o zmniejszonej amplitudzie. Analizując zmienność prędkości maksymalnej sakad należy pamiętać, że jest to wielkość będąca pochodną amplitudy ruchu [Leigh i Zee, 2006]. W związku z tym, w przypadku zmniejszenia amplitudy sakady zmniejszeniu ulega również jej prędkość maksymalna.

Pojedynczy autorzy rozważali wpływ lewodopy na sakady wolicjonalne u chorych z PD po podaniu lewodopy. W niniejszej pracy po raz pierwszy przeanalizowano wpływ leku na sakady wolicjonalne (antysakady, sakady typu „*memory-guided*") na tak dużym materiale (44 chorych z zaawansowaną PD). Istotne zmniejszenie prędkości maksymalnej antysakad, jakie było obserwowane po podaniu leku, prawdopodobnie jest wynikiem zmniejszenia amplitudy antysakad. Zmiana amplitudy tego rodzaju sakad nie była przedmiotem rozważań w prezentowanej pracy, niemniej inni badacze, jak Hood i wsp. wykazali zmniejszenie amplitudy antysakad po podaniu lewodopy [Hood i wsp., 2007].

Jako odrębny temat postanowiono przeanalizować wpływ leku na zjawisko kontroli odpowiedzi odruchowych. Po podaniu leku stwierdzono odmienny niż po włączeniu neurostymulacji kierunek reakcji. Obserwowano istotne zmniejszenie liczby sakad przedwczesnych, wydłużenie latencji sakad powstających w kierunku wyświetlanego bodźca w teście antysakadowym oraz zmniejszenie liczby sakad powstających przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu oczu w teście „*memory-guided saccade*". Jak już wcześniej wspominano funkcja układu kontrolującego odpowiedzi odruchowe jest

zaburzona, a działanie STN DBS powoduje nasilenie tej nieprawidłowości. Po podaniu lewodopy, podobnie jak po włączeniu neurostymulacji, obserwuje się wzrost aktywności DLPFC (obszaru kory mózgowej, który, jak się wydaje, pełni nadrzędną funkcję nad kontrolą odpowiedzi odruchowych). Wzrost aktywności tego regionu kory mózgowej po podaniu leku został udokumentowany nie tylko czynnościowymi badaniami obrazowymi (fMR), ale także odpowiednimi testami neuropsychologicznymi [Swainson i wsp., 2000; Cools i wsp., 2001; Wu i wsp., 2009; Stoessl i wsp., 2011]. Zwiększenie aktywności DLPFC po podaniu lewodopy, inaczej niż w przypadku STN DBS, wiąże się ze zwiększeniem kontroli odpowiedzi odruchowych. DLPFC wywiera hamujący bezpośredni wpływ na obszary FEF (obszar kory mózgowej związany z generowaniem antysakad oraz sakad przedwczesnych) oraz SC. Potwierdzeniem tego jest wydłużenie latencji sakad powstających w kierunku bodźca w teście antysakadowym. Część impulsacji związanej z generowaniem sakad wolicjonalnych przepływa pośrednio do SC przez jądra podstawy. Z uwagi na większe powinowactwo receptorów D2 wobec dopaminy impulsacja w pierwszej kolejności będzie prowadzona drogą pośrednią do SNr zwiększając w konsekwencji aktywność tej struktury. Efektem tego będzie nasilenie tonicznej inhibicji SC i utrudnienie powstawania sakad, co odzwierciedla stwierdzone w niniejszej pracy zmniejszenie liczby sakad przedwczesnych oraz zmniejszenie liczby sakad powstających przedwcześnie w kierunku wyświetlanego bodźca w teście „*memory-guided saccade*". Należy zatem stwierdzić, że lewodopa powoduje zwiększenie kontroli odpowiedzi automatycznych u chorych z PD.

Jak już wcześniej wspominano, za obecne w PD zaburzenia sakadyczne gałek ocznych może odpowiadać nieprawidłowa aktywność neuronalna β rejestrowana w obrębie pętli motorycznej. Podanie lewodopy przywraca jej fizjologiczny rytm wyładowań aktywność γ, co wiąże się z poprawą kliniczną w zakresie funkcji motorycznych [Brown, 2007; Kuhn i wsp., 2006; 2009; Weinberger i wsp., 2006; Ray i wsp., 2008]. W związku z tym, że układ kontrolujący ruchy sakadyczne stanowi część pętli motorycznej, można oczekiwać również poprawy w zakresie zaburzeń ruchów sakadycznych. W niniejszej pracy wykazano, że podanie leku nasila istniejące już w chorobie zaburzenia sakad odruchowych, poprawia zdolność kontroli odpowiedzi automatycznych, natomiast ma niewielki wpływ na sakady wolicjonalne. Wyraźny brak jednego kierunku działania lewodopy na ruchy sakadyczne gałek ocznych u chorych

z PD, takiego jak w przypadku neurostymulacji STN DBS, świadczy o różnym działaniu obu metod terapeutycznych na układ kontrolujący ruchy szybkie gałek ocznych. Lewodopa oraz DBS prawdopodobnie powodują różną zmianę aktywności wyładowań w strukturach biorących udział w powstawaniu ruchów sakadycznych.

Powszechnie przyjmuje się, że lewodopa oraz STN DBS wywierają podobny wpływ na układ kontrolujący motorykę ogólną, czego potwierdzeniem są podobne efekty kliniczne widziane u chorych z zaawansowaną PD po leczeniu obu metodami [Welter i wsp., 2002; Charles i wsp., 2002; Kleiner-Fisman i wsp., 2003; Pahwa i wsp., 2005]. Jednak badanie przeprowadzone przez Zaidel i jego zespół rzuca nowe światło na tę tezę. Autorzy porównywali poprawę funkcji motorycznych (ocenianych za pomocą III części skali UPDRS) u pacjentów z PD po zażyciu lewodopy przed zabiegiem DBS z poprawą funkcji motorycznych u tych chorych po operacji STN DBS. Badacze wykazali, że znacznie lepszy efekt kliniczny, podobny do tego sprzed zabiegu DBS, występuje tylko u pacjentów, którzy oprócz włączonej neurostymulacji regularnie przyjmowali leki dopaminergiczne, natomiast u pacjentów poddanych wyłącznie działaniu STN DBS nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego korelującego ze stanem klinicznym sprzed zabiegu. Badacze stwierdzili, że taki efekt spowodowany jest wpływem leku na układ kontrolujący motorykę ogólną [Zaidel i wsp., 2010]. Można zatem wysunąć wniosek, że obie metody terapeutyczne działają w różny sposób na układ kontrolujący motorykę ogólną. W niniejszej pracy stwierdzono również odmienne rezultaty wpływu lewodopy oraz STN DBS na zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych, co doprowadza do konkluzji, że obie metody terapeutyczne wywierają różny wpływ zarówno na układ kontrolujący motorykę ogólną, jak i na układ kontrolujący ruchy sakadyczne gałek ocznych.

5.4 Wpływ nasilenia parkinsonizmu w grupie chorych na zmienne okulograficzne

Badając zależność między zmiennymi opisującymi ruchy sakadyczne gałek ocznych, a nasileniem zespołu parkinsonowskiego u chorych z PD stwierdzono, że poprawa bradykinezji koreluje z wykonywaniem większej liczby sakad przedwczesnych w grupie chorych leczonych DBS po włączeniu neurostymulacji.

W dostępnej literaturze, tylko w jednym przypadku określono zależność między zmiennymi charakteryzującymi ruchy sakadyczne, a nasileniem zespołu parkinsonowskiego u badanych chorych z PD. W badaniu przeprowadzonym przez Temela i wsp. analizowano jedynie zmienność latencji sakad odruchowych względem nasilenia zespołu parkinsonowskiego u chorych, u których włączano i wyłączano neurostymulator [Temel i wsp., 2009]. Autorzy wykazali, że po włączeniu STN DBS, skrócenie latencji koreluje jedynie z poprawą w zakresie bradykinezji (ocenianej za pomocą III części skali UPDRS); nie wykazano korelacji z innymi objawami parkinsonowskimi.

Jak już wcześniej przedstawiano, neurostymulacja STN prowadzi do wzrostu aktywności DLPFC kory mózgowej, co wywołuje zjawisko dezinhibicji między poszczególnymi strukturami podkorowymi i doprowadza do zmniejszenia aktywności hamującej SNr na SC. Skutkiem zmian jest utrata kontroli nad odpowiedziami automatycznymi i wykonywanie większej liczby sakad przedwczesnych.

W wielu publikacjach zwrócono uwagę na fakt, że objaw bradykinezji najelepiej spośród głównych objawów zespołu parkinsonowskiego odpowiada na leczenie STN DBS, co nie jest tak widoczne w innych metodach neurochirurgii czynnościowej np. GPi DBS [Viser-Vandewalle i wsp., 2003; Anderson i wsp., 2005; Vitek i wsp., 2012]. Pod wpływem STN DBS dochodzi do zmiany wzorca wyładowań w obrębie GPi, które stanowi pole projekcyjne dla STN. Zmiana wzorca wyładowań w obrębie GPi prowadzi do podobnej zmiany wzorca wyładowań przede wszystkim w obrębie pola projekcyjnego dla GPi we wzgórzu, czyli jądra bocznego wzgórza (ang.: *nucleus ventralis lateralis pars oralis thalami*). Konsekwencją tego jest pobudzenie kory motorycznej (pierwotnej kory ruchowej, dodatkowego pola ruchowego) i ułatwienie ruchu [Boertien i wsp.,2011; Vitek i wsp., 2012]. W odniesieniu do prezentowanej pracy oznacza to poprawę w zakresie bradykinezji.

Konkludując, wyniki niniejszej pracy wskazują, że zmniejszenie kontroli odpowiedzi automatycznych u pacjentów z PD poddanych operacji DBS związane jest z przyspieszeniem czynności ruchowej

5.5 Ograniczenia badania

Interpretując wyniki przeprowadzonej analizy należy mieć na uwadze pewne ograniczenia badania.Po pierwsze, w trakcie procesu rekrutacji jedynym kryterium wykluczającym chorych ze współistniejącym z PD otępieniem był MMSE. Wiadomo, że jest to test przesiewowy, charakteryzujący się większą czułością w wykrywaniu zaburzeń poznawczych o typie korowym (przede wszystkim w przebiegu choroby Alzheimera), aniżeli o typie podkorowym. Oznacza to, że osoby z deficytem poznawczym o typie podkorowym we wczesnym stadium procesu otępiennego mogły uzyskać wynik prawidłowy w teście i zostać zakwalifikowane do badania [Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego, 2012]. Po drugie, z uwagi na zaawansowany stopień PD i przewlekłe leczenie środkami dopaminergicznymi, nie można definitywnie wykluczyć wpływu tych leków na ocenę zaburzeń gałkoruchowych u pacjentów leczonych farmakologicznie w stanie „*off*" [Ogasahara i wsp., 1984; Nutt i wsp., 1997; Hauser i wsp., 2000]. Należy ponadto mieć na uwadze potencjalne trudności ze zrozumieniem niektórych poleceń w trakcie badania okulograficznego (przede wszystkim poleceń związanych z wykonaniem testów oceniających sakady wolicjonalne) wśród wszystkich uczestników. W celu redukcji tego rodzaju błędu każdy uczestnik był skrupulatnie informowany o poszczególnych etapach danego testu. Dodatkowo przed rozpoczęciem kolejnego testu przeprowadzano badanie próbne, po którym następowała właściwa rejestracja.

6. Wnioski

1. Wyniki przeprowadzonego badania wydatnie poszerzają pole wcześniejszych doniesień na temat zaburzeń ruchów sakadycznych gałek ocznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona w stanie „*off*". Zaburzenia te w mniejszym stopniu dotyczą sakad odruchowych, a w większym wolicjonalnych, i świadczą o uszkodzeniu układów kontrolujących powstawanie obu typów sakad.
2. Włączona neurostymulacja i uzyskanie stanu „*on*" u chorych leczonych DBS wyraźnie poprawia sakady odruchowe, zwiększając ich amplitudę

i prędkość maksymalną oraz skracając latencję, a w znacznie mniejszym stopniu poprawia sakady wolicjonalne.

3. Włączona neurostymulacja i uzyskanie stanu „*on*" u chorych leczonych DBS powoduje jednak także zwiększoną liczbę sakad przedwczesnych, zwiększenie liczby sakad błędnie wykonanych w teście antysakadowym, skrócenie latencji tych sakad oraz zwiększenie ich prędkości maksymalnej. Ponadto w teście „*memory-guided saccade*" zauważalne jest powstanie istotnie większej liczby sakad przedwcześnie wykonanych w kierunku bodźca, co świadczy o zwiększeniu obecnych w PD zaburzeń kontroli odpowiedzi automatycznych.

4. Podanie lewodopy u chorych leczonych jedynie farmakologicznie powoduje odwrotny niż obserwowany po włączeniu neurostymulacji wpływ na sakady, zarówno odruchowe, jak i wolicjonalne. Ulegają one dalszemu pogorszeniu w stosunku do stanu „*off*".

5. Odwrotny do obserwowanego po włączeniu neurostymulacji efekt lewodopy dotyczy także kontroli odpowiedzi automatycznych, która ulega wzmocnieniu powodując zmniejszenie liczby sakad przedwczesnych, wydłużenie latencji sakad powstających w kierunku wyświetlanego bodźca w teście antysakadowym oraz zmniejszenie liczby sakad powstających przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu oczu w teście „*memory-guided saccade*".

6. Zaburzenia ruchów szybkich gałek ocznych w stanie „*off*" w zaawansowanej PD nie korelują z nasileniem parkinsonizmu, ani z nasileniem poszczególnych jego objawów.

7. Jedyna stwierdzana korelacja między nasileniem parkinsonizmu a parametrami ruchów sakadycznych dotyczy poprawy bradykinezji i zwiększenia liczby sakad przedwczesnych przy włączonej neurostymulacji, czego nie obserwowano po podaniu lewodopy. Zależność ta dokumentuje jednoczesny pozytywny wpływ neurostymulacji na poprawę w zakresie bradykinezji i negatywny wpływ na kontrolę odpowiedzi automatycznych.

7. Streszczenie

Wstęp: Choroba Parkinsona (PD) jest drugą, za chorobą Alzheimera, pod względem częstości występowania chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego. Szacuje się, że ok. 5 mln ludzi na świecie dotkniętych jest PD. W PD wyróżnia się cztery główne objawy: drżenie spoczynkowe, sztywność, bradykinezja, zaburzenia postawy i chodu. Zaburzenia oftalmologiczne w PD są częstymi objawami i dotyczą zarówno ruchu skadycznego - tzw. ruchu szybkiego gałek ocznych oraz ruchów wolnych. Większość opublikowanych prac nt. ruchów sakadycznych w PD dotyczy możliwości wykorzystania tychże ruchów w diagnostyce różnicowej wczesnego parkinsonizmu. Publikacje dotyczące zaburzeń ruchów sakadycznych w zaawansowanym stadium PD są nieliczne, wykonane na małym materiale i ograniczone do określonych typów ruchów i ich zaburzeń. Dotychczas opublikowano wyniki zaledwie kilku prac badających wpływ STN DBS na ruchy sakadyczne gałek ocznych u pacjentów z PD, ale ze względu na niedostatki i różnice metodologiczne, kontrowersyjne wyniki tych prac są trudne do jednoznacznej oceny. Doniesienia na temat wpływu leczenia lewodopą na zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych w PD są kontrowersyjne.

Cele: Celem niniejszej pracy była ocena rodzaju zaburzeń ruchów sakadycznych gałek ocznych wśród chorych z zaawansowaną PD, ocena wpływu neurostymulacji STN DBS na zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych wśród chorych z zaawansowaną PD, ocena wpływu doustnego podania lewodopy na zaburzenia ruchów sakadycznych gałek ocznych wśród chorych z zaawansowaną PD, ocena zależności między objawami zespołu parkinsonowskiego a zmianą zaburzeń ruchów sakadycznych gałek ocznych pod wpływem zastosowanego leczenia (STN DBS, lewodopa) u chorych z zaawansowaną PD.

Materiał: Do badania włączono 44 chorych z rozpoznaniem idiopatycznej PD w stadium zaawansowanym (III° i IV° wg Hoehn i Yahr) leczonych lewodopą (20 mężczyzn, 24 kobiety, wiek: 65,07± 9,77), 20 chorych z rozpoznaniem idiopatycznej PD po zabiegu obustronnego wszczepienia układu neurostymulującego w obszar jąder niskowzgórzowych (6 mężczyzn, 14 kobiet, wiek: 62,85± 6,68 lat, czas po wszczepieniu układu neurostymulującego: średnio: 2,28 lat) oraz 48 zdrowych ochotników stanowiących grupę kontrolną (28 mężczyzn, 20 kobiet, wiek: 60,33± 8,27).

Metoda: U chorych (leczonych DBS lub lewodopą) i u osób z grupy kontrolnej przeprowadzono aparaturową rejestrację ruchów sakadycznych gałek ocznych (sakady odruchowe i wolicjonalne) za pomocą sakadometru. Chorzy (leczeni DBS lub lewodopą) zostali poddani badaniu dwukrotnie: w stanie największego nasilenia zespołu parkinsonowskiego-stan „*off*" (grupa chorych leczonych DBS: po wycofaniu leków przeciwparkinsonowskich i po 30-minutowym wyłączeniu neurostymulatora; grupa chorych leczonych lewodopą: po wycofaniu leków przeciwparkinsonowskich) oraz w stanie najlepszej aktywności motorycznej - stan „*on*" (grupa chorych leczonych DBS: po wycofaniu leków przeciwparkinsonowskich i przy włączonym neurostymulatorze; grupa chorych leczonych lewodopą: po podaniu lewodopy w dawce odpowiadającej 1,5 dawki porannej leku przyjmowanego przez pacjenta). Osoby z grupy kontrolnej były poddane badaniu ruchów sakadycznych gałek ocznych jednokrotnie.

Wyniki: Chorzy z PD w stanie „*off*" różnili się od grupy kontrolnej w średnich wartościach wielu badanych parametrów sakad odruchowych. Różnica ta była bardzo wyraźna w przypadku chorych leczonych DBS, znacznie mniej wyraźna w przypadku chorych leczonych lewodopą. Chorzy leczeni DBS po wyłączeniu stymulacji w porównaniu do grupy kontrolnej mieli znacznie wydłużony czas latencji ($p=0,0008$), zmniejszoną amplitudę (sakady hipometryczne) (10 deg: $p=0,004$; 20 deg: $p=0,0003$) oraz zwolnioną maksymalną prędkość sakad odruchowych (10 deg: $p<0,0001$; 20 deg: $p<0,0001$). U chorych po odstawieniu lewodopy statystycznie istotna różnica z grupą kontrolną wystąpiła jedynie w amplitudzie sakad odruchowych, która u chorych była wyraźnie niższa niż w grupie zdrowych (20 deg: $p=0,0061$). Obie grupy chorych w stanie „*off*" różniły się istotnie statystycznie między sobą tylko prędkością maksymalną sakad odruchowych, która była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej DBS (10 deg: $p=0,0016$; 20 deg: $p=0,0016$). Badane w stanie „*off*" grupy chorych leczone DBS lub lewodopą, w porównaniu do grupy kontrolnej, różniły się wyraźnie prawie we wszystkich badanych parametrach charakteryzujących sakady wolicjonalne. Obie grupy chorych charakteryzowały się wyraźnie zmniejszoną liczbą antysakad (grupa DBS: $p=0,0002$; grupa lewodopa: $p<0,0001$), wydłużonym czasem latencji (grupa DBS: $p<0,0001$; grupa lewodopa: $p<0,0001$) i zmniejszoną prędkością maksymalną antysakad (grupa DBS: $p=0,0004$; grupa lewodopa: $p=0,0339$), a także zwiększoną liczbą błędnie wykonanych antysakad (grupa DBS: $p=0,0316$; grupa lewodopa: $p=0,0002$), ponadto błędnie wykonane antysakady cechowały się wydłużoną latencją (grupa DBS: $p=0,04$;

grupa lewodopa: p=0,0083). Podobne zaburzenia dotyczyły sakad typu „*memory-guided*". W obu badanych grupach chorych w porównaniu do grupy kontrolnej wykonywano mniejszą liczbę tych sakad (grupa DBS: p=0,00192; grupa lewodopa: p<0,0001), sakady te miały wydłużony czas latencji (10 deg: grupa DBS: p=0,0113; grupa lewodopa: p=0,0343; 20 deg: grupa lewodopa: p=0,0011), zmniejszoną prędkość maksymalną (10 deg: grupa DBS: p=0,01; grupa lewodopa: p=0,0183; 20 deg: grupa DBS: p<0,0001; grupa lewodopa: p=0,0055), ponadto zmniejszoną amplitudę (10 deg: grupa DBS: p=0,0071; 20 deg: grupa lewodopa: p<0,0001). Dodatkowo zaobserwowano, że w porównaniu do grupy kontrolnej u chorych z grupy leczonej lewodopą w teście „*memory-guided saccade*" istotnie częściej występowały sakady przed sygnałem do ich rozpoczęcia (p=0,0013). W grupie chorych leczonych lewodopą obserwowano większą prędkość maksymalną błędnie wykonanych antysakad (p=0,0096) oraz większą liczbę sakad wykonywanych przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu w teście „*memory-guided saccade*", aniżeli w grupie chorych leczonych DBS po wyłączeniu stymulacji i wprowadzeniu chorych w kliniczny stan „*off*" (p=0,0051).

Włączona neurostymulacja powoduje, że parametry sakad odruchowych w grupie chorych leczonych DBS uległy wyraźnej zmianie. Istotnie zwiększyła się liczba sakad przedwczesnych (p=0,0014), a także amplituda (10 deg:p=0,0071; 20 deg:p=0,0002) i maksymalna prędkość sakad odruchowych (10 deg: p=0,0036; 20 deg: p=0,0008), a czas latencji uległ skróceniu (p=0,0001). Wpływ stymulacji na parametry sakad wolicjonalnych był równie wyraźny. Po uzyskaniu klinicznego stanu „*on*" nastąpiło skrócenie czasu latencji (p=0,0442), zwiększenie maksymalnej prędkości antysakad (p=0,0025) i zwiększenie liczby błędnie wykonanych sakad w teście antysakadowym (p=0,0007), a także skrócenie czasu latencji (p=0,0276) oraz zwiększenie maksymalnej prędkości błędnie wykonanych sakad w teście antysakadowym (0,0152). Ponadto obserwowano zwiększenie maksymalnej prędkości sakad typu „*memory-guided"* (p=0,0191) i zwiększenie liczby sakad wykonywanych w kierunku wyświetlanego bodźca przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu w teście „*memory-guided saccade*" (p=0,003).

Po podaniu lewodopy kierunek zmian parametrów sakad odruchowych był odwrotny od obserwowanego w grupie chorych leczonych DBS. Po podaniu leku wykazano zmniejszenie liczby sakad przedwczesnych (p=0,0004), wydłużenie latencji (p=0,0001),

zmniejszenie amplitudy (20 deg: p=0,024) oraz zmniejszenie maksymalnej prędkości (20 deg: p=0,0463) sakad odruchowych. Wpływ leku na parametry sakad wolicjonalnych u tych chorych był niewielki. Po podaniu lewodopy obserwowano jedynie zmniejszenie maksymalnej prędkości antysakad (p=0,0385), wydłużenie latencji błędnie wykonanych antysakad (p=0,0035) oraz zmniejszenie liczby sakad wykonywanych w kierunku wyświetlanego bodźca przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu w teście „*memory-guided saccade*" (p=0,0077).

Spośród badanych korelacji między nasileniem objawów parkinsonizmu a wartościami parametrów sakad odruchowych i wolicjonalnych, jedynie poprawa z zakresie bradykinezji u chorych leczonych DBS po włączeniu neurostymulacji korelowała z wykonywaniem większej liczby sakad przedwczesnych (r=0,6482, p=0,0090)**.**

Wnioski: Wyniki przeprowadzonego badania będąc kongruentnymi względem dotychczasowych ustaleń niewątpliwie wzbogacają aktualny stan wiedzy nt. zaburzeń ruchów sakadycznych gałek ocznych w zaawansowanej PD w stanie „*off*". Zaburzenia te w mniejszym stopniu dotyczą sakad odruchowych, a w większym wolicjonalnych i świadczą o uszkodzeniu układów kontrolujących powstawanie obu typów sakad. Włączona neurostymulacja i uzyskanie stanu „*on*" u chorych leczonych DBS wyraźnie poprawia sakady odruchowe, zwiększając ich amplitudę i prędkość maksymalną oraz skracając latencję, a w znacznie mniejszym stopniu poprawia sakady wolicjonalne. Włączona neurostymulacja i uzyskanie stanu „*on*" u chorych leczonych DBS powoduje jednak także zwiększoną liczbę sakad przedwczesnych, zwiększenie liczby sakad błędnie wykonanych w teście antysakadowym, skrócenie latencji tych sakad oraz zwiększenie ich prędkości maksymalnej, ponadto w teście „*memory-guided saccade*" powstanie istotnie większej liczby sakad przedwcześnie wykonanych w kierunku bodźca, co świadczy o zwiększeniu obecnych w PD zaburzeń kontroli odpowiedzi automatycznych. Podanie lewodopy u chorych leczonych jedynie farmakologicznie powoduje odwrotny niż obserwowany po włączeniu neurostymulacji wpływ na sakady, zarówno odruchowe, jak i wolicjonalne; ulegają one dalszemu pogorszeniu w stosunku do stanu „*off*". Odwrotny do obserwowanego po włączeniu neurostymulacji efekt lewodopy dotyczy także kontroli odpowiedzi automatycznych, która ulega wzmocnieniu powodując zmniejszenie liczby sakad przedwczesnych, wydłużenie latencji sakad powstających w kierunku wyświetlanego bodźca w teście

antysakadowym oraz zmniejszenie liczby sakad powstających przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu oczu w teście „*memory-guided saccade*". Zaburzenia ruchów szybkich gałek ocznych w stanie „*off*" w zaawansowanej PD nie korelują z nasileniem parkinsonizmu, ani z nasileniem poszczególnych jego objawów. Jedyna stwierdzana korelacja między nasileniem parkinsonizmu a parametrami ruchów sakadycznych dotyczy poprawy bradykinezji i zwiększenia liczby sakad przedwczesnych przy włączonej neurostymulacji, czego nie obserwowano po podaniu lewodopy. Zależność ta dokumentuje jednoczesny pozytywny wpływ neurostymulacji na poprawę w zakresie bradykinezji i negatywny wpływ na kontrolę odpowiedzi automatycznych.

8. Summary

Introduction: Parkinson's disease (PD) is, after Alzheimer's, the second most frequent neurodegenerative disease. A five million population worldwide is estimated to suffer from PD. PD is characterised by four cardinal symptoms: resting tremor, rigidity, bradykinesia, together with posture and gait disorders. Neuro-ophthalmologic abnormalities are frequent symptoms in PD as well and affect both saccadic eye movement, and eye movement that stabilize gaze. The existing literature on saccadic eye movement in PD predominantly focuses on how to rely on saccadic eye movement in differential diagnosis of the early-stage parkinsonism. There are only few studies on saccadic eye movement in the advanced stage of PD, and they are based on insufficient material and restricted only to the specific types of saccades and saccadic eye movement abnormalities. So far, just few study results examining how STN DBS affects saccadic eye movement in PD have been revealed; however, due to imperfect and incompatible methodologies, these controversial results are difficult to be objectively evaluated. The effect of levodopa treatment on saccadic eye movement abnormalities in PD has been reported as controversial as well.

Aims: The aim of this study was to assess: the types of saccadic eye movement abnormalities, the effect of both STN DBS and levodopa treatment on saccadic eye movement abnormalities in the advanced PD patients, as well as the correlation between parkinsonism symptoms and saccadic eye movement abnormalities under the applied treatment (STN DBS, levodopa) in the advanced PD patients.

Material: 44 patients diagnosed with idiopathic PD in the advanced stage (III° and IV° by Hoehn and Yahr Scale) were included into the study, all of them treated with levodopa (20 males, 24 females; mean age: 65.07± 9.77), 20 patients diagnosed with idiopathic PD and after STN DBS procedure (6 males, 14 females, mean age: 62.85± 6.68, mean follow-up after the stimulation electrode implantation: 2.28 years) as well as 48 healthy controls (28 males, 20 females, mean age: 60.33± 8.27).

Methods: Saccadic eye movements (reflexive and voluntary) in patients (after STN DBS and on levodopa) as well as in healthy controls were recorded with a Saccadometer. The patients (after STN DBS and on levodopa) were examined twice: at the moment of severe parkinsonism–the 'off' condition (DBS patients: after discontinuing antiparkinsonian drugs and 30 minutes after switching off the neurostimulator; patients on levodopa: after discontinuing antiparkinsonian drugs) as well as at the moment of the best motor activity – the 'on' condition (DBS patients: after discontinuing antiparkinsonian drugs and with the neurostimulator on; patients on levodopa: after the 1.5 of the regular morning levodopa intake). The subjects from the control group underwent the saccadic eye movement examination once.

Results: PD patients in the 'off' condition differed from healthy controls in the average results obtained during the examination of multiple reflexive saccades parameters. The difference was especially significant in DBS patients, less significant in patients on levodopa. DBS patients with neurostimulation off showed, in comparison to the control group, a considerably prolonged latency ($p=0.0008$), decreased amplitude (hipometric saccades) (10 deg: $p=0.004$; 20 deg: $p=0.0003$) as well as decreased peak velocity of reflexive saccades (10 deg: $p<0.0001$; 20 deg: $p<0.0001$). In patients off levodopa treatment, the only statistically significant difference in contrast to healthy controls was a considerably lower amplitude of reflexive saccades. Both groups of patients in the 'off' condition showed a statistically significant difference in the peak velocity of reflexive saccades only, which was considerably decreased in DBS patients (10 deg: $p=0.0016$; 20 deg: $p=0.0016$). Both DBS patients and patients on levodopa in the 'off' condition differed significantly in most of the examined parameters typical of voluntary saccades.

Both patient groups showed a considerably decreased number of antisaccades (DBS patients: $p=0.0002$; patients on levodopa: $p<0.0001$), prolonged latency (DBS patients: $p<0.0001$; patients on levodopa: $p<0.0001$), decreased peak velocity of antisaccades (DBS patients: $p=0.0004$; patients on levodopa: $p=0.0339$), as well as increased

proportions of performance errors of antisaccades (DBS patients: p=0.0316; patients on levodopa: p=0.0002); with an accompanying prolonged latency (DBS patients: p=0.04; patients on levodopa: p=0.0083). Similar abnormalities were observed with reference to memory-guided saccades. Both groups of patients exercised a smaller number of the saccades in comparison to the control group (DBS patients: p=0.00192; patients on levodopa: p<0.0001) and the saccades showed prolonged latency (10 deg: DBS patients: p=0.0113; patients on levodopa: p=0,0343; 20 deg: patients on levodopa: p=0,0011), decreased peak velocity (10 deg: DBS patients: p=0.01; patients on levodopa: p=0.0183; 20 deg: DBS patients: p<0.0001; patients on levodopa: p=0,0055), and, additionally, decreased amplitude (10 deg: DBS patients: p=0.0071; 20 deg: patients on levodopa: p<0.0001). Moreover, premature responses in the memory-guided task were observed more often in patients on levodopa than in healthy controls (p=0.0013). An increased peak velocity of saccades with increased performance errors rates (p=0.0096) and increased proportions of early responses in the memory-guided saccade task were reported in patients on levodopa rather than in DBS patients with the stimulator turned off and in the ‘off’ condition (p=0.0051).

With the stimulator on, reflexive saccades parameters in DBS patients changed meaninfully. The proportions of early saccades (p=0.0014), the amplitude (10 deg: p=0.0071; 20 deg: p=0.0002) as well as the peak velocity of reflexive saccades increased considerably (10 deg: p=0.0036; 20 deg: p=0.0008); whereas the latency decreased (p=0.0001). The stimulation affected voluntary saccades parameters as well. In the ‘on’ condition, the latency decreased (p=0.0442); whereas the antisaccadic peak velocity (p=0.0025) and the proportions of performance errors in the antisaccadic task (p=0.0007), increased; furthermore, the latency was reduced (p=0.0276) and the peak velocity of saccades with performance errors in the antisaccadic task increased (0.0152). An increase in the peak velocity of memory-guided saccades (p=0.0191) and the increased proportions of premature saccades in response to a visual stimulus in the memory-guided saccade task (p=0,003) were noted as well.

On levodopa, reflexive saccades parameters changed in the opposite direction when compared to DBS patients. Premature saccades decreased (p=0.0004), the latency was prolonged (p=0.0001), the amplitude (20 deg: p=0.024) and the reflexive saccade peak velocity (20 deg: p=0.0463) were reduced. Levodopa barely affected voluntary saccade

parameters. Only a decreased antisaccade peak velocity (p=0.0385), prolonged latency of saccades with performance errors (p=0.0035), and a reduced number of premature saccades in the memory-guided saccade task were observed (p=0.0077). The correlation between the improvement of bradykinesia in DBS patients receiving neurostimulation and increased proportions of early saccades (r=0.6482, p=0.0090) were the only one correlation observed between the aggravated parkinsonism symptoms and both reflexive and voluntary saccades parameters.

Conclusions: The examination results confirm the previous reports on saccadic eye movement abnormalities in the advanced Parkinson's disease in the 'off' condition. The abnmormalities in question affect voluntary saccades to a greater extent than reflexive saccades and indicate malfunctions in the inhibition systems. With the neurostimulator on and in the 'on' condition, reflexive saccades in DBS patients are considerably improved; their amplitude and peak velocity increase; whereas the latency decreases. However, voluntary saccades show little improvement. With the neurostimulator on and in the 'on' condition, the proportions of premature saccades and saccades with performance errors in the antisaccadic test are higher; their latency is reduced and the peak velocity increases. Moreover, in the memory-guided task, the proportions of early saccades in response to a visual stimulus are considerably increased; which confirms automatic responses inhibition dysfunctions in PD patients.

Levodopa treatment in patients treated only pharmacologically results in the opposite effect on saccades (both reflexive and voluntary) in comparison with neurostimulation turned on. Saccades get worsened with respect to the 'off' condition. Automatic response inhibition is reinforced resulting in reducing early saccades, lengthening the latency of saccades in response to a visual stimulus in the antisaccadic test as well as reducing premature saccades in the memory-guided saccades.

Saccadic eye movement abnormalities in the 'off' condition in the advanced PD do not correlate with aggravated parkinsonism or worsening its symptoms. The only correlation between aggravated parkinsonism and saccadic eye movement parameters concerns bradykinesia enhancement and an increase in premature saccades with the stimulation on, which was not observed when on levodopa treatment. This correlation only indicates how neurostimulation enhances bradykinesia and aggravates automatic response inhibition.

9. Piśmiennictwo:

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. Neurology. 2001 Mar 27; 56(6): 730-6.
2. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, Martis B, Giordani B. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry. 2005 Mar 1; 57(5): 510-6.
3. Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Gregori B, Fabbrini G, Accornero N, Berardelli A. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008 Apr 15; 23(5): 669-75.
4. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci. 1989 Oct; 12(10): 366-75.
5. Anderson TR, Hu B, Iremonger K, Kiss ZH. Selective attenuation of afferent synaptic transmission as a mechanism of thalamic deep brain stimulation-induced tremor arrest. J Neurosci. 2006 Jan 18; 26(3): 841-50.
6. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. Arch Neurol. 2005 Apr; 62(4): 554-60.
7. Antoniades CA, Buttery P, Fitzgerald JJ, Barker RA, Carpenter RH, Watts C. Deep brain stimulation: eye movements reveal anomalous effects of electrode placement and stimulation. PLoS One. 2012;7(3):e32830.
8. Antoniades CA, Carpenter RH, Temel Y. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: similar improvements in saccadic and manual responses. Neuroreport. 2012 Feb 15; 23(3): 179-83.
9. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. Brain. 2009 May; 132(Pt 5): 1128-45.
10. Armstrong JT, Chan F, Riopelle RJ, Munoz DP. Control of saccades in Parkinson’s disease. Brain Cogn 2002 Jul; 49(2): 198-201.
11. Asanuma K, Tang C, Ma Y, Dhawan V, Mattis P, Edwards C, Kaplitt MG, Feigin A, Eidelberg D. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. Brain. 2006 Oct; 129(Pt 10): 2667-78.
12. Baker KB, Montgomery EB Jr, Rezai AR, Burgess R, Lüders HO. Subthalamic nucleus deep brain stimulus evoked potentials: physiological and therapeutic implications. Mov Disord. 2002 Sep; 17(5): 969-83.
13. Baker KB, Zhang J, Vitek JL. Pallidal stimulation: effect of pattern and rate on bradykinesia in the non-human primate model of Parkinson's disease. Exp Neurol. 2011 Oct; 231(2): 309-13.
14. Ballanger B, Jahanshahi M, Broussolle E, Thobois S. PET functional imaging of deep brain stimulation in movement disorders and psychiatry. J Cereb Blood Flow Metab. 2009 Nov; 29(11): 1743-54.
15. Baltuch GH, Stern MB. Deep brain Stmulation for Parkinson’s disease. (2007). New York: Wyd. I. Informa Healthcare. ISBN: 0849370191.
16. Bar-Gad I, Elias S, Vaadia E, Bergman H. Complex locking rather than complete cessation of neuronal activity in the globus pallidus of a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated primate in response to pallidal microstimulation. J Neurosci. 2004 Aug 18; 24(33): 7410-9.
17. Bekkering H, Neggers SF, Walker R, Gleissner B, Dittrich WH, Kennard C. The preparation and execution of saccadic and goal-directed hand movements in patients with Parkinson’s disease. Neuropsychologia 2001; 39(2): 173-183.

18. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2009 Jan;8(1):67-81.
19. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz A. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. J Neurosurg. 1996 Feb; 84(2): 203-14.
20. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet. 1991 Feb 16;337(8738):403-6.
21. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. Appl Neurophysiol. 1987; 50(1-6): 344-6.
22. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. Nat Neurosci. 2000 Dec;3(12):1301-6.
23. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The effect of l-3,4-dihydroxyphenylalanine (= DOPA) on akinesia in parkinsonism. 1961. Wien Klin Wochenschr. 2001 Nov 15; 113(22): 851-4.
24. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The effect of l-3,4-dihydroxyphenylalanine (=DOPA) on akinesia in parkinsonism. Parkinsonism Relat Disord. 1998 Aug; 4(2): 59-60.
25. Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg. 1992; 94 Suppl: S41-5.
26. Bodis-Wollner I, Marx MS, Mitra S, Bobak P, Mylin L, Yahr M. Visual dysfunction in Parkinson's disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. Brain. 1987 Dec; 110 (Pt 6): 1675-98.
27. Bodis-Wollner I, Tzelepi A. The push-pull action of dopamine on spatial tuning of the monkey retina: the effects of dopaminergic deficiency and selective D1 and D2 receptor ligands on the pattern electroretinogram. Vision Res. 1998 May; 38(10): 1479-87.
28. Boertien T, Zrinzo L, Kahan J, Jahanshahi M, Hariz M, Mancini L, Limousin P, Foltynie T. Functional imaging of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Aug 15; 26(10): 1835-43.
29. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MC, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. Science. 2003 Jan 10; 299: 256-9.
30. Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. Mayo Clin Proc. 2009 Apr; 84(4): 310-6.
31. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003 Mar-Apr;24(2): 197-211.

32. Briand KA, Strallow D, Hening W, Poizner H, Sereno AB. Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. Exp Brain Res. 1999 Nov; 129(1): 38-48.
33. Bronte-Stewart HM, Minn AY, Rodrigues K, Buckley EL, Nashner LM. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. Brain. 2002 Sep; 125(Pt 9): 2100-14.
34. Brooks BA, Fuchs AF, Finocchio D. Saccadic eye movement deficits in the MPTP monkey model of Parkinson's disease. Brain Res. 1986 Sep 24; 383(1-2): 402-7.
35. Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, Sawle GV, Thompson PD, Findley LJ, Marsden CD. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study. Neurology. 1992 Aug;42(8): 1554-60.
36. Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. Curr Opin Neurobiol. 2007 Dec; 17(6): 656-64.
37. Canavero S, Bonicalzi V, Paolotti R, Castellano G, Greco-Crasto S, Rizzo L, Davini O, Maina R. Therapeutic extradural cortical stimulation for movement disorders: a review. Neurol Res. 2003 Mar; 25(2): 118-22.
38. Ceballos-Baumann AO. Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT. J Neurol. 2003 Feb; 250 Suppl 1:I15-23.
39. Chambers JM, Prescott TJ. Response times for visually guided saccades in persons with Parkinson's disease: a meta-analytic review. Neuropsychologia. 2010 Mar;48(4):887-99.
40. Chan F, Armstrong IT, Pari G, Riopelle RJ, Munoz DP. Deficits in saccadic eye- movement control in Parkinson’s disease. Neuropsychologia 2005; 43: 784-796.
41. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, Benabid AL, Pollak P. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology. 2002 Sep 24; 59(6): 932-4.
42. Cheng EM, Tonn S, Swain-Eng R, Factor SA, Weiner WJ, Bever CT Jr; American Academy of Neurology Parkinson Disease Measure Development Panel. Quality improvement in neurology: AAN Parkinson disease quality measures: report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010 Nov 30 ;75(22): 2021-7.
43. Clarke C. Parkinson's Disease in Practice. (2006). London: 2nd edition. Royal Society of Medicine Press, London. ISBN 978-1-85315-745-5.
44. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. Cereb Cortex. 2001 Dec; 11(12): 1136-43.
45. Coombs JS, Curtis DR, Eccles JC. The generation of impulses in motoneurones. J Physiol. 1957 Dec 3; 139(2): 232-49.
46. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006 Jun;5(6):525-35.
47. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. N Engl J Med. 2001 Sep 27; 345(13): 956-63.

48. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). Mov Disord. 1999 Jul; 14(4): 572-84.
49. Dekker MC, Bonifati V, van Duijn CM. Parkinson's disease: piecing together a genetic jigsaw. Brain. 2003 Aug;126(Pt 8): 1722-33.
50. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. Arch Neurol 2007; 64: 20-24.
51. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci. 1990 Jul; 13(7): 281-5.
52. Derost PP, Ouchchane L, Morand D, Ulla M, Llorca PM, Barget M, Debilly B, Lemaire JJ, Durif F. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? Neurology. 2007 Apr 24; 68(17): 1345-55.
53. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2006 Aug 31; 355(9): 896-908.
54. Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia Guedes L, Szczerbinska A, Zhao T, Dubbel-Hulsman LO, Wouters CH, de Graaff E, Oyen WJ, Simons EJ, Breedveld GJ, Oostra BA, Horstink MW, Bonifati V. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. Neurology. 2009 Jan 20;72(3): 240-5.
55. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, Hardy J, Leverenz JB, Del Tredici K, Wszolek ZK, Litvan I. Neuropathological assessment of Parkinson’s disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2009; 8: 1150-1157.
56. Diem-Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, Trinka E, Ransmayr G, Oberaigner W, Poewe W. Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study. Mov Disord. 2009 Apr 30;24(6):819-25.
57. Djamshidian A, Averbeck BB, Lees AJ, O'Sullivan SS. Clinical aspects of impulsive compulsive behaviours in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2011 Nov 15; 310(1-2): 183-8.
58. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. J Neurophysiol. 2000 Jul; 84(1): 570-4.
59. Duval C, Beuter A, Gauthier S. Fluctuations in tremor at rest and saccadic eye movemenets in subjects with Parkinson’s disease. Parkinsonism Relat Disord1998; 3(4): 195-205.
60. Duvoisin RC. Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. Arch Neurol. 1967 Aug; 17(2): 124-36.
61. Eidelberg D, Edwards C. Functional brain imaging of movement disorders. Neurol Res. 2000 Apr; 22(3): 305-12.
62. Eidelberg D, Moeller JR, Kazumata K, Antonini A, Sterio D, Dhawan V, Spetsieris P, Alterman R, Kelly PJ, Dogali M, Fazzini E, Beric A. Metabolic

correlates of pallidal neuronal activity in Parkinson's disease. Brain. 1997 Aug; 120 (Pt 8): 1315-24.
63. Fahn S, Jankovic J, Hallet M. Principles and practice of movement disorders. (2011). China: 2nd edition. Elsevier Saunders. ISBN: 978-1-4377-2369-4.
64. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004 Dec 9; 351(24): 2498-508.
65. Fawcett AP, Cunic D, Hamani C, Hodaie M, Lozano AM, Chen R, Hutchison WD. Saccade-related potentials recorded from human subthalamic nucleus. Clin Neurophysiol. 2007 Jan; 118(1): 155-63.
66. Fawcett AP, Dostrovsky JO, Lozano AM, Hutchison WD. Eye movement-related responses of neurons in human subthalamic nucleus. Exp Brain Res. 2005 Apr; 162(3): 357-65.
67. Fawcett AP, González EG, Moro E, Steinbach MJ, Lozano AM, Hutchison WD. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Improves Saccades in Parkinson's Disease. Neuromodulation. 2010 Jan; 13(1): 17-25.
68. Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. Exp Brain Res. 2004 Jun; 156(3): 274-81.
69. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N; SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. Epilepsia. 2010 May; 51(5): 899-908.
70. Friedman A. Choroba Parkinsona- mechanizmy, rozpoznawanie, leczenie. (2005). Warszawa: Wyd. I. Czelej. ISBN 83-89309-42-4.
71. Gabriel EM, Nashold BS Jr. Evolution of neuroablative surgery for involuntary movement disorders: an historical review. Neurosurgery. 1998 Mar; 42(3): 575-90.
72. Gale JT, Amirnovin R, Williams ZM, Flaherty AW, Eskandar EN. From symphony to cacophony: pathophysiology of the human basal ganglia in Parkinson disease. Neurosci Biobehav Rev. 2008; 32(3): 378-87.
73. Gan J, Xie-Brustolin J, Gervais-Bernard H, Vallet AE, Broussolle E, Thobois S. Possible Parkinson's disease revealed by a pure head resting tremor. J Neurol Sci. 2009 Apr 15;279(1-2): 121-3.
74. Garcia L, Audin J, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. J Neurosci. 2003 Sep 24; 23(25): 8743-51.
75. Garcia L, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? Trends Neurosci. 2005 Apr; 28(4): 209-16.
76. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol. 1999 Jan; 56(1): 33-9.

77. Gervais-Bernard H, Xie- Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, Broussolle E, Thobois S. Bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow- up. J Neurol 2009; 256: 225-233.
78. Ghilardi MF, Bodis-Wollner I, Onofrj MC, Marx MS, Glover AA. Spatial frequency-dependent abnormalities of the pattern electroretinogram and visual evoked potentials in a parkinsonian monkey model. Brain. 1988 Feb; 111 (Pt 1): 131-49.
79. Ghilardi MF, Marx MS, Bodis-Wollner I, Camras CB, Glover AA. The effect of intraocular 6-hydroxydopamine on retinal processing of primates. Ann Neurol. 1989 Apr; 25(4): 357-64.
80. Gibson JM, Kennard C. Quantitative study of "on-off" fluctuations in the ocular motor system in Parkinson's disease. Adv Neurol. 1987; 45: 329-33.
81. Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Sampaio C. Menagement of Parkinson's disease: An evidence- based review. Mov Disord. 2002; 17 (suppl 4): S1-S166.
82. Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. Science. 2009 Apr 17; 324(5925): 354-9.
83. Grill WM, Snyder AN, Miocinovic S. Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. Neuroreport. 2004 May 19; 15(7): 1137-40.
84. Grötzsch H, Sztajzel R, Burkhard PR. Levodopa-induced ocular dyskinesia in Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2007 Oct;14(10):1124-8.
85. Gurvich C, Georgiou-Karistianis N, Fitzgerald PB, Millist L, White OB. Inhibitory control and spatial working memory in Parkinson's disease. Mov Disord. 2007 Jul 30; 22(10): 1444-50.
86. Hallett M, Litvan I. Evaluation of surgery for Parkinson's disease: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The Task Force on Surgery for Parkinson's Disease. Neurology. 1999 Dec 10; 53(9): 1910-21.
87. Hallett M, Litvan I. Scientific position paper of the Movement Disorder Society evaluation of surgery for Parkinson's disease. Task Force on Surgery for Parkinson's Disease of the American Academy of Neurology Therapeutic and Technology Assessment Committee. Mov Disord. 2000 May; 15(3): 436-8.
88. Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease--clinical and pathologic features. Mov Disord. 2011 May;26(6):1015-21.
89. Halpern C, Hurtig H, Jaggi J, Grossman M, Won M, Baltuch G. Deep brain stimulation in neurologic disorders. Parkinsonism Relat Disord. 2007 Feb; 13(1): 1-16.
90. Hammond C, Ammari R, Bioulac B, Garcia L. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. Mov Disord. 2008 Nov 15; 23(15): 2111-21.
91. Hardy J, Cai H, Cookson MR, Gwinn-Hardy K, Singleton A. Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. Ann Neurol. 2006 Oct;60(4): 389-98.
92. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990 Nov; 31(11): 2473-5.
93. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. J Neurosci. 2003 Mar 1; 23(5): 1916-23.

94. Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann AO. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. Brain. 2001 Mar; 124(Pt 3): 558-70.
95. Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, Ganglberger JA. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. Brain. 1960; 83: 337-50.
96. Hauser RA, Holford NH. Quantitative description of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa-carbidopa and bromocriptine in early Parkinson's disease. Mov Disord. 2002 Sep ;17(5): 961-8.
97. Hauser RA, Koller WC, Hubble JP, Malapira T, Busenbark K, Olanow CW. Time course of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa/carbidopa and bromocriptine in early Parkinson' s disease. Mov Disord. 2000 May; 15(3): 485-9.
98. Hauser RA, Lyons KE, Pahwa R, Zesiewicz TA, Golbe LI. Parkinson's Disease: Questions and Answers. 4th Ed. West Palm Beach: Merit Publishing International; 2003:1-208.
99. Helmchen C, Schwekendiek A, Pramstaller PP, Hedrich K, Klein C, Rambold H. Blink amplitude but not saccadic hypometria indicates carriers of Parkin mutations. J Neurol 2006; 253: 1071-1075.
100. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. Mov Disord. 2005 Feb; 20(2): 190-9.
101. Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, McGee-Minnich L, Antenor JV, Videen TO, Dowling JL, Mink JW, Perlmutter JS. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. Neurology. 2003 Sep 23; 61(6): 816-21.
102. Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol Rev. 2000 Jul; 80(3): 953-78.
103. Hirsch EC, Hunot S, Faucheux B, Agid Y, Mizuno Y, Mochizuki H, Tatton WG, Tatton N, Olanow WC. Dopaminergic neurons degenerate by apoptosis in Parkinson's disease. Mov Disord. 1999 Mar;14(2): 383-5.
104. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967 May; 17(5): 427-42.
105. Hoehn MM. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. Neurol Clin. 1992 May; 10(2): 331-9.
106. Hong S, Hikosaka O. Dopamine-mediated learning and switching in cortico-striatal circuit explain behavioral changes in reinforcement learning. Front Behav Neurosci. 2011 Mar 21; 5-15.
107. Hood AJ, Amador SC, Cain AE, Briand KA, Al-Refai AH, Schiess MC, Sereno AB. Levodopa slows prosaccades and improves antisaccades: an eye movement study in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Jun; 78(6): 565-70.
108. Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, Pahwa R, Paulson GW, Lyons K, Koller WC. Effects of thalamic deep brain stimulation based on tremor type and diagnosis. Mov Disord. 1997 May; 12(3): 337-41.
109. Huerta MF, Kaas JH. Supplementary eye field as defined by intracortical microstimulation: connections in macaques. Comp Neurol. 1990 Mar 8; 293(2): 299-330.

110. Huerta MF, Krubitzer LA, Kaas JH. Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys: I. Subcortical connections. J Comp Neurol. 1986 Nov 22; 253(4): 415-39.
111. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. 1992. Neurology. 2001 Nov; 57(10 Suppl 3): S34-8.
112. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain. 2002 Apr; 125(Pt 4): 861-70.
113. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992 Mar; 55(3): 181-4.
114. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. Neurology. 2001 Oct 23; 57(8): 1497-9.
115. Hunker CJ, Abbs JH, Barlow SM. The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in the orofacial system: a quantitative analysis. Neurology. 1982 Jul; 32(7): 749-54.
116. Hutton JT, Morris JL, Elias JW. Levodopa improves spatial contrast sensitivity in Parkinson's disease. Arch Neurol. 1993 Jul; 50(7): 721-4.
117. Iremonger KJ, Anderson TR, Hu B, Kiss ZH. Cellular mechanisms preventing sustained activation of cortex during subcortical high-frequency stimulation. J Neurophysiol. 2006 Aug; 96(2): 613-21.
118. Isoda M, Hikosaka O. Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. J Neurosci. 2008 Jul 9; 28(28): 7209-18.
119. Jaber M, Robinson SW, Missale C, Caron MG. Dopamine receptors and brain function. Neuropharmacology. 1996; 35(11): 1503-19.
120. Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. Brain. 1995 Aug; 118 (Pt 4): 913-33.
121. Jankovic J, Beach J, Schwartz K, Contant C. Tremor and longevity in relatives of patients with Parkinson’s disease, essential tremor and control subjects. Neurology 1995; 45: 645 – 648.
122. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. Arch Neurol. 2001 Oct; 58(10): 1611-5.
123. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. Neurology. 1990 Oct; 40(10): 1529-34.
124. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Apr; 79(4): 368-76.
125. Jech R, Urgosík D, Tintera J, Nebuzelský A, Krásenský J, Liscák R, Roth J, Růzicka E. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2001 Nov; 16(6): 1126-32.
126. Jellinger KA. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. J Neurol. 2009 Aug; 256 Suppl 3: 270-9.

127. Jellinger KA. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain. J Neural Transm. 2004 Oct;111: 1219-35.
128. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. Mov Disord. 2012 Jan;27(1): 8-30.
129. Jellinger KA. Recent advances in our understanding of neurodegeneration. J Neural Transm. 2009;116(9):1111-62.
130. Johnson MD, Miocinovic S, McIntyre CC, Vitek JL. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. Neurotherapeutics. 2008 Apr; 5(2): 294-308.
131. Jones RD, Donaldson IM, Timmings PL. Impairment of high-contrast visual acuity in Parkinson's disease. Mov Disord. 1992; 7(3): 232-8.
132. Joti P, Kulashekhar S, Behari M, Murthy A. Impaired inhibitory oculomotor control in patients with Parkinson's disease. Exp Brain Res. 2007 Mar; 177(4): 447-57.
133. Kimmig H, Haussmann K, Mergner T, Lücking CH. What is pathological with gaze shift fragmentation in Parkinson's disease? J Neurol. 2002 Jun; 249(6): 683-92.
134. Kingstone A, Klein R, Morein-Zamir S, Hunt A, Fisk J, Maxner C. Orienting attention in aging and Parkinson's disease: distinguishing modes of control. J Clin Exp Neuropsychol. 2002 Oct; 24(7): 951-67.
135. Kiss ZH, Mooney DM, Renaud L, Hu B. Neuronal response to local electrical stimulation in rat thalamus: physiological implications for mechanisms of deep brain stimulation. Neuroscience. 2002; 113(1): 137-43.
136. Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S. Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. J Neurosci. 2005 Sep 21; 25(38): 8611-9.
137. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. Nature. 1998 Apr 9; 392: 605-8.
138. Kitagawa M, Fukushima J, Tashiro K. Relationship between antisaccades and the clinical symptoms in Parkinson's disease. Neurology. 1994 Dec;44(12):2285-9.
139. Klein C, Lohmann-Hedrich K. Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease. Curr Opin Neurol. 2007 Aug;20(4): 453-64.
140. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. J Neurosurg. 2003 Sep; 99(3): 489-95.
141. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, Tuite P, Sime E, Lazano A, Hauser R, Malapira T, Smith D, Tarsy D, Miyawaki E, Norregaard T, Kormos T, Olanow CW. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. Ann Neurol. 1997 Sep; 42(3): 292-9.
142. Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Alexander C, Chin T, Dolezal J, Hassanein R, Tanner C. Environmental risk factors in Parkinson's disease. Neurology. 1990 Aug;40(8):1218-21.

143. Kopell BH, Rezai AR, Chang JW, Vitek JL. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. Mov Disord. 2006 Jun;21 Suppl 14:S238-46.
144. Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K, Riederer P. Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. J Neural Transm Suppl. 1994; 43: 91-104.
145. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JF, Koudsie A, Benabid AL. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. Ann Neurol. 1998 Feb; 43(2): 180-92.
146. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, Benabid AL. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. Brain. 1998 Mar; 121 (Pt 3): 451-7.
147. Krak P, Batir A, Van BN, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, Lebas JF, Benabid AL., Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 2003; 349: 1925- 1934.
148. Kühn AA, Fogelson N, Limousin PD, Hariz MI, Kupsch A, Brown P. Frequency-specific effects of stimulation of the subthalamic area in treated Parkinson's disease patients. Neuroreport. 2009 Jul 15; 20(11): 975-8.
149. Kühn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. Eur J Neurosci. 2006 Apr; 23(7): 1956-60.
150. Kühn AA, Tsui A, Aziz T, Ray N, Brücke C, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. Exp Neurol. 2009 Feb; 215(2): 380-7.
151. Lagrange E, Krack P, Moro E, Ardouin C, Van Blercom N, Chabardes S, Benabid AL, Pollak P. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. Neurology. 2002 Dec 24; 59(12): 1976-8.
152. Lai BC, Marion SA, Teschke K, Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2002 Jun;8(5):297-309.
153. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. J Neurosurg. 1992 Jan; 76(1): 53-61.
154. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. Stereotact Funct Neurosurg. 1992; 58(1-4): 14-21.
155. Lang AE, Koller WC, Fahn S. Psychogenic parkinsonism. Arch Neurol. 1995 Aug; 52(8): 802-10.
156. Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. Mov Disord. 2002; 17 Suppl 3: S94-101.
157. Lang AE. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. Neurology. 2007 Mar 20; 68(12): 948-52.
158. Langheinrich T, Tebartz van Elst L, Lagrèze WA, Bach M, Lücking CH, Greenlee MW. Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. Clin Neurophysiol. 2000 Jan; 111(1): 66-74.

159. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science. 1983 Feb 25;219:979-80.
160. Le Heron CJ, MacAskill MR, Anderson TJ. Memory-guided saccades in Parkinson's disease: long delays can improve performance. Exp Brain Res. 2005 Mar; 161(3): 293-8.
161. Lee KH, Chang SY, Roberts DW, Kim U. Neurotransmitter release from high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. J Neurosurg. 2004 Sep; 101(3): 511-7.
162. Leigh RJ, Zee DS. The saccadic system. In Gilman S, Herdman WJ editors. The neurology of eye movements. Oxford: University Press: 2006.
163. Lempka SF, Miocinovic S, Johnson MD, Vitek JL, McIntyre CC. In vivo impedance spectroscopy of deep brain stimulation electrodes. J Neural Eng. 2009 Aug; 6(4) :046001.
164. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. Nature. 1998 Oct 1; 395: 451-2.
165. Liberski PP, Papierz W. Choroba Parkinsona w Neuropatologia Mossakowskiego. (2005). Lublin: Wyd. I. ISBN: 83-89309-63-7.
166. Lilienfeld DE, Perl DP. Projected neurodegenerative disease mortality in the United States, 1990-2040. Neuroepidemiology. 1993;12(4):219-28.
167. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. Lancet. 1995 Jan 14; 345(8942): 91-5.
168. Lin SK, Lu CS, Vingerhoets F, Snow BJ, Wai YY, Chu NS, Calne DB. Isolated involvement of substantia nigra in acute transient parkinsonism: MRI and PET observations. Parkinsonism Relat Disord. 1995 Oct;1(2):67-72.
169. Loddenkemper T, Pan A, Neme S, Baker KB, Rezai AR, Dinner DS, Montgomery EB Jr, Lüders HO. Deep brain stimulation in epilepsy. J Clin Neurophysiol. 2001 Nov; 18(6): 514-32.
170. Lopiano L, Torre E, Benedetti F, Bergamasco B, Perozzo P, Pollo A, Rizzone M, Tavella A, Lanotte M. Temporal changes in movement time during the switch of the stimulators in Parkinson's disease patients treated by subthalamic nucleus stimulation. Eur Neurol. 2003; 50(2): 94-9.
171. Louis ED, Levy G, Mejia-Santana H, Cote L, Andrews H, Harris J, Waters C, Ford B, Frucht S, Fahn S, Ottman R, Marder K. Risk of action tremor in relatives of tremor-dominant and postural instability gait disorder PD. Neurology. 2003 Oct 14; 61(7): 931-6.
172. Lozano AM, Eltahawy H. How does DBS work? Suppl Clin Neurophysiol. 2004; 57: 733-6.
173. Lueck CJ, Crawford TJ, Henderson L, Van Gisbergen JA, Duysens J, Kennard C. Saccadic eye movements in Parkinson's disease: II. Remembered saccades--towards a unified hypothesis? Q J Exp Psychol A. 1992 Aug; 45(2): 211-33.
174. Lueck CJ, Tanyeri S, Crawford TJ, Henderson L, Kennard C. Antisaccades and remembered saccades in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Apr; 53(4): 284-8.

175. Ma Y, Wichmann T. Disruption for motor performance by basal ganglia stimulation. Abstract Viewer/ Itnerary Planner Program. 2004; No 416.412.
176. MacAskill MR, Anderson TJ, Jones RD. Adaptive modification of saccade amplitude in Parkinson's disease. Brain. 2002 Jul; 125(Pt 7): 1570-82.
177. Machado A, Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Sharan AD, Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. Mov Disord. 2006 Jun;21 Suppl 14:S247-58.
178. Magariños-Ascone C, Pazo JH, Macadar O, Buño W. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism in Parkinson's disease. Neuroscience. 2002; 115(4): 1109-17.
179. Mann DC, Pearce LA, Waterbury LD. Amantadine for Parkinson's disease. Neurology. 1971 Sep; 21(9): 958-62.
180. Martin JB. Molecular basis of the neurodegenerative disorders. N Engl J Med. 1999;340(25):1970-08.
181. Martinez-Martin P, Prieto L, Forjaz MJ. Longitudinal metric properties of disability rating scales for Parkinson's disease. Value Health. 2006 Nov-Dec; 9(6): 386-93.
182. Matsumura M, Kojima J, Gardiner TW, Hikosaka O. Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. J Neurophysiol. 1992 Jun; 67(6): 1615-32.
183. Mattson MP. Gene-diet interactions in brain aging and neurodegenerative disorders. Ann Intern Med. 2003;139:441-4.
184. McIntyre CC, Grill WM. Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields. Biophys J. 1999 Feb; 76(2): 878-88.
185. McIntyre CC, Grill WM. Extracellular stimulation of central neurons: influence of stimulus waveform and frequency on neuronal output. J Neurophysiol. 2002 Oct; 88(4): 1592-604.
186. McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor NV, Vitek JL. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. Clin Neurophysiol. 2004 Mar; 115(3): 589-95.
187. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. Clin Neurophysiol. 2004 Jun; 115(6): 1239-48.
188. McIntyre CC, Savasta M, Walter BL, Vitek JL. How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. J Clin Neurophysiol. 2004 Jan-Feb; 21(1): 40-50.
189. McNaught KS, Perl DP, Brownell AL, Olanow CW. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. Ann Neurol. 2004 Jul;56(1):149-62.
190. Meyers R. The surgery of the hyperkinetic disorders . In: Vinken PJ, Bruyn GW. (Eds.) Handbook of Clinical Neurology. (1968). vol. 6 . North Holland, Amsterdam, pp. 844 – 878 .
191. Michell AW, Xu Z, Fritz D, Lewis SJ, Foltynie T, Williams-Gray CH, Robbins TW, Carpenter RH, Barker RA. Saccadic latency distributions in Parkinson's disease and the effects of L-dopa. Exp Brain Res. 2006 Sep; 174(1): 7-18.

192. Monakow KH, Akert K, Künzle H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. Exp Brain Res. 1978 Nov 15; 33(3-4): 395-403.
193. Montgomery EB Jr, Baker KB, Kinkel RP, Barnett G. Chronic thalamic stimulation for the tremor of multiple sclerosis. Neurology. 1999 Aug 11; 53(3): 625-8.
194. Montgomery EB Jr, Buchholz SR. The striatum and motor cortex in motor initiation and execution. Brain Res. 1991 May 24; 549(2): 222-9.
195. Montgomery EB Jr, Gale JT. Mechanisms of action of deep brain stimulation(DBS). Neurosci Biobehav Rev. 2008; 32(3): 388-407.
196. Montgomery EB Jr. Effect of subthalamic nucleus stimulation patterns on motor performance in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2005 May; 11(3): 167-71.
197. Montgomery EB Jr. Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. Clin Neurophysiol. 2006 Dec; 117(12): 2691-702.
198. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter ML, Houeto JL, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A, Timmermann L, Wojtecki L, Gironell A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010 Apr 15; 25(5): 578-86.
199. Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. Neurology. 2004 Dec 14; 63(11): 2091-6.
200. Mosimann UP, Müri RM, Burn DJ, Felblinger J, O'Brien JT, McKeith IG. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. Brain. 2005 Jun; 128(Pt 6): 1267-76.
201. Muller C,Wegner S, Fertl L, Auff E. Initiation of visual-guided random saccades and remembered saccades in parkinsonian patients with severe motor-fluctuations. J Neural Transm Park Dis Dement Sect 1994; 7 (2):101-8.
202. Naarding P, Leentjens AF, van Kooten F, Verhey FR. Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002 Summer; 14(3): 329-34.
203. Nakamura T, Kanayama R, Sano R, Ohki M, Kimura Y, Aoyagi M, Koike Y. Quantitative analysis of ocular movements in Parkinson's disease. Acta Otolaryngol Suppl. 1991; 481: 559-62.
204. Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. Surg Radiol Anat. 1988; 10(2): 137-44.
205. Nutt JG, Carter JH, Van Houten L, Woodward WR. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. Ann Neurol. 1997 Sep; 42(3): 349-55.
206. Nutt JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. Mov Disord. 2008; 23 Suppl 3: S580-4.
207. Ogasahara S, Nishikawa Y, Takahashi M, Wada K, Nakamura Y, Yorifuji S, Tarui S. Dopamine metabolism in the central nervous system after

discontinuation of L-dopa therapy in patients with Parkinson disease. J Neurol Sci. 1984 Nov-Dec; 66(2-3): 151-63.
208. Ohye C, Kubota K, Hongo T, Nagao T, Narabayashi H. Ventrolateral and subventrolateral thalamic stimulation. Motor effects. Arch Neurol. 1964 Oct; 11: 427-34.
209. Olanow CW, McNaught K. Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones. Mov Disord. 2011 May; 26(6): 1056-71.
210. Olanow CW, Perl DP, DeMartino GN, McNaught KS. Lewy-body formation is an aggresome-related process: a hypothesis. Lancet Neurol. 2004 Aug;3(8): 496-503.
211. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). Neurology. 2009 May 26;72(21 Suppl 4): S1-136.
212. Olanow CW. Magnetic resonance imaging in parkinsonism. Neurol Clin. 1992 May; 10(2): 405-20.
213. Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease-2007. Mov Disord. 2007 Sep;22 Suppl 17: S335-42.
214. Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Preoperative clinical predictors of response to bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. Stereotact Funct Neurosurg. 2005; 83(2-3): 80-3.
215. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW, Hardy J, Houlden H, Singleton A, Schneider SA. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. Ann Neurol. 2009 Jan;65(1): 19-23.
216. Paisán-Ruíz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M, López de Munain A, Aparicio S, Gil AM, Khan N, Johnson J, Martinez JR, Nicholl D, Carrera IM, Pena AS, de Silva R, Lees A, Martí-Massó JF, Pérez-Tur J, Wood NW, Singleton AB. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. Neuron. 2004 Nov 18;44(4):595-600.
217. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Res Brain Res Rev. 1995 Jan; 20(1): 91-127.
218. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. Brain Res Brain Res Rev. 1995 Jan; 20(1): 128-54.
219. Parkes JD, Baxter RC, Curzon G, Knill-Jones RP, Knott PJ, Marsden CD, Tattersall R, Vollum D. Treatment of Parkinson's disease with amantadine and levodopa. A one-year study. Lancet. 1971 May 29; 1: 1083-6.
220. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones, 1817.
221. Payoux P, Remy P, Damier P, Miloudi M, Loubinoux I, Pidoux B, Gaura V, Rascol O, Samson Y, Agid Y. Subthalamic nucleus stimulation reduces abnormal motor cortical overactivity in Parkinson disease. Arch Neurol. 2004 Aug; 61(8): 1307-13.
222. Peppe A, Stanzione P, Pierelli F, De Angelis D, Pierantozzi M, Bernardi G. Visual alterations in de novo Parkinson's disease: pattern electroretinogram latencies are more delayed and more reversible by levodopa than are visual evoked potentials. Neurology. 1995 Jun; 45(6): 1144-8.

223. Perlmutter JS, Mink JW, Bastian AJ, Zackowski K, Hershey T, Miyawaki E, Koller W, Videen TO. Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus. Neurology. 2002 May 14; 58(9): 1388-94.
224. Perneczky R, Ghosh BC, Hughes L, Carpenter RH, Barker RA, Rowe JB. Saccadic latency in Parkinson's disease correlates with executive function and brain atrophy, but not motor severity. Neurobiol Dis. 2011 Jul; 43(1): 79-85.
225. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. J Neurol. 1998 May;245 Suppl 1:S10-4.
226. Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM, Miyasaki JM, Saint- Cyr JA, Poon YY, Hutchinson WD, Dostrovsky JO, Moro E. Levodopa response in long- term bilateral subthalamic stimulation forParkinson’s disease. Mov Disord 2007; 22: 990- 997.
227. Piccini P, Brooks DJ. New developments of brain imaging for Parkinson's disease and related disorders. Mov Disord. 2006 Dec; 21(12): 2035-41.
228. Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. Neuroreport. 2005 Nov 28; 16(17): 1883-7.
229. Pollak P. Neurosurgical treatment of dyskinesias: pathophysiological consideration. Mov Disord. 1999; 14 Suppl 1: 33-9.
230. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science. 1997 Jun 27; 276: 2045-7.
231. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. Neurology. 2006 Oct 10; 67(7): 1258-61.
232. Posada IJ, Benito-León J, Louis ED, Trincado R, Villarejo A, Medrano MJ, Bermejo-Pareja F. Mortality from Parkinson's disease: a population-based prospective study (NEDICES). Mov Disord. 2011 Dec;26(14):2522-9.
233. Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD; CARPA Study Group. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. Mov Disord. 2007 Oct 15; 22(13): 1839-51.
234. Przedpelska-Ober E. Eye movements dysfunctions in Alzheimer's disease. Neurol Neurochir Pol. 2006 Jan-Feb; 40(1): 34-41.
235. Raethjen J, Austermann K, Witt K, Zeuner KE, Papengut F, Deuschl G. Provocation of Parkinsonian tremor. Mov Disord. 2008 May 15;23(7): 1019-23.
236. Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. Brain. 2007 Jan; 130(Pt 1): 10-35.
237. Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, Al-Din A, Hillmer AM, Karsak M, Liss B, Woods CG, Behrens MI, Kubisch C. Hereditary

parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. Nat Genet. 2006 Oct;38(10): 1184-91.
238. Rao G, Fisch L, Srinivasan S, D'Amico F, Okada T, Eaton C, Robbins C. Does this patient have Parkinson disease? JAMA. 2003 Jan 15; 289(3): 347-53.
239. Rascol O, Clanet M, Montastruc JL, Simonetta M, Soulier-Esteve MJ, Doyon B, Rascol A. Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. Evidence for involvement of dopaminergic systems. Brain. 1989 Oct; 112 (Pt 5): 1193-214.
240. Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Fabre N, Senard JM, Montastruc JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP, Rascol A. Normal activation of the supplementary motor area in patients with Parkinson's disease undergoing long-term treatment with levodopa. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 May; 57(5): 567-71.
241. Ray NJ, Jenkinson N, Wang S, Holland P, Brittain JS, Joint C, Stein JF, Aziz T. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. Exp Neurol. 2008 Sep; 213(1): 108-13.
242. Regan D, Neima D. Visual fatigue and visual evoked potentials in multiple sclerosis, glaucoma, ocular hypertension and Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984 Jul; 47(7): 673-8.
243. Reilly JL, Lencer R, Bishop JR, Keedy S, Sweeney JA. Pharmacological treatment effects on eye movement control. Brain Cogn. 2008 Dec; 68(3): 415-35.
244. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Diagnostyka i leczenie otępień. (2012). Otwock: Wyd. Medisfera. ISBN 978-83-929022-1-8.
245. Richfield EK, Penney JB, Young AB. Anatomical and affinity state comparisons between dopamine D1 and D2 receptors in the rat central nervous system. Neuroscience. 1989; 30(3): 767-77.
246. Rivaud-Péchoux S, Vermersch AI, Gaymard B, Ploner CJ, Bejjani BP, Damier P, Demeret S, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C. Improvement of memory guided saccades in parkinsonian patients by high frequency subthalamic nucleus stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Mar; 68(3): 381-4.
247. Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Aug; 71(2): 215-9.
248. Roll A, Wierzbicka MM, Wolf W. The "gap paradigm" leads to express-like saccadic reaction times in Parkinson's disease. Exp Brain Res. 1996 Sep; 111(1): 131-8.
249. Romito LM, Scerrati M, Contarino MF, Bentivoglio AR, Tonali P, Albanese A. Long- term follow- up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson’s disease. Neurology 2002; 58: 1546- 1550.
250. Rosa M, Marceglia S, Servello D, Foffani G, Rossi L, Sassi M, Mrakic-Sposta S, Zangaglia R, Pacchetti C, Porta M, Priori A. Time dependent subthalamic local field potential changes after DBS surgery in Parkinson's disease. Exp Neurol. 2010 Apr; 222(2): 184-90.
251. Rottach KG, Riley DE, DiScenna AO, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. Ann Neurol 1996 Mar; 39(3); 368-77.

252. Roze E, Coêlho-Braga MC, Gayraud D, Legrand AP, Trocello JM, Fénelon G, Cochen V, Patte N, Viallet F, Vidailhet M, Pollak P, Apartis E. Head tremor in Parkinson's disease. Mov Disord. 2006 Aug;21(8): 1245-8.
253. Rubin JE, Terman D. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. J Comput Neurosci. 2004 May-Jun; 16(3): 211-35.
254. Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, Brooks DJ. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. Brain. 1997 Jun; 120 (Pt 6): 963-76.
255. Sartucci F, Orlandi G, Bonuccelli U, Borghetti D, Murri L, Orsini C, Domenici L, Porciatti V. Chromatic pattern-reversal electroretinograms (ChPERGs) are spared in multiple system atrophy compared with Parkinson's disease. Neurol Sci. 2006 Feb; 26(6): 395-401.
256. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. Nat Genet. 2009 Dec;41(12): 1303-7.
257. Schoenberg BS. Epidemiology of movement disorders. (1987). In: Marsden CD, Asury AK. (eds) Movement disorders 2. London: butterworths.
258. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2007 Jun 15; 22(8): 1077-92.
259. Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, Czernecki V, Maltete L, Hartmann A, Mallet L, Pidoux B, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Mallet A, Agid Y. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1640-1644.
260. Schwab RS, England AC Jr, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. JAMA. 1969 May 19; 208(7): 1168-70.
261. Shen KZ, Zhu ZT, Munhall A, Johnson SW. Synaptic plasticity in rat subthalamic nucleus induced by high-frequency stimulation. Synapse. 2003 Dec 15; 50(4): 314-9.
262. Shimizu N, Naito M, Yoshida M. Eye-head co-ordination in patients with Parkinsonism and cerebellar ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1981 Jun; 44(6): 509-15.
263. Shon YM, Lee KH, Goerss SJ, Kim IY, Kimble C, Van Gompel JJ, Bennet K, Blaha CD, Chang SY. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus evokes striatal dopamine release in a large animal model of human DBS neurosurgery. Neurosci Lett. 2010 May 21; 475(3): 136-40.
264. Shulman LM, Singer C, Bean JA, Weiner WJ. Internal tremor in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 1996 Jan;11(1): 3-7.
265. Simonin C, Tir M, Devos D, Kreisler A, Dujardin K, Salleron J, Delval A, Blond S, Defebvre L, Destee A, Krystkowiak P. Reduced levodopa- induced

complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. J Neurol 2009; 256: 1736- 1741.
266. Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG, Krüger R, Federoff M, Klein C, Goate A, Perlmutter J, Bonin M, Nalls MA, Illig T, Gieger C, Houlden H, Steffens M, Okun MS, Racette BA, Cookson MR, Foote KD, Fernandez HH, Traynor BJ, Schreiber S, Arepalli S, Zonozi R, Gwinn K, van der Brug M, Lopez G, Chanock SJ, Schatzkin A, Park Y, Hollenbeck A, Gao J, Huang X, Wood NW, Lorenz D, Deuschl G, Chen H, Riess O, Hardy JA, Singleton AB, Gasser T. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. Nat Genet. 2009 Dec;41(12): 1308-12.
267. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. Ann Neurol. 2008 Dec; 64 Suppl 2: S65-80.
268. Stanton GB, Goldberg ME, Bruce CJ. Frontal eye field efferents in the macaque monkey: I. Subcortical pathways and topography of striatal and thalamic terminal fields. J Comp Neurol. 1988 May 22; 271(4): 473-92.
269. Stefani A, Fedele E, Galati S, Pepicelli O, Frasca S, Pierantozzi M, Peppe A, Brusa L, Orlacchio A, Hainsworth AH, Gattoni G, Stanzione P, Bernardi G, Raiteri M, Mazzone P. Subthalamic stimulation activates internal pallidus: evidence from cGMP microdialysis in PD patients. Ann Neurol. 2005 Mar; 57(3): 448-52.
270. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, Mazzone P. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. Brain. 2007 Jun; 130(Pt 6): 1596-607.
271. Stefurak T, Mikulis D, Mayberg H, Lang AE, Hevenor S, Pahapill P, Saint-Cyr J, Lozano A. Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study. Mov Disord. 2003 Dec; 18(12): 1508-16.
272. Steriade M, Yossif G. Spike-and-wave afterdischarges in cortical somatosensory neurons of cat. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1974 Dec; 37(6): 633-48.
273. Stoessl AJ, Brooks DJ, Eidelberg D. Milestones in neuroimaging. Mov Disord. 2011 May; 26(6): 868-978.
274. Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D, Gasser T, Wszolek Z, Müller T, Bornemann A, Wolburg H, Downward J, Riess O, Schulz JB, Krüger R. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. Hum Mol Genet. 2005 Aug 1;14(15): 2099-111.
275. Swainson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. Neuropsychologia. 2000; 38(5): 596-612.
276. Tai CH, Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. FASEB J. 2003 Oct; 17(13): 1820-30.

277. Tanner CM, Langston JW. Do environmental toxins cause Parkinson's disease? A critical review. Neurology. 1990 Oct;40(10 Suppl 3):17-30.
278. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JW. Parkinson disease in twins: an etiologic study. JAMA. 1999 Jan 27;281(4): 341-6.
279. Temel Y, Visser-Vandewalle V, Carpenter RH. Saccadometry: a novel clinical tool for quantification of the motor effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Exp Neurol. 2009 Apr; 216(2): 481-9.
280. Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, Vingerhoets FJ. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? Neurology. 2003 Jan 14; 60(1): 78-81.
281. Terao Y, Fukuda H, Yugeta A, Hikosaka O, Nomura Y, Segawa M, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y. Initiation and inhibitory control of saccades with the progression of Parkinson's disease - changes in three major drives converging on the superior colliculus. Neuropsychologia. 2011 Jun; 49(7): 1794-806.
282. Timberlake WH, Vance MA. Four-year treatment of patients with parkinsonism using amantadine alone or with levodopa. Ann Neurol. 1978 Feb; 3(2): 119-28.
283. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006 Jan; 5(1): 75-86.
284. 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 Nov 15; 25(15): 2649-53.
285. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, González-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. Science. 2004 May 21; 304: 1158-60.
286. Van Koningsbruggen MG, Pender T, Machado L, Rafal RD. Impaired control of the oculomotor reflexes in Parkinson's disease. Neuropsychologia. 2009 Nov; 47(13): 2909-15.
287. Van Stockum S, MacAskill M, Anderson T, Dalrymple-Alford J. Don't look now or look away: two sources of saccadic disinhibition in Parkinson's disease? Neuropsychologia. 2008 Nov; 46(13): 3108-15.
288. Vermersch AI, Rivaud S, Vidailhet M, Bonnet AM, Gaymard B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C. Sequences of memory-guided saccades in Parkinson's disease. Ann Neurol. 1994 Apr; 35(4): 487-90.
289. Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N, Pillon B, Bonnet AM, Gaymard B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C. Eye movements in parkinsonian syndromes. Ann Neurol. 1994 Apr; 35(4): 420-6.
290. Vilariño-Güell C, Ross OA, Aasly JO, White LR, Rajput A, Rajput AH, Lynch T, Krygowska-Wajs A, Jasinska-Myga B, Opala G, Barcikowska M, Lee MC, Hentati F, Uitti RJ, Wszolek ZK, Farrer MJ, Wu RM. An independent replication of PARK16 in Asian samples. Neurology. 2010 Dec 14;75(24): 2248-9.

291. Visser-Vandewalle V, van der Linden C, Temel Y, Nieman F, Celik H, Beuls E. Long-term motor effect of unilateral pallidal stimulation in 26 patients with advanced Parkinson disease. J Neurosurg. 2003 Oct; 99(4): 701-7.
292. Vitek JL, Hashimoto T, Peoples J, DeLong MR, Bakay RA. Acute stimulation in the external segment of the globus pallidus improves parkinsonian motor signs. Mov Disord. 2004 Aug; 19(8): 907-15.
293. Vitek JL, Zhang J, Hashimoto T, Russo GS, Baker KB. External pallidal stimulation improves parkinsonian motor signs and modulates neuronal activity throughout the basal ganglia thalamic network. Exp Neurol. 2012 Jan; 233(1): 581-6.
294. Volkmann J, Fogel W, Krack P. Postoperative Neurological Management. Deep brain Stimulation. ECMT course, 26-27 March 2007.
295. Warabi T, Noda H, Yanagisawa N, Tashiro K, Shindo R. Changes in sensorimotor function associated with the degree of bradykinesia of Parkinson's disease. Brain. 1986 Dec; 109 (Pt 6): 1209-24.
296. Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, Lozano AM, Moro E, Hodaie M, Lang AE, Dostrovsky JO. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. J Neurophysiol. 2006 Dec; 96(6): 3248-56.
297. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. Arch Neurol. 2006 Jul; 63(7): 969-73.
298. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Brain. 2002 Mar; 125(Pt 3): 575-83.
299. White OB, Saint-Cyr JA, Tomlinson RD, Sharpe JA. Ocular motor deficits in Parkinson's disease. II. Control of the saccadic and smooth pursuit systems. Brain. 1983 Sep; 106 (Pt 3): 571-87.
300. Wichman T, Delong MR, Vitek JL. Patophysiological considerations in basal ganglia surgery: the role of the basal ganglia in hypokinetic and hyperkinetic movement disorders. Prog Neurol Surg 2000; 15: 31-37.
301. Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ. Long- term outcome of 50 consecutive Parkinson’s disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. Parkinsonism Relat Disord 2007; 14: 114-119.
302. Wider C, Russmann H, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ. Long-duration response to levodopa in patients with advanced Parkinson disease treated with subthalamic deep brain stimulation. Arch Neurol. 2006 Jul; 63(7): 951-5.
303. Windels F, Bruet N, Poupard A, Urbain N, Chouvet G, Feuerstein C, Savasta M. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. Eur J Neurosci. 2000 Nov; 12(11): 4141-6.
304. Wu T, Hallett M. Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Jul; 79(7): 760-6.
305. Wu T, Wang L, Chen Y, Zhao C, Li K, Chan P. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. Neurosci Lett. 2009 Aug 21; 460(1): 6-10.

306. Wu T, Wang L, Hallett M, Chen Y, Li K, Chan P. Effective connectivity of brain networks during self-initiated movement in Parkinson's disease. Neuroimage. 2011 Mar 1; 55(1): 204-15.
307. Yianni J, Bain PG, Gregory RP, Nandi D, Joint C, Scott RB, Stein JF, Aziz TZ. Post-operative progress of dystonia patients following globus pallidus internus deep brain stimulation. Eur J Neurol. 2003 May; 10(3): 239-47.
308. Yugeta A, Terao Y, Fukuda H, Hikosaka O, Yokochi F, Okiyama R, Taniguchi M, Takahashi H, Hamada I, Hanajima R, Ugawa Y. Effects of STN stimulation on the initiation and inhibition of saccade in Parkinson disease. Neurology. 2010 Mar 2; 74(9): 743-8.
309. Zaidel A, Bergman H, Ritov Y, Israel Z. Levodopa and subthalamic deep brain stimulation responses are not congruent. Mov Disord. 2010 Oct 30; 25(14): 2379-86.
310. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Müller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. Neuron. 2004 Nov 18; 44(4):601-7.

Tabela 1. Mutacje genetyczne powodujące parkinsonizm

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne rozpoznania prawdopodobnej PD w oparciu o wytyczne *UK Parkinson's disease Society Brain Bank's clinical criteria.*

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne rozpoznania PD w oparciu o wytyczne *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

Tabela 4. Klasyfikacja głównych zespołów parkinsonowskich

Tabela 5. Zmienne mierzone podczas badań okulograficznych dla sakad odruchowych i wolicjonalnych

Tabela 6. Charakterystyka demograficzna badanych grup

Tabela 7. Porównanie chorych z PD leczonych DBS i lewodopą

Tabela 8. Porównanie wyników oceny sakad odruchowych w grupie chorych leczonych DBS i lewodopą oraz w grupie kontrolnej

Tabela 9. Porównanie wyników badań okulograficznych dla sakad wolicjonalnych w grupie chorych (leczonych DBS i lewodopą) oraz w grupie kontrolnej

Rycina 1. Schemat połączeń między struktur podkorowych z uwzględnieniem drogi bezpośredniej i pośredniej

Rycina 2. Schemat połączeń między strukturami mózgowia biorącymi udział w powstawaniu ruchów sakadycznych gałek ocznych

Rycina 3. Schemat powstawania ruchów sakadycznych gałek ocznych

Rycina 4. Schemat badania chorych leczonych lewodopą

Rycina 5. Schemat badania chorych leczonych DBS

Rycina 6. Średnia liczba sakad przedwczesnych w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 7. Średni czas latencji sakad odruchowych w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 8. Średnia amplituda 10-cio stopniowych sakad odruchowych w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 9. Średnia amplituda 20-to stopniowych sakad odruchowych w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 10. Średnia prędkość maksymalna 10-cio stopniowych sakad odruchowych w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 11. Średnia prędkość maksymalna 20-to stopniowych sakad odruchowych w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 12. Średni czas latencji antysakad w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 13. Średnia prędkość maksymalna antysakad w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 14. Średnia liczba błędnie wykonanych antysakad w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 15. Średni czas latencji błędnie wykonanych antysakad w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 16. Średnia prędkość maksymalna błędnie wykonanych antysakad w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 17. Średnia prędkość maksymalna 20-to stopniowych sakad typu „*memory-guided*" w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 18. Średnia liczba sakad wykonanych w kierunku wyświetlonego bodźca przed sygnałem do rozpoczęcia ruchu w teście „*memory-guided saccade*" w stanie „*off*" i „*on*" (po włączeniu neurostymulacji lub przyjęciu lewodopy) w obu badanych grupach i w grupie kontrolnej

Rycina 19. Korelacja zmiana E (różnica ilości sakad przedwczesnych miedzy stanem „*off*" i „*on")* – zmiana bradykinezji (UPDRS III „*off-on*") w grupie chorych leczonych DBS (r=0,6482, p=0,0090 – nieparametryczna korelacja rang Spearmana)