

UNIVERZITA KARLOVA
Fakulta tělesné výchovy a sportu

DISERTAČNÍ PRÁCE

2024

Mgr. Dominika Dvořáčková

UNIVERZITA KARLOVA
FAKULTA TĚLESNÉ VÝCHOVY A SPORTU

Katedra fyzioterapie

**Změny zdrojové aktivity mozku při chůzi ovlivněné zrakovým
a sluchovým cueingem u pacientů s Parkinsonovou nemocí –
sLORETA studie**

Disertační práce

Vedoucí disertační práce:

Doc. PaedDr. Dagmar Pavlů, CSc.

Vypracovala:

Mgr. Dominika Dvořáčková

Praha, prosinec 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne _____

Mgr. Dominika Dvořáčková

Poděkování

V první řadě bych ráda poděkovala své školitelce doc. PaedDr. Dagmar Pavlů, CSc. za odborné rady a cenné připomínky při psaní disertační práce a zároveň za odborné vedení a dohled v průběhu celého doktorského studia. Dále bych velice ráda poděkovala MUDr. Adamovi Kalinovi za výběr bezartefaktových úseků z naměřených dat a dále za pomoc s analýzou dat v programu sLORETA. Také bych ráda poděkovala MUDr. Davidovi Pánkovi, Ph.D. za jeho čas strávený při konzultacích v průběhu doktorského studia.

V neposlední řadě bych velice ráda poděkovala své rodině za bezmeznou podporu v průběhu celého studia a také při vlastní realizaci výzkumu. Také bych chtěla srdečně poděkovat všem zúčastněným probandům za jejich ochotu a zájem účastnit se výzkumu.

Abstrakt

Název: Změny zdrojové aktivity mozku při chůzi ovlivněné zrakovým a sluchovým cueingem u pacientů s Parkinsonovou nemocí – sLORETA studie.

Cíle: Cílem této disertační práce je zjistit, k jakým změnám zdrojové aktivity mozku dochází při chůzi se zrakovým a sluchovým cueingem oproti normální běžné chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí, a také zjistit, zda existuje rozdíl v elektrické aktivitě mozku při chůzi se zrakovým a sluchovým cueingem mezi pacienty s Parkinsonovou nemocí a zdravými kontrolami.

Metody: Výzkumný soubor byl tvořen 15 pacienty s Parkinsonovou nemocí (PN) a 15 zdravými kontrolami (ZK). Elektrická aktivita mozku byla u všech probandů registrována pomocí skalpového EEG při chůzi na předem vytvořené 9metrové dráze po dobu 3 minut za třech podmínek: 1) chůze bez stimulu, 2) chůze se zrakovým cueingem (černé čáry nalepené na zemi ve vzdálenosti o 10 % vyšší než základní délka kroku) a 3) chůze se sluchovým cueingem (metronom s frekvencí o 10 % vyšší než základní kadence chůze). Pro statistické vyhodnocení intraindividuálních rozdílů elektrické aktivity mozku v jednotlivých fázích měření u experimentální skupiny a interindividuálních rozdílů elektrické aktivity mozku mezi experimentální a kontrolní skupinou byly využity testy v rámci statistického modulu programu sLORETA.

Výsledky: Použití zrakového cueingu v chůzi u pacientů s PN vyvolalo trend zvýšení proudové hustoty v premotorickém kortexu. Podobně, sluchový cueing v chůzi u této skupiny probandů vyvolal trend nárůstu proudové hustoty v limbickém laloku. Ani jeden z těchto výsledků však nedosáhl statistické signifikance. Při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou došlo ke statisticky signifikantnímu snížení proudové hustoty ve frekvenčních pásmech alfa-1, beta-2 a théta v motorických a somatosenzorických oblastech mozkové kůry. Při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou došlo ke statisticky signifikantnímu snížení proudové hustoty ve frekvenčních pásmech alfa-1, alfa-2, beta-1 a beta-2, a to v motorických, somatosenzorických a limbických oblastech mozkové kůry.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, cueing, EEG, sLORETA, Brodmannovy arey

Abstract

Title: Brain Activity Changes During Walking Affected by Visual and Auditory Cueing in Parkinson's Disease Patients – sLORETA Study.

Objectives: The aim of this dissertation is to determine the changes in brain source activity during walking with visual and auditory cueing compared to normal walking in patients with Parkinson's disease and to investigate whether there is a difference between brain electrical activity during walking with visual and auditory cueing between patients with Parkinson's disease and healthy controls.

Methods: The study sample consisted of 15 patients with Parkinson's disease and 15 healthy controls. Brain activity was recorded in all participants using scalp EEG during a 3-minute walking task on 9-meter track under three conditions: 1) walking without stimuli, 2) walking with visual cueing (black lines taped on the floor at the distance 10% greater than the baseline step length) and 3) walking with auditory cueing (a metronome set to a frequency 10% higher than the baseline cadence). Statistical analysis of intra-individual differences in brain activity across conditions within the experimental group and inter-individual differences in brain activity between experimental and control group were conducted using the tests within the statistical module of sLORETA.

Results: Visual cueing during walking in patients with Parkinson's disease showed a trend of increased current density in the premotor cortex. Similarly, auditory cueing during walking in this group showed a trend of increased current density in the limbic lobe. However, neither of these results reached statistical significance. Comparing gait with visual cueing between experimental and control group revealed statistically significant reduction in current density in the alpha-1, beta-2, and theta frequency bands within the motor and somatosensory cortical areas. Similarly, gait with auditory cueing in experimental group compared to control group showed a statistically significant reduction in current density in the alpha-1, alpha-2, beta-1, and beta-2 frequency bands in the motor, somatosensory, and limbic cortical areas.

Keywords: Parkinson's Disease, cueing, EEG, sLORETA, Brodmann's areas

Seznam zkratek

10 MWT	10 meters walk test (10metrový test chůze)
2D	2-dimensional (2rozměrné)
3D	3-dimensional (3rozměrné)
6 MWT	6 minute walk test (6minutový test chůze)
AAR	alfa atenuační reakce
ACC	anterior cingulate cortex (přední cingulární kůra)
ADL	activity daily living (běžné denní činnosti)
APA	anticipatory postural adjustment (anticipatorní posturální nastavení)
AR	augmentovaná realita
AUD CUE	chůze se sluchovým cueingem
AUD CUE PN	chůze se sluchovým cueingem u experimentální skupiny
AUD CUE ZK	chůze se sluchovým cueingem u kontrolní skupiny
BA	Brodmannova area
BG	bazální ganglia
BMSC	bone marrow mesenchymal stem cells (mezenchymální kmenové buňky z kostní dřevě)
BPM	beats per minute (počet úderů za minutu)
C	centrální
CBD	corticobasal degeneration (kortikobazální degenerace)
CNS	centrální nervový systém
COMT	catechol-o-methyltransferase
COP	centre of pressure (centrum tlaku)
CT	computed tomography (výpočetní tomografie)
DA	dopamin
dACC	dorsal part of anterior cingulate cortex (dorzální část přední cingulární kůry)
DBS	deep brain stimulation (hluboká mozková stimulace)
DLB	dementia with lewy bodies (demence s Lewyho tělísky)
dom.	dominantní
EEG	elektroencefalografie
EKG	elektrokardiogram

eLORETA	exact low resolution electromagnetic tomography
EMG	elektromyografie
F	frontální
fMRI	functional magnetic resonance imaging (funkční magnetická rezonance)
fNIRS	functional near-infrared spectroscopy (funkční blízká infračervená spektroskopie)
FOG	freezing of gait
Fp	prefrontální
GABA	gamma-aminobutyric acid (kyselina γ -aminomáselná)
GAIT	normální pohodlná chůze
GBD	Global Burden of Disease
GPe	globus pallidus externus
GPi	globus pallidus internus
L-DOPA	levodopa
LCD	liquid crystal display (displej z tekutých krystalů)
LED	light-emitting diode (světelná dioda)
LORETA	low resolution electromagnetic tomography
M-PAS	modified parkinson activity scale
m.	musculus (sval)
M1	primární motorická area
MAO	monoamine oxidase (monoaminoxidáza)
MDS	Movement disorder society
MDS-UPDRS	Movement disorder society – Unified Parkinson's disease rating scale
MEG	magnetoencephalography (magnetoencefalografie)
MoCA	Montreal cognitive assessment (Montrealský kognitivní test)
MPP+	1-Methyl-4-Phenylpyridinium
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine
MRI	magnetic resonance imaging (magnetická rezonance)
MSA	multiple system atrophy (multisystémová atrofie)
O	okcipitální
P	parietální

PET	positron emission tomography (pozitronová emisní tomografie)
PMC	premotor cortex (premotorický kortex)
PN	Parkinsonova nemoc
post. konč.	více postižená končetina
pre-SMA	pre-supplementary motor area (presuplementární motorická area)
PSP	progressive supranuclear palsy (progresivní supranukleární paralýza)
RAS	rytmická auditivní stimulace
RBD	REM sleep behaviour disorder
REM	rapid eye movement
RZ	reakce zástavy
S1	primární somatosenzorická kůra
S2	sekundární somatosenzorická kůra
sLORETA	standardized low resolution electromagnetic tomography
SMA	supplementary motor area (suplementární motorická area)
SNe	pars compacta substantia nigra
SnPM	statistical non parametric mapping (statistické non-parametrické modelování)
SNr	pars reticularis substantia nigra
SPECT	single photon emission computed tomography (jednofotonová emisní výpočetní tomografie)
STN	nucleus subthalamicus
UCMSC	umbilical cord mesenchymal stem cells (mezenchymální kmenové buňky z pupečníku)
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale
USA	United States of America (Spojené státy americké)
vACC	ventral part of anterior cingulate cortex (ventrální část přední cingulární kůry)
VIS CUE	chůze s vizuálním cueingem
VIS CUE PN	chůze se zrakovým cueingem u experimentální skupiny
VIS CUE ZK	chůze se zrakovým cueingem u kontrolní skupiny
ZK	zdravé kontroly

Obsah

1	ÚVOD.....	12
2	TEORETICKÁ VÝCHODISKA.....	13
2.1	Parkinsonova nemoc	13
2.1.1	Charakteristika onemocnění a epidemiologie.....	13
2.1.2	Bazální ganglia	14
2.1.3	Etiopatogeneze onemocnění	19
2.1.4	Klinický obraz.....	21
2.1.5	Hodnotící škály	30
2.1.6	Diagnostika	32
2.1.7	Diferenciální diagnostika.....	37
2.1.8	Léčba.....	41
2.2	Cueing	46
2.2.1	Zrakový (vizuální) cueing.....	47
2.2.2	Sluchový (auditivní) cueing.....	54
2.2.3	Taktilní cueing	60
2.2.4	Nastavení cueingu.....	65
2.3	Elektroencefalografie (EEG).....	66
2.3.1	Elektrody a jejich rozložení	67
2.3.2	Frekvenční pásma	69
2.3.3	Artefakty a filtry	71
2.3.4	Technické artefakty.....	72
2.3.5	Filtry.....	72
2.3.6	Hodnocení EEG signálu.....	73
2.4	sLORETA	74
2.5	Brodmannovy arey	75
2.6	Současný stav poznání řešené problematiky.....	77
2.6.1	Habituální vs. cílená kontrola pohybu	77
2.6.2	Aktivace alternativních drah pro řízení pohybu	80
2.6.3	Suprese patologické beta aktivity v BG.....	83
2.6.4	Facilitace interakcí mezi BG a PMC	85
3	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	86
3.1	Cíle a úkoly práce, hypotézy	86
3.1.1	Cíle práce	86
3.1.2	Úkoly práce.....	86
3.1.3	Výzkumné otázky	86

3.1.4	Hypotézy	87
4	METODIKA PRÁCE	88
4.1	Charakteristika výzkumného souboru	88
4.2	Použité metody	90
4.3	Měření a sběr dat	91
4.4	Analýza a statistické vyhodnocení dat	96
5	VÝSLEDKY	98
5.1	Chůze se zrakovým cueingem vs. normální pohodlná chůze u experimentální skupiny (VIS CUE PN X GAIT PN)	98
5.2	Chůze se sluchovým cueingem vs. normální pohodlná chůze u experimentální skupiny (AUD CUE PN X GAIT PN)	99
5.3	Chůze se zrakovým cueingem u experimentální skupiny vs. chůze se zrakovým cueingem u kontrolní skupiny (VIS CUE PN X VIS CUE ZK)	100
5.4	Chůze se sluchovým cueingem u experimentální skupiny vs. chůze se sluchovým cueingem u kontrolní skupiny (AUD CUE PN X AUD CUE ZK)	103
5.5	Souhrn výsledků	107
6	DISKUZE	109
6.1	Diskuze k hypotéze č. 1	109
6.2	Diskuze k hypotéze č. 2	115
6.3	Diskuze k hypotéze č. 3	119
6.4	Diskuze k hypotéze č. 4	125
6.5	Diskuze k limitům studie	131
7	ZÁVĚR	134
	Seznam použité literatury	136
	Seznam obrázků	190
	Seznam tabulek	194
	Seznam příloh	195

1 ÚVOD

Parkinsonova nemoc byla po většinu lidské historie považována za vzácné onemocnění. V posledních letech však dochází zejména v důsledku stárnutí populace k rapidnímu nárůstu její incidence, přičemž predikce ukazují, že do roku 2040 bude celosvětově až 12 milionů nemocných, což mnozí odborníci označují za probíhající pandemii. Jedná se o v současnosti nejrychleji rostoucí neurologické onemocnění z hlediska úmrtnosti a disability, což představuje velmi závažný globální problém jak pro společnost, tak pro zdravotní systém (Bhidayasiri et al., 2023; Schiess et al., 2022).

Poruchy chůze jsou častým motorickým projevem Parkinsonovy nemoci, které se mohou objevit již v raných stádiích onemocnění. Přestože jsou tyto poruchy z velké části připisovány snížené hladině dopaminu v nigrostriatální dráze, dopaminergní terapie má na jejich léčbu pouze omezený vliv. Z toho důvodu se pro zlepšení chůze často využívají nefarmakologické přístupy, jako je například cueingová terapie (Stuart et al., 2021).

Pozitivní klinický efekt cueingové terapie na chůzi a její parametry je všeobecně známý a existuje pro něj silná evidence. Navzdory jejímu celosvětově rozšířenému užívání však neurální mechanismus ležící za jejím účinkem nebyl doposud zcela objasněn (Silva-Batista et al., 2022; Keus et al., 2014).

Cenné poznatky k porozumění tohoto mechanismu lze získat prostřednictvím zkoumání mozkové aktivity v průběhu cueingové terapie. Většina tradičních zobrazovacích metod však naráží na zásadní omezení, kterým je neschopnost snímat mozkovou aktivitu během chůze. Použití elektroencefalografie (EEG) však tento problém překonává a umožňuje monitoraci elektrické aktivity mozku během chůze v reálném čase. Neurofyziologický program sLORETA, využitý v rámci této disertační práce, navíc umožňuje lokalizaci zdroje této elektrické aktivity v mozkové tkáni a její zobrazení v 3D obraze (Stuart et al., 2021; Pánek, 2016).

Poznatky získané studiem mechanismu účinku cueingové terapie mohou významně napomoci k rozvoji nových terapeutických intervencí zaměřených na poruchy chůze.

Cílem této disertační práce je zjistit, k jakým změnám zdrojové aktivity mozku dochází při chůzi se zrakovým a sluchovým cueingem oproti normální běžné chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí, a také zjistit, zda existuje rozdíl v elektrické aktivitě mozku při chůzi se zrakovým a sluchovým cueingem mezi pacienty s Parkinsonovou nemocí a zdravými kontrolami.

2 TEORETICKÁ VÝCHODISKA

2.1 Parkinsonova nemoc

2.1.1 Charakteristika onemocnění a epidemiologie

Parkinsonova nemoc (PN) je chronicko-progresivní multisystémové neurodegenerativní onemocnění charakterizované ztrátou dopaminergních neuronů v pars compacta substantia nigra a formací intra-neuronální proteinové inkluze, zvané Lewyho tělíska (Sveinbjornsdottir, 2016; Jagmag et al., 2016; Zhang et al., 2023). Jedná se o druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění na světě, které je věkově vázané a postihuje převážně osoby v pozdějších letech jejich života (Sveinbjornsdottir, 2016; Grotewold & Albin, 2024).

Parkinsonova nemoc obvykle začíná kolem 60.–65. roku života. Přibližně v 3–5 % případů se však mohou symptomy objevit již před 40. rokem života, což označujeme za tzv. early onset subtyp. Ten můžeme dále dělit na juvenilní parkinsonismus, při kterém se příznaky projevují již před 21. rokem života a na young onset Parkinsonovu nemoc, která se vyvíjí mezi 21.–40. rokem života. Pokud se naopak příznaky nemoci začnou objevovat až po 40. roce života, hovoříme o tzv. late onset subtypu (Post et al., 2020). Některé zdroje uvádějí, že touto hranicí je věk 50 let (Rusz et al., 2021; Schrag & Schott, 2006).

Incidence, prevalence a riziko mortality u Parkinsonovy nemoci je vyšší u mužů v poměru přibližně 1,4:1. Důvod vyššího výskytu této nemoci u mužů nebyl doposud objasněn. Předpokládá se však, že muži jsou v průběhu svého života více vystaveni nepříznivým rizikovým faktorům životního prostředí. U žen může rovněž hrát roli protektivní účinek hormonů (Ben-Shlomo et al., 2024; Deliz et al., 2024).

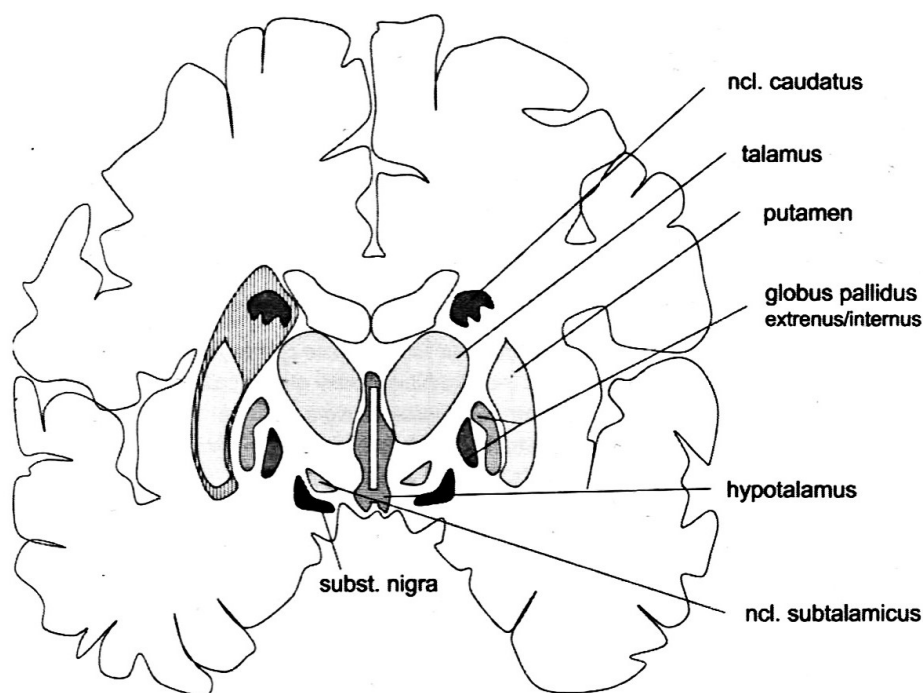
V souvislosti se stárnutím populace dochází v posledních letech k rapidnímu růstu incidence a prevalence tohoto onemocnění, které v současnosti postihuje přibližně 1 % populace starší 65 let (Aarsland et al., 2021; Grotewold & Albin, 2024; Sveinbjornsdottir, 2016). Pro srovnání, v roce 1990 bylo celosvětově evidováno zhruba 2,5 milionu pacientů s Parkinsonovou nemocí, zatímco v roce 2016 vzrostl tento počet na 6,1 milionu (GBD, 2016). Predikce navíc ukazují, že do roku 2030 by v 15 nejlidnatějších zemích světa mělo Parkinsonovou nemocí trpět až na 8,7–9,3 milionu pacientů a do roku 2040 dokonce až 12 milionů, což někteří autoři označují za pandemii (Dorsey et al., 2018; Dorsey et al., 2007; Rocca, 2018). Tento rapidní nárůst výskytu Parkinsonovy nemoci pochopitelně

představuje značný socio-ekonomický problém a klade velmi vysoké nároky na společnost i zdravotní systém (Ou et al., 2021).

2.1.2 Bazální ganglia

2.1.2.1 Stavba, zapojení, funkce

Bazální ganglia (BG) jsou zřetelná nahromadění subkortikálních jader, nacházející se hluboko v mozkových hemisférách (Obrázek 1). Jejich nejrozsáhlejší částí je corpus striatum, který se skládá z nucleus caudatus a lentikulárních jader (putamen, globus pallidus externus a internus) (Young et al., 2024; Simonyan, 2019; Králíček, 2023). Dalšími strukturami, které náleží k BG jsou nucleus subthalamicus a substantia nigra. Substantia nigra se skládá ze dvou částí: inhibiční pars reticularis a dopaminergní pars compacta. V pars compacta dochází prostřednictvím dopaminergních neuronů k syntéze neurotransmiteru dopaminu, který je dále transportován do striata, putamenu a nucleus caudatus a jež hraje hlavní roli v etiopatogenezi Parkinsonovy nemoci. Jako vedlejší produkt této syntézy vzniká černě zbarvený neuromelanin, který dodává substantia nigra na anatomických řezech její charakteristickou barvu, podle níž je tato struktura pojmenována (Zhou et al., 2023; Young et al., 2024; Simonyan, 2019; Burbaud et al., 2022; Králíček, 2023).



Obrázek 1: Uložení bazálních ganglií (Mysliveček, 2022)

Bazální ganglia jsou zapojena do 4 funkčně a strukturálně nezávislých okruhů – motorického, limbického, okulomotorického a asociačního (DeLong & Wichmann, 2009; Švestková et al., 2017; Alexander & Crutcher, 1990). Jednotlivé okruhy se od sebe liší nejen svou funkcí, ale také tím, z jaké části kortexu informace do BG přicházejí, jaké struktury se uplatňují jako aferentní a eferentní jádra a také do jaké části kortexu jsou informace z BG zpětně odesílány (Simonyan, 2019; Alexander & Crutcher, 1990; Švestková et al., 2017).

Základní model zapojení jednotlivých struktur BG do funkčního okruhu je však stejný: **kortex – aferentní jádro – jádro vnitřních spojů – eferentní jádro – thalamus – kortex** (DeLong & Wichmann, 2007). Pro dostatečné pochopení tohoto funkčního zapojení je nezbytné rozdělit jednotlivé struktury BG dle jejich funkce na jádra aferentní, jádra vnitřních spojů a jádra eferentní. Aferentní jádra jsou jádra, jejichž funkcí je přijímat informace z různých zdrojů. Hlavním aferentním jádrem je striatum, které přijímá především informace z různých částí kortexu, thalamu, mozkového kmene a substantii nigry. Mezi jádra vnitřních spojů řadíme pars compacta substantia nigra s velmi významnou dopaminergní projekcí na striatum a dále globus pallidus externus a nucleus subthalamicus. Jedná se o jádra, která jsou umístěna mezi aferentními a eferentními jádry a zprostředkovávají přenos informací. Eferentní jádra pak posílají informace získané z bazálních ganglií do thalamu a patří mezi ně globus pallidus internus a pars reticularis substantia nigra (Lanciego et al., 2012; Young et al., 2024; Rocha et al., 2023).

Mezi hlavní motorické funkce BG patří facilitace volných pohybů a současná inhibice konkurenčních nebo rušivých pohybů, výběr a realizace vhodného pohybového vzorce v reakci na vnitřní a vnější podněty, pohybové automatismy, regulace svalového tonu a také ovlivnění postury (Hoskovcová, 2020; Simonyan, 2019; Díaz et al., 2016; Moustafa et al., 2018; Mink, 2003). Obecným projevem činnosti bazálních ganglií je jejich tlumivá funkce na motoriku (Dylevský, 2009; Švestková et al., 2017). Kromě významné role v motorických procesech se bazální ganglia také uplatňují v celé řadě nemotorických funkcí jako například emoce, řeč, rozhodování, procedurální učení či pracovní paměť (Moustafa et al., 2018; Simonyan, 2019).

2.1.2.2 Motorický okruh BG, přímá a nepřímá dráha

Motorický okruh bazálních ganglií začíná v premotorické a suplementární motorické oblasti (BA 6) a zahrnuje striatum, globus pallidus a thalamus, který pomocí svých jader zpětně ovlivňuje primární motorickou areu (BA 4), ze které vychází finální podnět pro realizaci pohybu (Rocha et al., 2023; Rahimpour et al., 2022;

Rodriguez-Sabate et al., 2019). K tomuto okruhu jsou zapojeny také další struktury bazálních ganglií, z nichž nejvýznamnější jsou nucleus subthalamicus a substantia nigra. Právě dopaminergní projekce substantii nigry na striatum hraje hlavní roli v modulaci jeho funkce (Young et al., 2024; Švestková et al., 2017; Zhai et al., 2019).

Informace ze striata jsou převáděny na thalamus a thalamokortikální neurony v rámci popsaného okruhu prostřednictvím dvou drah – přímé a nepřímé (Li & Jin, 2023; Švestková et al., 2017). Tyto dvě dráhy pracují proti sobě, přičemž aktivace přímé dráhy vede k facilitaci pohybové aktivity (tzv. go dráha), zatímco aktivace nepřímé dráhy vede k její inhibici (tzv. no go dráha) (Li & Jin, 2023; Young et al., 2024; Švestková et al., 2017; Van Beest et al., 2024).

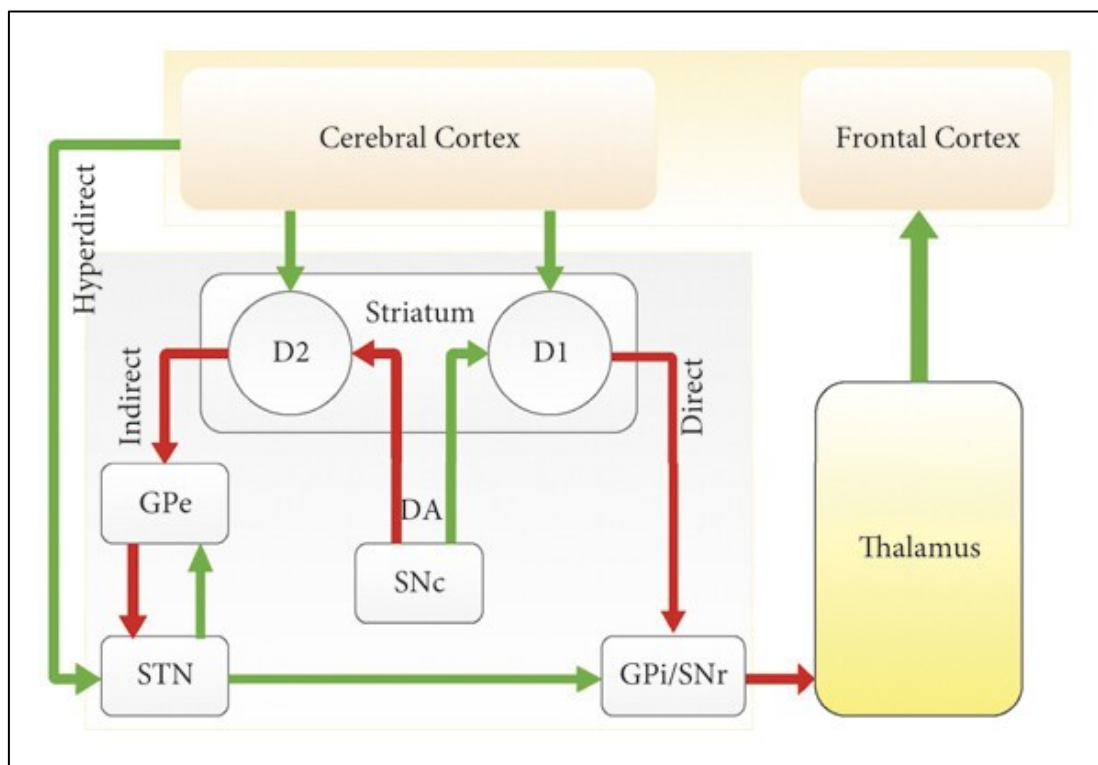
Přímá dráha probíhá ze striata na globus pallidus internus (GPi) a dále na thalamus a vede k desinhibici thalamokortikálního spojení. Dopamin se pomocí nigrostriatální dráhy napojuje na striatální neurony, na které má excitační vliv. Tyto striatální neurony exprimují D1 receptory, které se nacházejí na počátku přímé dráhy. Takto aktivované neurony s receptory D1 vysílají inhibiční projekce na globus pallidus internus, který následně GABAergní drahou inhibuje thalamus, jež následně vysílá excitační projekci na mozkovou kůru, a dochází tak k výsledné facilitaci pohybové aktivity (Young et al., 2024; Li & Jin, 2023; Grillner et al., 2020; Rodriguez-Sabate et al., 2019).

Nepřímá dráha probíhá ze striata na globus pallidus externus (GPe), poté do nucleus subthalamicus (STN), odtud do globus pallidus internus (GPi) a až poté do thalamu. Dopamin má na striatální neurony, které exprimují D2 receptory a jež se nacházejí na počátku nepřímé dráhy, inhibiční vliv. Striatální neurony s receptory D2 prostřednictvím GABAergní dráhy inhibují globus pallidus externus, který sám GABAergně tlumí nucleus subthalamicus. Nucleus subthalamicus následně pomocí glutamatergní dráhy excituje globus pallidus internus, který inhibuje thalamus. Výsledkem aktivace nepřímé dráhy je tedy inhibice pohybové aktivity (Young et al., 2024; Van Beest et al., 2024; Li & Jin, 2023; Švestková et al., 2017).

Jak již bylo řečeno, přímá i nepřímá dráha jsou pod regulačním vlivem dopaminu. Ten je do striata transportován z pars compacta substantia nigra (SNc) prostřednictvím nigrostriatální dráhy. Za fyziologické situace jsou aktivity obou drah v rovnováze a přizpůsobují se potřebám organismu. Rovnováha v obou drahách je také základním předpokladem správné funkce tohoto systému (Young et al., 2024; Švestková et al., 2017; Kim & Lim, 2024; Leisman & Melillo, 2013).

Kromě přímé a nepřímé dráhy existuje také hyperpřímá dráha tvořená monosynaptickým axonálním spojením, jež vede z frontálního kortexu do nucleus subthalamicus. Tato dráha je navržena k poskytování rychlé inhibice pro potlačení motorické akce (Švestková et al., 2017; Oswal et al., 2021; Rocha et al., 2023).

Model fyziologické funkce bazálních ganglií je znázorněn na Obrázku 2.



Obrázek 2: Model fyziologické funkce BG (přímá, nepřímá a hyperpřímá dráha); zelené šipky – excitace (glutamát), červené šipky – inhibice (GABA); GPe – globus pallidus externus, STN – nucleus subthalamicus, SNc – substantia nigra (pars compacta), GPi – globus pallidus internus, SNr – substantia nigra (pars reticularis), DA – dopamin (Asadi et al., 2022)

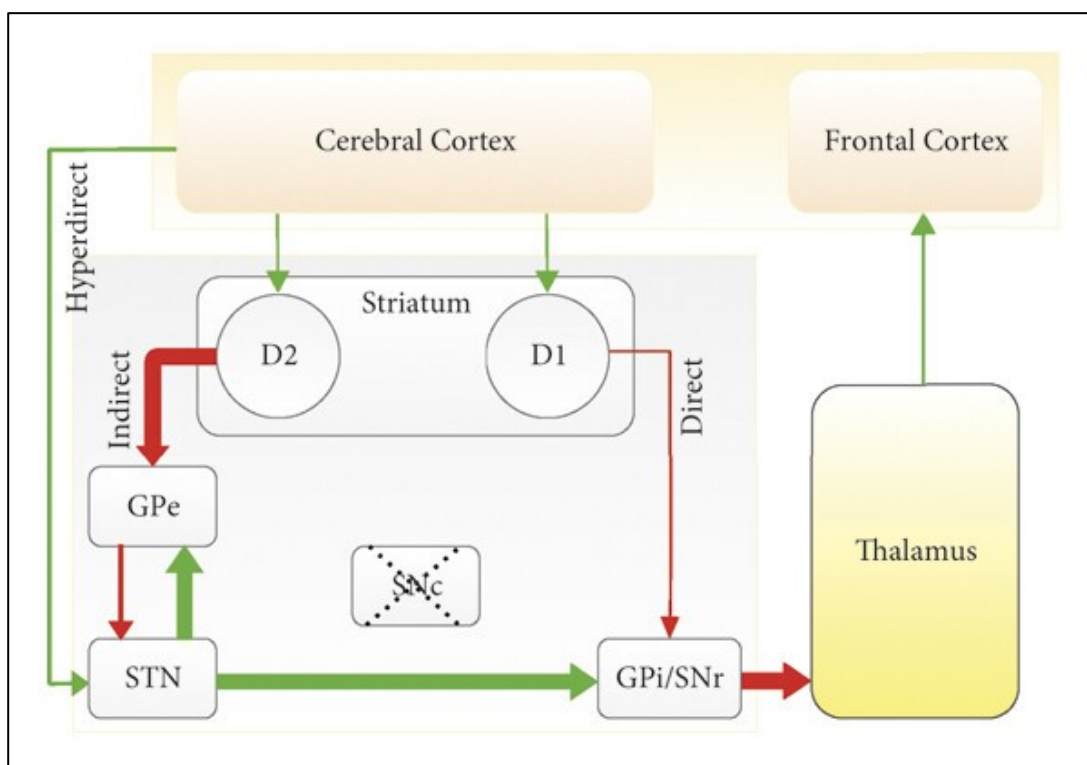
2.1.2.3 Patologická funkce BG, role v etiopatogenezi onemocnění

Jak bylo popsáno výše, informace ze striata na thalamus jsou převáděny prostřednictvím přímé a nepřímé dráhy, jejichž činnost je za fyziologické situace v rovnováze. Tuto rovnováhu zajišťuje svým regulačním vlivem dopamin, který má excitační vliv na dráhu přímou a inhibiční vliv na dráhu nepřímou. Parkinsonova nemoc je jedním z projevů patologické funkce bazálních ganglií, při níž dochází ke ztrátě dopaminergních neuronů v pars compacta substantia nigra, která vede k nedostatečné syntéze dopaminu. Dochází tedy k depleci dopaminu ve striatu, která způsobí

dyskoordinaci obou drah, a nepřímá dráha se tak stává hyperaktivní (Kim & Lim, 2024; Ramesh & Perera Molligoda Arachchige, 2023; Švestková et al., 2017).

Při hyperaktivitě nepřímé dráhy dochází k tomu, že striatum pomocí GABAergní dráhy zvýšeně inhibuje globus pallidus externus, který následně GABAergně snížene tlumí nucleus subthalamicus. Snížená inhibice nucleus subthalamicus pak způsobí zvýšenou excitaci globus pallidus internus pomocí glutamátergní dráhy. Funkce globus pallidus internus je tlumivá, při jeho zvýšené excitaci tedy dojde prostřednictvím GABAergní dráhy ke zvýšení jeho tlumivé funkce na thalamus. To následně vede ke snížení excitační funkce thalamus na kortex. Výsledkem je tedy celkový útlum pohybového aparátu a hypokineze (McGregor & Nelson, 2019; Fazl & Fleisher, 2018; Calabresi et al., 2014).

Model patologické funkce bazálních ganglií při Parkinsonově nemoci je znázorněn na Obrázku 3.



Obrázek 3: Model patologické funkce BG při PN; zelené šipky – excitace (glutamát), červené šipky – inhibice (GABA); silné šipky – zvýšená funkce, tenké šipky – snížená funkce; GPe – globus pallidus externus, STN – nucleus subthalamicus, SNc – substantia nigra (pars compacta), GPi – globus pallidus internus, SNr – substantia nigra (pars reticularis), DA – dopamin (Asadi et al., 2022)

2.1.3 Etiopatogeneze onemocnění

Parkinsonova nemoc je multifaktoriální onemocnění, na jehož vzniku se podílejí jak genetické a environmentální faktory, tak proces stárnutí (Pang et al., 2019, Zhang et al., 2023).

2.1.3.1 Věk

Věk je primární a největší rizikový faktor rozvoje Parkinsonovy nemoci. Stárnutí je přirozený proces spojený s mitochondriální dysfunkcí, oxidačním stresem, narušenou autofagií a výskytem zánětů nervového systému. Právě mnohé z těchto mechanismů hrají hlavní roli při vzniku neurodegenerativních onemocnění. V souvislosti se stárnutím dochází také k úbytku neuronů a celkové váhy mozku. Bylo prokázáno, že dopaminergní neurony v substantia nigra jsou citlivější na úbytek vlivem přirozených procesů stárnutí ve srovnání s neurony v jiných částech mozku. Odhaduje se, že u zdravých osob dojde v průběhu dekády k úbytku dopaminergních neuronů zhruba o 7–9,8 %. Tento přirozený úbytek neuronů v substantia nigra vede k tzv. pre-parkinsonickému stavu, při kterém se projevují mírné motorické symptomy spojené se stárnutím. Aby se z pre-parkinsonického stavu, jakožto důsledku přirozeného úbytku dopaminergních neuronů, vyvinula Parkinsonova nemoc, je pravděpodobně nezbytná přítomnost i dalších genetických a environmentálních faktorů (Collier et al., 2017; Pang et al., 2019; Reeve et al., 2014; Coleman & Martin, 2022).

2.1.3.2 Environmentální faktory

V roce 1984 Langston & Ballard poprvé zaznamenali výskyt parkinsonismu u skupiny drogově závislých osob, který byl spojen s užíváním látky MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine), která se nacházela v synteticky vyráběném heroinu. Jedná se o látku, která se po průchodu přes hematoencefalickou bariéru přeměňuje na neurotoxin MPP⁺ (1-Methyl-4-Phenylpyridinium), který selektivně poškozuje dopaminergní neurony v substantia nigra a vede k jejich zániku. Látka MPTP se sice přirozeně nevyskytuje v přírodě, avšak chemicky velmi podobné sloučeniny byly nalezeny v běžně používaných herbicidech či organických pesticidech. Například bylo prokázáno, že vystavení se herbicidu Paraquat zvyšuje riziko rozvoje Parkinsonovy nemoci až trojnásobně. Stejně tak u farmářů, kteří používali organický pesticid Rotenon, který se přirozeně vyskytuje v semenech některých rostlin, bylo prokázáno zvýšené riziko Parkinsonovy nemoci až 2,5x oproti těm, kteří ho nevyužívali (Pang et al., 2019;

Avanipully et al., 2022; Ye et al., 2023; Morris et al., 2024; Jankovic & Tan, 2020; Kouli et al., 2018; Bloem et al., 2021).

Mezi další environmentální rizikové faktory vzniku PN patří expozice těžkým kovům, traumatické poranění hlavy, konzumace mléčných produktů, inhalace toxinů ve vzduchu a další (Avanipully et al., 2022; Kouli et al., 2018).

2.1.3.3 Genetické faktory

Přestože Parkinsonova nemoc je obecně idiopatickým onemocněním, zhruba u 5–10 % pacientů je způsobená genetickou mutací. V takovém případě hovoříme o tzv. monogenní formě onemocnění. Doposud bylo identifikováno 23 lokusů a 19 genů způsobujících Parkinsonovu nemoc, z toho 10 autozomálně dominantních a 9 autozomálně recesivních (Kouli et al., 2018; Cherian & Divya, 2020; Deng et al., 2018).

Autozomálně dominantní forma PN je nejčastěji způsobena mutacemi 3 genů – SNCA, LRRK2, VPS35. Při mutacích SNCA genu se Parkinsonova nemoc projevuje typicky u pacientů mladších 50 let s velmi dobrou iniciální odpovědí na levodopu, avšak s rychlou progresí motorických příznaků a vývojem demence. Mutace na genu LRRK2 byly poprvé identifikovány v roce 2004 a od té doby jsou považovány za nejčastější příčinu vzniku dědičné Parkinsonovy nemoci, a to až ve 3–41 % případů. Mutace genu VPS35 jsou zodpovědné za late onset subtyp Parkinsonovy nemoci a byly poprvé popsány na švýcarských a rakouských rodinách s mnohočetným výskytem PN v rodinné historii (Cherian & Divya, 2020; Bloem et al., 2021; Ye et al., 2023; Rowlands & Moore, 2024; Lesage et al., 2020).

Autozomálně recesivní forma PN je nejčastěji způsobena výskytem mutací na genu PRKN, PINK1 a DJ-1. Mutace na genu PRKN jsou zodpovědné až za 77 % případů juvenilního parkinsonismu a za 10–20 % případů early onset subtypu. Parkinsonova nemoc způsobená mutacemi genů PRKN a PINK1 je celkově pomalu progredující a dobře a trvale reagující na antiparkinsonskou léčbu. Mutace genu DJ-1 způsobuje zhruba 1–2 % early onset případů PN (Cherian & Divya, 2020; Bloem et al., 2021; Deng et al., 2018).

2.1.3.4 Protektivní faktory

Nejvýznamnějším protektivním faktorem Parkinsonovy nemoci je poněkud kontroverzně kouření cigaret. Bylo prokázáno, že aktivní kuřáci mají až o 50 % nižší riziko vzniku PN ve srovnání s nekuřáky. Také bylo prokázáno, že riziko PN se snižuje se zvyšujícím se počtem let kouření, a naopak se výrazně zvyšuje po jeho ukončení.

Biologické koreláty tohoto protektivního účinku doposud nebyly zcela vysvětleny. Na zvířecích modelech však bylo zjištěno, že protektivní účinek nikotinu proti nigrostriálnímu poškození je pravděpodobně zprostředkován skrze jeho interakci s nikotinovými acetylcholinovými receptory, které následně spouštějí procesy k zastavení neuronálního poškození. Další teorií je, že nikotin může stimulovat vyplavení dopaminu, spojeného s mechanismem odměny (Wang et al., 2022; Kouli et al., 2018; Pang et al., 2019; Jankovic & Tan, 2020).

Dalším ochranným faktorem je konzumace kofeinu. U pravidelných konzumentů kávy bylo zjištěno nižší riziko vzniku PN až o 25 % ve srovnání s těmi, co kávu nepijí. Kofein působí jako antagonist A_{2A} receptorů, a přispívá tak k neuroprotektivním účinkům skrze jejich blokaci. Kromě konzumentů kávy bylo nižší riziko výskytu PN také prokázáno u pravidelných konzumentů čaje, pravděpodobně díky obsahu protektivních antioxidantů (Ishibashi et al., 2022; Jankovic & Tan, 2020; Kouli et al., 2018).

Některé zdroje také uvádějí ochranný efekt cvičení, vyššího urátu a užívání ibuprofenu (Jankovic & Tan, 2020; Pang et al., 2019; Gao et al., 2011).

2.1.4 Klinický obraz

Parkinsonova nemoc je obecně pomalu progredující onemocnění, přičemž od iniciálních příznaků po obraz plně rozvinuté nemoci může uběhnout několik měsíců až let (Růžička et al., 2000). Prodromální fáze onemocnění však může začít již 12–14 let před stanovením diagnózy. Počáteční příznaky v této fázi jsou nespecifické a vycházejí z poškození čichového nervu a autonomního nervového systému. Patří mezi ně hyposmie, obstrukce a poruchy spánku v REM fázi (Kouli et al., 2018; Tolosa et al., 2021; Růžička et al., 2024). Přítomnost těchto počátečních příznaků podporuje teorii, kterou poprvé představili Braak et al. v roce 2003, která předpokládá, že nemoc začíná v bulbus olfactorius a enterických nervech a teprve z těchto oblastí se skrze tractus olfactorius nebo nervus vagus dostává do centrálního nervového systému, kde nejdříve napadá mozkový kmen, než se dostane do substantia nigra (Braak et al., 2003; Braak et al., 2004; Kouli et al., 2018; Váradi, 2020). Kvůli přítomnosti nespecifických příznaků, které se projevují ještě před rozvojem typických poruch motoriky, dochází v prodromální fázi nemoci velmi často k mylnému stanovení diagnózy.

Parkinsonova nemoc začíná typicky unilaterálně, kdy se motorické příznaky více projevují na jedné straně těla či dokonce pouze na jedné končetině. Teprve s pozdější

progresí onemocnění se příznaky rozšiřují i na druhou stranu těla (Heinrichs-Graham et al., 2017; Růžička et al., 2024).

Ačkoliv se o Parkinsonově nemoci tradičně hovoří jako o poruše motoriky, v klinickém obraze nacházíme kromě řady motorických příznaků také celou škálu non-motorických příznaků. Výskyt a intenzita příznaků jsou však u každého pacienta velmi individuální a jsou dány jak progresí nemoci, tak jeho odpovědí na léčbu (Church, 2021; Váradi, 2020; Balestrino & Schapira, 2020).

2.1.4.1 Motorické symptomy

Kardinální tetradu motorických příznaků tvoří rigidita, tremor, bradykineze a posturální instabilita. Mezi další motorické symptomy řadíme poruchy chůze, flekční držení trupu nebo freezing of gait (Bohnen et al., 2021; Jankovic, 2008; Goubault et al., 2018).

2.1.4.1.1 Rigidita

Rigidita je typem patologického svalového hypertonu, který je definován jako zvýšený odpor při provádění pasivního pohybu vyšetřovanou končetinou, který je nezávislý na směru i rychlosti. Rozeznáváme 2 typy rigidity – typ olověné trubky a typ ozubeného kola. U prvního typu rigidity pozorujeme tzv. fenomén olověné trubky. Odpor má plastický charakter a projevuje se bez výrazných změn v celém rozsahu pohybu, podobně jako při ohýbání olověné trubky. Při druhém typu rigidity popisujeme tzv. fenomén ozubeného kola, který se projevuje hmatnými zárazy a náskoky při provádění pasivního pohybu. Tento jev nastává, když je rigidita doprovázena třesem, což způsobuje přerušovaný odpor (Asghari et al., 2024; Jankovic, 2008; Halli-Tierney et al., 2020; Silva et al., 2023; Růžička et al., 2024, Baradaran et al., 2013).

Pokud není rigidita dostatečně vyjádřena, je možné ji akcentovat pomocí Fromentova manévru, při kterém pacienta vyzveme k provedení pohybu druhostrannou končetinou (Růžička et al., 2024; Powell et al., 2011; Jankovic, 2008).

Stejně jako tremor začíná rigidita asymetricky. Postihuje jak flexorové, tak extenzorové svalstvo, flexory jsou však postiženy výrazněji. Kromě končetin se rigidita projevuje také na axiálním svalstvu. Převaha rigidity na flexorovém svalstvu vede k typickým poruchám držení těla a končetin, jako je flekční držení trupu, camptocormia, antecollis či striátová ruka (Miller-Patterson et al., 2018; Růžička et al., 2000; Jankovic, 2008; Cano de la Cuerda et al., 2020).

2.1.4.1.2 Tremor

Tremor neboli třes je jedním z nejcharakterističtějších a zároveň nejlépe rozpoznatelných symptomů, který se vyskytuje až u 75 % pacientů s PN. Jedná se o nedobrovolnou alternující repetitivní svalovou kontrakci agonistů a antagonistů, která se typicky projevuje na horních končetinách, avšak může se objevit také na dolních končetinách, bradě či čelisti. Parkinsonský třes se projevuje převážně v klidu, o relativně nízké frekvenci 4–6 Hz. K jeho akcentaci dochází při stresu, naopak tlumen je při volní hybnosti a ve spánku prakticky mizí. Téměř vždy se nejvýrazněji objevuje na distální části končetiny. Na horní končetině se nejčastěji projevuje jako flekčně-extenční pohyb zápěstí, supinačně-pronační pohyb předloktí anebo na prstech jako flekčně-addukční pohyb palce vůči ostatním prstům, který připomíná počítání peněz či válení kuličky („pill rolling“) (Chan et al., 2022; Abusrair et al., 2022; Chen et al., 2017; Gironel et al., 2018; Jankovic, 2008; Dirx & Bologna, 2022).

Kromě typického klidového třesu se u značného množství pacientů často vyskytuje také posturální nebo kinetický třes. Posturální třes se objevuje při držení tělesné části v určité poloze nebo nezávisle na jeho poloze. Speciálním typem posturálního třesu je tzv. reemergentní třes, který se znovu objevuje po krátké pauze v nově zaujaté statické poloze, a předpokládá se tak, že je pokračováním klidového třesu. Kinetický třes se objevuje buď při jakémkoliv pohybu anebo jako intenční třes při cílených pohybech (Chen et al., 2017; Abusrair et al., 2022; Dirx & Bologna, 2022; Gironel et al., 2018; Jankovic, 2008; Růžicka & Hollý, 2020; Mailankody et al., 2020; Ding et al., 2024).

Tremor začíná typicky asymetricky a až s postupnou progresí onemocnění se rozšiřuje také na druhostranné končetiny (Kwon et al., 2016).

2.1.4.1.3 Bradykineze, hypokineze, akineze

Bradykineze je často zaměňována či užívána jako synonymum k termínům hypokineze a akineze. I přes to, že spolu tyto tři symptomy velice úzce souvisí, je nutné je do jisté míry oddělovat, jelikož mezi nimi nemusí u jednotlivých pacientů existovat silná korelace a jeden z nich může být vyjádřen mnohem více než ostatní. Bradykineze znamená zpomalení pohybu, zatímco hypokineze označuje celkovou pohybovou chudost a snížení amplitudy pohybu. Akineze pak značí neschopnost provést pohyb nebo ztížení jeho iniciace. Manifestací akineze je například freezing of gait. Obtíže vycházející z těchto 3 symptomů ovlivňují výraznou měrou jak kvalitu pacientova života, tak jeho soběstačnost. Dochází ke zhoršení jemné motoriky a pacient se s progresí nemoci stává

nešikovnější a méně výkonným (Berardelli et al., 2001; Bologna et al., 2020; Schilder et al., 2017; Růžicka et al., 2024; Jankovic, 2008; Dibble et al., 2015)

Bradykineze, hypokineze a akineze se manifestují typicky při chůzi jejím celkovým zpomalením, zkrácením kroku a ztrátou souhybu horních končetin. Dalšími projevy jsou například hypomimie, mikrografie či poruchy řeči (Růžicka et al., 2000).

Hypomimie neboli omezení pohybů mimického svalstva se projevuje redukcí jak spontánní, tak volní mimiky. Schopnost rozpoznávat emoce vyjádřené výrazem obličeje je klíčová pro sociální fungování, komunikaci a navazování vztahů. U pacientů s hypomimií dochází k oploštění mimiky s velmi obtížně rozeznatelným emocionálním projevem. Někdy se až může zdát jako by tito lidé neměli zájem o okolní prostředí. To v běžném životě vede k omezení sociálních interakcí, stahování se do ústraní a k odcizení pacientů s jejich blízkými. Hypomimie se může projevovat v různých stupních závažnosti, od snížené frekvence mrkání, přes redukcí spontánních úsměvů až k tzv. maskovitému obličejí, na kterém je prakticky nerozeznatelná žádná emoce. Hypomimie se na rozdíl od většiny ostatních motorických symptomů u PN vyskytuje symetricky, snížená frekvence mrkání se také může projevovat již od raných stádií nemoci (Chuang et al., 2022; Su et al., 2021; Bianchini et al., 2024; Suran, 2022).

Mikrografie se vyznačuje zmenšením velikosti písmen v rukopisném textu a může se projevovat ve 2 formách – konzistentní a progresivní. U konzistentní formy je velikost písmen snížena globálně v průběhu celého řádku, zatímco u progresivní formy je na začátku řádku velikost písma normální a postupně se zmenšuje až v jeho průběhu. Kromě toho je písemný projev celkově pomalejší a méně plynulý. Mikrografie se může objevit již v raných stádiích onemocnění a někdy může být dokonce jedním z prvních příznaků (Eklund et al., 2022; Wu et al., 2016; Masárová et al., 2014).

Poruchy řeči se v různé míře vyskytují až u 90 % pacientů s Parkinsonovou nemocí a zhoršují se s její postupující progresí. Nejčastěji se vyskytuje tzv. hypokinetická dysartrie, která je souhrnným názvem pro nejrozličnější poruchy vyskytující se v oblasti fonace, artikulace, prozodie a plynulosti řeči. V oblasti fonace se často objevuje hypofonie, tedy snížení intenzity hlasu, a dysfonie, která značí degradaci hlasu a projevuje se chraptivostí či drsností. Pacienti s hypokinetickou dysartrií rovněž často trpí poruchami artikulace, a to zejména při vyslovování souhlásek. Schopnost správné artikulace úzce souvisí se svalovou aktivitou v orofaciální oblasti, přičemž u pacientů s PN dochází jak ke snížení rozsahu artikulačních pohybů (hypokinetická artikulace), tak ke snížení jejich rychlosti. Mezi prozodické aspekty řeči patří melodie, zvuk, tempo

a pauzy, které dodávají sdělení význam a emocionální náboj a také vyzdvihují jeho obsah. U pacientů s PN bývá většina těchto faktorů narušená, což označujeme za tzv. dysprosodii. Řeč se často stává monotónní a může docházet k jejímu zpomalení (bradyfemie) nebo zrychlení (tachyfemie), což negativně ovlivňuje celkovou srozumitelnost. V oblasti plynulosti řeči se mohou projevovat, ať už izolovaně či souběžně, 2 poruchy – hesitace a palilálie. Hesitace značí nezáměrné pauzy na začátku nebo v průběhu řečového projevu, zatímco palilálie je definována jako zrychlené opakování jednotlivých slabik či celých slov (Atalar et al., 2023; Sapir et al., 2008; Mekyska et al., 2011; Ngo et al., 2022; Zamišková et al., 2010).

2.1.4.1.4 Posturální instabilita a poruchy držení těla

Posturální instabilita je jedním z nejvíce zneschopňujících příznaků Parkinsonovy nemoci, který se typicky vyskytuje až v jejích pozdějších stádiích. Dochází k poruchám rovnováhy, které významně zvyšují riziko pádů, jež jsou u pacientů s PN zhruba 2–3x častější než u zdravých seniorů. S postupnou progresí onemocnění to vede k výraznému snížení kvality života a často až ke ztrátě soběstačnosti. Posturální instabilita je důsledkem narušených posturálních reflexů a posturální kontroly. Roli však mohou hrát také další faktory, jako jsou vedlejší účinky medikace, ortostatická hypotenze či snížená svalová síla dolních končetin (Viseux et al., 2020; Palakurthi & Burugupally, 2019; Li et al., 2023; Kim et al., 2013; Stegemöler et al., 2012).

Flekční držení trupu a končetin je typickou posturální abnormalitou u pacientů s Parkinsonovou nemocí, která je způsobena především zvýšeným svalovým tonem ve flexorových svalových skupinách. Navzdory typickému flekčnímu držení trupu mají pacienti s PN tendenci k pádům spíše vzad, což souvisí s axiální rigiditou a také narušenou koordinací trupu. Dalšími poruchami držení těla, které se mohou vyskytovat u těchto pacientů, jsou camptocormia, antecollis, Pisa syndrom či skolióza. Camptocormia se projevuje nechtěnou flexí thorakolumbární páteře větší než 45°, která se zhoršuje ve vzpřímené poloze a naopak zcela vymizí vleže. Antecollis je definována jako výrazná nedobrovolná flexe krční páteře a hlavy. Pisa syndrom pak označuje lateroflexi trupu větší než 10°. Posturální abnormality velice úzce souvisí s posturální instabilitou, což vede k narušení rovnováhy a zvýšenému riziku pádu (Viseux et al., 2020; Li et al., 2023; Forsyth et al., 2019; Kim et al., 2013; Woo et al., 2022; Khan et al., 2024; Etoom et al., 2020).

2.1.4.1.5 Poruchy chůze

Poruchy chůze jsou velmi častým příznakem PN, který se může projevovat již od raných stádií nemoci a který představuje hlavní příčinu funkční závislosti, zvýšeného rizika pádů a mortality. Poruchy chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí můžeme rozdělit na kontinuální a epizodické (Stuart et al., 2021; Nonnekes et al., 2019a; Giladi et al., 2013).

Mezi kontinuální poruchy chůze patří flekční držení trupu, snížený či zcela chybějící souhyb horních končetin, snížená délka kroku a obtížné otáčení. S progresí onemocnění se tedy tvoří typický obraz parkinsonské chůze, která je velmi pomalá s velmi krátkými šouravými kroky, chybějícím souhybem horních končetin a tzv. en block otočkami bez schopnosti diferenciací (Mirelman et al., 2019; Tosserams et al., 2022a; Keus et al., 2014).

Mezi epizodické poruchy chůze patří festinace a freezing of gait (FOG). Na rozdíl od kontinuálních poruch jsou epizodické poruchy nepředvídatelné, nedá se na ně adaptovat, a stávají se tak velice častou příčinou pádů, strachu a úzkosti. Festinace je charakterizována nechtěným zrychlováním chůze, při kterém se z důvodu flekčního držení trupu a zkrácení kroku posouvá těžiště těla před dolní končetiny (Stuart et al., 2021; Giladi et al., 2013; Nonnekes et al., 2019b; Tosserams, 2023a).

Freezing of gait je definován jako náhlá krátkodobá porucha chůze, při které pacient není schopen vykonat efektivní krok. Vyskytuje se až u 63 % pacientů s Parkinsonovou nemocí a jeho incidence se zvyšuje zejména v pozdějších stádiích onemocnění. Typicky trvá pouze několik sekund, ve výjimečných případech však může přetrvávat i několik minut. Pacienti často udávají pocit „přilepení“ chodidel k podložce při snaze vykročit vpřed. FOG je velice častou příčinou pádů, což výrazně snižuje kvalitu života a funkční nezávislost. Rozlišujeme 3 typy FOG – úplnou akinezi, velmi krátké kroky s minimálním efektem lokomoce a třes končetin na místě. Při úplné akinezi dochází k prostému zastavení bez dalších doprovodných jevů. Při druhém typu FOG je viditelná snaha pacienta rozejít se, avšak dochází k produkci pouze velmi malých šouravých kroků bez efektivní lokomoce. Při třetím typu FOG dochází pouze k třesu dolních končetin na místě o frekvenci 4–5 Hz s viditelnými střídavými neúspěšnými pokusy dolních končetin o přenesení váhy. FOG lze také dle startovacího spouštěče rozdělit na 3 subtypy – motorický, kognitivní a limbický. Motorický FOG se vyskytuje v typických situacích, jako jsou iniciace chůze, otáčení či průchod zúženým prostorem, kognitivní FOG se nejčastěji projevuje při provádění druhotného úkolu, tzv. dual-tasku. Zatímco limbický

FOG se projevuje při stresu nebo v situacích, ve kterých musí pacient vykonat daný úkon za určitý čas, typicky při přecházení přes přechod (Conde et al., 2023; Rahimpour et al., 2020; Gao et al., 2020; Weiss et al., 2020; Gál et al., 2019; Brožová, 2013).

2.1.4.2 *Non-motorické symptomy*

Ačkoliv je Parkinsonova nemoc často vnímána jako predominantně motorické onemocnění, klinický obraz zahrnuje také široké spektrum non-motorických příznaků, přičemž výskyt alespoň jednoho z nich byl zaznamenán až u 98 % pacientů. Non-motorické příznaky vyskytující se u pacientů s PN můžeme rozdělit do 5 kategorií – autonomní dysfunkce, senzorické poruchy, kognitivní a neuropsychiatrické poruchy a poruchy spánku (Janz et al., 2024; Hussein et al., 2023).

2.1.4.2.1 *Autonomní dysfunkce*

Tato skupina zahrnuje celou škálu příznaků, které jsou důsledkem porušení funkce autonomního nervového systému. Řadíme mezi ně urogenitální, gastrointestinální, kardiovaskulární, sexuální a také termoregulační dysfunkci (Pfeiffer, 2020).

Nejčastější příznaky ze skupiny urogenitální dysfunkce jsou způsobeny hyperreflexií m. detrusor. Dochází k močové urgenci, zvýšené frekvenci močení a také nykturii neboli nočnímu probouzení z potřeby močit. Méně často se také mohou vyskytovat obstrukční poruchy, které jsou naopak způsobeny hypofunkcí m. detrusor a které zahrnují sníženou citlivost během plnění močového měchýře, močové váhání, slabý proud moči a neúplné vyprázdnění močového měchýře bez skutečné obstrukce (Pfeiffer, 2020; Gupta & Shukla, 2021; Vichayanrat et al., 2021).

Gastrointestinální dysfunkce zahrnuje širokou škálu příznaků, které se vyskytují v celé délce gastrointestinálního traktu a řadíme mezi ně excesivní slinění, poruchy polykání, gastroparézu, konstipaci a obtíže s defekací. Poruchy polykání neboli dysfagie se vyskytují až u 82 % pacientů s PN a, přestože se vyskytují spíše až v pozdějších stádiích onemocnění, mohou se projevit již od raných stádií. Dysfagie významně souvisí s úbytkem váhy a malnutricí a výrazně zvyšuje riziko aspirace. Riziko úmrtí v důsledků aspirační pneumonie je u pacientů s PN až 6x vyšší v porovnání se zdravými jedinci. Gastroparéza neboli narušená motilita žaludku vede k nespecifickým symptomům, jako jsou říhání, nauzea, pocit plnosti, pálení žáhy či zvracení, a vyskytuje se ve všech fázích onemocnění. Konstipace je definována jako snížení počtu stolic na 3 a méně za týden a jedná se o velice častý příznak, který se vyskytuje až u 80 % pacientů s PN. Konstipace

je také jedním z příznaků, které se často objevují již v prodromální fázi onemocnění, tedy roky před stanovením diagnózy. Anorektální a defekační dysfunkce se projevují bolestivou defekací, nutností přílišného tlačení nebo neúplným vyprazdňováním. Vyskytuje se ve všech stádiích nemoci, a to až u 67 % pacientů s PN (Pfeiffer, 2020; Picmausová et al., 2012; Skjærbæk et al., 2021; Schapira et al., 2017).

Abnormality kardiovaskulárního systému u PN zahrnují ortostatickou hypotenzi, postprandiální hypotenzi a supinační hypertenzi. Ortostatická hypotenze je definována jako pokles systolického tlaku ≥ 20 mmHg nebo pokles diastolického tlaku ≥ 10 mmHg během prvních 3 minut po postavení. Vyskytuje se až u 30 % pacientů a projevuje se nejčastěji závratí až synkopou, poruchami vidění a bolestmi hlavy. Dalším typem hypotenze je tzv. postprandiální hypotenze, která se typicky projevuje do 15 minut po jídle a může přetrvávat až 3 hodiny po něm. Supinační hypertenze je pak zvýšení krevního tlaku v supinační poloze (Palma & Kaufmann, 2020; Pfeiffer, 2020; Kapoor et al., 2022).

Sexuální dysfunkce je velice častou poruchou, která velice negativně ovlivňuje kvalitu života i emoční wellbeing pacientů s PN i jejich partnerů. Ačkoliv postihuje obě pohlaví, u mužů je častější. U mužů se typicky vyskytuje erektilní dysfunkce, předčasná ejakulace, nízká hladina testosteronu či hypersexualita. U žen se častější vyskytují symptomy jako snížení sexuální touhy, nedostatek vzrušení nebo potíže s dosažením orgasmu (Vafaeimastanabad et al., 2023; Gupta & Shukla, 2021; Pfeiffer, 2020).

Hyperhidróza neboli nadměrné pocení je nejčastější poruchou termoregulace u pacientů s PN, přičemž její prevalence se pohybuje v rozmezí 30–70 %. Někdy se může objevit epizodicky a nečekaně, typicky v noci. Častěji je však spojena s motorickou funkcí a objevuje se zejména při „off“ stavech nebo při těžké dyskinezi. U pacientů s PN se rovněž méně často může vyskytovat hypohidróza, která bývá pacienty lépe snášena, avšak v některých případech může vést až k rozvoji akutní hypertermie (Pfeiffer, 2020; Leta et al., 2019).

2.1.4.2.2 Senzorické poruchy

Senzorické poruchy se vyskytují zhruba u 40–90 % pacientů a patří mezi ně poruchy čichu, poruchy zraku a bolest (Gupta & Shukla, 2021; Zhu et al., 2016).

Nejčastější poruchou čichu s prevalencí až 90 % je hyposmie, která se projevuje sníženou schopností vnímat a rozlišovat čichové podněty. Tato olfaktoriální dysfunkce se velice často objevuje již v prodromální fázi nemoci, tedy několik let před stanovením klinické diagnózy. Méně často také dochází k úplné ztrátě čichu neboli anosmii (Zhu et

al., 2016; Chase & Markopoulou, 2020; Gupta & Shukla, 2021; Ercoli et al., 2024; De Rui et al., 2020).

Poruchy zraku se nejčastěji projevují poruchami zrakové ostrosti, barevnosti a kontrastu, ale mohou zahrnovat i syndrom suchého oka, zrakové iluze a halucinace (Gupta & Shukla, 2021; Zhu et al., 2016).

Bolest vyskytující se u pacientů s PN můžeme obecně rozdělit na nociceptivní a neuropatickou. Nociceptivní bolest zahrnuje bolest vycházející z muskuloskeletálního aparátu, dystonickou bolest a akathisii, tedy pocit vnitřního neklidu, který vede k bolestivé nutkavé potřebě se neustále pohybovat. Neuropatická bolest potom zahrnuje radikulární a centrální neuropatickou bolest (Zhu et al., 2016; Gupta & Shukla, 2021; Mylius et al., 2021).

2.1.4.2.3 Kognitivní a neuropsychiatrické poruchy

Kognitivní poruchy se u pacientů s Parkinsonovou nemocí vyskytují až 6x častěji ve srovnání se zdravou populací. Ve formě mírné kognitivní poruchy se mohou objevit již v raných stádiích nemoci a postupně se vyvíjet až do obrazu demence. Mírná kognitivní porucha se projevuje až u 40 % pacientů v časných stádiích a dochází při ní k postižení různých kognitivních funkcí, jako jsou exekutivní funkce, vizuo-spaciální funkce, paměť a pozornost. Demence u Parkinsonovy nemoci se typicky rozvíjí spíše v pozdějších stádiích a postihuje až 80 % pacientů, její přítomnost také zdvojnásobuje riziko mortality. Lze ji také klasifikovat do třech kategorií na mírnou demenci, při které dochází pouze k mírnému narušení každodenních aktivit, středně těžkou demenci a těžkou demenci při které pacient ztrácí soběstačnost (Fang et al., 2020; Aarsland et al., 2021; Gupta & Shukla, 2021; Plzáková & Nikolai, 2020).

Neuropsychiatrické poruchy patří mezi nejčastější non-motorické příznaky, které se mohou projevit již v prodromální fázi onemocnění. V počátečních fázích nemoci se nejčastěji vyskytuje deprese a anxieta. Prevalence deprese roste s progresí onemocnění a věkem pacienta, přičemž přibližně 60 % pacientů v pozdějších stádiích nemoci trpí depresivními stavy. Anxieta se obvykle manifestuje jako generalizovaná úzkostná porucha, může se však objevovat také ve formě panických atak, sociální fobie či agorafobie. U pacientů s PN se rovněž může vyskytovat psychóza, jejíž výskyt se zvyšuje s postupnou progresí onemocnění a významně zvyšuje riziko mortality. Dále se mohou objevovat poruchy kontroly impulzů, které se manifestují například excesivním sexuálním chováním, patologickým nakupováním, gamblingem či přejídáním. Mezi další

symptomy patří apatie a různé formy halucinací a iluzí, přičemž nejčastěji se objevují non-vizuální halucinace (Weintraub et al., 2022; Gupta & Shukla, 2021; Laux, 2022).

2.1.4.2.4 Poruchy spánku

Poruchy spánku postihují až 80 % pacientů s Parkinsonovou nemocí během prvních 5 let od určení klinické diagnózy. Mezi nejčastější z nich patří insomnie, zvýšená denní spavost, cirkadiální dysfunkce, obstrukční spánková apnoe, syndrom neklidných nohou a RBD. Insomnie se projevuje potížemi s usínáním, udržení spánku a častým probouzením zejména v brzkých ranních hodinách a představuje vůbec nejčastější poruchu spánku. Denní spavostí trpí až třetina pacientů s PN a bývá často spojena s výrazným snížením kvality života. Cirkadiální dysfunkce je důsledkem narušeného cirkadiálního rytmu, což způsobuje, že pacient usíná a probouzí se dříve, než by chtěl. Syndrom neklidných nohou se manifestuje neustálým nutkáním pohybovat dolními končetinami, což se zhoršuje při inaktivitě, a naopak ustupuje při pohybu, přičemž k jeho výskytu dochází zejména ve večerních hodinách a v noci. RBD neboli rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder je charakterizována ztrátou svalové atonie v REM fázi spánku a excesivním prožíváním snů, což vede ke zvýšenému riziku zranění pacienta nebo jeho partnera (Iranzo et al., 2024; Baumann-Vogel et al., 2020).

2.1.5 Hodnotící škály

2.1.5.1 Škála MDS-UPDRS

Škála MDS-UPDRS je revidovanou verzí původní UPDRS škály z roku 1988, kterou provedla na základě publikované kritiky společnost Movement Disorder Society. Tato revidovaná verze byla publikována v roce 2008 a je v současnosti jednou z nejpoužívanějších škál k hodnocení Parkinsonovy nemoci. MDS-UPDRS je strukturována do 4 částí – 1) non-motorické aspekty každodenních aktivit, 2) motorické aspekty každodenních aktivit, 3) vyšetření motoriky a 4) motorické komplikace léčby (Goetz et al., 2008; Horváth et al., 2015; Tosin et al., 2021).

První část zaměřená na non-motorické aspekty každodenních aktivit je rozdělena do dvou částí – 1A a 1B. Část 1A hodnotí celkový psychický stav pacienta a vyplňuje ji vyšetřující lékař. Část 1B je součástí auto-evaluačního dotazníku, který pacient vyplňuje sám a obsahuje 7 otázek týkajících se non-motorických aspektů každodenních aktivit.

Druhá část je tvořena auto-evaluačním dotazníkem zaměřeným na motorické aspekty každodenních aktivit a zahrnuje 13 otázek (Goetz et al., 2008).

Třetí část MDS-UPDRS obsahuje vyšetření motorického skóre. Na začátku vyšetření je nutné zaznamenat, zda probíhá v „on“ či „off“ stavu a zda pacient užívá medikaci pro léčbu Parkinsonovy nemoci. Pokud pacient užívá levodopu, je také nutné uvést počet minut od její poslední dávky. Tato část zahrnuje 18 položek s celkovým skóre 33 bodů, přičemž některé položky zahrnují hodnocení jednotlivých končetin či jiných částí těla zvlášť (Goetz et al. 2008; Kremer et al., 2023).

Poslední část se věnuje motorickým komplikacím léčby, jako jsou dyskinéze, dystonie a motorické fluktuace (Goetz et al., 2008).

2.1.5.2 Stupnice stádií dle Hoehnové a Yahra

Stupnice stádií dle Hoehnové a Yahra je nejvyžívanější stupnicí pro posouzení závažnosti Parkinsonovy nemoci a určení jejího stádia. Původní verze této stupnice definovala 5 stádií nemoci:

1. stádium – pouze unilaterální postižení
2. stádium – bilaterální postižení bez poruchy rovnováhy
3. stádium – mírné až střední postižení s posturální nestabilitou, kdy pacient potřebuje pomoc k vyrovnaní vychýlení těžiště v „pull testu“, avšak je nezávislý
4. stádium – těžké postižení, avšak pacient je stále schopen chůze a stoje bez pomoci
5. stádium – odkázaný na invalidní vozík nebo upoután na lůžko, pokud je bez pomoci druhé osoby (Rocha-Filho & Souza-Lima, 2020; Goetz et al., 2004).

Pro citlivější rozlišení jednotlivých stádií však stupnice prošla modifikací a mezi některá stádia byl doplněn mezistupeň. Modifikovaná stupnice tedy definuje 7 stádií nemoci:

1. stádium – pouze unilaterální postižení
- 1,5. stádium – unilaterální a axiální postižení
2. stádium – bilaterální postižení bez poruchy rovnováhy
- 2,5. stádium – bilaterální postižení s mírnou poruchou rovnováhy, pacient je schopen vyrovnat vychýlení těžiště v „pull testu“
3. stádium – mírné až střední postižení s posturální nestabilitou, kdy pacient potřebuje pomoc k vyrovnaní těžiště v „pull“ testu“, avšak je nezávislý
4. stádium – těžké postižení, ale pacient je stále schopen chůze a stoje bez pomoci

5. stádium – odkázaný na invalidní vozík nebo upoután na lůžko, pokud je bez pomoci druhé osoby (Goetz et al., 2004)

Modifikovaná stupnice však neprošla žádným klinimetrickým testováním, a někteří autoři tak doporučují zachování původní stupnice (Goetz et al., 2004).

2.1.5.3 Škála M-PAS

Modifikovaná škála aktivit u osob s Parkinsonovou nemocí (M-PAS) slouží k objektivnímu hodnocení největších limitů v aktivitách denního života u pacientů s PN, na jejichž řešení by se měla následně zaměřit fyzioterapie či ergoterapie. M-PAS zahrnuje 16 položek rozdělených do 3 oblastí – postavování a posazování s využitím židle (2 položky), akineze při chůzi (6 položek) a mobilita na lůžku (8 položek) (Keus et al., 2014; Taniguchi et al., 2021).

2.1.6 Diagnostika

Diagnostika Parkinsonovy nemoci je primárně založena na důkladném klinickém vyšetření a reakci na dopaminergní podnět. Pro její zpřesnění může být dále podpořena zobrazovacími metodami. Diagnostická přesnost se zvyšuje s časem, nejnižší je na počátku onemocnění a postupně se zvyšuje s dalšími follow-up návštěvami a vývojem stavu. Definitivní a jistá diagnóza Parkinsonovy nemoci je však během života pacienta nemožná a potvrzuje se až z post-mortem pitevních nálezů. V praxi se běžně využívají klinická diagnostická kritéria podle Movement Disorder Society (Postuma et al., 2015; Marsili et al., 2018).

2.1.6.1 Movement Disorder Society (MDS) klinická diagnostická kritéria

Do roku 2015 byly nejvyužívanějšími a nejuznávanějšími kritérii pro diagnostiku Parkinsonovy nemoci kritéria podle UK Parkinson's Disease Society Brain Bank. V roce 2015 Postuma et al. tato kritéria revidovali a vydali jménem společnosti Movement Disorder Society nová klinická diagnostická kritéria pro Parkinsonovu nemoc. V roce 2018 následně Postuma et al. vydali studii, jejímž cílem bylo validizovat tato nová kritéria a zároveň porovnat jejich přesnost s dříve používanými kritérii podle UK Parkinson's Disease Society Brain Bank. Výsledky studie ukázaly celkovou přesnost MDS kritérií ve výši 92,4 % se senzitivitou ve výši 94,6 % a specificitou ve výši 88,5 %. Dále byla zjištěna výrazně vyšší senzitivita i specificita MDS diagnostických kritérií ve srovnání s kritérii podle UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Postuma et al., 2015; Postuma et al., 2018; Baláž et al., 2022; Marsili et al., 2018).

MDS kritéria používají dvoustupňový model diagnostiky Parkinsonovy nemoci. Prvním krokem je diagnostika parkinsonismu, který se stanovuje na základě přítomnosti 3 hlavních motorických příznaků. Pokud je parkinsonismus diagnostikován, je dále nutné stanovit, zda pacient splňuje kritéria pro Parkinsonovu nemoc jako jeho příčinu či nikoliv. Pro stanovení klinicky potvrzené Parkinsonovy nemoci je nutné splnit následující kritéria: a) absence jakéhokoliv absolutně vylučujícího kritéria, b) přítomnost alespoň 2 podpůrných kritérií, c) absence red flags. U klinicky pravděpodobné Parkinsonovy nemoci potom platí tato kritéria: a) absence jakéhokoliv absolutně vylučujícího kritéria, b) pokud jsou přítomny red flags, musí být vyváženy stejným počtem podpůrných kritérií. Pokud je však přítomno více než 2 red flags, klinicky pravděpodobnou diagnózu Parkinsonovy nemoci nelze stanovit (Postuma et al., 2015).

Dále budou popsána jednotlivá kritéria tak, jak je popisuje MDS.

2.1.6.1.1 Parkinsonismus

Předpokladem pro uplatnění MDS kritérií je přítomnost parkinsonismu, která je založena na výskytu 3 hlavních motorických příznaků Parkinsonovy nemoci. Parkinsonismus je definován jako bradykineze v kombinaci s rigiditou nebo třesem nebo obojím. Tyto příznaky musí být jasně prokazatelné a nesmí být vysvětlitelné žádnou jinou příčinou. Vyšetření těchto hlavních motorických příznaků by mělo být provedeno v rámci III. části škály MDS-UPDRS (Postuma et al., 2015).

Bradykineze se v rámci MDS-UPDRS III. vyšetřujeme pomocí finger tapping testu, hodnocení pohyblivosti horní a dolní končetiny, alternující supinace a pronace a poklepávání špičkou nohy. Přestože může být bradykineze přítomna také v hlase, obličeji či chůzi, pro diagnostiku parkinsonismu musí být jednoznačně přítomna na končetinách (Postuma et al., 2015).

Rigidita je podle MDS-UPDRS III. hodnocena při pomalém pasivním pohybu končetin a šíje. Pokud je přítomen fenomén ozubeného kola, pro stanovení rigidity nesmí být přítomen izolovaně, ale pouze spolu s fenoménem olověné trubky (Postuma et al., 2015).

V rámci MDS-UPDRS III. je hodnocen jak klidový třes, tak třes posturální a kinetický. Pro splnění diagnostických kritérií je však zásadní přítomnost klidového třesu (Postuma et al., 2015).

2.1.6.1.2 Podpůrná kritéria

Mezi podpůrná kritéria pro určení Parkinsonovy nemoci patří:

- a) jasná a výrazná pozitivní odpověď na dopaminergní léčbu

Pro splnění tohoto kritéria by během iniciační léčby mělo u pacienta dojít k obnovení normální či téměř normální funkce motorického systému. Jasná odpověď na dopaminergní podnět značí buď výrazné zlepšení stavu se zvyšováním dávky L-DOPY, nebo naopak jeho zhoršování se snižováním její dávky. Tyto změny lze hodnotit objektivně jako pokles motorického skóre škály MDS-UPDRS o minimálně 30 % nebo subjektivně, jasnou historií výrazných změn stavu udávaných pacientem. Toto kritérium může být rovněž splněno přítomností jednoznačných a výrazných výkyvů stavu s fenoménem on-off s předvídatelným zhoršením stavu ke konci účinku dávky L-DOPY.

- b) přítomnost L-DOPOU indukovaných dyskinéz
- c) přítomnost klidového třesu při vyšetření
- d) pozitivní výsledek z alespoň jednoho pomocného testu

Pro diferenciální diagnostiku Parkinsonovy nemoci a jiných příčin parkinsonismu musí být přítomen pozitivní výsledek alespoň u jednoho pomocného testu se specificitou vyšší než 80 %. V současnosti jsou dostupné dva takové pomocné testy: metaiodobenzylguanidine scintigrafie s průkaznou sympatickou denervací srdeční tkáně a test olfaktorické funkce s jasně prokazatelnou anosmií nebo výraznou hyposmií (Postuma et al., 2015).

2.1.6.1.3 Absolutní vylučovací kritéria

Přítomnost jakéhokoliv absolutního vylučujícího kritéria zcela vylučuje možnost diagnózy Parkinsonovy nemoci. Mezi tato kritéria patří:

- a) přítomnost jednoznačných mozečkových příznaků při vyšetření, jako jsou cerebelární chůze, ataxie končetin či nystagmus
- b) supranukleární obrna pohledu směrem dolů nebo selektivní zpomalení sakád směrem dolů
- c) diagnóza behaviorální varianty frontotemporální demence nebo primární progresivní afázie během prvních 5 let nemoci
- d) příznaky parkinsonismu vyskytující se pouze na dolních končetinách po dobu delší než 3 roky
- e) léčba blokátory dopaminových receptorů nebo léčivem snižujícím hladinu dopaminu v dávce a časovém průběhu odpovídajícím léky indukovanému parkinsonismu
- f) absence výrazné a jasné odpovědi na L-DOPU navzdory alespoň středně závažnému průběhu nemoci

- g) jasná kortikální senzorická ztráta (např. grafestézie, stereognózie) nebo jasná ideomotorická apraxie nebo progresivní afázie
- h) normální nález v presynaptické části dopaminergního systému na zobrazovacích metodách
- i) dokumentace jakéhokoliv alternativního stavu, který je známý tím, že způsobuje parkinsonismus a může být spojen se symptomy pacienta (Postuma et al., 2015).

2.1.6.1.4 *Red flags*

Mezi red flags v diagnostice Parkinsonovy nemoci patří:

- a) rychlá progresse poruch chůze vyžadující pravidelné použití invalidního vozíku během prvních 5 let od počátku nemoci
- b) žádná progresse motorických příznaků po dobu 5 a více let, pokud stabilizace stavu není spojena s léčbou
- c) časná bulbární dysfunkce definována jako jedna z těchto: dysfonie a dysartrie (nesrozumitelná řeč po většinu času) nebo závažná dysfagie vyžadující měkkou stravu či nasogastrickou sondu během prvních 5 let nemoci
- d) inspirační dechová dysfunkce definovaná jako denní nebo noční stridor nebo časté nádechové vzdechy
- e) závažná autonomní dysfunkce v průběhu prvních 5 let nemoci (ortostatická hypotenze, závažná močová inkontinence nebo retence)
- f) opakované pády (častěji než 1x ročně) způsobené poruchou rovnováhy, které se vyskytují během prvních 3 let od nástupu příznaků
- g) přítomnost disproporčního antecollis dystonického původu či kontraktur rukou nebo nohou během prvních 10 let
- h) nepřítomnost žádného non-motorického příznaku nemoci po 5 prvních letech trvání nemoci, které zahrnují poruchy spánku, autonomní dysfunkci, hyposmii a psychiatrické poruchy
- i) přítomnost pyramidových jevů, které není možné vysvětlit jinou příčinou – zejména zánikové jevy a pozitivní Babinského příznak
- j) bilaterálně symetrický počátek i průběh příznaků s žádnou stranovou predominancí (Postuma et al., 2015).

2.1.6.2 *Levodopa challenge test*

Jak již bylo výše popsáno, mezi hlavní podpůrná kritéria při diagnostice Parkinsonovy nemoci podle MDS kritérií patří výrazné zlepšení motorických příznaků

pacienta po podání L-DOPY. K posouzení této odpovědi se nejčastěji využívá levodopa challenge test (Postuma et al., 2015).

Levodopa challenge test se provádí zpravidla ráno, a to nalačno nebo alespoň 45 minut po posledním jídle. U pacientů, kteří již byli léčeni jakoukoliv dopaminergní medikací, je nezbytné tuto léčbu vysadit minimálně 12 hodin před provedením testu, pro navození „off“ stavu. Mezi časté nežádoucí účinky L-DOPY patří nauzea či ortostatická hypotenze, pro minimalizaci těchto účinků je často podávána premedikace Domperidonem. Kvantifikace účinku L-DOPY se provádí pomocí hodnotící škály MDS-UPDRS III., ve které je motorické skóre hodnoceno nejdříve v „off“ stavu (před podáním léčiva) a následně po podání léčiva také v „on“ stavu (na vrcholu účinku léčiva). Pro dosažení dostatečné odpovědi bývá obvykle podávána dávka L-DOPY 200–250 mg (Saranza & Lang, 2021; Khodakarami et al., 2019).

Pro vypočítání odezvy na podání L-DOPY lze využít vzorec $(\text{OFF-ON}) / \text{OFF} \times 100$ procent, kde OFF představuje motorické skóre dle MDS-UPDRS III. v „off“ stavu a ON poté motorické skóre v „on“ stavu. Pro pozitivní výsledek musí dojít ke zlepšení motorického skóre v „on“ stavu oproti motorickému skóre v „off“ stavu alespoň o 30 % (Schade et al., 2017; Pieterman et al., 2018; Postuma et al., 2015).

2.1.6.3 Zobrazovací metody

Vyšetření zobrazovacími metodami není v diagnostice Parkinsonovy nemoci prováděno rutinně, přesto je v některých případech využíváno jako podpůrný nástroj pro zpřesnění diferenciální diagnostiky. Nejčastěji se využívá magnetická rezonance (MRI), pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) (Bidesi et al., 2021; Pagano et al., 2016).

MRI se využívá pro identifikaci strukturálních lézí, které mohou být spojeny s jinými příčinami parkinsonismu, jako jsou vaskulární patologie či různé novotvary. MRI lze také využít pro hodnocení stupně mozkové atrofie (Pagano et al., 2016; Růžicka et al., 2024).

PET a SPECT se využívají pro in vivo detekci změn mozkové tkáně na molekulární úrovni. DaTSCAN SPECT umožňuje zobrazení presynaptického dopaminergního systému pomocí radiofarmaka ioflupan. Je indikován u odlišení Parkinsonovy nemoci a jiných forem parkinsonismu, u kterých není přítomen presynaptický deficit dopaminu, jako je například esenciální tremor nebo polékový parkinsonismus. Nelze ho však využít pro odlišení Parkinsonovy nemoci a jiných neurodegenerativních onemocnění s projevy parkinsonismu (MSA, PSP, CBD) (Pagano

et al., 2016; Růžicka et al., 2024; Gopalakrishnan & Friedman, 2023; Balážová et al., 2021).

Cardiac 123I-mIBG SPECT slouží k vyšetření srdeční postgangliové inervace a může pomoci k diferenciaci Parkinsonovy nemoci a atypických parkinsonských syndromů (MSA, PSP). U pacientů s Parkinsonovou nemocí je totiž na rozdíl od MSA, PSP či CBD přítomna dysfunkce postgangliových sympatických neuronů, a dochází tak u nich při tomto vyšetření ke snížené akumulaci podaného radiofarmaka v myokardu (Balážová et al., 2021; Skowronek et al., 2019).

2.1.7 Diferenciální diagnostika

Parkinsonský syndrom je až v 80 % případů způsoben Parkinsonovou nemocí. Ve zbylých 20 % případů však může být způsoben jinými příčinami. Ty můžeme rozdělit na atypické parkinsonské syndromy (tzv. Parkinson-plus syndromy), sekundární parkinsonské syndromy a heredodegenerativní onemocnění (Růžicka et al., 2024).

2.1.7.1 Atypické parkinsonské syndromy

Atypické parkinsonské syndromy, označované také jako Parkinson-plus syndromy, představují skupinu syndromů, u kterých je parkinsonismus způsoben jiným neurodegenerativním onemocněním. Oproti Parkinsonově nemoci se vyznačují rychlejší progresí, horší prognózou a pouze malou nebo dokonce žádnou odpovědí na dopaminergní léčbu. Dochází u nich totiž nejen k presynaptické, ale také postsynaptické lézi nigrostriatální synapse, což způsobuje neúčinnost dopaminergní léčby. Řadíme mezi ně progresivní supranukleární paralýzu (PSP), multisystémovou atrofii (MSA), demenci s Lewyho tělísky (DLB) a kortikobazilární degeneraci (CBD) (Růžicka et al., 2024).

2.1.7.1.1 Progresivní supranukleární paralýza (PSP)

Progresivní supranukleární paralýza (PSP) je sporadické neurodegenerativní onemocnění s prevalencí kolem 5/100 000 za rok, která patří do skupiny tauopatií. Jedná se o rychle progredující onemocnění s doposud neznámou léčbou, přičemž délka přežití pacientů od výskytu prvních příznaků nemoci je zhruba 7 let. V klinickém obraze nacházíme typické poruchy okulomotoriky, při kterých dochází k paralýze volního pohybu očí vertikálním směrem. Dále se objevuje časná posturální nestabilita s pády, těžká hypokinetická dysartrie a kognitivní deficit. U PSP je také vyjádřena akcentovaná rigidita v oblasti axiálního a šíjového svalstva, která stáčí trup a krk do hyperextenze, což je rozdílné oproti flekčnímu držení trupu u Parkinsonovy nemoci (Růžicka et al., 2024; Tolosa et al., 2021; Giagkou et al., 2019; Coughlin & Litvan, 2020).

2.1.7.1.2 *Multisystémová atrofie (MSA)*

Multisystémová atrofie je vzácné neurodegenerativní onemocnění charakterizované úbytkem neuronů a gliózou různých částí CNS, která se řadí mezi α -synukleinopatie. Jedná se o progresivní onemocnění, které způsobuje degeneraci striata, kmene, mozečku a autonomních ganglií, což se v klinickém obraze projevuje různými kombinacemi příznaků. Jedním z typických příznaků je autonomní dysfunkce. U MSA se nejčastěji vyskytuje závažná ortostatická hypotenze, či příznaky plynoucí z urogenitální dysfunkce, jako jsou inkontinence stolice a moči či erektilní dysfunkce. Dále je vyjádřený parkinsonismus, ve kterém dominuje celkové zpomalení pohybů a rigidita s velmi brzkými poruchami posturální stability a chůze. Rovněž se často vyskytuje mozečková ataxie, hypokinetická či mozečková dysartrie a obličejová či cervikální dystonie s typickou poruchou držení krční páteře antecollis. Na základě převažujících symptomů lze také MSA rozdělit na 2 subtypy, MSA-C a MSA-P. Přičemž u MSA-C převažuje cerebelární symptomatika, zatímco u MSA-P dominují parkinsonské příznaky. V současnosti neexistuje žádná účinná léčba a doba přežití je zhruba 10 let (Liu et al., 2024; Růžička et al., 2024; Wenning et al., 2022; Poewe et al., 2022).

2.1.7.1.3 *Demence s Lewyho tělísky (DLB)*

Demence s Lewyho tělísky (DLB) je druhou nejčastější demencí po Alzheimerově nemoci, která typicky začíná kolem 75. roku života. Jedná se o onemocnění, které patří do skupiny α -synukleinopatií a které se klinicky projevuje demencí a parkinsonským syndromem s typicky velmi kolísavým průběhem a zrakovými halucinacemi. U DLB dochází k souběžnému rozvoji kognitivního postižení a postižení hybnosti, a to většinou do jednoho roku, což je rozdílné oproti Parkinsonově nemoci, u které rozvoji demence předcházejí poruchy hybnosti až o několik let. Výrazným kognitivním příznakem je postižení vizuo-spaciálních funkcí, což se projevuje konstrukční apraxií, narušením zrakové paměti a orientace. Z parkinsonské symptomatiky bývá vyjádřena zejména hypokineze a rigidita bez klidového třesu a s výraznými poruchami stability a chůze (Outeiro et al., 2019; Surendranathan et al., 2020; Růžička et al., 2024).

2.1.7.1.4 *Kortikobazilární degenerace (CBD)*

Kortikobazilární degenerace je neurodegenerativní onemocnění charakterizované neuronálními a gliálními lézemi kortikálních struktur a dále fokální neuronální atrofií kortexu, bazálních ganglií a substantia nigra. CBD se projevuje unilaterálním

parkinsonským syndromem s nejvíce vyjádřenou rigiditou a hypokinezí. V klinickém obraze dále nacházíme apraxii, kortikální senzorický deficit, dystonii a myoklonus. Někdy se také vyskytuje tzv. alien limb sign neboli příznak „cizí ruky“, který se vyznačuje samovolnými a nechtěnými pohyby končetinou, které si pacient neuvědomuje a současně pocitem odcizení, kdy pacient nerozpoznává končetinu jako vlastní. Jedná se o velmi vzácné onemocnění, s prevalencí zhruba 0,6–0,9/100 000 za rok, které patří do skupiny tauopatií. Jeho léčba je pouze symptomatická a doba přežití je průměrně 6,5 roku (Constantinides et al., 2019; Aiba et al., 2023; Hassan & Josephs, 2016; Johanidesová et al., 2012).

2.1.7.2 Sekundární parkinsonské syndromy

Sekundární parkinsonské syndromy jsou způsobeny získaným poškozením bazálních ganglií různé etologie. Řadíme mezi ně toxický, post-traumatický, polékový a vaskulární parkinsonský syndrom a také parkinsonský syndrom při normotenzním hydrocefalu (Růžička et al., 2024).

Toxický parkinsonský syndrom způsobený intoxikací oxidem uhelnatým nebo manganem či ukládáním vápníku je dnes spíše vzácný. Zejména v seniorské populaci nad 65 let věku se mnohem častěji vyskytuje polékový a vaskulární parkinsonský syndrom a parkinsonský syndrom u normotenzního hydrocefalu (Růžička et al., 2024).

2.1.7.2.1 Polékový parkinsonský syndrom

Polékový parkinsonský syndrom vzniká po užívání léčiv s neuroleptickým účinkem. Především se jedná o typická antipsychotika, jako jsou haloperidol, chlorpromazin nebo chlorprothixen, patří sem ale i o deriváty neuroleptik nebo blokátory kalciových kanálů. Tato léčiva blokují postsynaptické dopaminové receptory, což způsobuje typické parkinsonské příznaky. Základem léčby polékového parkinsonského syndromu je vysazení léků s neuroleptickým účinkem. U psychotických pacientů je vhodný přechod na atypická antipsychotika. Po vysazení léčiv s neuroleptickým účinkem dochází k pomalému ústupu příznaků v rádech několika měsíců (Balestrino & Schapira, 2020; Höllerhage, 2019; Tolosa et al., 2021; Rafiq et al., 2022; Růžička et al., 2024).

2.1.7.2.2 Vaskulární parkinsonský syndrom

Typický parkinsonský syndrom se v důsledku cévní mozkové příhody s ložiskem v oblasti substantia nigra nebo striata vyskytuje pouze velmi vzácně. Často se však vyskytuje tzv. lower body parkinsonismus neboli parkinsonismus dolní poloviny těla, který vzniká u seniorů jako projev chronické vaskulární encefalopatie. V klinickém

obraze dominuje frontální porucha chůze, která je charakterizovaná instabilitou stoje a chůze s rozšířenou bazí, velmi opatrnými kroky s hledáním opory a často také se startovací hesitací. Z dalších příznaků se obvykle objevují pyramidové a axiální příznaky a kognitivní deficit až do obrazu demence (Raccagni et al., 2020; Růžička et al., 2024; Berlot et al., 2024).

2.1.7.2.3 Parkinsonský syndrom při normotenzním hydrocefalu

Normotenzní hydrocefalus je charakterizován abnormální akumulací likvoru v intrakraniálním prostoru způsobenou jeho nedostatečnou drenáží, což vede k rozšíření komorového systému a tlakovým změnám na mozkový parenchym. Klinický obraz je tvořen klasickou triádou příznaků – frontální poruchou chůze, kognitivním deficitem a inkontinencí. Klinický nález u pacienta s normotenzním hydrocefalem je tedy velmi podobný vaskulární encefalopatii, zásadním rozdílem je však potenciál reverzibility příznaků u normotenzního hydrocefalu. Z parkinsonských příznaků bývá nejvíce vyjádřena bradykineze, často se však projevuje i rigidita a posturální nestabilita. Zásadní je tedy včasná diagnostika pomocí MRI či CT. V terapii dominuje zavedení ventrikuloperitoneálního zkratu, jehož včasné zavedení může zastavit progresi a zároveň výrazně zlepšit stav pacienta (Mostile et al., 2022; Youn et al., 2022; Růžička et al., 2024; Greenland & Barker, 2018).

2.1.7.3 Heredodegenerativní onemocnění

Heredodegenerativní onemocnění vznikají na dědičném podkladě. Jedním z onemocnění patřících do této skupiny je Wilsonova nemoc, která je způsobená mutací genu na 13. chromozomu. Tato mutace způsobuje nedostatek či dysfunkci proteinu ATP7B neseného hepatocyty, který se podílí na transportu mědi do žluče. Dochází tak k hromadění mědi v bazálních gangliích či mozečku, rohovce, játrech či jiných orgánech. Klinický obraz je tvořen jaterními, neuropsychiatrickými nebo smíšenými příznaky. Neurologické příznaky zahrnují pomalu progredující parkinsonský syndrom s tremorem, myoklonus, cereberální ataxii a dystonii. Současně také dochází k rozvoji psychiatrických symptomů, objevují se změny osobnosti, agitovanost či úzkostně-depresivní syndrom. Ve většině případů se onemocnění projeví do 45 let věku, na Wilsonovu nemoc je tedy potřeba myslet u všech pacientů mladších 45 let s vyjádřenou extrapyramidovou nebo cerebelární symptomatikou, která není vysvětlitelná jiným onemocněním. Diagnostika zahrnuje biochemické vyšetření, MRI, genetické vyšetření a také oftalmologické vyšetření, které může prokázat charakteristický

Kayserův-Fleischerův prstenec, který vzniká v důsledku ukládání mědi po obvodu rohovky. Při včasné zahájení léčby je možné zamezit progresi nemoci a také zlepšit pacientův stav (Lucena-Valera et al., 2023; Singh et al., 2022; Růžicka et al., 2024; Greenland & Barker, 2018)

2.1.8 Léčba

Parkinsonova nemoc je multisystémové onemocnění, v jehož léčbě se uplatňuje jak farmakologická a chirurgická léčba, tak léčba nefarmakologická.

2.1.8.1 Farmakologická léčba

Parkinsonova nemoc je doposud nevyléčitelnou nemocí, neexistuje také žádná neuroprotektivní či nemoc modifikující léčba, která by dokázala alespoň zpomalit její progresi. Základem farmakologické léčby PN je tedy symptomatická léčba, zaměřená na klinické příznaky nemoci. V léčbě se využívají L-DOPA, agonisté dopaminových receptorů, anticholinergika, MAO a COMT inhibitory a amantadin (Lee & Yankee, 2021; Jankovic & Tan, 2020).

Zlatým standardem léčby je v současnosti nejúčinnější dostupné antiparkinsonikum – L-DOPA. Jak již bylo řečeno dříve, Parkinsonova nemoc je způsobena deplecí dopaminu ve striatu. Dopamin ale není možné suplementovat napřímo, protože neprochází přes hematoencefalickou bariéru, využívá se tak jeho prekurzor L-DOPA, který přes tuto bariéru dobře proniká. L-DOPA je metabolizována v tenkém střevě, kde se mění na dopamin, který je dále ukládán v nigrostriatálních zakončeních. Podávání L-DOPY vede k signifikantnímu zmírnění motorických příznaků až u 80 % pacientů s idiopatickou Parkinsonovou nemocí, přičemž nejvyšší účinnost vykazuje v potlačení bradykineze a rigidity. Naopak její účinnost je nedostatečná v léčbě posturálních poruch, poruch řeči a chůze včetně FOG a také non-motorických příznaků, jako je autonomní dysfunkce, kognitivní poruchy a poruchy spánku. Navzdory pozitivním účinkům L-DOPY na motorické příznaky nemoci dochází po jejím dlouhodobém užívání k rozvoji pozdních hybných a psychických komplikací. Mezi pozdní hybné komplikace řadíme fenomén wearing off, fluktuace stavu hybnosti „on“- „off“ a dyskineze. Wearing off je fenomén, při kterém dochází ke zkracování doby účinnosti jednotlivých dávek L-DOPY. Při „on“-„off“ stavech dochází k fluktuaci mezi dobrým stavem hybnosti „on“, při kterém je efekt léčby dostatečný a horším klinickým stavem „off“, při kterém je účinnost léčby nedostatečná a základní motorické příznaky nemoci jsou značně vyjádřeny. Dyskineze jsou abnormální, vůlí neovladatelné pohyby

choreo-dystonicko-ataktického charakteru, které se mohou objevit na začátku, konci či na vrcholu dávky L-DOPY. Do 5 let od začátku podávání L-DOPY se pozdní hybné komplikace vyvíjí zhruba u 40–50 % pacientů, po 10 letech užívání jsou přítomny až mezi 70 a 80 % pacientů. Z pozdních psychických komplikací se nejčastěji vyskytují deprese, halucinace a poruchy spánku (Jankovic & Tan, 2020; Lee & Yankee, 2021; Armstrong & Okun, 2020; Bareš, 2008; Dostál, 2013; Wan et al., 2020; Farzanehfar et al., 2021).

Agonisté dopaminových receptorů působí přímo na D1 a D2 dopaminové receptory, čímž zmírňují potřebu produkce dopaminu. Apomorfín je neselektivní dopaminový agonista, který se využívá jak k léčbě motorických fluktuací, tak také k léčbě non-motorických příznaků. Jedná se o léčivo, které se jako jediné svým efektem v potlačení motorických symptomů může porovnat s L-DOPOU (Isaacson et al., 2023; Lee & Yankee, 2021; Jankovic & Tan, 2020).

MAO a COMT inhibitory jsou léky inhibující odbourávání dopaminu či L-DOPY, čímž prodlužují jejich efekt (Lee & Yankee, 2021).

Anticholinergika snižují aktivitu acetylcholinu tím, že působí jako antagonisté cholinových receptorů s cílem obnovení rovnováhy mezi hladinou dopaminu a acetylcholinu, která je u pacientů s Parkinsonovou nemocí narušena. Predominantně jsou využívány v léčbě tremoru, ale jsou téměř neúčinné v léčbě bradykineze (Lee & Yankee, 2021; Jankovic & Tan, 2020).

Amantadin blokuje nadměrnou aktivitu glutamátu a zároveň podporuje uvolňování dopaminu, čímž zvyšuje jeho koncentraci. V současnosti je nejpoužívanějším lékem v léčbě L-DOPOU indukovaných dyskinéz (Rascol et al., 2021; Jankovic & Tan, 2020).

2.1.8.2 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba Parkinsonovy nemoci zahrnuje lezionální a ablativní výkony, neurotransplantační výkony a hlubokou mozkovou stimulaci.

2.1.8.2.1 Lezionální a ablativní výkony

Lezionální a ablativní výkony spočívají v selektivní destrukci mozkové tkáně za účelem přerušení maladaptivních neuronálních spojení. Jedná se o nejstarší chirurgické výkony prováděné u pacientů s PN, jejichž využití zaznamenalo výrazný pokles s objevem L-DOPY a následně znovu s rozvojem hluboké mozkové stimulace. Mezi hlavní cílové struktury těchto výkonů patří globus pallidus, thalamus a nucleus

subthalamicus. V důsledku deplece dopaminu dochází k hyperaktivitě globus pallidus internus a substantia nigra pars reticularis, což vede k nadměrné inhibici thalamu a následně ke vzniku hypokinetických symptomů Parkinsonovy nemoci. Při ablativních výkonech tedy dochází k provedení léze v oblasti globus pallidus internus, nucleus subthalamicus nebo thalamu, která vede k zastavení nadměrné aktivity z této dráhy. Thalamotomie se provádí u pacientů s výraznými motorickými fluktuacemi, které neodpovídají na léčbu medikamenty nebo při tremoru. Pallidotomie se provádí zejména u pacientů, u kterých je dominujícím příznakem tremor, může však také dojít ke zlepšení bradykineze a rigidity. Výkony v oblasti nucleus subthalamicus jsou využívány minimálně (Sharma et al., 2020; Mitchell & Ostrem, 2020; Lee & Yankee, 2021; Foltynie et al., 2024).

2.1.8.2.2 Neurotransplantační výkony

Transplantace kmenových buněk je v současnosti považována za novou naději v léčbě Parkinsonovy nemoci, jejíž výzkum probíhá již po desetiletí. V minulosti probíhaly pokusy s transplantací fetálních dopaminergních buněk, které by produkovaly chybějící dopamin, avšak výsledky neukázaly signifikantní zlepšení stavu pacientů v porovnání s dostupnými léčivy. Získávání fetálních buněk z abortů navíc otevřelo řadu etických problémů a vedlo k mnohočetné kritice. V rámci výzkumu se však objevily nové možnosti zdrojů kmenových buněk, mezi které patří homogenní kmenové buňky získané z lidského těla, jako jsou BMMSC (mezenchymální kmenové buňky z kostní dřeně) a UCMSC (kmenové buňky z pupečnickové tkáně), dále dopaminergní buňky derivované z embryonálních kmenových buněk a dopaminergní buňky získané z indukovaných pluripotentních kmenových buněk. Efektivita této léčby, stejně jako riziko nežádoucích účinků, však zůstává předmětem rozsáhlých klinických výzkumů (Zhao et al., 2024; Bareš, 2016; Harris et al., 2020; Lee & Yankee, 2021).

2.1.8.2.3 Deep brain stimulation (DBS)

Deep brain stimulation (DBS) neboli hluboká mozková stimulace je v současnosti nejvyužívanějším chirurgickým výkonem u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Tato neurostimulační technika, spočívá v zavedení jedné či více elektrod do předem stereotakticky zmapované oblasti mozku, která je následně propojena s pacemakerem, který bývá obvykle uložený v levé podklíčkové oblasti. Tento stimulátor pak generuje elektrické impulsy, které tlumí příznaky PN. Lokalizace elektrod je určena na základě indikace, přičemž nejčastěji se jedná o nucleus subthalamicus a globus pallidus internus.

Neurostimulace nucleus subthalamicus je využívána častěji a vede k významnému snížení dávky dopaminergní medikace, zatímco stimulace globus pallidus internus úspěšně potlačuje dyskinézy a psychické potíže (Mitchell & Ostrem, 2020; Sharma et al., 2020; Foltynie et al., 2024; Bucur & Papagno, 2023; Hariz & Blomstedt, 2022; Elliott et al., 2019).

DBS je určená zejména pro pacienty v pozdních stádiích nemoci a indikuje se v případech, kde již byly vyčerpány možnosti farmakologické léčby. Důkladný výběr pacienta vhodného pro DBS je klíčový pro její úspěšnost. Zásadním kritériem při výběru pacienta jsou dobré kognitivní schopnosti, přičemž jakékoliv jejich zhoršení je vylučujícím kritériem pro provedení výkonu. Operace totiž tradičně probíhá při vědomí pacienta, bez celkové anestezie a vyžaduje jeho aktivní spolupráci. Postoperačně také může dojít ke zhoršení kognitivních funkcí v důsledku možného neuronálního poškození v průběhu zákroku nebo následné stimulace (Elliott et al., 2019; Malek, 2019; Reich et al., 2022).

2.1.8.3 Nefarmakologická léčba

Jak již bylo řečeno dříve, Parkinsonova nemoc je velice komplexní onemocnění vyjádřené jak motorickými, tak non-motorickými příznaky. V jeho léčbě je tedy zásadní zaujmout interdisciplinární přístup k pacientovi. Kromě farmakologické a chirurgické léčby, má své nezastupitelné místo také léčba nefarmakologická, která zahrnuje fyzioterapii, ergoterapii, logopedii a psychologii (Keus et al., 2014; Srp et al., 2018; Lee & Yankee, 2021).

2.1.8.3.1 Fyzioterapie

Cílem fyzioterapie u pacientů s Parkinsonovou nemocí je maximalizace funkční soběstačnosti, kvality pohybu a kondice a zároveň minimalizace sekundárních komplikací. Dále také podpora soběstačnosti a optimalizace bezpečnosti. Fyzioterapie má své nezastupitelné místo ve všech stádiích nemoci, avšak je vhodné ji do léčebného procesu zařadit již v časných stádiích, kdy je ještě možné maximálně využít neuroplasticity mozku (Keus et al., 2014; Hirsch et al., 2016; Okada et al., 2021).

S cílem optimalizace péče u pacientů s PN byly v roce 2014 holandským projektem ParkinsonNet vydány Evropské doporučené postupy pro fyzioterapeutickou léčbu Parkinsonovy nemoci, které zahrnují evidence-based postupy v péči o tyto pacienty. V České republice byl založen projekt ParkinsonNet CZ, později přejmenován na ParkinsonCare, jehož snahou je právě implementace těchto doporučených postupů do

fyzioterapeutické praxe skrze edukativní fyzioterapeutické kurzy a tvorbu sítě takto vyškolených odborníků (Keus et al., 2014; Gál et al., 2017).

Srp et al. publikovali v roce 2018 demografickou studii, ve které zkoumali kvalitu a dostupnost fyzioterapeutické péče u pacientů s PN v Praze. Po vzoru zahraničních studií bylo osloveno 368 pacientů z databáze Extrapramidového centra Neurologické kliniky 1.LF UK a VFN, kterým byl zaslán dotazník hodnotící limitaci pacientů v 6 klíčových oblastech (chůze, přesuny, manuální zručnost, stabilita, držení těla a kondice), dále limitaci v ADL a také spokojenost s fyzioterapeutickou péčí. Celkově bylo hodnoceno 248 dotazníků. Výsledky ukázaly, že ačkoliv mírné až střední potíže udávalo 79 % pacientů a 19 % pacientů dokonce velké až extrémní potíže, fyzioterapii skutečně absolvovalo pouze 28 % pacientů. Dále z výsledků vyplynula velmi nízká míra informovanosti o možnostech fyzioterapie ze strany lékaře, kdy 41 % pacientů uvedlo pouze částečnou informovanost a 14 % pacientů pak dokonce nedostačující informovanost. Výsledky této studie poukázaly zejména na významný problém, kterým je nízká preskripce fyzioterapeutické péče u pacientů s relevantním problémem a která činila pouze 15–22 %. Pro srovnání se zahraničními daty je míra preskripce fyzioterapie v ČR nižší než v Nizozemí v roce 1999. Také mají pacienti s relevantním problémem 3x nižší šanci, že budou odesláni na fyzioterapii, než je tomu u pacientů v Nizozemí.

Pro komplexnost pohledu na problematiku kvality a dostupnosti fyzioterapeutické péče v ČR uvádím ještě studii Gála et al. z roku 2017. V této studii bylo dotazníkem osloveno 211 fyzioterapeutů pracujících na Praze 2. Dotazník hodnotil zájem fyzioterapeutů o problematiku PN a jejich zkušenosti s ní, dále počet léčených pacientů za rok a nejčastěji využívané fyzioterapeutické techniky. Hodnoceno bylo 157 dotazníků, ze kterých vyplynulo, že 70 % fyzioterapeutů má zájem o problematiku Parkinsonovy nemoci, který je však závislý na počtu léčených pacientů za rok. 52 % fyzioterapeutů uvedlo, že neléčilo žádného pacienta s PN za rok, 26 % fyzioterapeutů léčilo méně než 3 pacienty za rok a pouze 5 % oslovených fyzioterapeutů léčilo více než 10 pacientů za rok. 31 % dotázaných fyzioterapeutů zároveň označilo nedostatek léčených pacientů s Parkinsonovou nemocí za největší bariéru ve zlepšení kvality péče. Z výsledků dále vyplynulo, že se v praxi nevyužívají evidence-based postupy zahrnuté ve výše zmíněných evropských doporučených postupech pro fyzioterapeutickou péči u Parkinsonovy nemoci, ale spíše metody, které v těchto postupech vůbec nefigurují. Z výsledků například vyplynulo, že trénink chůze, který je jednou z klíčových fyzioterapeutických technik u pacientů s PN, je využíván pouze v 11 % případů.

V evropských doporučených postupech pro fyzioterapeutickou péči u Parkinsonovy nemoci je identifikováno 6 klíčových oblastí (chůze, přesuny, manuální zručnost, stabilita, držení těla a kondice), které řeší fyzioterapie u osob s PN. Zároveň tyto standardy péče definují 3 typy intervencí využívaných u těchto pacientů – cvičení, nácvik dovedností a trénink pohybových strategií. Součástí tréninku pohybových strategií je trénink podnětových strategií neboli cueingu, který je předmětem zkoumání v této disertační práci a bude podrobně popsán v samostatné kapitole 2.2 (Keus et al., 2014).

2.1.8.3.2 Ergoterapie, logopedie, psychologie

Hlavním cílem ergoterapie u pacientů s Parkinsonovou nemocí je podpora a umožnění vykonávání smysluplných a pro pacienta významných aktivit a činností, které mu pomáhají naplňovat jeho cíle a potřeby. Tyto aktivity můžeme rozdělit do oblastí pracovních, volnočasových a aktivit spojených s péčí o sebe a domácnost (Sturkenboom et al., 2011; Lee & Yankee, 2021).

Poruchy řeči se vyskytují až u 90 % pacientů s PN, avšak pouze 3–4 % z nich podstoupí logopedickou léčbu. Logopedie se u těchto pacientů zaměřuje nejen na zlepšení řeči a komunikace, ale také na terapii poruch polykání. Cílem logopedické intervence je zlepšit hlasovou sílu a rozsah, maximalizovat srozumitelnost řeči a zajistit efektivní komunikaci, ale také zlepšit a podpořit bezpečné polykání a minimalizovat riziko aspirace (Lee & Yankee, 2021; Zamišková et al., 2010).

Deprese a anxieta jsou velice častými non-motorickými příznaky, které se vyskytují u pacientů s PN, což činí psychologickou péči nedílnou součástí interdisciplinárního přístupu k léčbě. Neuropsycholog se u osob s PN zaměřuje na řešení obtížného přijímání či zvládání nemoci, limitace v mezilidských vztazích, stresu pacienta či pečující osoby a kognitivních poruch (Lee & Yankee, 2021; Zarotti et al., 2021).

2.2 Cueing

Cueing je podnětová strategie využívající zevní časové nebo prostorové podněty pro facilitaci iniciace a kontinuity chůze. Při použití cueingu u pacientů s Parkinsonovou nemocí dochází jak ke zlepšení kvality chůze a jejích kinematických parametrů, jako jsou kadence, rychlost a délka kroku, tak k redukci a akutnímu překonání epizod FOG (Sweeney et al., 2019; Nieuwboer, 2008; Spildooren et al., 2017; Lim et al., 2010; Spaulding et al., 2013).

Modalita cueingu a parametry jeho nastavení hrají velice významnou roli v jeho účinnosti. Nejčastěji se využívají vizuální, auditivní a taktilní zevní podněty, volba

konkrétní modality je však velice individuální a závisí také na dané situaci. Dle studie Nieuwboer et al. (2007) však většina pacientů upřednostňuje auditivní podněty před podněty vizuálními. Je proto vhodné zjistit od pacienta na počátku terapie jeho preferenci a také jeho předchozí zkušenost s cueingovou terapií (Keus et al., 2014; Nieuwboer, 2008; Nieuwboer et al., 2007).

Zevní podněty mohou být aplikovány na chůzi prostřednictvím různých strategií, mezi něž patří tzv. closed-loop, open-loop a on demand strategie. Při open-loop strategii je zevní podnět aplikován fixně, nemění se tedy v závislosti na reakci pacienta. Fixní charakter open-loop strategie může spočívat v konstantním nastavení podnětu (pevná vzdálenost čar pro zrakový cueing, konstantní rytmus pro sluchový cueing) nebo v jeho stálé přítomnosti (cueing přítomen po celou dobu). Naopak při closed-loop strategii je zevní podnět dynamicky upravován na základě aktuálního výkonu pacienta a jeho použití tak vyžaduje kvantifikaci výkonu pomocí chytrých telefonů nebo nositelných zařízení. On demand strategie, známá také jako inteligentní cueing, spočívá v aplikaci cueingu pouze v okamžicích, při kterých dojde ke specifickým změnám v chůzi, například při výskytu FOG (Zoetewei et al., 2024; Wu et al., 2023; Ginis et al., 2018; Cosentino et al., 2023).

Pozitivní efekt cueingu na chůzi u pacientů s PN je celosvětově známý a cueing je tak hojně využívanou a doporučovanou terapií, která také figuruje v Evropských doporučených postupech pro fyzioterapeutickou péči pacientů s Parkinsonovou nemocí vydaných v roce 2014. I přes tuto skutečnost však nebyl doposud zcela objasněn neurální mechanismus jeho účinku, který byl zkoumán pouze v malém množství studií. Současnému stavu poznání v oblasti neurálního mechanismu účinku cueingu je věnována kapitola 2.6 (Keus et al., 2014; Silva-Batista et al., 2022).

2.2.1 Zrakový (vizuální) cueing

Vizuální podněty se využívají především za účelem zvýšení amplitudy pohybu a zlepšení prostorových aspektů chůze, jako je například délka kroku. Jedná se o prostorové podněty, které mohou být buď dvojrozměrné nebo trojrozměrné (Keus et al., 2014, Spaulding et al., 2013, Russo et al., 2022). Mezi nejčastěji používané dvojrozměrné zrakové podněty patří transversální barevné čáry nalepené na podlaze v předem stanovené vzdálenosti. Z trojrozměrných zrakových podnětů se běžně využívají tenké 3D tyče nebo schodiště, které může být buď skutečné nebo namalované s iluzí 3D efektu (Keus et al., 2014; Janssen et al., 2017).

Právě i to, zda bude využit dvojrozměrný nebo trojrozměrný zrakový podnět, výrazně ovlivňuje účinnost vizuálního cueingu (Keus et al., 2014; Janssen et al., 2017). Například ze studie Snijders et al. z roku 2012 vyplývá, že použití 3D zrakového stimulu je výrazně efektivnější v redukci epizod FOG než použití 2D stimulu. Jansen et al. (2016) navíc ve své případové studii popisují 60letého pacienta s Parkinsonovou nemocí, u kterého aplikace trojrozměrného zrakového podnětu v podobě namalovaného schodiště s 3D zrakovou iluzí vedla k výraznému zmírnění projevů FOG, zatímco použití dvojrozměrného podnětu ve formě barevných čar či kachlíček bylo zcela neúčinné. Tato skutečnost může být vysvětlena několika hypotézami. Zaprvé, 3D podněty ve srovnání s 2D podněty nutí pacienta k vyššímu zvedání dolních končetin, čímž se aktivují alternativní motorické programy, které mohou být u pacientů lépe zachovány. V další hypotéze se předpokládá, že použití 3D stimulu vede k většímu laterálnímu přenosu váhy na stojnou končetinu před vykročením, přičemž právě narušení tohoto laterálního přenosu váhy může vést k vyvolání epizody FOG. V neposlední řadě se předpokládá, že aplikace 3D zrakového podnětu vede v porovnání s 2D podněty ke zvýšené aktivaci vizuálního kortexu, což vede k výraznější zrakové kompenzaci narušené osy mezi bazálními ganglii a suplementární mozkovou areou.

Bryant et al. (2010) dále uvádějí, že účinnost vizuálního cueingu může ovlivňovat také barva použitého vizuálního podnětu. Z jejich studie vyplývá, že použití zeleného světelného paprsku ve srovnání s červeným nebo žádným paprskem vedlo k signifikantnímu zlepšení rychlosti chůze a délky kroku, ale také k redukci epizod FOG jak při chůzi, tak při otáčení u 7 pacientů s PN.

Ze studie Gála et al. (2019) zase vyplývá, že efektivita vizuálního cueingu je také ovlivněna pravidelností použitého vzoru či jeho orientací. Přičemž, použití pravidelného podlahového vzoru vedlo v porovnání s nepravidelným vzorem k významnému prodloužení kroku. Zároveň také došlo k výraznému zvýšení rychlosti chůze, počtu kroků a délce kroku při použití transversálního vzoru v porovnání se vzorem diagonálním.

Pozitivní efekt vizuálního cueingu na chůzi a její parametry u pacientů s PN byl prokázán již opakovaně v mnoha studiích (Sayed et al., 2013; Sidaway et al., 2006; Suteerawattananon et al., 2004; de Melo Roiz et al., 2011; Espay et al., 2010; Stuart et al., 2021; Griffin et al., 2011; Tang et al., 2019; De Icco et al., 2015; Lee et al., 2012). V posledních letech se však hojně upozorňuje na určitou limitaci v použití konvenčních vizuálních podnětů v reálném životě. Ty jsou často aplikovatelné pouze v laboratorních a kontrolovaných podmínkách a nejsou tak dobře využitelné v chůzi v reálném světě. Na

základě této skutečnosti došlo v posledních letech k výraznému rozvoji nositelných zařízení, která jsou schopna produkovat vizuální podněty a zároveň poskytovat zpětnou vazbu o pohybu v reálném času a jsou tak lépe využitelná mimo laboratorní podmínky (Nishikawa et al., 2023; Sweeney et al., 2019; Muthukrishnan et al., 2019; Hoogendoorn et al., 2024).

Hoogendoorn et al. (2024) dále uvádějí, že způsob, jakým jsou vizuální podněty poskytovány, a to jak ve smyslu zprostředkování (nositelná zařízení pro možnost poskytnutí cueingu kdekoliv), flexibility (možnost výběru typu cueingu, který nejlépe vyhovuje pro konkrétního pacienta), tak personalizace (možnost dynamického přizpůsobování cueingu charakteristikám chůze a potřebám pacienta), může zlepšit použití augmentované reality (AR). AR zahrnuje softwarové aplikace pro brýle, které umožňují rozšířit realitu o vizuální holografické nebo digitální objekty. Výsledky s použitím vizuálního podnětu v AR však prozatím nejsou příliš konzistentní, a je tak nutné nejdříve provést více výzkumů v této oblasti.

Vybrané studie popisující efekt různých typů vizuálního cueingu na chůzi a její parametry u pacientů s Parkinsonovou nemocí jsou uvedeny v následujících podkapitolách (2.2.1.1, 2.2.1.2, 2.2.1.3, 2.2.1.4).

2.2.1.1 Efekt zrakového cueingu na kinematické parametry chůze

Gál et al. publikovali v roce 2019 studii, která hodnotila efekt 6 odlišných podlahových vzorů na chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Výzkumu se účastnilo celkem 32 pacientů s FOG, kteří chodili na 8metrové dráze, na níž se střídalo v randomizovaném pořadí 6 podlahových vzorů, z nichž 4 byly virtuální. Referenčním podlahovým vzorem byla velká virtuální transversální šachovnice a ostatní vzory se od ní lišily buď velikostí (menší vzor), orientací (diagonální vzor), povahou (skutečná dlažba), pravidelností (nepravidelný vzor) nebo nebyl přítomen žádný vzor. Výsledky ukázaly, že při použití referenčního podlahového vzoru došlo v porovnání s chůzí bez vzoru k výraznému zvýšení rychlosti chůze, celkovému počtu kroků a délce kroku. Dále bylo zjištěno, že při použití referenčního virtuálního podlahového vzoru došlo v porovnání s použitím stejného vzoru na reálné dlažbě k výraznému zrychlení chůze.

Studie Lebolda & Almeidy z roku 2010 zkoumala efekt 2 odlišných vizuálních podnětů na kinematické parametry chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí a zdravých kontrol. Výzkumný vzorek tvořilo celkem 31 pacientů s PN (15 pacientů s FOG a 16 pacientů bez FOG) a dále 16 zdravých kontrol. Pacienti chodili na testovací dráze za 3 podmínek – bez zrakového cueingu, se zrakovým cueingem v podobě horizontálních čar

ve vzdálenosti 65 cm a se zrakovým cueingem v podobě laserových paprsků ve stejné vzdálenosti. Výsledky studie ukázaly, že při chůzi s horizontálními nalepenými čarami došlo k výraznému zvýšení délky kroku u obou skupin pacientů s PN. Naopak při použití laserového paprsku došlo ke zvýšení délky kroku u skupiny zdravých kontrol, avšak nedošlo k němu ani u jedné skupiny pacientů s PN. Velmi zajímavým výsledkem bylo zjištění, že při chůzi s laserovým paprskem došlo u všech 3 testovaných skupin probandů ke zpomalení chůze v porovnání s chůzí bez cueingu.

Russo et al. (2022) ve své studii hodnotili vliv zrakového cueingu na iniciaci chůze a její kinematické parametry u pacientů s PN a zdravých kontrol. Studie se účastnilo 40 pacientů s PN (20 pacientů s FOG a 20 pacientů bez FOG) a 18 zdravých kontrol. Testovací dráha měla 9 metrů a probandi absolvovali chůzi za 2 podmínek – bez zrakového cueingu a se zrakovým cueingem v podobě kontrastních čar nalepených na podlaze ve vzdálenosti odpovídající 120 % délky kroku probanda. Výsledky studie ukázaly statisticky významné zvýšení rychlosti chůze a délky kroku u všech 3 skupin testovaných probandů při chůzi se zrakovým cueingem oproti chůzi bez něj.

Studie Zhanga et. al. z roku 2023 hodnotila efekt nositelného laserového zařízení na stabilitu, chůzový vzor a kinematické parametry chůze. Výzkumný soubor tvořilo 18 pacientů s PN a 18 zdravých kontrol. Pro vizuální cueing bylo využito nositelné laserové zařízení, které bylo připevněno na trup probandů a jež vysílalo laserové paprsky ve vzdálenosti odpovídající 110 % základní délky kroku probanda. Pacienti byli instruováni, aby se při chůzi na 6metrové dráze při každém kroku dotkly špičkou nohy laserového paprsku před sebou. Z výsledků studie je patrné, že použití nositelného laserového zařízení vedlo ke zvýšení stability a zlepšení chůzového vzoru, stejně tak k výraznému prodloužení kroku a zkrácení fáze dvojí opory.

Zajímavou studii publikovali Poláková et al. v roce 2020, ve které zkoumali efekt 3D vizuálního podnětu na chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí, u kterých byla provedena hluboká mozková stimulace v oblasti nucleus subthalamicus. Studie se účastnilo 25 pacientů s PN a 25 zdravých věkově vázaných kontrol. Pro zprostředkování vizuálního cueingu bylo použito 16 trojrozměrných dřevěných tyčí ve vzdálenosti 60 cm, které byly rozmístěny v průběhu 10metrové dráhy. Výsledky studie ukázaly, že použití cueingu v chůzi vedlo k signifikantnímu zkrácení fáze dvojí opory u pacientů s PN.

Ahn et al. (2017) ve své studii ověřovali účinnost chytrých brýlí (Smart Gait-Aid Glasses – Epson's Moverio BT-200) na chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Tyto brýle umožňují nejen kontinuální monitoraci chůze a detekci epizod FOG, ale zároveň

také projekci vizuálního cueingu v augmentované realitě. Výzkumný vzorek tvořilo 10 pacientů s PN, u nichž se v chůzi vyskytovaly epizody FOG. Vizuální cueing promítaný na zem v augmentované realitě pomocí chytrých brýlí byl zprostředkován pomocí 5 modrých čar. Výsledky studie ukázaly, že při chůzi s použitím těchto brýlí došlo k výraznému zrychlení chůze a prodloužení kroku u pacientů s PN. Kromě toho zároveň došlo k detekci epizod FOG s přesností 92,86 %.

Studii zkoumající vliv vizuálního cueingu na chůzi ve virtuální realitě publikovali Goméz-Jordana et al. v roce 2018. Autoři studie využili vizuální podněty v podobě černých stop chodidel, které byly pomocí virtuální reality projektovány na virtuální chodbu. Pro získání jak prostorových, tak časových informací byly vizuální podněty prezentovány ve 2 variantách. V první variantě byly černé stopy chodidel umístěny v předem určené individuální vzdálenosti (110 a 130 % délky kroku probanda), zatímco ve druhé variantě měnily barvu rytmicky z černé na červenou, opět v předem stanoveném rytmu (100 a 125 % základní kadence chůze probanda). Výzkumu se účastnilo celkem 12 pacientů s idiopatickou PN a 10 zdravých kontrol. Výsledky studie ukázaly, že obě formy cueingu ve virtuální realitě vedly u obou skupin probandů k výraznému prodloužení délky kroku. Zároveň došlo k výraznému zvýšení kadence při použití rytmicky se měnící barvy (125 %) opět u obou testovaných skupin. U pacientů s PN navíc použití obou variant cueingu vedlo k výraznému zvýšení rychlosti chůze (130 % délky kroku, 125 % kadence).

Další zajímavou studii zkoumající efekt speciálních brýlí, vyzařujících LED světlo (OGAS) na chůzové parametry u pacientů s Parkinsonovou nemocí, publikovali v roce 2023, Nishikawa et al. Výzkumný soubor byl tvořen 24 pacienty s idiopatickou PN, kteří chodili na 10metrové dráze za 3 podmínek – a) bez vizuálního cueingu, b) s OGAS systémem, který vyzařoval LED světlo po dobu 10 % chůzového cyklu a za c) s OGAS systémem, který vyzařoval LED světlo po dobu 50 % chůzového cyklu. Z výsledků studie je patrné, že použití OGAS systému vedlo v porovnání s chůzí bez cueingu k významnému zvýšení kadence a zároveň zkrácení délky trvání kroku, a to u obou nastavení délky vyzařování LED světla (10 % i 50 %).

2.2.1.2 Efekt zrakového cueingu na iniciaci chůze

Již zmíněná studie Russa et al. z roku 2022 hodnotila kromě vlivu zrakového cueingu na kinematické parametry chůze také jeho vliv na iniciaci chůze. Studie se účastnilo 40 pacientů s PN (20 pacientů s FOG a 20 bez FOG) a 18 zdravých kontrol, kteří chodili na předem stanovené dráze bez zrakového cueingu a se zrakovým cueingem

v podobě kontrastních barevných čar nalepených na podlaze. Pomocí 6 inerciálních senzorů bylo hodnoceno anticipatorní posturální nastavení (APA), které předchází iniciaci chůze. Výsledky studie ukázaly, že při použití vizuálního cueingu v chůzi došlo k redukci velikosti APA a zároveň k jejímu delšímu trvání, a to u obou skupin pacientů s PN. Původní hypotézou autorů bylo, že použitím vizuálního cueingu dojde u obou skupin pacientů ke zlepšení iniciace chůze, výsledky však ukázaly opak.

Další studie hodnotila efekt kontrastních transversálních čar nalepených na podlaze na iniciaci chůze u 14 pacientů s Parkinsonovou nemocí. Byla hodnocena jak přípravná fáze chůze (síla odrazu), tak exekutivní fáze (velikost prvního kroku). Z výsledků studie je patrné, že použití zrakového cueingu vedlo v porovnání s žádným nebo sluchovým cueingem k výraznému zvětšení síly odrazu a zároveň k prodloužení délky prvního kroku (Jiang & Norman, 2006).

Lu et al. (2017) publikovali studii, která hodnotila efekt vertikálních světelných diod umístěných 3 metry před pacientem ve výšce očí, na iniciaci chůze u 25 pacientů s idiopatickou PN. Hodnocena byla velikost a délka trvání APA a dále provedení jeho kompletní sekvence. Výsledky studie naznačují, že použití vizuálního stimulu vedlo v porovnání s žádným stimulem ke zvětšení APA a zároveň ke zkrácení doby jeho trvání. Kromě toho také došlo k signifikantní redukci počtu nekompletních APA sekvencí.

2.2.1.3 Efekt zrakového cueingu na otáčení

Otáčení je u pacientů s Parkinsonovou nemocí velice často narušené, zvyšuje výskyt epizod FOG a výrazně zvyšuje riziko pádu. Vliv vizuálního cueingu na otáčení u 43 pacientů s PN (22 s FOG a 21 bez FOG) a 20 zdravých kontrol zkoumali Das et al. ve studii z roku 2022. Testovací dráha měla 10 metrů a zhruba v její polovině byl vytvořen prostor pro otáčení v podobě hvězdy. Tato hvězda byla tvořena černými čarami nalepenými na zemi, které museli probandi při otáčení překračovat. Měřilo se otáčení o 180° a také o 360°. Výsledky studie však ukázaly, že použití zrakového stimulu nevedlo ke zrychlení otáčení. Naopak, se zrakovým stimulem došlo ke zpomalení otáčení o 180° napříč všemi testovanými skupinami a také ke zpomalení otáčení o 360° u pacientů bez FOG a u zdravých kontrol. U skupiny pacientů s FOG nevedlo použití zrakového stimulu v otáčení o 360° k žádné změně.

Nieuwboer et al. publikovali v roce 2009 studii, v níž zkoumali efekt světelných paprsků emitovaných z diod připevněných na brýle probandů na rychlost otáčení o 180° u 133 pacientů s idiopatickou PN. Oproti výsledkům studie Das et al. z roku 2022 však

výsledky Nieuwboer et al. (2009) ukázaly, že použití vizuálního podnětu ve formě světelného paprsku vedlo k výraznému zrychlení otáčení u všech testovaných probandů.

2.2.1.4 Efekt zrakového cueingu na FOG

Effekt vizuálního cueingu na freezing of gait zkoumali Barthel et al. ve studii z roku 2018. Autoři ve studii představují nové zařízení – laserové boty – jež zahrnuje laserové zařízení generující transversální laserové paprsky. Jelikož je zařízení připevněno na normální obuv, je velice dobře využitelné v běžném životě pro denní použití. Výzkumu se účastnilo 21 pacientů s PN a výskytem FOG v chůzi. Výsledky studie ukázaly, že při použití laserových bot došlo k významné redukci počtu epizod FOG a také doby jejich trvání.

Velik et al. (2012) zkoumali ve své studii vliv nositelného laserového zařízení připevněného na hrudník na počet a délku trvání epizod FOG. Studie se účastnilo 7 pacientů s Parkinsonovou nemocí trpících výskytem FOG v chůzi. Vizuální cueing byl aplikován na chůzi dvěma způsoby – kontinuálně a „on demand“ (po dobu 10 s při výskytu FOG). Pacienti chodili na předem stanovené trase v laboratorně vytvořeném bytě, kde museli splnit 6 úkolů – 1) vstát ze židle a vzít si sklenici vody z kuchyně, 2) dojít se sklenicí do koupelny a nechat jí na umyvadle, 3) dojít do ložnice a vzít si oblečení z věšáku ve skříni, 4) odnést sebrané oblečení do prádelny a nechat ho tam, 5) dojít zpět k židli, 6) zopakovat úkoly 1-5 v opačném pořadí. Z výsledků studie je patrné, že oba způsoby aplikace cueingu vedly k výraznému zkrácení doby trvání epizod FOG. Přičemž při aplikaci kontinuálního podnětu došlo ke zkrácení doby trvání epizody FOG o 51 % a o 69 % při „on demand“ cueingu. Zároveň došlo k redukci počtu epizod freezingu o 43 % při použití kontinuálního stimulu a o 9 % při „on demand“ cueingu.

Janssen et al. v roce 2021 publikovali zajímavou studii, která hodnotila efekt zrakového cueingu ve virtuální realitě na FOG. Do studie bylo zahrnuto 20 pacientů s PN a FOG a 16 věkově vázaných zdravých probandů. Ačkoliv byla skrze virtuální realitu projektována chodba s virtuálními podněty, přes kterou měli pacient „chodit“, měření probíhalo vleže na zádech s nohama opřenými o pedály, kterými pacienti pouze imitovali chůzi. „Chůze“ byla měřena za třech podmínek, bez zrakového stimulu, s virtuálními bílými čarami a virtuálním schodištěm. Výsledky studie ukázaly, že při použití vizuálních podnětů ve virtuální realitě nedošlo k žádnému snížení počtu epizod FOG ani u jedné z testovaných skupin.

2.2.2 Sluchový (auditivní) cueing

Auditivní podněty se používají zejména pro správné navození rytmu chůze a zlepšení časových parametrů chůze, jako je například kadence. Jedná se o časové podněty, které mohou být zprostředkovány například pomocí metronomu, rytmické auditivní stimulace, hudby či slovní instrukce. Keus et al. (2014) uvádějí, že využití metronomu pro trénink chůze je velice výhodné, protože je jednoduché a finančně nenáročné. Pro zvýšení motivace pacienta k dlouhodobějšímu používání auditivního cueingu se však doporučuje spíše použití pacientovy oblíbené hudby (Keus et al., 2014; Russo et al., 2022; Cosentino et al., 2023).

V současnosti již existují smartphone aplikace, jež umožňují individuální nastavení rychlosti vybrané hudby podle pacientem preferované frekvence. Například Çarıkçı et al. (2021) ve své studii využívali aplikaci na smartphone – Android Music Speed Changer, která umožňuje měnit rychlost písně a přizpůsobit ji frekvenci, která je pro pacienta nejvýhodnější. Contreras Lopez et al. (2014) navíc ve své studii představují aplikaci na smartphone Listenmee, která umožňuje výběr až 100 různých zvuků, u nichž si pacient může manuálně nastavit požadovaný rytmus (počet úderů za minutu).

I přes možnost individuálního nastavení frekvence stimulů, jsou stimuly většinou aplikovány na chůzi kontinuálně. Zoetewei et al. (2024) však uvádějí, že při použití kontinuálního nastavení cueingu může dojít k postupnému snižování reakce pacienta na nabízený podnět a také k vyšší únavnosti či znučenosti pacienta. Autoři této studie tak doporučují používání „on demand“ nebo „closed-loop“ podnětů, jejichž frekvence se dynamicky upravuje na základě zpětné vazby o chůzi pacienta anebo je dokonce podnět nabízen pouze ve chvíli, kdy se vyskytne epizoda FOG.

Kromě nastavení frekvence stimulu a strategie, skrze kterou je zvukový cueing na chůzi aplikován, může jeho účinnost ovlivnit také schopnost synchronizovat kroky s nabízeným zvukovým stimulem. Bella et al. v roce 2017 publikovali studii, v níž zkoumali, proč u některých pacientů dojde při použití rytmické auditivní stimulace (RAS) ve formě metronomu k výraznému zlepšení chůze, zatímco u jiných pacientů nedojde k žádné reakci nebo dokonce zhoršení chůze. Výsledky ukázaly, že zlepšení chůze při použití rytmické auditivní stimulace je přímo spojené se schopností synchronizace kroků se sluchovým podnětem. Schopnost senzomotorického načasování, která umožňuje synchronizaci kroků se sluchovým podnětem, tak může být prediktorem účinnosti sluchového podnětu u jednotlivých pacientů s PN. Ke stejnému závěru došli také Ready et al. ve své studii z roku 2019.

Lirani-Silva et al. (2019) dále uvádějí, že účinnost sluchového cueingu se výrazně zvyšuje s postupnou progresí onemocnění, přičemž sluchový cueing přináší pacientům v raných stádiích pouze velmi malý efekt, který je často přítomen za cenu zvýšené variability chůze.

Efekt jednotlivých forem auditivního cueingu na vybrané parametry chůze jsou popsány v následujících podkapitolách (2.2.2.1, 2.2.2.2, 2.2.2.3, 2.2.2.4).

2.2.2.1 Efekt sluchového cueingu na kinematické parametry chůze

Efekt closed-loop auditivního podnětu na chůzi u 16 pacientů s Parkinsonovou nemocí zkoumali Baram et al. ve své studii z roku 2016. Auditivní podnět v podobě klikání byl generován pomocí zařízení umístěného na opasku pacienta a přenášen pomocí sluchátek. Použité zařízení generovalo podněty v tzv. closed-loop strategii, tedy v reakci na každý krok pacienta s dynamickou úpravou frekvence na základě zpětné vazby. Kinematické parametry chůze byly hodnoceny na 10metrové rovné dráze při chůzi bez zařízení, se zapnutým zařízením a s vypnutým zařízením. Výsledky studie prokázaly signifikantní zrychlení chůze (o 12,4 %) a prodloužení kroku (o 4,3 %) při chůzi se zapnutým closed-loop zařízením v porovnání s chůzí bez zařízení. Kromě toho také došlo jak ke zlepšení rychlosti chůze (o 10,7 %), tak k prodloužení kroku (o 6,8 %) při chůzi se zapnutým zařízením oproti chůzi s vypnutým zařízením.

Erra et al. (2019) publikovali studii věnující se vlivu RAS na chůzi u Pacientů s Parkinsonovou nemocí v ON a OFF stavu. Studie se účastnilo 30 pacientů s idiopatickou PN a 18 věkově vázaných zdravých kontrol, kteří byli hodnoceni ve dvou stavech (ON a OFF). Pacienti chodili po 20metrové dráze za 4 podmínek: 1) bez sluchového cueingu, 2) s RAS o frekvenci 90 % z preferované frekvence chůze, 3) s RAS o frekvenci 100 %, 4) s RAS o frekvenci 110 %. Výsledky studie ukázaly, že u všech pacientů s PN došlo k signifikantnímu prodloužení kroku i dvojkroku při RAS o frekvenci odpovídající 110 % pacientem preferované frekvence chůze, a to jak v ON, tak v OFF stavu. U pacientů s výrazným omezením v chůzi zároveň došlo ke zvýšení délky kroku a dvojkroku při všech testovaných frekvencích v ON i OFF stavu a ke zvýšení kadence a rychlosti chůze při frekvenci 110 % opět jak v ON, tak OFF stavu.

Studie Picelli et al. (2010) hodnotila účinnost mechanického metronomu na kinematické parametry chůze u 8 pacientů s Parkinsonovou nemocí. Testování chůze probíhalo na 10metrové dráze za 4 podmínek – 1) bez metronomu, 2) s metronomem o nastavené frekvenci odpovídající 90 % pacientem preferované frekvence chůze, 3) s metronomem o frekvenci 100 %, 4) s metronomem o frekvenci 110 %. Výsledky studie

ukázaly, že při použití metronomu o frekvenci 90 a 110 % došlo k signifikantnímu prodloužení délky kroku v porovnání s chůzí bez metronomu. Při chůzi s metronomem o frekvenci 110 % navíc došlo k výraznému zvýšení kadence a rychlosti chůze. Studie dále porovnávala jednotlivé použité frekvence nastavení metronomu mezi sebou. Výsledky této části studie ukázaly výrazné prodloužení kroku při frekvenci 100 % oproti frekvenci 90 % a také při frekvenci 110 % oproti frekvenci 100 %. Došlo také k výraznému zvýšení kadence a rychlosti chůze při použití frekvence 110 % oproti frekvenci 90 %.

Efekt sluchových stimulů zprostředkovaných pomocí nositelného zařízení a aplikace Listenmee na chůzi u 10 pacientů s PN zkoumali Contreras Lopez et al. ve studii z roku 2014. Systém Listenme se skládá z chytrých brýlí a přenosného zvukového zařízení, které prostřednictvím aplikace Listenme dokáže přehrávat až 100 různých zvukových stimulů. V tomto výzkumu byl prostřednictvím systému Listenme využit metronom s frekvencí úderů o 25 % vyšší, než byla pacientem preferovaná kadence chůze. Výsledky ukázaly, že při použití zvukového stimulu prostřednictvím zařízení Listenme oproti chůzi bez žádného stimulu došlo k signifikantnímu zvýšení kadence, délky kroku a rychlosti chůze.

Zajímavou studii publikovali Park et al. v roce 2021, jež zkoumala vliv pacientem známé a neznámé hudby na chůzi u 20 pacientů s Parkinsonovou nemocí. Pro zprostředkování známé hudby byla vybrána jedna písnička z předem zvolené selekce písní každého pacienta, jejíž tempo bylo mezi 90–120 BPM. Jako neznámá hudba byla vybrána jedna ze dvou písniček. U probandů, jejichž základní kadence byla <113 kroků/minutu, byla použita píseň od Kyla Andrewse – You always make me smile, v tempu 107 BPM. Pro probandy, jejichž kadence byla ≥ 113 kroků/minutu, byla použita píseň od American Author's – What we live for, v tempu 120 BPM. Výsledky studie ukázaly, že jak známá, tak neznámá hudba vedla v porovnání s chůzí bez hudby k výraznému zvýšení rychlosti chůze a délky kroku. Dále bylo zjištěno, že při chůzi s neznámou hudbou došlo k výraznému zvýšení kadence. Stejně tak při porovnání známé a neznámé hudby, vedla neznámá hudba k výraznějšímu prodloužení délky kroku než hudba známá.

Studie Çarıkçı et al. (2021) zkoumala vliv různých nastavení RAS na parametry chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Do výzkumu bylo zařazeno 13 pacientů s PN a 13 zdravých jedinců. Účastníci absolvovali chůzi na 10metrové dráze za použití 2 typů RAS při 2 různých frekvencích. První typ RAS představoval metronom nastavený na a) základní kadenci chůze pacienta (0M-) a b) kadenci zvýšenou o 10 % (10M-). Druhý typ

RAS kombinoval metronom s melodickým doprovodem ve formě 3 hudebních skladeb s frekvencemi odpovídajícími: a) základní kadenci chůze pacienta (0M+), b) kadenci zvýšené o 10 % (10M+). Výsledky studie ukázaly, že aplikace RAS ve variantách 0M+, 10M+ a 10M- vedla k signifikantnímu zvýšení rychlosti chůze u pacientů s PN ve srovnání s chůzí bez stimulace. Kromě toho všechny varianty RAS vedly k signifikantnímu prodloužení délky kroku, avšak pouze u skupiny pacientů s PN.

De Cock et al. (2021) ve své studii hodnotili účinnost nového na hudbě založeného personalizovaného protokolu integrovaného do smartphone aplikace BeatWalk na parametry chůze u pacientů s PN. Systém BeatWalk se skládá z nositelných senzorů umístěných na kotníku a z aplikace, která v reálném čase dynamicky přizpůsobuje tempo vysílané hudby tak, aby došlo ke spontánní synchronizaci s kadencí chůze pacienta. Studie se účastnilo 45 pacientů s PN, jež absolvovali měsíční program chůze, ve kterém každý den chodili venku po dobu alespoň 30 minut, 5 dní v týdnu s použitím aplikace BeatWalk. Tempo použité hudby bylo v reálném čase synchronizováno a dynamicky upravováno tak, aby odpovídalo reálné kadenci pacientovy chůze. Před zahájením a po dokončení měsíčního programu byl u pacientů proveden 6 MWT. Výsledky studie ukázaly, že po měsíčním programu chůze s aplikací BeatWalk došlo k výraznému zlepšení kadence a rychlosti chůze v porovnání s hodnotami před zahájením programu.

Efekt rytmického auditivního cueingu na chůzi u pacientů s PN a zároveň rozdíl v efektu u pacientů s FOG a bez FOG zkoumala studie Willems et al. z roku 2006. Studie se účastnilo 20 pacientů s PN (10 pacientů s FOG a 10 pacientů bez FOG) a dále 10 věkově vázaných zdravých kontrol. Pro zprostředkování sluchového cueingu byl použit metronom, jehož frekvence byla nastavena na 1) základní kadenci chůze pacienta, 2) o 10 % vyšší, 3) o 20 % vyšší, 4) o 10 % nižší, 5) o 20 % nižší. Výsledky ukázaly, že chůze s metronomem nastaveným na základní kadenci chůze pacienta vedla k signifikantnímu zvýšení kadence u pacientů s PN i u zdravých kontrol ve srovnání s chůzí bez cueingu. Kadence se také výrazně zvýšila s každým 10% navýšením frekvence metronomu, a to u obou testovaných skupin. Stejný vzor byl pozorován také u rychlosti chůze, jedinou výjimkou bylo nastavení metronomu na frekvenci vyšší o 10 % ve srovnání s frekvencí vyšší o 20 % u pacientů s PN, u kterého nedošlo k žádné změně. K signifikantnímu prodloužení délky kroku došlo pouze ve skupině pacientů s PN, a to při frekvenci metronomu nižší o 10 % v porovnání s frekvencí nižší o 20 % a také v porovnání se základní kadencí chůze. Zajímavým zjištěním bylo, že u pacientů s FOG

došlo při chůzi s metronomem nastaveným na frekvenci vyšší o 10 % ke zkrácení kroku, zatímco u skupiny pacientů bez FOG došlo při stejné frekvenci k prodloužení kroku.

2.2.2.2 Efekt sluchového cueingu na iniciaci chůze

Porucha iniciace chůze je typickým funkčním znakem akineze u pacientů s pokročilejší Parkinsonovou nemocí a je často spojena s výskytem FOG. Vliv sluchového cueingu na iniciaci chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí hodnotila studie Delval et al. z roku 2015. Do studie bylo zahrnuto 60 pacientů s PN (30 s FOG a 30 bez FOG) a dále 30 zdravých kontrol. Kinetické a kinematické parametry iniciace chůze byly zkoumány za 2 podmínek – 1) s využitím sluchového podnětu, 2) bez sluchového podnětu. Hodnocena byla jak přípravná (APA), tak exekutivní fáze (velikost a rychlost prvního kroku). Výsledky ukázaly, že při použití sluchového stimulu došlo k výraznému zlepšení přípravné fáze iniciace chůze, konkrétně došlo k významnému zkrácení délky trvání APA a zvětšení jeho amplitudy a také k častějšímu výskytu adekvátních APA u všech testovaných skupin. Při použití sluchového stimulu však nedošlo ke zrychlení a prodloužení délky prvního kroku ani u jedné skupiny probandů, exekutivní fáze tedy nebyla zlepšena.

Preliminární studii zkoumající efekt metronomu na iniciaci chůze u 2 pacientů s PN publikoval Kim v roce 2007. Úkolem probandů bylo zahájit chůzi a udržovat přitom krok s metronomem, který byl nastaven na 85 %, 100 % a 110 % základní kadence. Výsledky ukázaly, že došlo k výraznému zrychlení iniciace chůze napříč všemi použitými frekvencemi metronomu, přičemž k nejvýraznějšímu zrychlení došlo při použití frekvence 110 %.

Studie McCandlesse et al. z roku 2016 se zabývala vlivem 3 typů cueingu – vizuálního, auditivního a somatosenzorického – na iniciaci chůze u 20 pacientů s PN. Jako auditivní podnět byl využit metronom s nastavenou frekvencí 70 BPM, pokud však tento rytmus nebyl pro pacienta příjemný, bylo mu umožněno snížení frekvence na 60 nebo 50 BPM. Úkolem probandů bylo zahájit iniciaci chůze a udržovat krok s údery metronomu. Začátek iniciace chůze byl definován přenosem těžiště a centra tlaku (COP), tedy když se probandi začali hýbat nebo se o to alespoň pokusili. Výsledky ukázaly, že při použití auditivního cueingu došlo k signifikantnímu zrychlení přenosu těžiště vpřed a do stran a také ke snížení počtu výchylek těžiště těla předozadně a stranově ve srovnání s pohybem bez cueingu. Použitím sluchového cueingu však nedošlo k prodloužení délky prvního a druhého kroku.

2.2.2.3 Efekt sluchového cueingu na otáčení

Mancini et al. publikovali v roce 2018 studii, která zkoumala efekt open-loop auditivního stimulu a closed-loop taktilního stimulu na otáčení u 43 pacientů s PN. Open-loop auditivní podnět byl zprostředkován pomocí metronomu s fixní frekvencí, jež si pacienti mohli zvolit dle své preference. S údery metronomu pak měli pacienti sjednotit své kroky. Měření zahrnovalo 2 minuty chůze po 8metrové chodbě a otáčení na místě po dobu 1 minuty. Výsledky studie ukázaly, že při použití metronomu došlo k výraznému zlepšení plynulosti a celkové kvality otáčení, došlo však také ke zpomalení otáčení a snížení počtu provedených otoček, což si autoři studie vysvětlují zvýšením opatrnosti při použití cueingu.

Vliv sluchového cueingu na otáčení hodnotili Willems et al. (2007) u 19 pacientů s PN (9 s FOG, 10 bez FOG) a 9 zdravých kontrol. Testovací dráha měla 5 metrů a byla na ní umístěna překážka, kolem které musel pacient provést otočku o 180° a jež vyžadovala otáčení do oblouku (multistep U-turn). Otáčení bylo hodnoceno za dvou podmínek – 1) bez cueingu, 2) s metronomem nastaveným v preferované frekvenci pacienta, přičemž úkolem probandů bylo sjednotit svoje kroky s úderem metronomu. Výsledky studie ukázaly, že při použití sluchového cueingu došlo k signifikantnímu snížení variability časování chůze (gait-timing variability) při otáčení u pacientů s PN. Autoři studie považují tento výsledek za velmi významný, protože zvýšená variabilita časování jednotlivých kroků je prekurzorem pro FOG a také pro pády.

Nieuwboer et al. publikovali v roce 2009 studii, v níž hodnotili efekt 3 typů cueingu – zrakového, sluchového a somatosenzorického na otáčení u 133 pacientů s PN. Testovacím pohybem bylo 180° otáčení, při kterém byl skrze sluchátka pacientům pouštěn rytmický zvukový tón v nastavené frekvenci preferované pacientem. Výsledky ukázaly, že použití sluchového cueingu při otáčení vedlo k výraznému zrychlení otáčení a zkrácení celkové doby trvání otočky u všech pacientů.

2.2.2.4 Efekt sluchového cueingu na FOG

Efekt rytmické auditivní stimulace na FOG zkoumala studie Ariase & Cudeira (2010) u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Do studie bylo zařazeno 19 pacientů s PN (10 s FOG, 9 bez FOG) a 10 zdravých jedinců, kteří chodili na dráze, v jejímž středu byly umístěny dveře, kterými musel proband projít. Testování probíhalo za dvou podmínek – bez cueingu a se sluchovým cueingem nastaveným na frekvenci o 10 % vyšší, než byla pacientova základní kadence chůze. Výsledky ukázaly, že u pacientů s PN a FOG došlo k signifikantní redukci počtu epizod FOG a zároveň také k výraznému snížení doby jejich

trvání. Zároveň také došlo ke zrychlení otáčení, zvýšení kadence a celkové rychlosti chůze u všech testovaných skupin.

Zoetewei et al. (2024) ověřovali ve své studii účinnost DeFOG systému, který zprostředkovává personalizované auditivní podněty v režimu „on demand“, tedy při detekci výskytu FOG. Výzkumný soubor tvořilo 63 pacientů s PN s výskytem FOG v chůzi, kteří byli rozděleni do dvou skupin – DeFOG a kontrolní skupina. Obě skupiny obdržely zařízení DeFOG a byla jim poskytnuta zpětná vazba ohledně jejich počtu kroků za den. Pouze skupině DeFOG však byly současně poskytovány on demand sluchové podněty. Při výskytu FOG vyslalo zařízení DeFOG pomocí sluchátek 10 sekund trvající údery metronomu ve frekvenci o 10 % nižší, než byla pacientova základní kadence chůze. Výsledky ukázaly, že systém DeFOG s on demand sluchovým cueingem měl okamžitý efekt na zkrácení doby trvání epizody FOG. Tento účinek však byl přítomen pouze během okamžitého použití zařízení, neboť po čtyřech týdnech používání DeFOG systému nebyl zaznamenán žádný signifikantní rozdíl v délce trvání FOG ve srovnání s kontrolní skupinou.

Výše zmíněná studie Mancini et al. (2018) zkoumala kromě efektu open-loop auditivního cueingu na otáčení také jeho vliv na FOG u pacientů s PN. Výsledky ukázaly, že při použití metronomu došlo k signifikantnímu zkrácení doby trvání epizody FOG, a to jak v single, tak dual-tasku.

2.2.3 Taktilní cueing

Taktilní, někdy také somatosenzorický, cueing se stejně jako auditivní cueing využívá zejména s cílem navození správného rytmu chůze. Jako somatosenzorické podněty se nejčastěji využívají vibrace, taktilní stimulace či lehký dotek, které mohou být generovány pomocí různých nositelných zařízení, jako jsou například vibrační náramky či ponožky. Dle Keus et al. (2014) se taktilní podněty však využívají výrazně méně, než podněty vizuální a auditivní.

Klaver et al. (2023) ve své studii uvádějí, že vizuální a auditivní podněty jsou mnohem více zkoumané než podněty taktilní, které však působí na stejném principu, tj. zvýšení pozornosti pacienta k samotnému aktu chůze. Dle Klavera et al. (2023) však mají vizuální a auditivní podněty kromě svého pozitivního účinku také výrazná praktická omezení. Použití auditivních podnětů vyžaduje, aby měl pacient v uších sluchátka nebo je zvuk přenášen pomocí reproduktoru, což může v obou případech výrazně narušovat komunikaci či dokonce rušit jiné relevantní zvuky z prostředí (ulice, auta), čímž snižují

situační povědomí a mohou vytvořit nebezpečné situace. Vizualní podněty (například laserové paprsky) jsou zase méně viditelné ve světlém prostředí a vyžadují, aby pacient sledoval své nohy, což může výrazně zhoršit držení těla. Nositelná zařízení jsou navíc pro okolí velice nápadná, což vytváří sociální stigma. Autoři této studie uvádějí, že právě taktilní stimuly mohou překonat tyto limitace, jelikož zařízení využívaná k produkci taktilních stimulů jsou snadno využitelná a pro okolí téměř neviditelná.

Hoogendoorn et al. (2024) však upozorňují, že somatosenzorická zařízení nemusí být vhodná pro pacienty se senzoryckým deficitem. U pacientů s PN je přitom velmi často narušená propriocepce a související taktilní a haptické senzorycké funkce (Konczak et al., 2009).

Efekt taktilního cueingu na vybrané parametry chůze je popsán v následujících podkapitolách (2.2.3.1, 2.2.3.2, 2.2.3.3).

2.2.3.1 Efekt taktilního cueingu na kinematické parametry chůze

Efekt vibrační stimulace chodidel synchronizované s krokem na parametry chůze u 8 pacientů s PN a 8 zdravých kontrol zkoumali Novak & Novak ve své studii z roku 2006. Pro generaci vibračního stimulu byla použita 3 vibrační nositelná zařízení, která byla zabudována do vložky boty, a to jedno zařízení do oblasti paty a dvě zařízení do oblasti přednoží. Vibrační zařízení snímalo tlak na plošce chodidla a aplikovalo vibrační stimul pouze při kontaktu paty nebo přednoží se zemí, při švihové fázi chůze bylo zařízení deaktivováno. Pacienti chodili po chodbě dlouhé 73 m po dobu 6 minut nejdříve s vypnutým a následně se zapnutým vibračním zařízením. Výsledky studie ukázaly, že ve skupině pacientů s PN došlo při použití zapnutého vibračního zařízení k signifikantnímu navýšení rychlosti chůze, délky kroku a kadence a ke snížení variability chůze. U kontrolní skupiny pak došlo k signifikantnímu zrychlení chůze a ke snížení její variability.

De Nunzio et al. (2010) hodnotili vliv rytmické vibrační svalové stimulace na chůzi u 15 pacientů s PN a 15 zdravých jedinců. Pacienti chodili na 10metrové rovné dráze za 4 podmínek – 1) bez vibračního stimulu, 2) s vibrační stimulací m. tibialis anterior, 3) s vibrační stimulací m. soleus a 4) s vibrační stimulací m. erector spinae. Vibrační stimul byl generován pomocí vibračního zařízení umístěného na svaly obou končetin. V případě m. tibialis anterior a m. soleus bylo zařízení umístěno na distální šlachy pomocí elastické pásky a v případě m. erector spinae se jednalo o dvě vibrační jednotky, které byly umístěné na pás, který byl utažen kolem trupu v oblasti obratle L2. Výsledky studie ukázaly, že při vibračním stimulu na m. erector spinae došlo

k signifikantnímu navýšení kadence u obou skupin probandů. U pacientů s PN dále došlo při použití vibračního stimulu na m. erector spinae k zrychlení chůze a prodloužení délky kroku. K signifikantnímu zvýšení kadence chůze u pacientů s PN došlo také při vibračním stimulu na m. soleus. Zajímavým výsledkem bylo signifikantní zkrácení délky kroku při vibraci m. tibialis anterior u pacientů s PN. Výsledky studie tedy naznačují výrazně silnější efekt vibračního stimulu na zádové svalstvo než na svalstvo končetin.

Cen et al. (2024) zkoumali vliv vibrotaktilního zařízení na parametry chůze a FOG u 33 pacientů s Parkinsonovou nemocí s výskytem FOG v chůzi. Použité zařízení se skládalo ze 4 malých vibračních disků, které byly umístěny na plošce chodidla pacienta (2 disky na patě, 1 disk na hlavičce 1. metatarzu a 1 disk na hlavičce 5. metatarzu). V podrážce obuvi byly také umístěny 2 tlakové senzory, které aktivovaly vibrace ve chvíli, kdy se chodidlo pacienta dotklo podlahy. Pacienti prováděli 3 různé úkoly: 1) chůze po 10metrové rovné dráze, 2) chůze na 10metrové dráze, zastavení a opětovné zahájení chůze na 3 a 7 metrech 3) chůze po 10metrové dráze, provedení otočky o 360° na 3 a 7 metrech. Všechna měření proběhla jak s vypnutým, tak zapnutým vibrotaktilním zařízením. Výsledky ukázaly, že při chůzi se zapnutým vibrotaktilním zařízením došlo k signifikantnímu prodloužení délky kroku.

Kishi et al. (2020) zkoumali vliv rytmické taktilní stimulace horních končetin na chůzi u 30 pacientů s PN. Rytmická taktilní stimulace byla aplikována na obě horní končetiny pomocí nositelného robotického zařízení, přičemž její rytmus byl synchronizován se souhybem horních končetin. Měření probíhalo na 30metrové dráze za 4 podmínek: 1) bez robotického zařízení, 2) s vypnutým robotickým zařízením, 3) se zapnutým robotickým zařízením, 4) bez robotického zařízení bezprostředně po předchozí intervenci. Výsledky studie ukázaly, že při chůzi s rytmickou taktilní stimulací došlo u pacientů s PN k signifikantnímu zvýšení amplitudy souhybu horních končetin, prodloužení délky kroku a zvýšení rychlosti chůze ve srovnání s chůzí bez robota. Dále bylo zjištěno, že po předchozí intervenci s robotickým zařízením došlo při chůzi bez robota k prodloužení délky kroku a rychlosti chůze v porovnání s chůzí bez robota před intervencí. Tyto výsledky naznačují, že efekt robotické asistence na chůzi u pacientů s PN přetrvával i bezprostředně po intervenci.

Vliv vibrační stimulace svalů dolních končetin na spacio-temporální parametry chůze u 9 pacientů s PN hodnotila studie Han et al. z roku 2014. Osm vibračních oscilátorů bylo umístěno na břiška m. tibialis anterior, m. gastrocnemius, m. biceps femoris a m. rectus femoris na obou dolních končetinách a vysílalo vibrace 60 Hz.

Výsledky ukázaly, že při chůzi s vibrační stimulací došlo k signifikantnímu prodloužení délky kroku a zrychlení chůze ve srovnání s chůzí bez vibrací.

Studie Bowman et al. (2024) hodnotila efekt nositelného vibrotaktilního zařízení na parametry chůze u 7 pacientů s PN. Použité vibrotaktilní zařízení (The Wearable Vibrotactile Bidirectional Interface) poskytuje biofeedback, což umožňuje nejen monitoraci chůze pacienta v reálném čase, ale také poskytování individualizovaných vibrotaktilních podnětů skrze vibrotaktilní jednotku umístěnou na pase pacienta, které jsou synchronizované s jeho chůzí. Všichni pacienti absolvovali 3 tréninkové jednotky pro seznámení se s vibrotaktilním zařízením. Měření probíhalo v 5 dnech, kdy byli pacienti nejdříve hodnoceni před zahájením tréninku, poté následovaly 3 tréninkové jednotky a následně bylo provedeno měření po tréninku. Všechna měření proběhla jak bez stimulace, tak s vibrotaktilní stimulací. Výsledky ukázaly, že po tréninku chůze s vibrotaktilní stimulací došlo ke zrychlení chůze a prodloužení délky kroku ve srovnání s chůzí bez stimulace před tréninkem. Okamžitý efekt vibrotaktilní stimulace byl rovněž zaznamenán u kadence při porovnání chůze s a bez stimulace před tréninkem.

2.2.3.2 *Efekt taktilního cueingu na iniciaci chůze*

Schlenstedt et al. (2020) zkoumali vliv taktilního feedbacku na iniciaci chůze u 36 pacientů s PN (18 s FOG, 18 bez FOG). Closed-loop taktilní feedback zahrnoval vibrotaktilní stimulátor umístěný na pravém a levém zápěstí pacienta, který produkoval vibrace a zároveň poskytoval zpětnou vazbu, když byla dolní končetina ve stejné fázi chůze. Ve švihové fázi nebyly vysílány žádné vibrační stimuly. Pacienti nejdříve stáli v klidu po dobu 5 sekund, poté jim byl dán slovní pokyn, aby zahájili chůzi a pokračovali v chůzi na 8metrové dráze po dobu 2 minut. Měření proběhlo jak bez feedbacku, tak s closed-loop taktilní feedbackem. Výsledky ukázaly, že při použití taktilního feedbacku nedošlo k žádnému signifikantnímu zlepšení APA, kromě toho došlo ke zpomalení prvního kroku, což bylo zcela v rozporu s předpokládaným výsledkem a hypotézou autorů. Autoři si to vysvětlují tím, že při použití closed-loop taktilního feedbacku došlo k výraznému zvýšení pozornosti při provádění pohybu, které vedlo k výslednému zpomalení prvního kroku.

Vliv lehkého doteku na iniciaci chůze u 16 pacientů s PN hodnotili ve své studii z roku 2021 Dittaphongphakdee & Gaogasigam. Dotykové zařízení bylo umístěné vedle dominantní ruky pacienta, výška zařízení byla nastavena individuálně zhruba do oblasti velkého trochanteru. Zařízení také umožňovalo kontrolu dotykové síly, jejíž práh byl nastaven na 1 N. Měření probíhalo za 2 podmínek: 1) bez lehkého doteku a 2) s lehkým

dotelem. Probandi nejdříve klidně stáli na silové plošině po dobu jedné minuty a poté byli vyzváni k zahájení chůze. Při variantě s lehkým dotykem byli probandi vyzváni, aby se před zahájením chůze dotkli ukazováčkem dominantní ruky dotykového zařízení se silou menší než 1 N. Výsledky ukázaly, že při použití lehkého doteku při iniciaci chůze došlo k většímu vychýlení COP a zároveň k rychlejšímu pohybu COP jak v medio-laterálním, tak v antero-posteriorním směru ve srovnání s iniciací chůze bez doteku. Použití lehkého doteku zároveň vedlo k signifikantnímu zrychlení prvního kroku.

2.2.3.3 *Efekt taktilního cueingu na FOG*

Sijobert et al. (2017) zkoumali vliv elektrické stimulace na FOG u pacientů s PN. Výzkumný soubor zahrnoval 13 pacientů s PN, u nichž byly elektrický stimulátor a inerciální měřicí jednotka umístěny pod laterální malleolus. Elektrody byly lokalizovány pod klenbou nohy, přičemž elektrická stimulace byla spuštěna při odlepení paty od podložky (jednalo se o pět 500 μ s dlouhých bifázických pulzů aplikovaných při frekvenci 200 Hz, opakovaných 4x s frekvencí 10 Hz). Hodnocena byla chůze na 5metrové dráze, otáčení a chůze kolem překážky za 3 podmínek: 1) bez stimulace, 2) s elektrickou stimulací, 3) bez stimulace po předchozí stimulaci. Výsledky ukázaly, že elektrická stimulace vedla u všech probandů k výraznému zkrácení doby potřebné pro dokončení testovacích úkolů. Pacienti byli následně rozděleni do dvou skupin: 1) pacienti s FOG při chůzi bez stimulace, 2) pacienti bez FOG při chůzi bez stimulace. U pacientů s FOG došlo při použití elektrické stimulace v chůzi k redukci epizod FOG o 12 % a k výraznému zkrácení doby potřebné pro splnění testovacích úkolů ve srovnání s chůzí bez stimulace.

Efekt vibračních náramků na FOG a chůzi u 15 pacientů s PN hodnotila studie Rossi et al. z roku 2020. Použité vibrační náramky (WEARHAP-PD) skládající se ze 2 cylindrických vibračních motorů byly umístěny na oba kotníky pacienta. Frekvence vibrotaktilní stimulace byla nastavena podle pohodlné chůzové kadence každého pacienta. Pacienti chodili po testovací dráze 4x tam a zpět, a to za 3 podmínek: 1) bez stimulace, 2) s vibrotaktilní stimulací, 3) kombinovaně – 2x s vibrotaktilní stimulací a 2x bez stimulace. Výsledky ukázaly, že použití vibrotaktilní stimulace vedlo k signifikantnímu zrychlení chůze a zároveň k výraznému zkrácení doby trvání epizod FOG vyskytlých při chůzi či otáčení.

Výše zmíněná studie Cen et al. (2024) zkoumala kromě vlivu vibrotaktilního zařízení na parametry chůze, také jeho vliv na FOG u 33 pacientů s Parkinsonovou nemocí. Výsledky této části studie ukázaly, že při chůzi se zapnutým vibrotaktilním

zařízením došlo k výrazné redukci počtu epizod FOG (o 33,1 %) a také délky jejich trvání (o 32,6 %).

Studii hodnotící efekt somatosenzorického nositelného zařízení na FOG u 18 pacientů s PN, publikovali Yang et al. v roce 2015. Autoři studie designovali nositelné zařízení, které se skládalo ze 2 částí – inerciálního senzoru umístěném na holeni pacientů pro detekci epizod FOG a také ze stimulátoru, který byl umístěn za laterálním malleolem a který generoval vibrační podnět pro facilitaci laterálního přenosu váhy při výskytu FOG. Pacienti prováděli Timed up and go test za 2 podmínek – 1) při zapnutém zařízení, 2) při vypnutém zařízení. Výsledky studie ukázaly, že při chůzi se zapnutým zařízením došlo k výraznému zkrácení doby trvání FOG a také zkrácení doby potřebné pro otočení ve srovnání s chůzí se vypnutým zařízením.

2.2.4 Nastavení cueingu

Základním předpokladem pozitivního účinku cueingu je správnost nastavení jeho frekvence, která se odvíjí od cíle, se kterým je cueing používán. Nesprávně zvolená frekvence podnětů totiž může naopak zhoršit chůzi či dokonce vyvolat FOG. Pro stanovení vhodné frekvence je nejdříve nutné stanovit základní kadenci chůze pacienta a délku jeho kroku pomocí 10 MWT nebo 6 MWT (Willems et al., 2006; Keus et al., 2014).

2.2.4.1 Zvýšení rychlosti chůze, prodloužení vzdálenosti

Pokud je cueing používán s cílem zrychlení chůze nebo zvětšení ušlé vzdálenosti, nastavuje se frekvence podnětů o 10 % vyšší, než je výchozí kadence chůze pacienta (Keus et al., 2014; Willems et al., 2006).

2.2.4.2 Zlepšení stability chůze

Pro zlepšení stability chůze při provádění funkčních a komplexních činností je nastavená frekvence podnětů o 15 % vyšší, než je výchozí frekvence kroků daného pacienta (Keus et al., 2014).

2.2.4.3 Prodloužení délky kroku

Pokud je cueing aplikován za účelem prodloužení délky kroku, nastavená frekvence podnětů je o 10 % nižší, než je výchozí kadence pacienta (Willems et al., 2006).

2.2.4.4 Redukce epizod FOG

Pro redukci epizod FOG se nastavuje frekvence podnětů o 10 % nižší, než je výchozí frekvence kroků pacienta (Willems et al., 2006; Keus et al., 2014).

2.3 Elektroencefalografie (EEG)

Elektroencefalografie (EEG) je diagnostická metoda sloužící k registraci spontánní elektrické aktivity mozku, přesněji potenciálů jeho elektrického pole. Ty mohou být snímány buď z povrchu kalvy (skalповé EEG), z povrchu mozku (elektrokortikografie) nebo z nitra mozku (hloubkové EEG) (Králíček, 2023). Tato kapitola bude věnována skalповému EEG, neboť je předmětem této disertační práce.

Elektrická aktivita sledovaná při EEG vzniká synchronizovanou synaptickou aktivitou velkých, vertikálně orientovaných pyramidových neuronů uložených ve III., V. a VI. kortikální vrstvě. Z neurofyzilogického pohledu jsou podstatou elektrické aktivity mozkových buněk přesuny elektrogenních iontů (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) přes buněčné membránové kanály. Právě přesuny těchto iontů způsobují změnu membránového potenciálu, který je detekován pomocí povrchových elektrod umístěných na skalpu. EEG signál tak vzniká především sumací excitačních a inhibičních postsynaptických potenciálů, které vznikají v místě postsynaptické membrány změnou propustnosti membrány pro ionty, nikoliv sumací akčních potenciálů (Jackson & Bolger, 2014; Olejniczak, 2006; Beniczky & Schomer, 2020; Králíček, 2023; Hirsch & Brenner, 2010; Marino & Mantini, 2024).

Graficky je EEG dynamickou reprezentací rozdílů napětí mezi aktivní elektrodou nad místem neuronální aktivity a referenční elektrodou. Ačkoliv povrchové EEG snímá zejména aktivitu z kortikálních neuronů uložených těsně pod pokožkou, hlubší subkortikální struktury mají významný vliv na modulaci signálu. Například thalamus je považován za hlavní subkortikální generátor EEG rytmu (Faber, 2001; Hirsch & Brenner, 2010; Portillo-Lara et al., 2021).

Velkou výhodou skalповého EEG oproti MRI či CT je jeho neinvazivnost, lze ho tedy opakovat v průběhu delšího časového období bez větší zátěže pacienta. Jedná se také o technicky jednoduchou a poměrně finančně nenáročnou metodu hodnocení mozkové funkce (Pánek, 2016; Biasiucci et al., 2019).

První registraci potenciálů elektrického pole lidského mozku přes neporušenou kalvu provedl v roce 1924 německý psychiatr Hans Berger. Přestože se tedy jedná o 100 let starou techniku, EEG je stále jednou z nejpoužívanějších diagnostických metod, která poskytuje nenahraditelné informace při diagnostice epilepsie, spánkových poruch a dalších poruch CNS (Müller-Putz, 2020; Králíček, 2023).

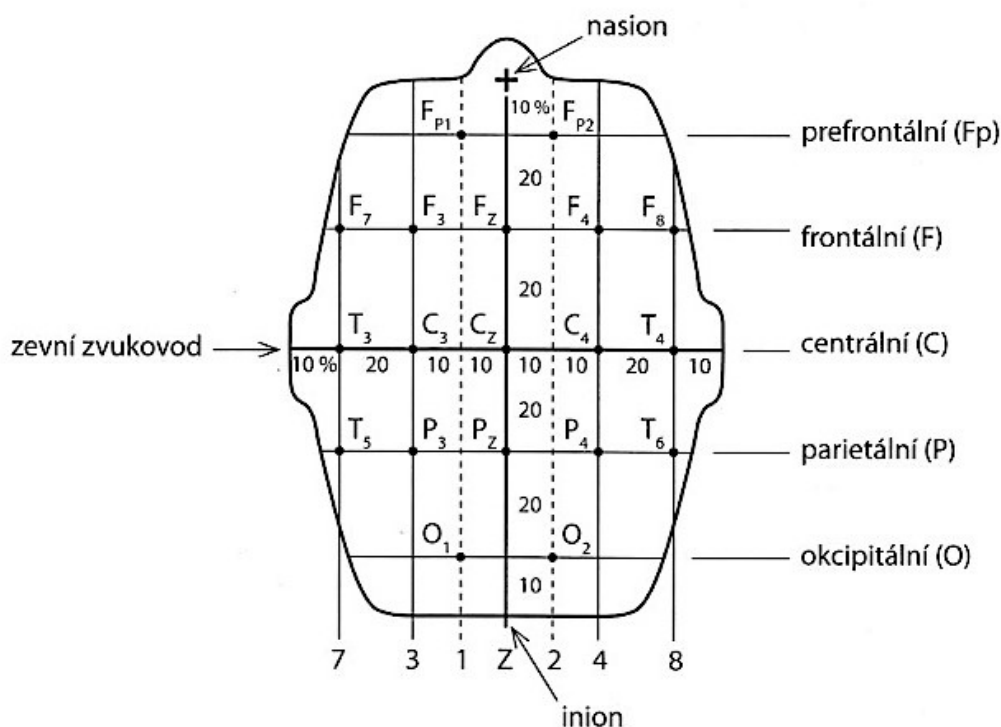
Kromě velmi významného přínosu EEG v klinické neurologické praxi je EEG také hojně využíváno v experimentálních studiích, a to například i pro hodnocení pohybového chování (Pánek, 2016).

2.3.1 Elektrody a jejich rozložení

Snímání elektrické aktivity mozku z oblasti skalpu se provádí pomocí povrchových elektrod zabudovaných do speciálních EEG čepic. Jelikož je velikost registrovaného napětí velmi malá, používají se nepolarizované elektrody, obvykle stříbrné, zlaté či potažené chloridem stříbrným. Kontaktní plocha elektrody má tvar miskovitého disku o průměru do 10 mm, který je obvykle vyplněný elektrolytickým gelem. Pro zajištění technicky správné registrace signálu je nutné udržovat elektrický odpor mezi elektrodou a povrchem lbi (impedanci) kolem 500 až 5000 Ω . (Králíček, 2023; Beniczky & Schomer, 2020; Pánek, 2016; Kennett, 2012).

V klinické praxi se pro EEG vyšetření využívá 19 elektrod, ve výzkumných studiích se však běžně používá 64, 128 nebo dokonce 256 elektrod (Králíček, 2023; Delorme & Makeig, 2004).

Elektrody jsou na povrchu hlavy rozmístěny dle mezinárodního standardu navrženého Jasperem v roce 1957, nazývaným systém 10-20 (Obrázek 4). V tomto systému jsou elektrody umístěny na souřadnicové síti vytvořené na povrchu kalvy. Pro vytvoření této sítě vycházíme z 2 na sebe kolmých úseček, které vznikají propojením anatomických bodů. Transverzální úsečka je tvořena propojením obou zevních zvukovodů, longitudinální úsečka potom propojením nasionu (kořene nosu) a inionu (protuberantia occipitalis externa). Takto vzniklé úsečky jsou následně rozděleny na díly, jejichž délka odpovídá 10 % nebo 20 % jejich celkové vzdálenosti. Přičemž elektrody nacházející se nejbližší k anatomickým bodům jsou uloženy ve vzdálenosti odpovídající 10 % celkové vzdálenosti, ostatní elektrody pak 20 % vzdálenosti. Pokud v těchto bodech mezi jednotlivými díly vztyčíme kolmé linky běžící po povrchu kalvy, získáme kompletní souřadnicovou síť. Transverzální linie této souřadnicové sítě jsou označeny podle příslušné přilehlé mozkové oblasti – prefrontální (Fp), frontální (F), centrální (C), parietální (P) a okcipitální (O). Longitudinální linie jsou označeny číslicemi, levá hemisféra je označena lichými číslicemi, pravá potom sudými (Faber, 2001; Králíček, 2023; Pánek, 2016; Müller-Putz, 2020; Beniczky & Schomer, 2020; Britton et al., 2016).



Obrázek 4: Rozmístění elektrod při skalpovém EEG dle systému 10/20 (Králíček, 2023)

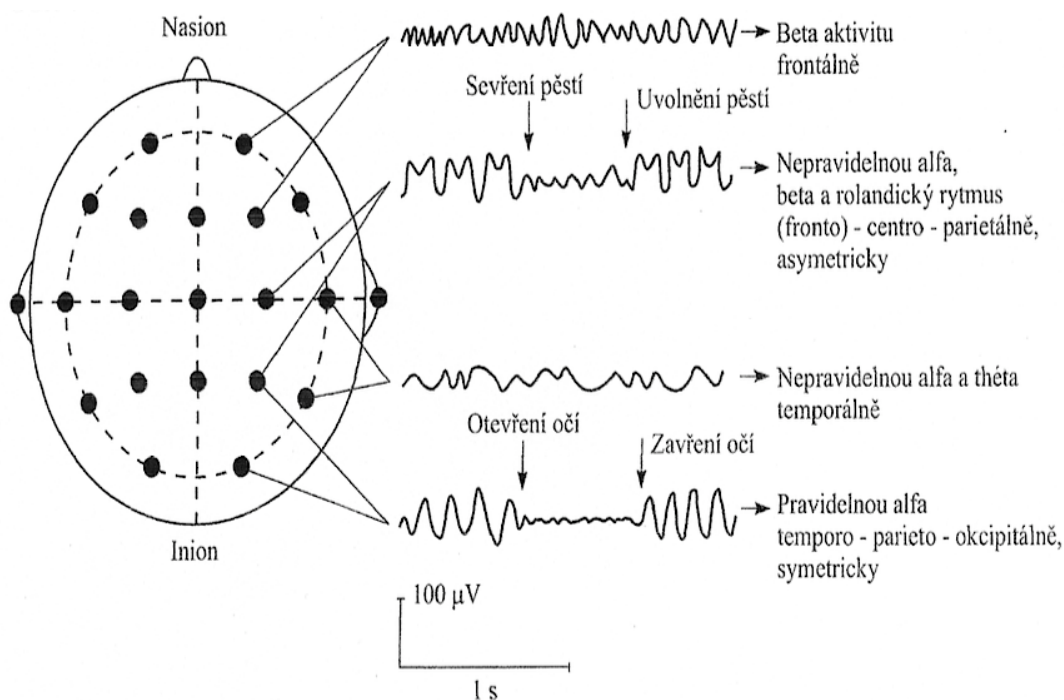
Z funkčního hlediska dělíme elektrody na aktivní a referenční. Aktivní elektroda průběžně snímá potenciál elektrického pole mozku, zatímco potenciál referenční elektrody, obvykle umístěné na oba ušní lalůčky, by měl být konstantní a blížit se k nule (Králíček, 2023).

Standardně využívaná zapojení elektrod (montáž) lze rozdělit na referenční a bipolární. Při referenčním zapojení je napětí registrováno mezi aktivní a referenční elektrodou (často oba ušní lalůčky A1 + A2). Referenční elektroda může být také vytvořena propojením všech aktivních elektrod do elektrického uzlu (AVG uzel). Při bipolárním zapojení se registruje napětí mezi 2 aktivními elektrodami. Podle řazení svodů ho můžeme dále dělit na longitudinální (předo-zadní) a transversální (levo-pravé) (Pánek, 2016; Králíček, 2023; Hirsch & Brenner, 2010).

Napěťové změny zachycené elektrodami dosahují pouze velmi malých hodnot, obvykle pouze několik desítek μV . Z tohoto důvodu se využívají zesilovače, jejichž úkolem je zesílit tyto napěťové změny do úrovně, ve které je možné je technicky registrovat (Králíček, 2023).

2.3.2 Frekvenční pásma

Normální EEG aktivita u zdravého dospělého jedince je definována výskytem 5 základních frekvenčních pásem – alfa, beta, gama, théta a delta (Obrázek 5), jež se vyskytují v závislosti na stavu bdělosti a věku (Hirsch & Brenner, 2010; Pánek, 2016).



Obrázek 5: Základní frekvenční pásma a oblast jejich výskytu (Faber, 2001)

2.3.2.1 Alfa aktivita

Alfa aktivita se projevuje rytmickými sinusoidními vlnami o frekvenci 8–13 Hz a amplitudě 30-80 μV . Jedná se o základní rytmus mozku, který je projevem zdravého a zralého mozku při bdělém stavu a zavřených očích. Při zavřených očích je zřetelná zejména parietookcipitálně jako projev synchronizace v thalamokortikálních okruzích (Faber, 2001; Králíček, 2023).

Alfa aktivita vykazuje typickou reaktivitu. Při otevření očí dochází k jejímu útlumu a objevují se vlny o nízké amplitudě jako následek desynchronizace v thalamokortikálních okruzích. Tento jev se nazývá alfa-atenuační reakce (AAR), někdy také reakce zástavy (RZ). Při opětovném zavření očí dojde k odblokování alfa, která se objeví nad temporo-parieto-okcipitálními částmi kalvy bilaterálně a symetricky. Někdy se po zavření očí objeví alfa aktivita vyšší amplitudy, než byla před otevřením očí. To nazýváme jako tzv. rebound fenomén (Králíček, 2023; Britton et al., 2016; Faber, 2001; Pánek, 2016; Müller-Putz, 2020).

Alfa aktivitu také lze rozdělit na 2 subpásma – alfa-1 (8–10 Hz) a alfa-2 (10–12 Hz), přičemž se předpokládá jejich rozdílná účast v procesech pozornosti a dalších kognitivních či paměťových dějích (Pánek, 2016; Müller-Putz, 2020; Cannon, 2012; Jobert et al., 2012).

2.3.2.2 Beta aktivita

Beta aktivita má frekvenci 13–30 Hz, nejčastěji 18–25 Hz a výrazně nižší amplitudu v porovnání s alfa aktivitou, která kolísá mezi 10 a 20 μ V. V maximu se vyskytuje zejména nad frontálními a frontocentrálními oblastmi mozku, mezi oběma polovinami hlavy symetricky a synchronně (Králíček, 2023; Pánek, 2016; Marino & Mantini, 2024).

Fyziologicky se beta aktivita objevuje při stavu bdělosti a otevřených očích. S přibývajícím věkem se její zastoupení zvyšuje a je také více zastoupena u žen než u mužů. Její nárůst je spojován s různými procesy CNS, jako je aktivní koncentrace, nadšení, úzkost nebo pozornost. Je také ukazatelem senzorimotorické aktivity. Beta aktivita také hraje důležitou roli v provádění volných pohybů (Pánek, 2016; Marino & Mantini, 2024; Müller-Putz, 2020; Cannon, 2012).

2.3.2.3 Gama aktivita

Gama aktivita je charakteristická svou velmi vysokou frekvencí (30–200 Hz), pokud je však vyšší než 100 Hz, není běžným povrchovým EEG měřitelná. Je spojována s vyššími kognitivními funkcemi a jejich zpracováním, jako je paměť, pozornost či percepce. Gama aktivita také hraje důležitou roli při multimodální a multiregionální integraci kortikálního zpracování (Müller-Putz, 2020; Ray & Maunsell, 2015; Bočková & Rektor, 2009).

2.3.2.4 Théta aktivita

Théta aktivita se projevuje vlnami o frekvenci 4–8 Hz a amplitudě 5–100 μ V, které dominují především nad temporálními oblastmi. Objevuje se zejména při ospalosti, usínání nebo meditaci. Výraznější může být také při emočním vzrušení, což je často pozorovatelné u malých dětí při kojení. Théta oscilace jsou také velmi často spojovány s paměťovými procesy a exekutivní pozorností (Hirsch & Brenner, 2010; Pánek, 2016; Marino & Mantini, 2024; Müller-Putz, 2020; Faber, 2001; Herweg et al., 2020)

2.3.2.5 Delta aktivita

Vlny delta mají frekvenci pod 4 Hz. Fyziologicky se vyskytují u dospělých osob v hlubokém spánku, a to zejména v nejhlubší non-REM fázi, u dětí pak do 3 let, přičemž

s věkem postupně mizí. Předpokládá se, že delta aktivita je spojena s celkovou inteligencí jedince, protože hraje specifickou roli v kódování a uvolňování informací (Kralíček, 2023; Pánek, 2016; Müller-Putz, 2020; Hobson & Pace-Schott, 2002).

Výskyt delta oscilací je však také spojován s patologickými stavy CNS, jako je kóma nebo ztráta vědomí (Müller-Putz, 2020).

2.3.3 Artefakty a filtry

Artefakty jsou nechtěné signály, které nepocházejí z elektrické aktivity mozku, ale z jiných zdrojů. Vytvářejí šum a kontaminují EEG záznam, čímž snižují jeho kvalitu. Dle jejich původu je můžeme rozdělit na biologické a technické (Tandle & Jog, 2015; Faber, 2001; Müller-Putz, 2020).

2.3.3.1 Biologické artefakty

Biologické artefakty pocházejí z elektrické aktivity jiných částí pacientova těla (Tandle & Jog, 2015).

Oční artefakty vznikají svalovou aktivitou okohybných svalů při pohybu očí nebo při mrkání. Artefakty vzniklé z pohybu očí jsou během rutinního EEG patrné prakticky u každého bdělého jedince při vědomí. Při mrknutí dochází k artefaktu, který je způsoben tzv. Bellovým fenoménem, což je fyziologický jev, při kterém dochází během zavření víček k rotaci oční bulvy směrem nahoru (Dworetsky et al., 2011; Tandle & Jog, 2015).

EMG artefakty vznikají elektrickou aktivitou způsobenou svalovou kontrakcí svalů krku, hlavy a obličeje, která je detekovatelná na EEG záznamu. Jedná se o artefakty hrotovitého tvaru a o vysoké frekvenci. Nejčastěji vznikají z kontrakce m. frontalis při nuceném zavírání očí a m. temporalis při zatínání čelisti či bruxismu. Objevit se může také tzv. glossokinetický artefakt, který vzniká při polykání nebo žvýkání (Kaya, 2019; Dworetsky et al., 2011; Tandle & Jog, 2015; Müller-Putz, 2020).

Elektrický potenciál způsobený srdeční aktivitou se v EEG záznamu může projevit jako **EKG artefakt**. Tento artefakt je detekovatelný zejména u osob s nadváhou a kratším krkem ve svodech z posteriorních částí hlavy. Kromě EKG artefaktu se také může objevit artefakt, který má původ v mechanické činnosti srdce a jež odpovídá tepennému pulsu (Kaya, 2019; Tandle & Jog, 2015; Dworetsky et al., 2011).

Pocení pokožky také může způsobit vznik artefaktu vytvořením nežádoucích elektrických spojení mezi elektrodami. Jedná se o artefakt velmi nízké frekvence i

amplitudy. Kvůli potu navíc může dojít ke skluzu či odlepení elektrody (Dworetsky et al., 2011).

Pohybové artefakty vznikají při pohybu pacienta během měření, při nichž dochází k pohybům elektrod či kabelů. Tremor je typem pravidelně se vyskytujícího pohybového artefaktu, který se projevuje jinými frekvencemi. Například artefakt vzniklý z třesu při Parkinsonově nemoci se projevuje frekvencí kolem 6 Hz (Dworetsky et al., 2011; Kaya, 2019).

2.3.4 Technické artefakty

Technické artefakty pocházejí ze zevního prostředí nebo vlastního měřicího zařízení (Tong & Thakor, 2009).

Přístrojové artefakty mohou vznikat v důsledku poruchy nebo nesprávné funkce jakékoliv části EEG přístroje. Častým je například šum zesilovače, který je způsobený tepelnou agitací elektronů v jejich obvodech (Dworetsky et al., 2011).

Elektrodové artefakty vznikají náhlou změnou impedance při odlupování elektrody. Tento artefakt je poměrně jednoduše rozpoznatelný díky svému charakteristickému vzhledu (ostré vlny s velmi strmým vzestupem a hlubokým poklesem) a distribuci (většinou je omezený na jednu elektrodu). Elektrodové artefakty mohou také vznikat při poškození či oxidaci elektrod, které již nejsou nepolarizované, ale samy jsou zdrojem výbojů (Quintero-Rincón et al., 2021; Quayoom & Abdul, 2013; Faber, 2001; Müller-Putz, 2020).

Síťové artefakty vznikají z elektrických zařízení, které se nacházejí v blízkosti EEG zařízení nebo při špatném uzemnění. Nejčastěji se jedná o tzv. síťový brum, což je rušení s frekvencí 50 Hz v Evropě (60 Hz v Americe), které odpovídá frekvenci střídavého proudu v elektrické síti (Quintero-Rincon et al., 2021; Quayoom & Abdul, 2013; Faber, 2001; Králíček, 2023; Dworetsky et al., 2011.).

2.3.5 Filtry

Pro výběr frekvenčního pásma napěťových změn, které jsou generovány mozkovou aktivitou, a zároveň vyloučení elektrických artefaktů, jež z této aktivity nepocházejí, ale mohou být elektrodami registrovány, se používají filtry (Králíček, 2023).

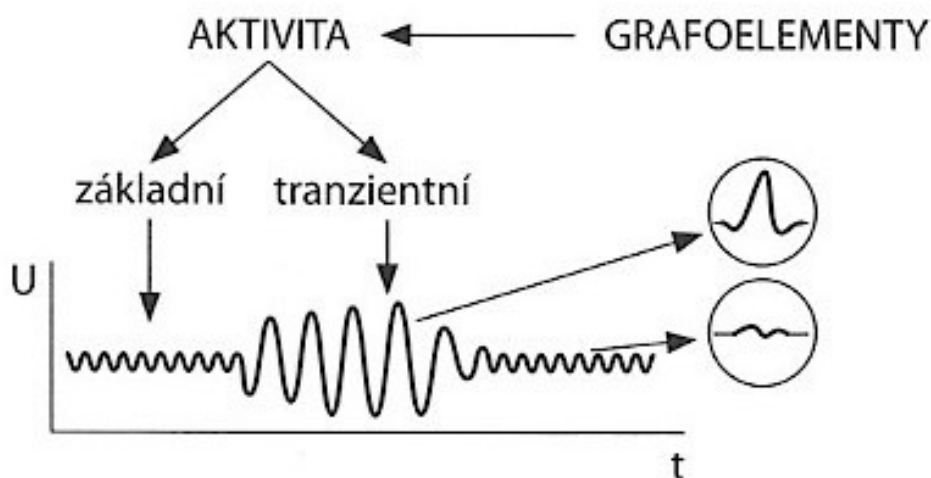
Frekvenční pásmo napěťových změn elektrické aktivity mozku se pohybuje zhruba v rozmezí 0,5–70 Hz. Záznam tohoto frekvenčního pásma je umožněn použitím 2 filtrů – dolního a horního. Dolní filtr (low-cut filter) propouští pouze napěťové změny o frekvencích vyšších, než je 0,5 Hz. Horní filtr (high-cut filter) pak naopak propouští

pouze napět'ové změny o frekvencích nižších, než je 70 Hz (Beniczky & Schomer, 2020; Králíček, 2023).

Pro potlačení síťového brumu (50 Hz) lze využít síťový (notch) filtr (Králíček, 2023; Beniczky & Schomer, 2020).

2.3.6 Hodnocení EEG signálu

EEG křivka neboli elektroencefalogram je grafický záznam napět'ových změn elektrické aktivity mozku mezi 2 registrujícími elektrodami v čase. Základní elementy této křivky se nazývají grafoelementy, které dohromady vytváří EEG aktivitu. Tuto aktivitu můžeme rozdělit na základní, která tvoří pozadí celého grafu, a tranzientní, která vystupuje z aktivity pozadí na přechodnou dobu (Obrázek 6). Vizuální analýza je základním způsobem hodnocení EEG signálu, při které je úkolem elektroencefalografisty identifikovat jednotlivé typy základní a tranzientní aktivity na základě těchto charakteristik – frekvence, amplituda, tvar, distribuce aktivity v prostoru, reaktivita, symetrie a synchronie (Králíček, 2023; Hirsch & Brenner, 2010; Pánek, 2016).



Obrázek 6: Základní a tranzientní EEG aktivita; U – napětí; t – čas (Králíček, 2023)

Frekvence je počet grafoelementů za sekundu. Podle této frekvence rozlišujeme 5 základních pásem (alfa, beta, théta, gama, delta). Přičemž u zdravého dospělého jedince v bdělém stavu lze pozorovat zejména aktivitu alfa a beta. U dětí, ve spánku nebo za patologických stavů lze pozorovat také delta a théta vlny (Králíček, 2023; Hirsch & Brenner, 2010).

Amplituda napěťových změn se měří mezi 2 nejvyššími body grafoelementů s opačnou polaritou. Za fyziologické situace se pohybuje v rozmezí několika desítek μV (Králíček, 2023).

Hodnotí se také tvar grafoelementů a jejich převažující polarita. EEG aktivita se obvykle sestává ze zaoblených vln sinusoidního tvaru. Za patologických situací lze pozorovat vlny, které mají dominující ostrou negativní fázi (Králíček, 2023).

Distribuce EEG aktivity v prostoru může být buď difúzní, která je registrovaná nad celým povrchem kalvy, lateralizovaná, která je lokalizována pouze nad pravou nebo levou polovinou povrchu kalvy, anebo fokální, která je registrovaná pouze v ohraničeném místě kalvy (Králíček, 2023).

Reaktivita je schopnost EEG aktivity měnit se pod vlivem zevních podnětů. Nejčastěji se hodnotí při otevření a zavření očí, při hyperventilaci a při fotostimulaci blikajícím světlem (Faber, 2001; Pánek, 2016; Králíček, 2023).

Při analýze aktivit s oboustranným výskytem se hodnotí symetrie jejich frekvence, amplitudy, abundance (četnosti výskytu) a tvaru grafoelementů. Aktivitu dle toho můžeme rozdělit na bilaterálně symetrickou či asymetrickou (Hirsch & Brenner, 2010; Králíček, 2023).

U aktivit s oboustranným výskytem se také hodnotí synchronie vln mezi oběma polovinami kalvy. Na základě toho lze aktivitu klasifikovat na bilaterálně synchronní a asynchronní (Králíček, 2023).

2.4 sLORETA

Zásadním nedostatkem skalpového EEG je neschopnost stanovení přesné lokalizace aktivovaných či deaktivovaných oblastí mozku (tzv. inverzní problém). Jako první se o řešení tohoto problému pokusili Hämäläinen a Ilmoniemi v roce 1984. Navrhované řešení nazvané „norm minimal solution“ však vedlo ke správnému výpočtu pouze u povrchových signálů (Pascual-Marqui, 1999; Pánek, 2016; Kamarádová et al., 2015; Jatoi et al., 2014).

V roce 1994 představili Roberto Pascual-Marqui et al. metodu LORETA (Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography), která je jedním z možných řešení inverzního problému. Autorovo řešení spočívá v předpokladu, že sousední neuronální zdroje jsou aktivovány synchronně. LORETA umožnila lokalizaci zdrojové aktivity s velmi nízkou lokalizační chybou.

V roce 2002 byla stejným autorem představena novější a standardizovaná verze původního programu – sLORETA, která umožňuje lokalizaci zdroje elektrické aktivity mozku s nulovou lokalizační chybou. Neurofyzilogický program sLORETA neboli Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography využívá odhad hustoty proudu na základě „minimal norm solution“, přičemž lokalizace zdrojové aktivity je založena na zobrazení standardizované proudové hustoty. sLORETA tedy umožňuje výpočet zdrojů elektrické aktivity mozku získané pomocí skalpového EEG a jejich převod do 3D zobrazení, čímž eliminuje výše zmíněný zásadní nedostatek skalpového EEG (Pascual-Marqui, 2002; Rakusa et al., 2018; Pánek, 2016).

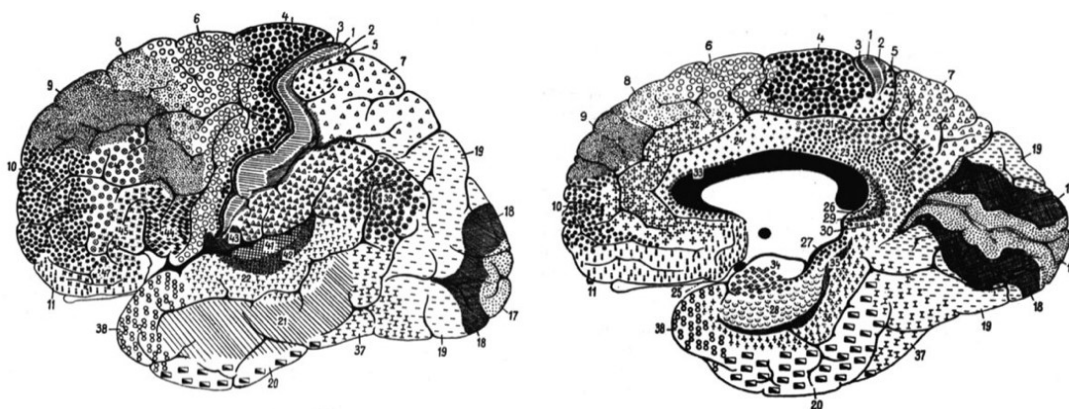
Distribuce proudových hustot je počítána v prostorových objemových jednotkách (voxelech), které jsou definovány za použití Talairachova atlasu a korespondujícího digitálního pravděpodobnostního atlasu mozku. sLORETA stanovuje proudové hustoty v 6239 voxelích s prostorovým rozlišením 5 mm. V porovnání s LORETOU, která stanovuje proudové hustoty ve 2394 voxelích s prostorovým rozlišením 7 mm, disponuje sLORETA výrazně vyšším prostorovým rozlišením (Pascual-Marqui, 2002; Kamarádová et al., 2015; Pánek, 2016; Pascual-Marqui, 1999; Pascual-Marqui et al., 1994).

sLORETA v porovnání s PET či fMRI vykazuje výrazně lepší časové rozlišení, avšak horší prostorové rozlišení. Tento nedostatek sLORETOU do jisté míry omezuje pouze na zobrazení korových struktur (Cannon, 2012; Sadat-Nejad & Beheshti, 2021; Pánek, 2016).

Novým rozšířením programu sLORETA je eLORETA neboli Exact Low Resolution Electromagnetic Tomography, která poskytuje přesnější prostorové rozlišení a tím přesnější lokalizaci zdrojů elektrické aktivity mozku (Pascual-Marqui et al., 2011).

2.5 Brodmannovy arey

Brodmannova kortikální mapa je dodnes patrně nejznámějším a nejpoužívanějším systémem architektonického členění mozkové kůry. Tento systém rozděluje mozkovou kůru do jednotlivých oblastí (areí) na základě cytoarchitektury, tedy morfologie buněk, distribuce dendritických spojení a typu neuronů (Obrázek 7). Poprvé jej představil německý neurolog Korbinian Brodmann ve své monografii z roku 1909. Jeho cílem bylo propojit evoluční myšlenky a histologické poznatky o mozkové kůře s funkční lokalizací. Brodmann tak předpokládal, že jednotlivé cytoarchitektonické oblasti mají odlišné funkce (Brunner, 2022; Amunts & Zilles 2015; Judaš et al., 2012; Brodmann, 1909).



Obrázek 7: Originální verze Brodmannovy mapy – laterální a mediální pohled na mozkovou hemisféru s oblastmi kůry rozdělenými dle cytoarchitektury (Brodmann, 1909)

Brodmann původně identifikoval 52 oblastí v mozkové kůře savců, které označil číslly 1 až 52. Některé oblasti, konkrétně arey 12–16 a 48–51, však nejsou v jeho kortikální mapě vyobrazeny. Brodmann totiž později zjistil, že tyto oblasti jsou dobře rozvinuty u jiných savčích druhů, avšak v lidském mozku nejsou identifikovatelné. Například mezi areami 13–16 se u lemurů rozkládá insulární kortex, u kočkodanů pak mezi areami 14–16. V lidském mozku však homologní oblasti nebyly nalezeny. Lidskou mozkovou kůru tedy Brodmann rozdělil do 11 regionů, v nichž identifikoval celkem 43 areí (Brodmann, 1909; Zilles & Amunts, 2010; Damiani et al., 2017; Amunts & Zilles, 2015).

Brodmann dále také předpokládal, že buněčný polymorfismus a propojení mezi buňkami a mozkovými areami je mnohem komplexnější a složitější, než v mozku opic a lidoopů. Dále spekuloval o cytoarchitektonických rozdílech mezi různými lidskými rasami, což odpovídalo ideologii jeho doby (Brodmann, 1909; Zilles & Amunts, 2010; Damiani et al., 2017).

Od svého vzniku prošla původní kortikální mapa několika úpravami a rozšířeními. S nástupem moderních zobrazovacích metod, zejména fMRI, získala Brodmannova mapa značnou popularitu. Použití těchto metod totiž umožnilo sledovat aktivitu živého mozku při provádění definovaných experimentálních úkolů a současně zaznamenávat architektonická a funkční data do jednoho referenčního prostoru. Tím došlo k propojení strukturální organizace mozkové kůry s jejími funkcemi, což otevřelo cestu k funkčnímu mapování mozkové kůry (Damiani et al., 2017; Judaš et al., 2012; Zilles & Amunts, 2010; Zilles, 2018).

Původní Brodmannova mapa však byla vytvořena ve dvoudimenzionálním (2D) formátu a vůbec nezohledňovala oblasti mozkové kůry ukryté pod rýhami, které tvoří až 2/3 celkového povrchu. Bylo tak nezbytné tuto mapu převést do 3D zobrazení, což vedlo ke vzniku mnoha stereotaktických atlasů, jako je například 3D Talairachův kortikální atlas, který je jedním z nejčastěji používaných (Zilles & Amunts, 2010; Damiani et al., 2017; Nowinski, 2005).

2.6 Současný stav poznání řešené problematiky

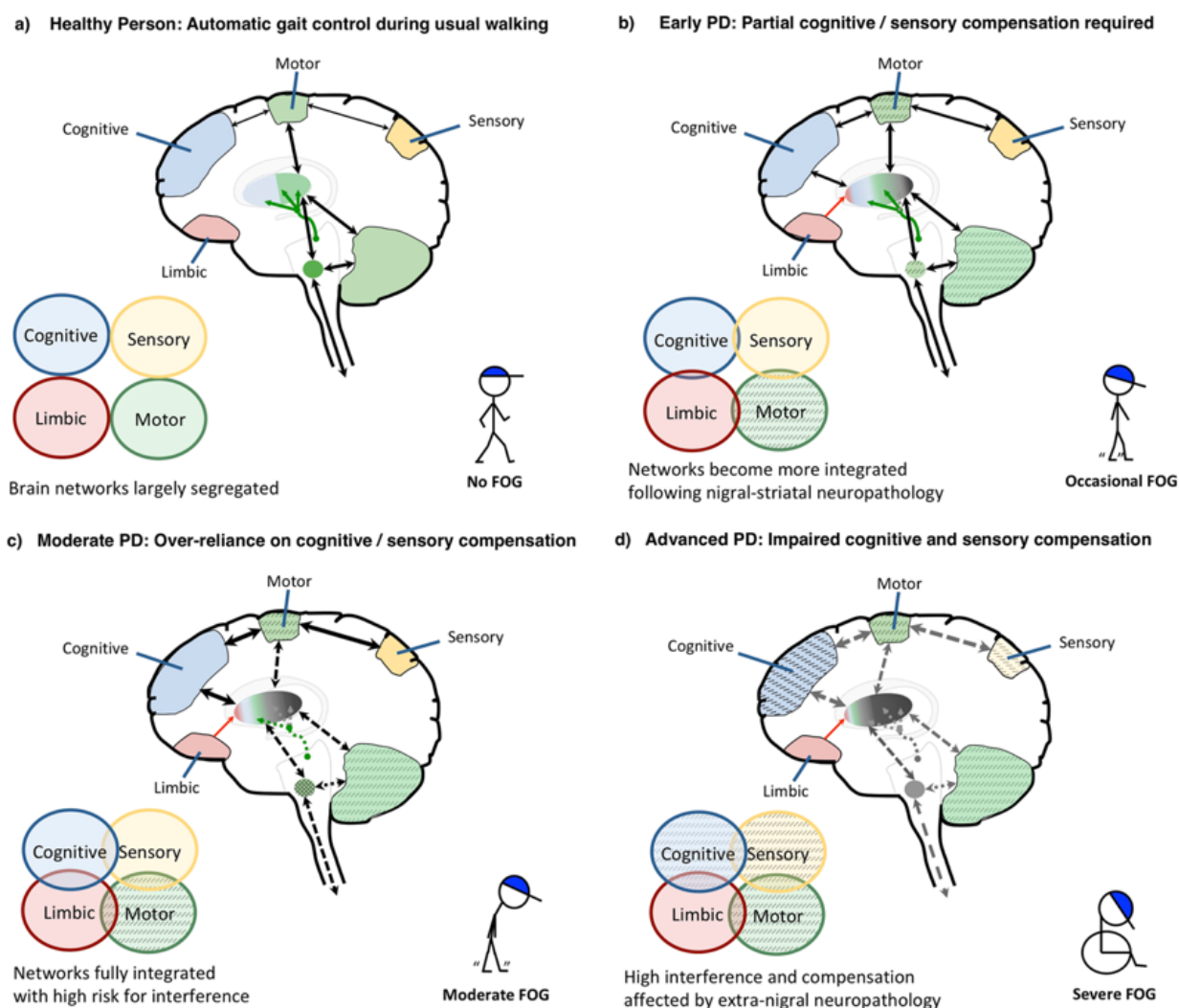
Jak již bylo výše zmíněno, cueing je hojně doporučovanou a celosvětově využívanou terapií, jejíž klinický efekt na chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí byl již nespočetněkrát zkoumán a popsán v řadě studií. I přes tuto skutečnost však neurální mechanismus stojící za jeho účinkem stále nebyl zcela objasněn a k dnešnímu dni bylo publikováno pouze malé množství studií věnujících se této problematice. Existují však teorie, které mechanismus účinku cueingové terapie vysvětlují a jsou popsány v následujících podkapitolách (2.6.1, 2.6.2, 2.6.3, 2.6.4). Tyto teorie spolu však velmi úzce souvisí a nelze je tak striktně oddělovat (Silva-Batista et al., 2022; Ginis et al., 2018; Zadeh et al., 2024).

2.6.1 Habituální vs. cílená kontrola pohybu

Parkinsonova nemoc je způsobena degenerací dopaminergních neuronů v pars compacta substantia nigra vedoucí k depleci dopaminu. Ztráta dopaminergní inervace a následná dysfunkce je nejvýraznější v oblasti posteriorního putamen, což je oblast bazálních ganglií, která hraje velmi důležitou roli v kontrole habituálního (automatizovaného) chování. Oproti tomu dopaminergní inervace rostromediální části striata, které je spojované s cílenou (goal-directed) kontrolou pohybu, je relativně zachována. V důsledku dysfunkce posteriorního putamen mají pacienti s Parkinsonovou nemocí potíže s vykonáváním automatických pohybů, a jsou tak nuceni se více spoléhat na cílenou (goal-directed) kontrolu pohybu, a to i při provádění běžných automatismů, jako je například chůze (Zikereya et al., 2023; Redgrave et al., 2010; Jananshahi et al., 2015; Nonnekes et al., 2019a; Bichsel et al., 2018; Tosserams et al., 2023b).

Detailněji tuto problematiku popisuje teoretický model kontroly pohybu u zdravých osob a pacientů s PN (Obrázek 8), který publikovali Gilat et al. ve své studii v roce 2022 a jež je rozdělen do 4 částí – a, b, c, d. Část a) vyobrazuje automatickou kontrolu chůze u zdravých osob, která je zajištěna v rámci neuronálního okruhu zahrnujícího dorzální kortex, striatum, thalamus, cerebellum a mozkový kmen.

Oddělení motorického okruhu od ostatních okruhů (senzorického, kognitivního a limbického) umožňuje konsekutivní zpracování různých vstupů bez interference, což zajišťuje normální automatizaci chůze. Část b) představuje kontrolu pohybu v raném stádiu Parkinsonovy nemoci. V tomto stádiu je již patrná značná degenerace dopaminergních neuronů v nigrostriatální dráze, a dochází tak k narušení automatizace chůze. V důsledku narušeného zpracování v dorzálním striatu se pacienti stávají více závislí na zevních senzorických vstupech a kognitivní kontrole jejich chůze, dochází tedy ke změně kontroly na více cílenou (goal-directed). V raných stádiích nemoci však zpracování skrze postižené striatum a kompenzační dráhy umožňuje kontrolovat chůzi relativně dobře, ačkoliv změny v jejích parametrech mohou být již detekovatelné (pomalejší chůze, zvýšená variabilita čas-krok). V tomto stádiu se také příležitostně mohou začít objevovat epizody FOG, a to zejména při složitých situacích, kdy nároky na kontrolu chůze překračují kombinovanou kapacitu motoricko-kognitivních okruhů. Část c) představuje kontrolu pohybu ve středně pokročilém stádiu nemoci, ve kterém v důsledku progresu nigro-striatální degenerace dochází již k výraznému ovlivnění zpracování v motorickém okruhu, což zvyšuje závislost na kompenzační modulaci. Vyšší konkurence o neuronální zdroje významně zvyšuje riziko přechodné interference, což vede k častějšímu výskytu epizod FOG. V části d) je patrná kontrola pohybu v pozdních stádiích nemoci. Nigrostriatální degenerace v tomto stádiu ovlivňuje již také kompenzační mechanismy, které jsou výrazně postižené a začínají selhávat. To spolu s výrazně postiženým motorickým okruhem vede k těžkým poruchám chůze a častému výskytu epizod FOG.



Obrázek 8: Teoretický model kontroly pohybu u zdravých osob a u pacientů s Parkinsonovou nemocí; a) automatická kontrola pohybu u zdravých osob; b) v důsledku nigrostriální degenerace patrné již v raném stádiu PN (označeno šedou barvou v dorzálním striatu) dochází ke změně kontroly pohybu z automatické na cílenou; c) progresse nigrostriální degenerace ve středně pokročilém stádiu PN výrazně ovlivňuje zpracování v motorickém okruhu (označeno přerušovanými čarami), což zvyšuje závislost na kompenzačních okruzích; d) v pozdním stádiu PN již extranigralní patologie ovlivňuje také zpracování v kompenzačních okruzích (označeno šedými šipkami), což vede k těžkým poruchám chůze (Gilat et al., 2022)

Jedna ze současných teorií vysvětlujících mechanismus účinku cueingové terapie tedy předpokládá, že použitím zevního podnětu dochází ke změně kontroly pohybu, která se mění z habituální automatizované kontroly na cílenou (goal-oriented), což umožňuje

bypass postižené části bazálních ganglií a vede k výraznému zlepšení chůze (Ginis et al., 2018; Silva-Batista et al., 2022; Nonnekes et al., 2019a; Tosserams et al., 2023b).

Nonnekes et al. (2019a) dále uvádějí, že při změně kontroly skrze užití zevních podnětů dochází zejména k bypassu posteriorního putamen, což je postižená část bazálních ganglií zapojená do automatické kontroly pohybu, a naopak zvýšenému využití rostromediálního striata, které není ztrátou dopaminergní inervace tak postiženo. Autor studie také uvádí, že kromě rostromediální části striata zapojeného do cílené kontroly pohybu je do kompenzace funkce spojené s použitím zevních podnětů zahrnut také superiorní parietální kortex, dorzální premotorický kortex a mozeček.

Silva-Batista et al. (2022) zase udávají, že při použití zevního stimulu dochází k výraznému zvýšení pozornosti, které vede k cílené kontrole pohybu a k bypassu postižených částí bazálních ganglií skrze aktivaci fronto-striálních a fronto-parietálních drah. Zikereya et al. (2023) dále uvádějí, že cílená kontrola pohybu je spojena s aktivací prefrontálního, orbitofrontálního a předního cingulárního kortexu.

Peterson & Smulders (2015) předpokládají, že zevní podnět funguje jako pacemaker, který nahrazuje potřebu dodatečné kognitivní kontroly, a tím snižuje množství potřebné pozornosti pro udržení stabilní chůze. Znamená to tedy, že využitím zevního stimulu může být větší část pozornosti věnována jiným úkolům, což by velmi usnadnilo například provádění dvojích úkolů (dual-task).

2.6.2 Aktivace alternativních drah pro řízení pohybu

Bazální ganglia a jimi řízená suplementární motorická area (SMA) jsou zodpovědné za generování vnitřních podnětů, které usnadňují iniciaci pohybových sekvencí (vnitřní rytmus BG). Striatum, jakožto hlavní vstupní jádro BG, přijímá informace z frontální, senzorické a motorické kůry a zapojených oblastí thalamu, které poskytují informace o potenciálním cíli, kontextu a akcích a přímo nebo nepřímo moduluje výstup BG. Struktury BG, především pak putamen, se také podílejí na timingu a vnitřní kontrole časoprostorových parametrů automatických a opakovaných pohybů. Bazální ganglia tonicky inhibují thalamokortikální a motorická centra skrze GABAergní projekci, a zabraňují tak tomu, aby aktivita v těchto centrech vedla k nechtěným nebo špatně načasovaným pohybům (Klaus et al., 2019; Kunitatsu et al., 2018; Keus et al., 2014; Almeida et al., 2007; Debaere et al., 2003; Muthukrishnan et al., 2019).

U pacientů s Parkinsonovou nemocí však dochází skrze dysfunkci bazálních ganglií také k poškození těchto funkcí, což se projevuje typickými příznaky nemoci, jako

jsou bradykineze, poruchy chůze či potíže s iniciací pohybu. Postižení těchto funkcí však může být do určité míry nahrazeno či kompenzováno právě skrze užití zevních podnětů (Yoshida et al., 2022; Keus et al., 2014; Klaus et al., 2019; Almeida et al., 2007; Debaere et al., 2003).

Další z teorií, jež vysvětluje mechanismus účinku cueingové terapie předpokládá, že zevní podněty nahrazují narušený rytmický výstup bazálních ganglií a jejich použití vede k aktivaci alternativních kompenzačních drah, čímž umožní vyhnout se postižené oblasti bazálních ganglií (Silva-Batista et al., 2022; Tosserams et al., 2022b; Muthukrishnan et al., 2019; Debaere et al., 2003).

Jako jedni z prvních se u lidí touto problematikou zabývali Hanakawa et al. ve své SPECT studii z roku 1999. Zkoumali v ní regionální změny krevního průtoku mozkem při chůzi na treadmillu ovlivněné 2 typy vizuálních podnětů (transverzální a paralelní bílé čáry) u 10 pacientů s Parkinsonovou nemocí a 10 zdravých kontrol. Výsledky studie ukázaly, že u obou skupin probandů došlo při chůzi s transverzálními čarami k signifikantnímu zvýšení krevního průtoku bilaterálně v posteriorním parietálním kortexu (BA 7, 40), levé hemisféře mozečku a pravostranně v laterálním premotorickém (BA 6) a anteriorním cingulárním kortexu (BA 32). U skupiny pacientů s PN však byla aktivace v laterálním premotorickém kortexu (BA 6) výrazně vyšší v porovnání se zdravými kontrolami. Kromě toho použití transverzálních čar v chůzi u pacientů s PN vedlo k signifikantnímu zlepšení kvality chůze.

Hanakawa (2006) dále uvádí, že posteriorní parietální kortex, ve kterém dochází ke zpracování vizuálních informací relevantních pro motorické chování, je silně spojen s premotorickým kortexem a mozečkem, a společně tak vytvářejí síť pro vizuomotorickou kontrolu pohybu. Autor této studie tedy předpokládá, že výrazné zlepšení chůze při použití vizuálního cueingu je způsobeno aktivací této sítě, což umožňuje bypass postižených bazálních ganglií a přímou stimulaci nižších chůzových centrech.

K podobným výsledkům došli také Debaere et al. ve své studii z roku 2003, jejímž cílem bylo pomocí fMRI porovnat regionální aktivaci mozkových oblastí při cyklických bimanuálních pohybech za přítomnosti či absence vizuálního feedbacku. Do studie bylo zahrnuto 12 zdravých probandů, kteří leželi ve scanneru v poloze na zádech, kde skrze zrcadlo sledovali displej, na kterém byla pomocí LCD projektoru poskytována vizuální zpětná vazba. Testovacím pohybem byl rytmický bimanuální pohyb vyžadující rytmickou flexi a extenzi zápěstí s fázovým posunem 90°. Výsledky ukázaly, že při pohybech s vizuálním feedbackem (externě generovaný pohyb) došlo k výrazně vyšší

aktivaci superiorního parietálního a premotorického kortexu, inferiorního temporálního gyru a mozečku. Při pohybu bez vizuálního feedbacku (interně generovaný pohyb) však došlo k výraznější aktivaci bazálních ganglií a suplementární motorické arey (SMA). Autoři studie se tedy domnívají, že pro externě a interně generované pohyby existují jiné aktivační dráhy.

Zadeh et al. (2024) zkoumali pomocí funkční blízké infračervené spektroskopie (fNIRS) aktivační vzor a funkční konektivitu 3 hlavních motorických oblastí – primárního motorického kortexu (M1), premotorického kortexu (PMC) a suplementární motorické arey (SMA) – při opakovaných pohybech zápěstí do flexe a extenze se dvěma různými zevními podněty – sluchovým (metronom) a zrakovým (zelené světlo). Do studie bylo zahrnuto 10 pacientů s PN a 10 zdravých věkově vázaných kontrol. Výsledky studie ukázaly, že použití jak zrakového, tak sluchového stimulu vedlo k signifikantnímu zvýšení neurální aktivity v oblasti PMC u pacientů s PN v porovnání se zdravými kontrolami. Kromě toho použitím zrakového i sluchového stimulu došlo k výraznému zvýšení funkční konektivity mezi PMC a SMA u pacientů s PN v porovnání se zdravými kontrolami. Autoři studie se tedy domnívají, že pozitivní účinek zevních podnětů na motorické úkoly je způsoben jednak zvýšením aktivity premotorického kortexu, jež pravděpodobně vede k supresi patologické beta aktivity v nucleus subthalamicus, ale je také spojen se změnami funkční konektivity mezi motorickými oblastmi zodpovědnými za plánování a přípravu pohybů.

Kromě výše zmíněných studií, také Chuma et al. ve své studii z roku 2006 zdůrazňují důležitou roli premotorického kortexu v kompenzaci patologické funkce bazálních ganglií při provádění motorického úkolu s využitím zevního podnětu.

Stuart et al. publikovali v roce 2021 studii, ve které zkoumali změny mozkové aktivity při chůzi se zrakovým cueingem u 43 pacientů s PN (22 s FOG a 21 bez FOG) a 20 zdravých kontrol. Pro záznam mozkové aktivity bylo použito EEG, přičemž pacienti chodili na 9metrové dráze po dobu 2 minut za 2 podmínky: 1) s transversálními černými čarami nalepenými na zemi ve vzdálenosti o 20 % vyšší, než byla délka kroku pacienta, 2) bez zrakového cueingu. Výsledky studie ukázaly, že chůze se zrakovým cueingem vedla u pacientů s PN, zejména u skupiny PN s FOG, ke zvýšení mozkové aktivity v parietálních a okcipitálních lalocích v alfa, beta a gamma pásmu v porovnání s chůzí bez cueingu. Autoři studie předpokládají, že k tomuto zvýšení aktivity v senzorických oblastech mozku došlo v důsledku regionálních změn ve vizuálním, kognitivním a motorickém zpracování.

Autorka této disertační práce (Dvořáčková, 2019) ve své diplomové práci zkoumala změny zdrojové aktivity mozku při chůzi ovlivněné zrakovým (bílé čáry) a sluchovým podnětem (metronom) u 11 pacientů s PN v sLORETA zobrazení. Výsledky ukázaly, že při chůzi se zrakovým cueingem došlo na hladině významnosti $p \leq 0,05$ ke zvýšení proudové hustoty v BA 9, 10 a 32 v beta-3 pásmu. Při rozšíření na hladinu významnosti $p \leq 0,10$ bylo dále zjištěno signifikantní zvýšení proudové hustoty ve shodném frekvenčním pásmu v BA 6 a v dalších oblastech nacházejících se ve frontální, temporální a limbické kůře. Lze tedy pozorovat shodné aktivační změny v některých mozkových oblastech (BA 6, 32) s výše zmíněnými studiemi.

2.6.3 Suprese patologické beta aktivity v BG

Parkinsonova nemoc je charakterizována abnormálními neurálními oscilacemi v beta pásmu (15-20 Hz) v bazálních gangliích. Okruhy bazálních ganglií jsou výrazně modulovány dopaminem, který je uvolňován dopaminergními neurony v pars compacta substantia nigra. Degenerace dopaminergních neuronů a deplece dopaminu spouští kaskádu maladaptivních nebo kompenzačních změn v bazálních gangliích, což vede ke vzniku patologické aktivity. Dochází k převaze nepřímé dráhy, která vede k zesílení inhibiční funkce striata na globus pallidus externus, který následně snižuje inhibuje nucleus subthalamicus, a dochází tak ke vzniku nadměrné beta aktivity. Předpokládá se tedy, že za abnormální rytmogenezi v BG jsou zodpovědní především globus pallidus externus a nucleus subthalamicus (Bahadori-Jahromi et al., 2023; Storzer et al., 2017; Little & Brown, 2014; Leventhal et al., 2011; Fischer et al., 2018; Asadi et al., 2022; Brittain & Brown, 2014).

Nadměrná beta aktivita v nucleus subthalamicus je tradičně spojována s motorickými příznaky Parkinsonovy nemoci, zejména pak s bradykinezi a rigiditou, ale může také předcházet epizodám FOG. Mnohé studie prokázaly, že suprese této patologické beta aktivity skrze dopaminergní léčbu či léčbu pomocí hluboké mozkové stimulace (DBS) vede k výraznému zlepšení motorických příznaků PN (Asadi et al., 2022; Yeh et al., 2024; Bahadori-Jahromi et al., 2023; Meissner et al., 2005; Kühn et al., 2008; Heimer et al., 2002; Kühn et al., 2006).

Další z teorií vysvětlujících mechanismus účinku cueingové terapie předpokládá, že při použití zevního stimulu dojde k supresi patologické beta aktivity v bazálních gangliích skrze aktivaci kortikostriálních drah, což vede k facilitaci motorické aktivity (Sarma et al., 2012; Kühn et al., 2004; Yeh et al., 2024).

Sarma et al. hodnotili ve své studii z roku 2012 beta aktivitu (10–30 Hz) v nucleus subthalamicus (STN) při behaviorálním úkolu se zrakovým stimulem u 7 pacientů s PN podstupujících hlubokou mozkovou stimulaci (DBS) v STN. Po umístění elektrod probandi sledovali monitor počítače, na kterém byly zobrazeny 4 stejné šedé kruhy ve směru nahoru, dolů a vpravo, vlevo. Vizuálním stimulem bylo zezelenání jednoho z kruhů, na který se následně pacienti měli pomocí joysticku posunout. Výsledky studie ukázaly, že při použití vizuálního stimulu došlo k signifikantní redukci beta oscilací v STN. Autoři studie se tedy domnívají, že zevní podnět spustí provedení motorického plánu v premotorickém kortexu, přičemž jeho zvýšená aktivita vyvolá supresi patologické beta aktivity v nucleus subthalamicus, čímž umožní zlepšení motorického provedení.

Kühn et al. (2004) zkoumali změny beta aktivity v STN při reakčním úkolu s varovným zrakovým podnětem u 8 pacientů s PN s DBS v STN. Pacienti seděli u monitoru počítače a v každé ruce drželi tlačítko. Na monitoru pacienti sledovali vyznačený křížek, vizuálním varovným podnětem byly šipky, které se objevily vedle křížku a které naznačovaly směr vpravo či vlevo. Podle toho měli pacienti zmáčknout tlačítko buď v pravé či levé ruce. Výsledky studie ukázaly, že při použití varovného zrakového podnětu došlo k výraznému snížení beta aktivity v STN.

Potlačení patologické beta oscilace a její desynchronizaci v STN při využití zrakového stimulu také popsali Amirnovin et al. ve své studii z roku 2004. Studie se účastnilo 11 pacientů podstupujících implantaci DBS, u nichž byl pomocí mikroelektrod měřen záznam aktivity v STN při posouvání joystickem v závislosti na vizuálním podnětu. Autoři studie si tento výsledek vysvětlují totožně jako Sarma et al. (2012). Předpokládají tedy, že potlačení patologické beta aktivity je spojeno se zvýšenou kortikální aktivací způsobenou zrakovým stimulem.

Yeh et al. (2024) ve své studii zkoumali změny beta aktivity při pohybech nohou ovlivněných zvukovým stimulem u 8 pacientů s PN s DBS. Probandi seděli na židli a jejich úkolem bylo provádět pohyby dolních končetin imitujících kroky a zároveň každý krok sjednotit s úderem metronomu. Výsledky ukázaly, že při použití sluchového stimulu došlo k výraznému potlačení beta aktivity v STN. K zcela rozdílné modulaci však došlo v alfa pásmu, kde došlo naopak k výraznému zvýšení aktivity. Autoři studie tedy předpokládají, že kromě suprese patologické beta aktivity může ke zlepšení poruch chůze u pacientů s PN vést také zvýšení alfa aktivity.

2.6.4 Facilitace interakcí mezi BG a PMC

Te Woerd et al. ve své studii z roku 2015 prezentovali novou teorii, která je zcela v rozporu s doposud publikovanými teoriemi mechanismu účinku cueingu.

Cílem této studie bylo pomocí magnetoencefalografie (MEG) zjistit vliv rytmického zrakového stimulu na oscilační mozkovou aktivitu u 15 pacientů s PN a 15 zdravých jedinců. Pacienti sledovali monitor počítače, na kterém se objevovaly šipky ve směru nahoru a dolů, podle jejichž směru pacienti mačkali tlačítko pod ukazováčkem nebo prostředníčkem. Tyto vizuální stimuly se objevovaly buď rytmicky nebo nerytmicky. Analýza se zaměřovala na 1) synchronizaci pomalých oscilací, 2) hloubku modulace beta aktivity a 3) to, zda je zvýšená hloubka modulace beta aktivity v důsledku rytmického podnětu prediktivního či reaktivního charakteru. Výsledky ukázaly, že při použití rytmického zrakového stimulu došlo ke stejnému zvýšení modulace hloubky beta aktivity u pacientů s PN i zdravých kontrol. Zásadním výsledkem bylo však dle autorů zjištění, že tento nárůst byl spojen s prediktivní, a nikoliv reaktivní supresí beta aktivity spojené s pohybem (Te Woerd et al., 2015).

Nedávné výzkumy totiž zjistily, že bazální ganglia a zejména pak putamen jsou zapojeny do percepce rytmu. Právě aktivita putamen a s ní spojená interakce mezi putamenem a premotorickou kůrou během vnímání rytmu probíhají prediktivním způsobem (Merchant et al., 2015; Grahn & Roewe, 2009).

Te Woerd et al. (2015) tedy předpokládají, že zvýšení prediktivní suprese beta aktivity naznačuje, že při použití rytmického zrakového stimulu dochází k facilitaci interakcí mezi bazálními ganglii a premotorickou oblastí, což je zcela v rozporu s názory ostatních autorů. Ti totiž předpokládají, že při použití zevního stimulu dojde k aktivaci alternativních drah, která umožní bypass postižené oblasti bazálních ganglií, nikoliv jejich facilitaci.

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Cíle a úkoly práce, hypotézy

3.1.1 Cíle práce

Cílem této disertační práce je zjistit, k jakým změnám zdrojové aktivity mozku dochází při chůzi se zrakovým a sluchovým cueingem oproti normální běžné chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí, a také zjistit, zda existuje rozdíl v elektrické aktivitě mozku při chůzi se zrakovým a sluchovým cueingem mezi pacienty s Parkinsonovou nemocí a zdravými kontrolami.

3.1.2 Úkoly práce

1. Zpracování rešerše odborné tuzemské a zahraniční literatury na témata Parkinsonova nemoc, zrakový a sluchový cueing, EEG a sLORETA program
2. Stanovení metodologického postupu a výběr probandů na základě stanovených vstupních kritérií a kontraindikací
3. Vlastní realizace experimentu, sběr dat
4. Statistická analýza dat, jejich vyhodnocení a následná interpretace
5. Vytvoření diskuze, konfrontace výsledků a stanovených hypotéz s odbornou literaturou, závěr

3.1.3 Výzkumné otázky

- V1: Jaký vliv má zrakový cueing na elektrickou aktivitu mozku během chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN)?
- V2: Jaký vliv má sluchový cueing na elektrickou aktivitu mozku během chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN)?
- V3: Existuje rozdíl v elektrické aktivitě mozku během chůze se zrakovým cueingem mezi pacienty s Parkinsonovou nemocí (PN) a zdravými kontrolami (ZK)?
- V4: Existuje rozdíl v elektrické aktivitě mozku během chůze se sluchovým cueingem mezi pacienty s Parkinsonovou nemocí (PN) a zdravými kontrolami (ZK)?

3.1.4 Hypotézy

- H1: Předpokládáme, že existuje statisticky významná difference elektrické aktivity jednotlivých mozkových oblastí, hodnocená pomocí sLORETA programu, mezi chůzí ovlivněnou zrakovým cueingem a normální pohodlnou chůzí u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN).
- H2: Předpokládáme, že existuje statisticky významná difference elektrické aktivity jednotlivých mozkových oblastí, hodnocená pomocí sLORETA programu, mezi chůzí ovlivněnou sluchovým cueingem a normální pohodlnou chůzí u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN).
- H3: Předpokládáme, že existuje statisticky významná difference elektrické aktivity jednotlivých mozkových oblastí, hodnocená pomocí sLORETA programu, mezi chůzí se zrakovým cueingem u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) a chůzí se zrakovým cueingem u zdravých kontrol (ZK).
- H4: Předpokládáme, že existuje statisticky významná difference elektrické aktivity jednotlivých mozkových oblastí, hodnocená pomocí sLORETA programu, mezi chůzí se sluchovým cueingem u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) a chůzí se sluchovým cueingem u zdravých kontrol (ZK).

4 METODIKA PRÁCE

4.1 Charakteristika výzkumného souboru

Výzkumu se účastnilo celkem 30 probandů rozdělených do 2 skupin – experimentální (PN) a kontrolní (ZK) (Tabulka 1).

Tabulka 1: Základní charakteristika výzkumného souboru; věk je v letech, výška je v cm, hmotnost je v kg; M = muž, Ž = žena

	Počet	Pohlaví	Věk	Výška	Hmotnost	BMI
Experimentální skupina	15	46,7 % M 53,3 % Ž	$67,3 \pm 7,87$	$170,8 \pm 7,26$	$73,9 \pm 14,00$	$25,3 \pm 4,60$
Kontrolní skupina	15	40 % M, 60 % Ž	$58,3 \pm 5,94$	$171,1 \pm 9,34$	$78,4 \pm 15,66$	$26,6 \pm 3,69$

Experimentální skupina (PN) byla tvořena 15 probandy s Parkinsonovou nemocí, z toho 8 ženami a 7 muži ve věkovém rozmezí 52–82 let ($67,3 \pm 7,87$). Probandi byli do této skupiny zařazeni na základě záměrného výběru, a to pouze v případě, že splnili všechna vstupní kritéria a zároveň se u nich nevyskytla žádná z kontraindikací pro zařazení do výzkumu.

Vstupními kritérii pro zařazení do experimentální skupiny byly:

- a) věkové rozmezí 50-82 let
- b) klinicky stanovená diagnóza Parkinsonova nemoc (G20) neurologem specialistou dle UK Brain Bank Society Criteria
- c) stádium nemoci 1–3 dle Hoehnové & Yahra
- d) nepřítomnost freezingu of gait (FOG) v chůzi na základě selfreportu a dále v provokačním testu Rapid full turn test
- e) schopnost samostatného stoje a chůze bez pomůcky

Kontraindikace pro zařazení do experimentální skupiny zahrnovaly:

- a) přítomnost závažného zrakového či sluchového deficitu
- b) provedená hluboká mozková stimulace (DBS)
- c) postižení intelektu – výsledek v MoCA testu $< 21/30$
- d) závažné ortopedické onemocnění ovlivňující stabilitu a chůzi
- e) nestabilní medikace $<$ měsíc před výzkumem.

Základní parametry probandů zařazených do experimentální skupiny (PN) představuje Tabulka 2, doplňující informace jsou uvedeny v Příloze č. 3.

Tabulka 2: Parametry probandů zařazených do experimentální skupiny (PN); věk je uveden v letech; MDS-UPDRS III je uveden v bodech, maximální počet je 132; MoCA test je uveden v bodech, maximální počet je 30; Mean = aritmetický průměr; SD = směrodatná odchylka

ID	Pohlaví	Věk	Počet let s	Stádium dle	MDS-UPDRS	MoCA test
			PN	H&Y	III.	
16	Ž	52	8	1	14	28
17	Ž	65	7	2	18	24
18	Ž	73	9	2	22	24
19	Ž	66	2	2	17	27
20	M	61	7	2	20	28
21	Ž	67	6	2	15	27
22	M	60	1	2	23	25
23	M	73	14	2	21	23
24	Ž	63	6	1	11	24
25	Ž	71	4	2	30	28
26	Ž	58	5	1	5	29
27	M	82	5	2	29	29
28	M	80	5	1	13	25
29	M	73	4	2	29	30
30	M	66	5	2	24	26
Mean ± SD		67,3 ± 7,87	5,9 ± 2,97		19,4 ± 6,91	26,5 ± 2,13

Kontrolní skupina (ZK) byla tvořena 15 věkově vázanými zdravými kontrolami, z toho 9 ženami a 6 muži, ve věkovém rozmezí 50–72 let (58, 3 ± 5,94). Probandi byli zařazeni do této skupiny, pokud se u nich nevyskytla žádná z těchto kontraindikací:

- a) jakékoliv neurologické onemocnění
- b) závažný zrakový či sluchový deficit
- c) poruchy rovnováhy
- d) porucha intelektu – výsledek v MoCA testu < 21/30.

Parametry probandů zařazených do kontrolní skupiny jsou zobrazeny v Tabulce 3, doplňující informace jsou uvedeny v Příloze č. 4.

Tabulka 3: Parametry probandů zařazených do kontrolní skupiny (ZK); věk je uveden v letech; MoCA test je uveden v bodech, maximální počet je 30; Mean = aritmetický průměr; SD = směrodatná odchylka

ID	Pohlaví	Věk	MoCA test
1	M	65	28
2	Ž	64	29
3	M	56	29
4	Ž	60	29
5	Ž	54	26
6	M	57	26
7	M	64	30
8	Ž	56	30
9	M	72	26
10	Ž	58	30
11	Ž	53	28
12	Ž	62	26
13	Ž	50	24
14	Ž	50	28
15	M	54	27
Mean ± SD		58,3 ± 5,94	27,7 ± 1,77

Všichni probandi se experimentu zúčastnili dobrovolně a před vlastním měřením byli seznámeni s jeho průběhem prostřednictvím informovaného souhlasu (Příloha č. 2). Výzkum byl schválen a odsouhlasen Etickou komisí FTVS UK pod jednacím číslem 244/2019 (Příloha č. 1).

4.2 Použité metody

Pro registraci EEG signálu byl použit telemetrický 32kanálový EEG přístroj Nicolet EEG wirelles 32/64 Amplifier od firmy Natus Neurology (USA). Vlastní elektrická aktivita mozku byla snímána ze skalpu prostřednictvím speciální EEG čepice (WaveGuard) s 32 zabudovanými elektrodami – Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FC5, FC1, FC2, FC6, M1, T3, C3, Cz, C4, T4, M2, CP5, CP1, CP2, CP6, T5, P3, Pz, P4, T6, PO2, O1, Oz a O2, rozmístěnými dle mezinárodního systému 10-20. Vzorkovací frekvence byla 256 Hz, pásmová propustnost 0,5–70 Hz a impedanční odpor pod 5 kΩ. Pro odstranění síťových artefaktů byl také použit 50 Hz notch filtr.

4.3 Měření a sběr dat

Měření a sběr dat probíhaly od května do srpna 2024 v Laboratoři aplikované kineziologie na katedře fyzioterapie na FTVS UK. Pro zachování vyhovujících světelných podmínek a minimalizaci hluku probíhalo měření vždy mezi 8–16 h. Časová náročnost měření jednoho pacienta byla zhruba 1,5–2 h. Měření a sběr dat u pacientů s Parkinsonovou nemocí (experimentální skupina) probíhaly vždy v „ON stavu“, tedy zhruba 1–2 hodiny po posledním podání medikace (Araújo-Silva et al., 2022).

Po příchodu byl každý proband seznámen s průběhem experimentu a použitým vybavením. Nejdříve byla u všech probandů odebrána detailní anamnéza, zahrnující věk, dobu trvání Parkinsonovy nemoci, popis počátečních a aktuálních příznaků, úrazy, operace a případné další onemocnění, farmakoterapii a další. Poté byly u obou testovacích skupin shodně provedeny tyto testy:

- a) MoCA test pro stanovení postižení intelektu
- b) Whisper test pro orientační vyšetření sluchu
- c) Snellenovy optotypy pro orientační vyšetření zraku
- d) 10 MWT pro stanovení základní délky kroku a kadence chůze.

U experimentální skupiny (PN) navíc probíhalo další vyšetření, které zahrnovalo:

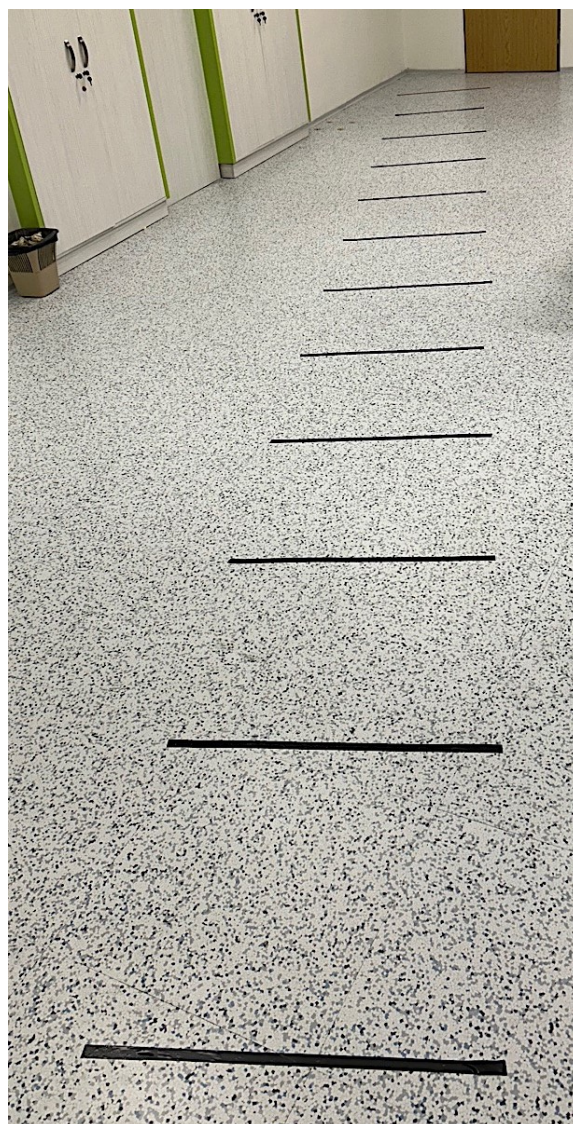
- a) stanovení aktuálního motorického skóre pomocí škály MDS-UPDRS III.
- b) stanovení stádia nemoci pomocí škály Hoehnové & Yahra
- c) rapid full turn test pro provokaci FOG.

Podstatou tohoto výzkumu bylo snímání skalpového EEG při normální chůzi (GAIT) a následně při chůzi stimulované zevním zrakovým (VIS CUE) a sluchovým cueingem (AUD CUE). Pro účely experimentu byla v laboratoři vytvořena 9metrová dráha označená začátkem a koncem (Stuart et. al, 2021). Před vlastním zahájením registrace EEG signálu proběhlo odborné nasazení EEG čepice s 32 elektrodami. Poté byl pomocí tupé jehly horními otvory pod jednotlivé elektrody aplikován vodivý gel pro snížení jejich odporu. Pro minimalizaci šumu byl také každý proband zaedukován, aby během měření nemluvil a nezatíнал zuby.

Registrace EEG signálu proběhla ve 4 fázích u obou testovaných skupin shodně. V první fázi bylo snímáno klidové EEG v poloze vsedě nejdříve 5 minut se zavřenýma očima a následně 5 minut s otevřenýma očima. V druhé fázi měření byla elektrická aktivita mozku registrována při normální pohodlné chůzi vlastním tempem po dobu 3 minut na předem vytvořené 9metrové dráze. V následujících 2 fázích bylo EEG měřeno

při chůzi ovlivněné zrakovým a sluchovým cueingem, a to vždy po dobu 3 minut, opět na předem vytvořené 9metrové dráze. Pořadí cueingu bylo randomizováno (Příloha č. 5). Mezi jednotlivými fázemi měření vždy následovala 10minutová pauza, během které pacient v klidu odpočíval.

Zrakový cueing byl zprostředkován pomocí černých čar o délce 80 cm a šířce 3 cm, nalepených na zemi po celé délce předem vytvořené 9metrové dráhy (Obrázek 9). Vzhledem k tomu, že v rámci tohoto výzkumu byl zrakový cueing použit s cílem prodloužení délky kroku, vzdálenost mezi jednotlivými čarami byla nastavena individuálně, a to o 10 % větší, než byla délka kroku probanda zjištěná z 10 MWT (Tabulka 4). Úkolem probanda bylo při každém kroku překročit černou čáru na zemi v průběhu celé dráhy (Willems et al., 2006).



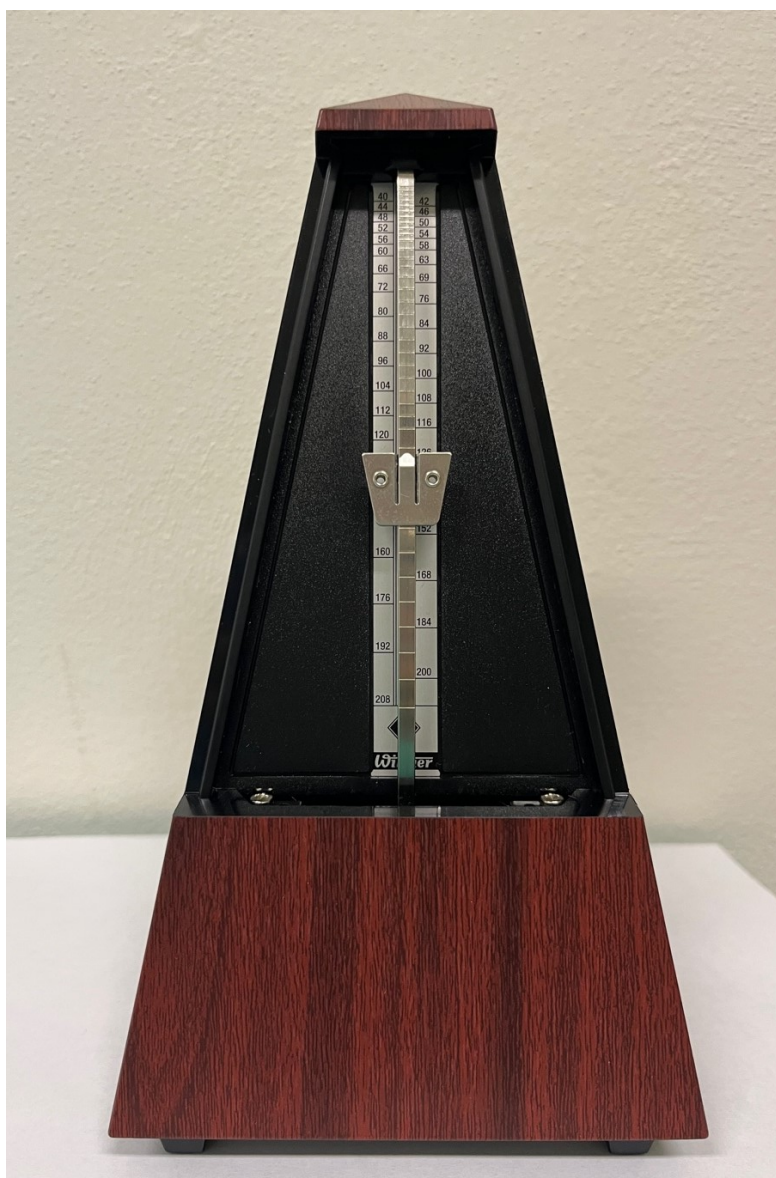
Obrázek 9: Testovací dráha s použitým vizuálním cueingem

Tabulka 4: Délka kroku a nastavené parametry zrakového cueingu u experimentální (PN) a kontrolní skupiny (ZK); délka kroku a nastavená vzdálenost čar jsou v cm a jejich hodnoty jsou zaokrouhleny na nejbližší celé číslo; Mean = aritmetický průměr; SD = směrodatná odchylka

Výzkumná skupina	ID	Délka kroku	Nastavená vzdálenost čar
Experimentální skupina	16	67	74
	17	55	61
	18	43	47
	19	55	61
	20	67	74
	21	60	66
	22	75	83
	23	55	61
	24	67	74
	25	60	66
	26	60	66
	27	55	61
	28	75	83
	29	75	83
	30	67	74
	Mean ± SD	62,4 ± 8,85	68,9 ± 9,85
Kontrolní skupina	1	75	83
	2	60	66
	3	75	83
	4	67	74
	5	67	74
	6	75	83
	7	60	66
	8	67	74
	9	60	66
	10	75	83
	11	67	74
	12	75	83
	13	75	83
	14	75	83
	15	75	83
	Mean ± SD	69,9 ± 5,98	77,2 ± 6,78

Pro zprostředkování sluchového cueingu byl použit mechanický metronom Systemmaelzel od firmy Wittner (Obrázek 10), který byl v rámci tohoto experimentu využit stejně jako zrakový cueing s cílem prodloužit délku kroku. Frekvence úderů metronomu byla nastavena individuálně, a to na hodnotu o 10 % nižší, než byla základní kadence chůze daného probanda zjištěná z 10 MWT (Tabulka 5). Úkolem probanda bylo sjednotit každý svůj krok s každým úderem metronomu (Willems et al., 2006).

Z průběhu celého experimentu byly pořizovány dokumentační fotografie a videozáznamy.



Obrázek 10: Mechanický metronom Systemmaelzel od firmy Wittner

Tabulka 5: Základní kadence chůze a nastavená frekvence metronomu u experimentální (PN) a kontrolní (ZK) skupiny; základní kadence chůze = počet kroků/min, nastavená frekvence metronomu = počet úderů/min (BPM); hodnoty jsou zaokrouhleny na nejbližší celé číslo; Mean = aritmetický průměr, SD = směrodatná odchylka

Výzkumná skupina	ID	Základní kadence	Nastavení metronomu
Experimentální skupina	16	131	118
	17	125	113
	18	119	107
	19	107	96
	20	116	104
	21	113	102
	22	132	119
	23	122	110
	24	119	107
	25	128	115
	26	111	100
	27	111	100
	28	90	81
	29	113	102
	30	98	88
Mean ± SD		115,7 ± 11,28	104,1 ± 10,22
Kontrolní skupina	1	110	99
	2	123	111
	3	117	105
	4	143	129
	5	129	116
	6	101	91
	7	113	102
	8	112	101
	9	80	72
	10	111	100
	11	114	103
	12	117	105
	13	138	124
	14	105	95
	15	129	116
Mean ± SD		116,1 ± 14,91	104,6 ± 13,39

4.4 Analýza a statistické vyhodnocení dat

Data získaná z EEG byla nejdříve zpracována v programu NeuroGuide, kde byl zkušeným elektroencefalografistou vybrán z každé části měření (VIS CUE, AUD CUE, GAIT) u každého probanda v obou testovacích skupinách 30 sekundový bezartefaktový úsek, který byl poté rozdělen do 2sekundových úseků. Tyto úseky byly následně vyexportovány v textových souborech (.tdt) a načteny do programu sLORETA pro další zpracování. V sLORETA programu byla nejdříve data výpočtem pomocí parametrického modelu pro multikanálová EEG převedena do vzájemného spektra (.crss) pro všechna pásmová rozmezí – delta (0,5–4 Hz), théta (4–8 Hz), alfa-1 (8–10 Hz), alfa-2 (10–12 Hz), beta 1 (13–18 Hz), beta-2 (18–21 Hz), beta-3 (21–30 Hz), gama (30 Hz a více). Následně byla spektra jednotlivých frekvenčních pásem převedena do souborů (.slor), které umožňují vizuální zobrazení v Talairachově kortikálním atlasu. Tato konverze byla provedena pomocí transformační matrice získané převodem elektrodových koordinát z nativního EEG.

Statistická analýza dat byla provedena ve statistickém modulu programu sLORETA.

Hodnoceny byly:

1. Intraindividuální rozdíly elektrické aktivity mozku v daném úseku měření v rámci experimentální skupiny (2 párové skupiny)
2. Interindividuální rozdíly elektrické aktivity mozku v daném úseku měření mezi experimentální a kontrolní skupinou (2 nezávislé skupiny)

Intraindividuální rozdíly elektrické aktivity mozku v rámci experimentální skupiny při daném úseku měření byly hodnoceny při porovnání 2 párových skupin:

Porovnány byly tyto párové skupiny:

- a) chůze se zrakovým cueingem u skupiny PN (VIS CUE PN) X normální pohodlná chůze u skupiny PN (GAIT PN)
- b) chůze se sluchovým cueingem u skupiny PN (AUD CUE PN) X normální pohodlná chůze u skupiny PN (GAIT PN)

Pro statistické vyhodnocení rozdílů elektrické aktivity mozku mezi těmito párovými skupinami byl použit párový t-test s logaritmickou transformací dat o parametru vyhlazení 0.5 s využitím permutační metody vyžadující 5000 randomizací (Nichols & Holmes, 2002). Statistická významnost byla stanovena na $p \leq 0,05$.

Interindividuální rozdíly elektrické aktivity mozku mezi experimentální a kontrolní skupinou při daném úseku měření byly hodnoceny při porovnání 2 nezávislých skupin.

Porovnány byly tyto nezávislé skupiny:

- a) chůze se zrakovým cueingem u skupiny PN (VIS CUE PN) X chůze se zrakovým cueingem u skupiny ZK (VIS CUE ZK)
- b) chůze se sluchovým cueingem u skupiny PN (AUD CUE PN) X chůze se sluchovým cueingem u skupiny ZK (AUD CUE ZK)

Pro statistické vyhodnocení rozdílů elektrické aktivity mozku mezi těmito nezávislými skupinami byla použita metoda statistického non-parametrického modelování (SnPM) s využitím log of F-ratio testu pro nezávislé skupiny (Villafaina et al., 2019). SnPM využívá permutační metodu vyžadující 5000 randomizací, která umožňuje korekci pro mnohonásobné porovnání a zároveň nevyžaduje žádnou předpokládanou normalitu (Gaussovu distribuci) (Nichols & Holmes, 2002). Statistická významnost byla stanovena na $p \leq 0,05$.

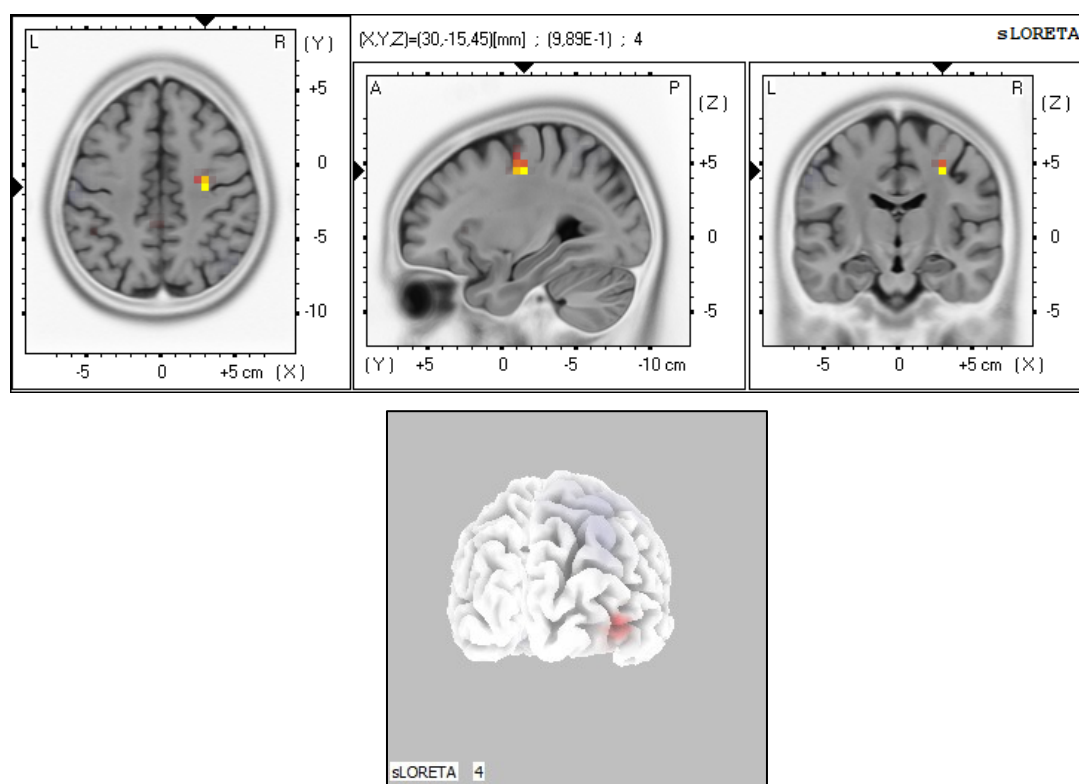
Statisticky vyhodnocené difference byly zobrazeny v modulu Viewer, který je také součástí programu sLORETA. Tento modul umožňuje zobrazení dat ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy mozku) a 3D (sférický model) zobrazení mozku s využitím Talairachova atlasu.

5 VÝSLEDKY

5.1 Chůze se zrakovým cueingem vs. normální pohodlná chůze u experimentální skupiny (VIS CUE PN X GAIT PN)

Ve statistickém modulu programu sLORETA byla vůči sobě porovnána data získaná při chůzi se zrakovým cueingem (VIS CUE PN) a při normální pohodlné chůzi (GAIT PN) u experimentální skupiny. Statistická analýza neodhalila žádnou statisticky významnou diferenci elektrické aktivity mozku.

Přestože statistické porovnání dat neodhalilo žádnou statisticky významnou diferenci, při zobrazení vyhodnocených dat v modulu Viewer v programu sLORETA můžeme pozorovat trend nárůstu proudové hustoty při chůzi se zrakovým cueingem ve frekvenčním pásmu alfa-2 ve frontálním laloku v BA 6 a to v pravé mozkové hemisféře (Obrázek 11).

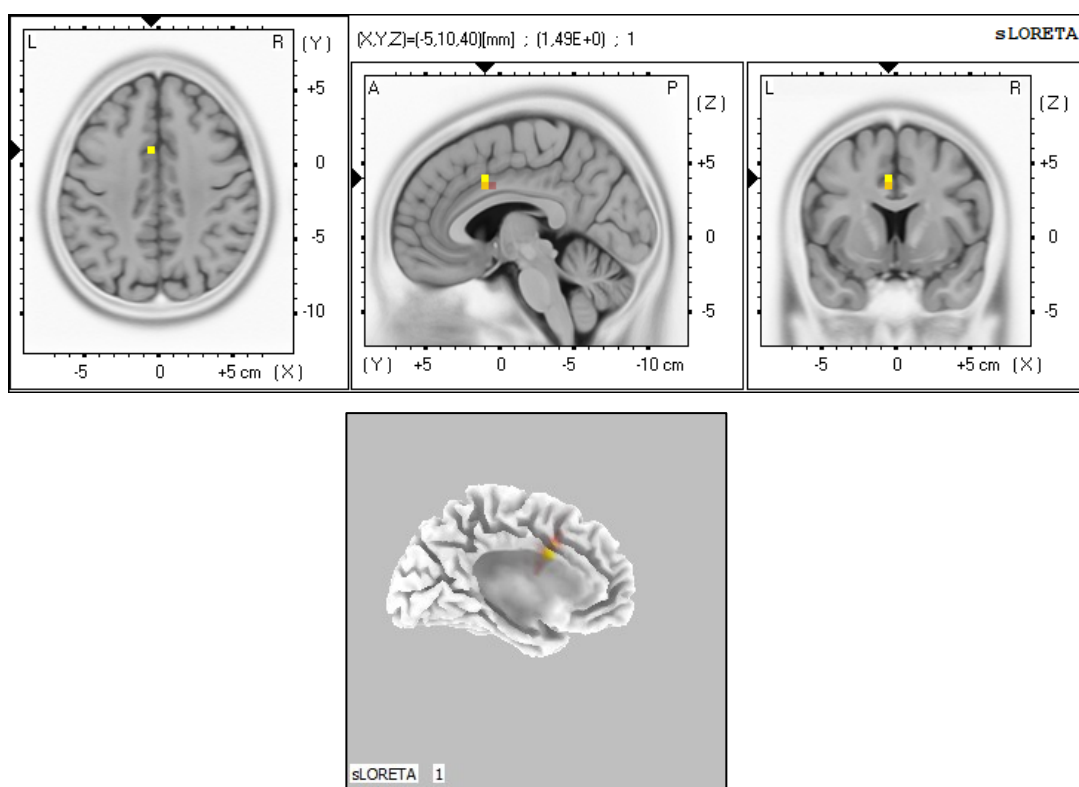


Obrázek 11: Trend zvýšení proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-2 při porovnání chůze se zrakovým cueingem a normální pohodlné chůze u experimentální skupiny. Výsledky jsou prezentovány ve 2D – frontální, horizontální a transverzální řezy (nahore) a v 3D zobrazení (dole). Voxely se zvýšenou proudovou hustotou jsou označeny žlutě a červeně.

5.2 Chůze se sluchovým cueingem vs. normální pohodlná chůze u experimentální skupiny (AUD CUE PN X GAIT PN)

Při statistickém porovnání dat získaných při chůzi se sluchovým cueingem (AUD CUE PN) a při normální pohodlné chůzi (GAIT PN) u experimentální skupiny ve statistickém modulu programu sLORETA nebyla zjištěna žádná statisticky významná difference elektrické aktivity mozku.

Při zobrazení statisticky vyhodnocených dat v modulu Viewer v programu sLORETA však můžeme přesto pozorovat trend zvýšení proudové hustoty při chůzi se sluchovým cueingem ve frekvenčním pásmu delta v limbickém laloku v BA 32 (Obrázek 12).



Obrázek 12: Trend zvýšení proudové hustoty ve frekvenčním pásmu delta při porovnání chůze se sluchovým cueingem a normální pohodlné chůze u experimentální skupiny.

Výsledky jsou prezentovány ve 2D – frontální, horizontální a transverzální řezy (nahore) a v 3D zobrazení (dole). Voxely se zvýšenou proudovou hustotou jsou označeny žlutě a červeně.

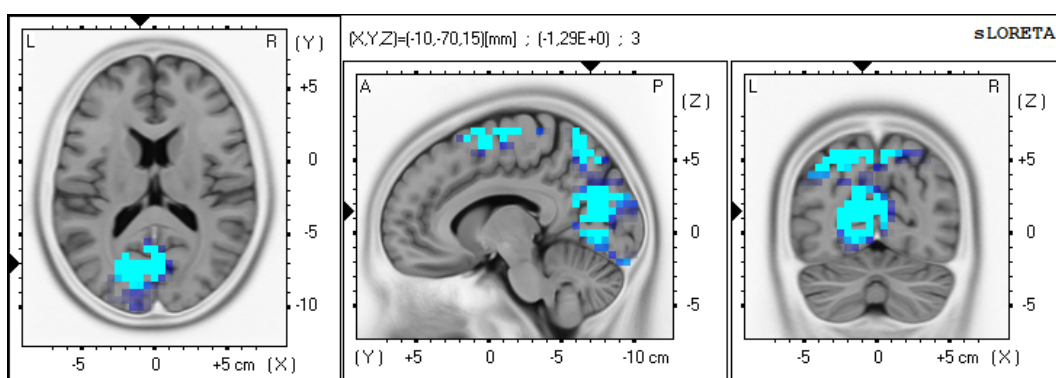
5.3 Chůze se zrakovým cueingem u experimentální skupiny vs. chůze se zrakovým cueingem u kontrolní skupiny (VIS CUE PN X VIS CUE ZK)

Ve statistickém modulu programu sLORETA byla vůči sobě porovnána data získaná při chůzi se zrakovým cueingem u experimentální skupiny (VIS CUE PN) a při chůzi se zrakovým cueingem u kontrolní skupiny (VIS CUE ZK). Statistická analýza odhalila statisticky signifikantní změnu elektrické aktivity mozku ve frekvenčním pásmu alfa-1, beta-2 a théta na hladině významnosti $p \leq 0,05$ (Tabulka 6). Popsány budou změny pouze v těch BA, jejichž četnost zastoupení byla vyšší než 10 %.

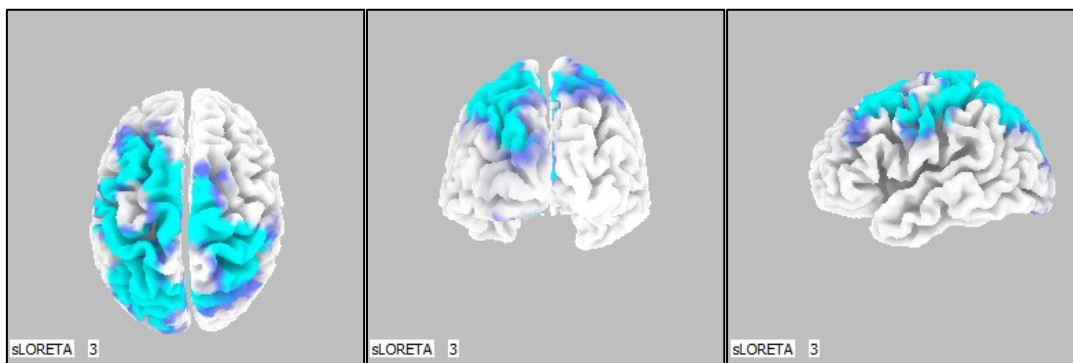
Tabulka 6: Frekvenční pásma a BA se statisticky významnou diferencí elektrické aktivity mozku při porovnání dat získaných při chůzi se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou na hladině významnosti $p \leq 0,05$.

Název	Frekvenční pásmo	BA (četnost > 10 %)
VIS CUE PN X VIS CUE ZK	Alfa-1	6, 7
	Beta-2	6, 7, 40
	Théta	6

Ve frekvenčním pásmu alfa-1 došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu proudové hustoty ve frontálním laloku v BA 6 a v parietálním laloku v BA 7 (Obrázek 13, Obrázek 14).

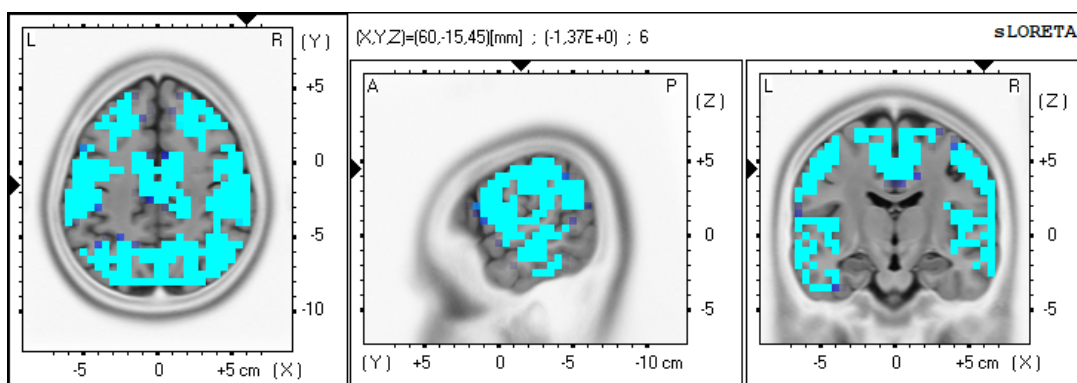


Obrázek 13: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-1 při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

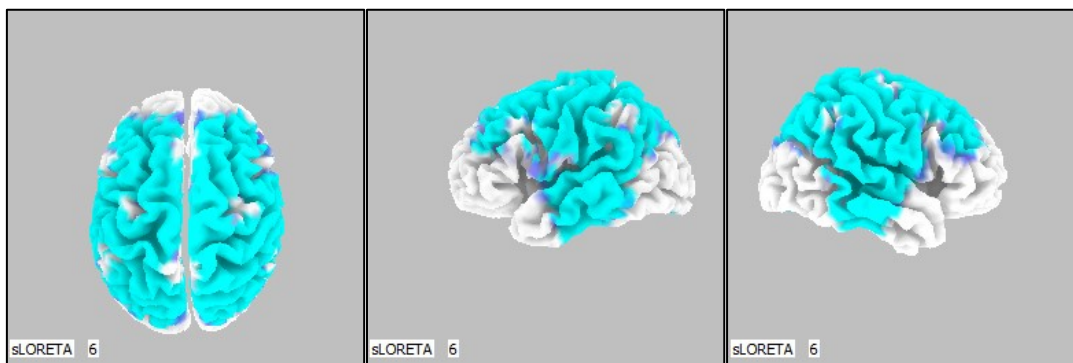


Obrázek 14: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-1 při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled shora, uprostřed pohled zezadu, vpravo pohled zleva). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

Ve frekvenčním pásmu beta-2 došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu proudové hustoty ve frontálním laloku v BA 6 a v parietálním laloku v BA 7 a 40 (Obrázek 15, Obrázek 16).

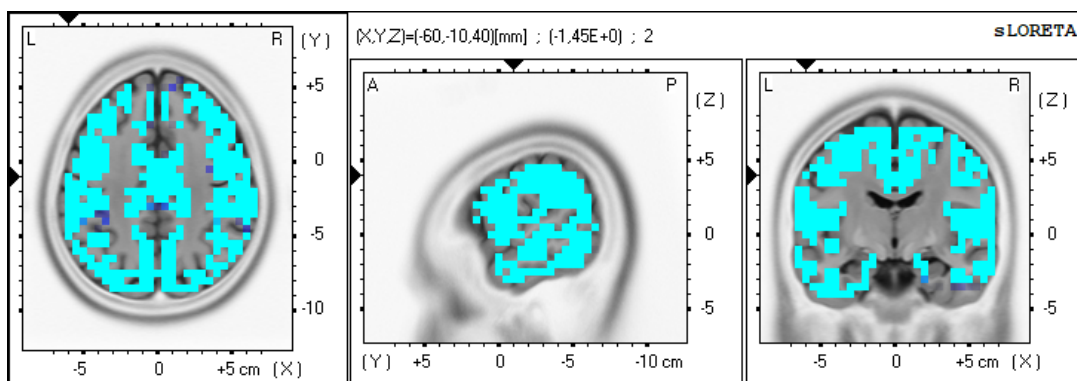


Obrázek 15: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-2 při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

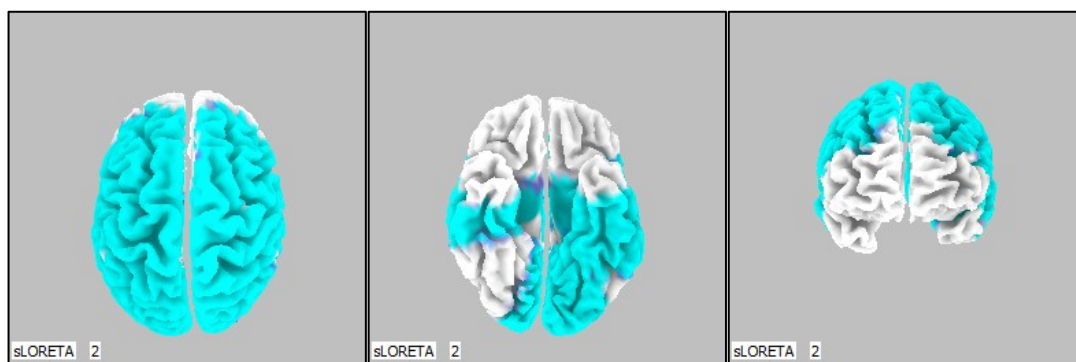


Obrázek 16: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-2 při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled shora, uprostřed pohled zleva, vpravo pohled zprava). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

Ve frekvenčním pásmu théta došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu proudové hustoty ve frontálním laloku v BA 6 (Obrázek 17, Obrázek 18).



Obrázek 17: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu théta při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.



Obrázek 18: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu théta při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled shora, uprostřed pohled zespodu, vpravo pohled zepředu). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

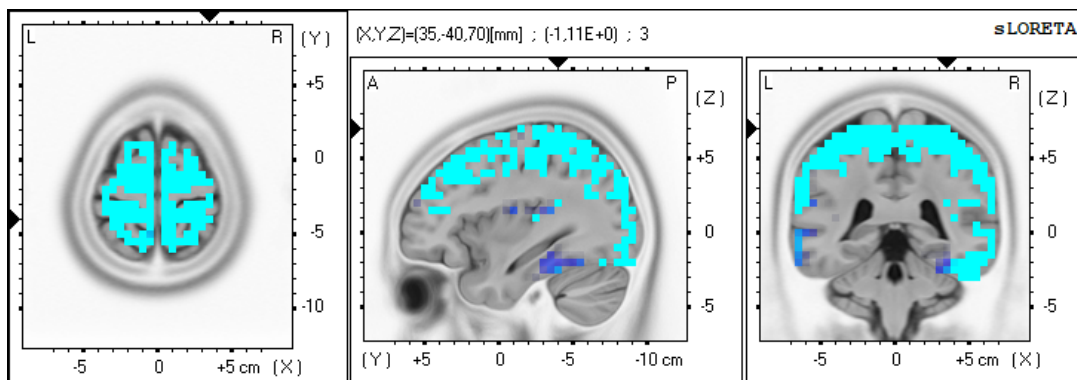
5.4 Chůze se sluchovým cueingem u experimentální skupiny vs. chůze se sluchovým cueingem u kontrolní skupiny (AUD CUE PN X AUD CUE ZK)

Ve statistickém modulu programu sLORETA byla vůči sobě porovnána data získaná při chůzi se sluchovým cueingem u experimentální skupiny (AUD CUE PN) a při chůzi se sluchovým cueingem u kontrolní skupiny (AUD CUE ZK). Na hladině významnosti $p \leq 0,05$ nebyla zjištěna žádná statisticky významná difference. Při rozšíření statistické analýzy na hladinu významnosti $p \leq 0,10$, byla zjištěna statisticky signifikantní změna elektrické aktivity mozku ve frekvenčním pásmu alfa-1, alfa-2, beta-1 a beta-2 (Tabulka 7). Popsány budou změny pouze v těch BA, jejichž četnost zastoupení byla vyšší než 10 %.

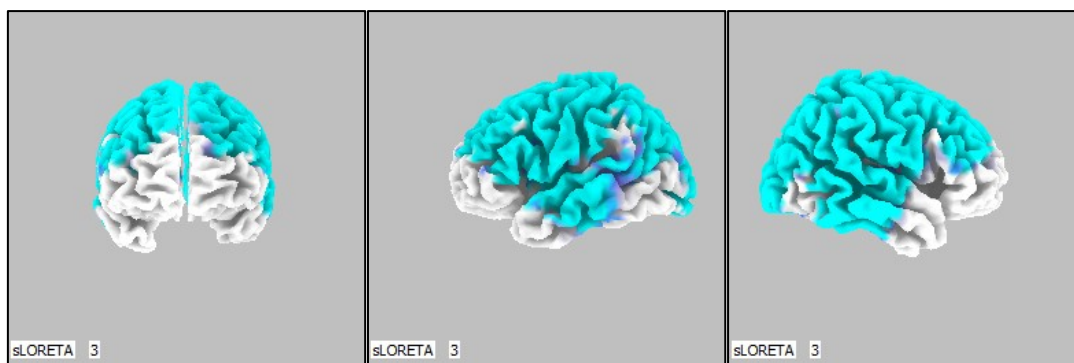
Tabulka 7: Frekvenční pásma a BA se statisticky významnou diferencí elektrické aktivity mozku při porovnání dat získaných při chůzi se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou na hladině významnosti $p \leq 0,10$.

Název	Frekvenční pásmo	BA (četnost > 10 %)
AUD CUE PN X AUD CUE ZK	Alfa-1	6, 7
	Alfa-2	1, 2, 3, 4, 6
	Beta-1	6, 7, 40
	Beta-2	6, 24

Ve frekvenčním pásmu alfa-1 došlo ke statisticky signifikantní poklesu proudové hustoty ve frontálním laloku v BA 6 a v parietálním laloku v BA 7 (Obrázek 19, Obrázek 20).

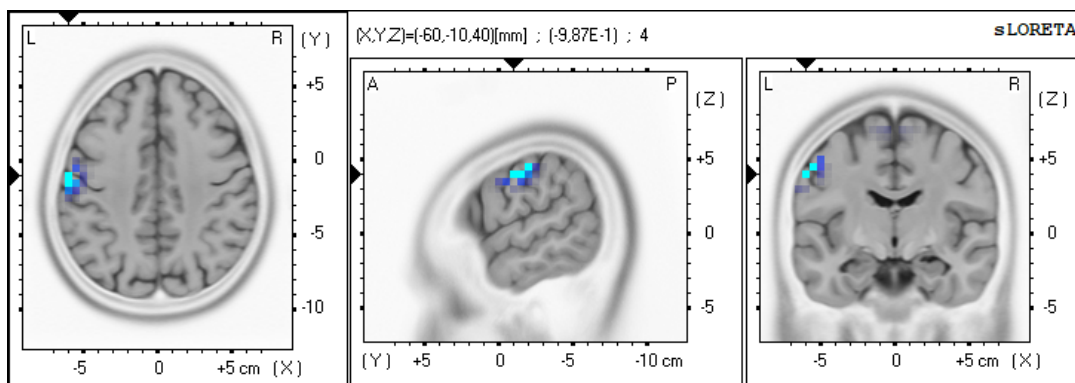


Obrázek 19: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-1 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

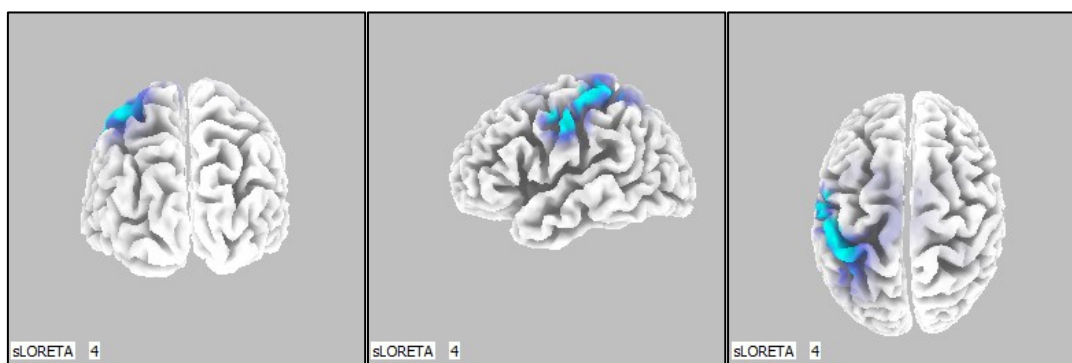


Obrázek 20: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-1 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled zepředu, uprostřed pohled zleva, vpravo pohled zprava). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

Ve frekvenčním pásmu alfa-2 došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu proudové hustoty v gyrus postcentralis v BA 1, 2, 3 a ve frontálním laloku v BA 4 a 6 (Obrázek 21, Obrázek 22).

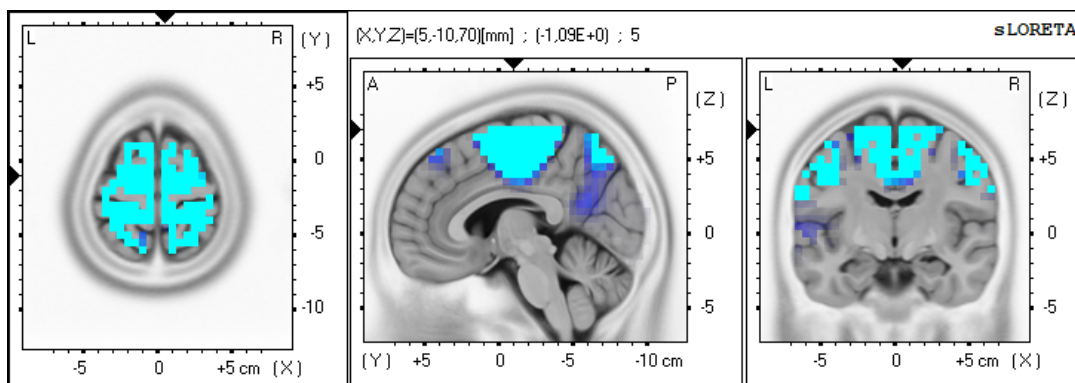


Obrázek 21: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-2 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

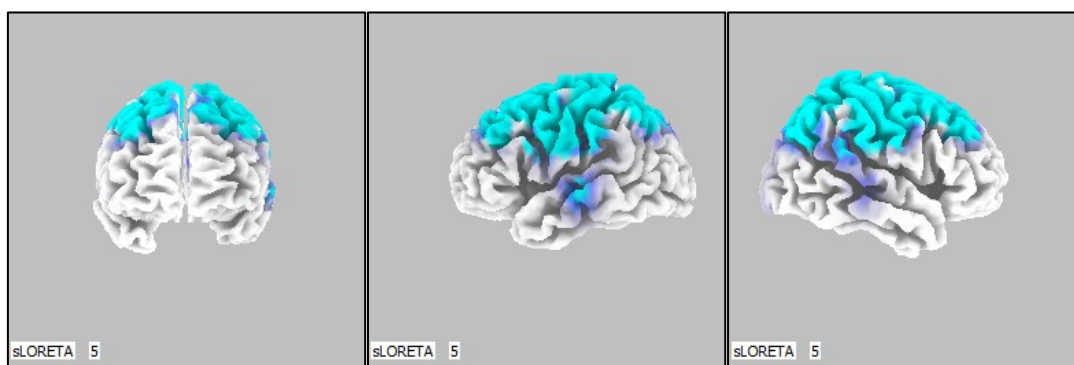


Obrázek 22: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-2 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled zezadu, uprostřed pohled zleva, vpravo pohled shora). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

Ve frekvenčním pásmu beta-1 došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu proudové hustoty ve frontálním laloku v BA 6 a v parietálním laloku v BA 7 a 40 (Obrázek 23, Obrázek 24).

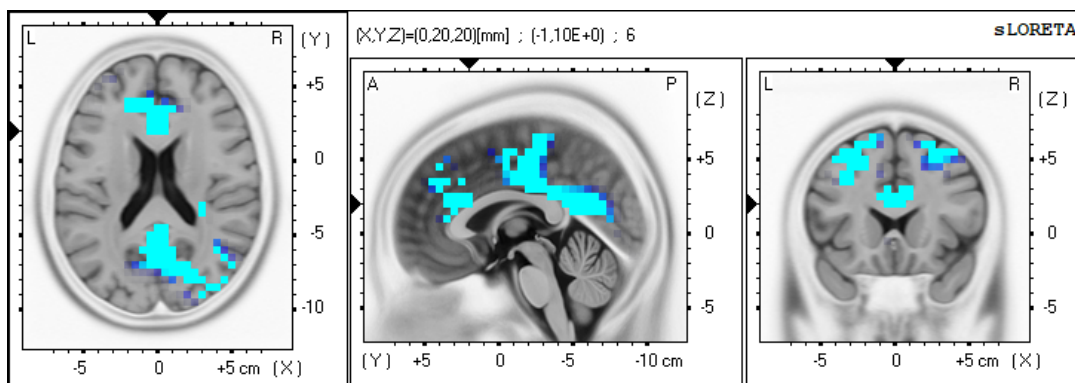


Obrázek 23: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-1 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

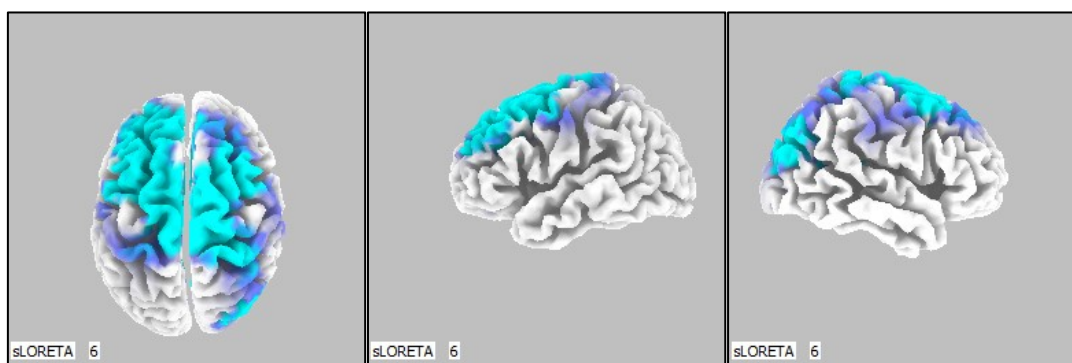


Obrázek 24: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-1 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled zepředu, uprostřed pohled zleva, vpravo pohled zprava). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

Ve frekvenčním pásmu beta-2 došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu proudové hustoty ve frontální laloku v BA 6 a v přední cingulární kůře v BA 24 (Obrázek 25, Obrázek 26).



Obrázek 25: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-2 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.



Obrázek 26: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-2 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled shora, uprostřed pohled zleva, vpravo pohled zprava). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.

5.5 Souhrn výsledků

Ve statistickém modulu programu sLORETA byly porovnávány 2 párové a 2 nezávislé skupiny.

Ani u jedné z párových skupin (VIS CUE PN X GAIT PN; AUD CUE PN X GAIT PN) nebyla nalezena statisticky signifikantní difference elektrické aktivity mozku.

Naopak u obou nezávislých skupin byla nalezena statisticky signifikantní difference elektrické aktivity mozku. U nezávislé skupiny VIS CUE PN X VIS CUE ZK byla tato difference zjištěna na hladině významnosti $p \leq 0,05$ ve frekvenčních pásmech alfa-1, beta-2 a théta. U nezávislé skupiny AUD CUE PN X AUD CUE ZK pak byla

zjištěna statisticky významná diference na hladině významnosti $p \leq 0,10$ ve frekvenčních pásmech alfa-1, alfa-2, beta-1 a beta-2. Souhrn všech výsledků je uveden v Tabulce 8.

Tabulka 8: Souhrn výsledků statistické analýzy dat

Název skupiny	Frekvenční pásmo	Hladina významnosti	BA (četnost > 10 %)
VIS CUE PN x GAIT PN	Bez statisticky významné diference		
AUD CUE PN X GAIT PN	Bez statisticky významné diference		
VIS CUE PN X VIS CUE ZK	Alfa-1	$p \leq 0,05$	6, 7
	Beta-2	$p \leq 0,05$	6, 7, 40
	Théta	$p \leq 0,05$	6
AUD CUE PN X AUD CUE ZK	Alfa-1	$p \leq 0,10$	6, 7, 40
	Alfa-2	$p \leq 0,10$	1, 2, 3, 4, 5, 6
	Beta-1	$p \leq 0,10$	6, 7, 40
	Beta-2	$p \leq 0,10$	6, 24

6 DISKUZE

Cílem této disertační práce bylo zjistit, k jakým změnám zdrojové aktivity mozku dochází při chůzi se zrakovým a sluchovým cueingem oproti normální běžné chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí, a také zjistit, zda existuje rozdíl v elektrické aktivitě mozku při chůzi se zrakovým a sluchovým cueingem mezi pacienty s Parkinsonovou nemocí a zdravými kontrolami.

6.1 Diskuze k hypotéze č. 1

H1: Předpokládáme, že existuje statisticky významná difference elektrické aktivity jednotlivých mozkových oblastí, hodnocená pomocí sLORETA programu, mezi chůzí ovlivněnou zrakovým cueingem a normální pohodlnou chůzí u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN).

Statistickým vyhodnocením EEG dat získaných při chůzi se zrakovým cueingem (VIS CUE PN) a při normální pohodlné chůzi (GAIT PN) u pacientů s Parkinsonovou nemocí nebyla zjištěna žádná statisticky signifikantní difference elektrické aktivity mozku. Hypotéza č. 1 tedy nebyla potvrzena.

Přestože nebyla zjištěna žádná statisticky významná difference v elektrické aktivitě mozku, při zobrazení vyhodnocených dat v modulu Viewer v programu sLORETA můžeme pozorovat trend zvýšení proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-2 ve frontálním laloku v BA 6.

Premotorický kortex, odpovídající BA 6, leží ve frontálním mozkovém laloku před primární motorickou oblastí (BA 4) v blízkosti Sylviovy rýhy. Jedná se pravděpodobně o nejrozsáhlejší Brodmannovu areu, což jí umožňuje podílet se na širokém spektru různých funkcí, avšak hlavní zůstává její motorická funkce. Základní motorickou funkcí BA 6 je plánování a příprava pohybu, je však také klíčová pro senzorické řízení pohybu a kontrolu proximálního a trupového svalstva. Její funkce je také spojována s řečí a pamětí (Trans Cranial Technologies, 2012; Donnelly, 2023).

Motorické chování je skrze horní motoneurony uložené v premotorickém kortexu ovlivňováno dvojím způsobem. Zaprvé prostřednictvím rozsáhlých recipročních spojení s primární motorickou areou a zadruhé pak také přímo, skrze axony vedoucí v kortikostriální a kortikobulbární dráze, čímž regulují okruhy a dolní motoneurony mozkového kmene a míchy (Purves et al., 2004).

BA 6 je také velice důležitou součástí funkčního motorického okruhu bazálních ganglií (kortex–striatum–pallidum–thalamus–kortex). Premotorický kortex poskytuje vstupní informace o motorickém plánu a stojí na počátku tohoto okruhu. Informace z BA 6 jsou vysílány do největšího aferentního jádra BG – striata, ze kterého jsou následně prostřednictvím přímé a nepřímé dráhy převedeny do thalamu a na thalamokortikální neurony. Thalamus poté vysílá excitační či inhibiční projekce primárně do BA 4, ze které vychází finální podnět pro realizaci pohybu, ale také zpětně do BA 6. Bazální ganglia a mozeček tak skrze spojení s thalamelem také zpětně modulují funkci BA 6 (Rocha et al., 2023; Florio et al., 2018).

Na základě anatomických a funkčních kritérií lze BA 6 rozdělit na 2 subregiony – laterální premotorický kortex a SMA komplex (Donnelly, 2023).

Laterální premotorický kortex, odpovídá laterální části BA 6 a je zhruba 6x větší než primární motorická area. Tato oblast přijímá informace z ostatních částí frontálního laloku, bohaté senzorycké vstupy z parietálního laloku z BA 7 a má také významné projekce s jádry mozkového kmene, odkud vychází retikulospinální dráha. Laterální premotorický kortex je obzvláště aktivní v reakci na zevní podněty (zejména vizuální či somatosenzorycké). Obvykle bývá aktivován bilaterálně, což může být způsobeno komisurálním přenosem plánované motorické akce skrze corpus callosum. Aktivní je také při observaci pohybů prováděných druhými osobami (Donnelly, 2023; Abe & Hanakawa, 2009; Dolfini et al., 2024).

Oblast laterálního premotorického kortexu můžeme dále dělit na ventrální a dorzální, přičemž se předpokládá jejich rozdílná účast na jednotlivých aspektech výběru, plánování a provádění pohybů. Funkční specifita může být vysvětlena konceptem přímého a nepřímého senzorymotorického zpracování. V přímém senzorymotorickém zpracování se uplatňuje zejména ventrální premotorický kortex, který přijímá informace o motorickém cíli a vysílá výstupy k realizaci akce. Ventrální premotorický kortex je také aktivní při pozorování pohybu a je pravděpodobně klíčovou součástí sítě, která se aktivuje při anticipaci pohybových cílů druhých osob. Oproti tomu dorzální premotorický kortex hraje hlavní roli v nepřímém senzorymotorickém zpracování, přičemž zpracovává více různých motorických informací ze senzoryckých signálů, integruje jednotlivé složky požadované akce a vytváří motorický program pro zamýšlený pohyb. Dorzální premotorický kortex také kóduje prostorovou koordinaci pohybu a hraje hlavní roli ve vizuálně řízeném cíleném (goal-directed) pohybovém chování (Dolfini et al., 2024; Nakayama et al., 2022; Sugiyama et al., 2022; Chouinard

& Paus, 2010; Hoshi & Tanji, 2007; Abe & Hanakawa, 2009; Schubotz & Yves von Cramon, 2003).

Mediální část BA 6 odpovídá tzv. SMA komplexu, který je tvořen vlastní SMA a presuplementární motorickou areou (pre-SMA), přičemž každá z částí vykazuje určité rozdíly v konektivitě i funkci. Zatímco SMA je primárně spojena s motorickými oblastmi mozku (primární motorickou areou a skrze přímé projekce také s míchou), pre-SMA je spojena s prefrontálními oblastmi mozku, jež poskytují spíše informace o kognitivních aspektech motorických programů (Busan, 2020; Akkal et al., 2007; Purves et al., 2004).

Na rozdíl od laterálního premotorického kortexu, který se aktivuje zejména v reakci na vnější podněty, SMA komplex reaguje na podněty vnitřní, a je tak zapojen do plánování a exekuce volných (vnitřně generovaných) motorických programů. Hlavní funkcí SMA komplexu je pohybová iniciace, předprogramování a příprava složitých sekvencí pohybů uložených v motorické paměti a spuštění pohybových programů a plánovaných akcí, jako je například řeč. Předpokládá se také role SMA v regulaci postury, učení motorických dovedností a v bimanuální koordinaci (Donnelly, 2023; Trans Cranial Technologies, 2012; Busan, 2020; Yahya, 2021; Schubotz & Yves von Cramon, 2003).

Parkinsonova nemoc je tradičně spojována s postižením bazálních ganglií, zejména pak se zánikem dopaminergních neuronů v pars compacta substantia nigra. Nedávné výzkumy však ukázaly, že v patofyziologii různých symptomů PN hraje důležitou roli, vzhledem ke svým mnohočetným motorickým i nemotorickým projekcím, také dysfunkce SMA komplexu. Dysfunkce SMA komplexu je u pacientů s PN často popisována ve spojitosti s únavou, poruchou sekvenčních pohybů a zpracování časových informací a také s poruchami chůze (Rahimpour et al., 2022; Tosserams et al., 2022b; Zhang et al., 2023).

Porucha akčního sekvenování pohybů je velice častým motorickým deficitem u pacientů s PN, který se projevuje zpomalením repetitivních pohybů a snížením jejich amplitudy, známý také jako efekt sekvence. Ve spojitosti s dysfunkcí SMA komplexu dochází také k poruše zpracování časových informací, která se u pacientů s PN projevuje obtížemi v odhadování časových intervalů, udržování hudebního rytmu nebo zvýšeným reakčním časem (Rahimpour et al., 2022; Putorti et al., 2021).

Poruchy chůze jsou velice častým příznakem Parkinsonovy nemoci, který se může vyskytovat již od časných stádií nemoci. SMA komplex je v jejich patologii zapojen hned

několika způsoby. Předpokládá se, že dysfunkce SMA může způsobovat zpomalení chůze. Chůze také zahrnuje série sekvenčních pohybů dolních končetin, přičemž, jak již bylo diskutováno výše, dysfunkce SMA je zapojena v poruše provádění sekvenčních pohybů. Porucha funkce SMA je také spojena s narušenou generací APA před zahájením chůze a předpokládá se také její zapojení v epizodách FOG. U pacientů s PN s výskytem FOG totiž byla pozorována snížená aktivita v SMA v porovnání s pacienty bez FOG (Rahimpour et al., 2022; Tosserams et al., 2022b; Jacobs et al., 2009).

Jak již bylo řečeno dříve, SMA komplex je zapojen do přípravy a exekuce vnitřně generovaných motorických programů. Funguje ve spojení s bazálními ganglii, které jsou zodpovědné za generování vnitřních podnětů, usnadňujících iniciaci pohybových sekvencí (vnitřní rytmus BG). Při Parkinsonově nemoci však skrze poškození těchto struktur dochází také k narušení těchto funkcí. Jednou z teorií vysvětlujících mechanismus účinku stojící za cueingovou terapií je tedy předpoklad, že zevní podněty nahrazují narušený rytmický výstup bazálních ganglií a jejich použití vede k aktivaci alternativních kompenzačních drah, čímž umožní vyhnout se postižené oblasti bazálních ganglií (Busan, 2020; Klaus et al., 2019; Silva-Batista et al., 2022; Tosserams et al., 2022b; Muthukrishnan et al., 2019; Debaere et al., 2003).

Hanakawa et al. publikovali v roce 1999 studii zkoumající regionální změny krevního průtoku mozkem při chůzi na treadmillu ovlivněné zevním zrakovým cueingem v podobě transverzálních bílých čar nalepených ve směru pohybu u 10 pacientů s PN a 10 zdravých kontrol. Výsledky studie ukázaly, že při chůzi s transverzálními bílými čarami došlo k signifikantnímu zvýšení krevního průtoku bilaterálně v posteriorním parietálním kortexu (BA 7, 40), pravostranně v laterálním premotorickém (BA 6) a anteriorním cingulárním kortexu (BA 32) a v levé hemisféře mozečku, shodně u obou skupin. U skupiny pacientů s PN však byla aktivace v laterálním premotorickém kortexu (BA 6) výrazně vyšší v porovnání se zdravými kontrolami. Hanakawa následně ve své studii z roku 2006 označil posteriorní parietální kortex, laterální premotorický kortex a mozeček za oblasti pro tzv. vizuomotorickou kontrolu pohybu. Autor této studie předpokládá, že spolu tyto oblasti vytvářejí funkční síť, která je aktivována právě použitím zevního zrakového stimulu, což umožňuje bypass postižených oblastí a výrazné zlepšení chůze.

Důležitost role laterálního premotorického kortexu v kompenzaci patologické funkce bazálních ganglií při provádění motorického úkolu s využitím zevního podnětu

potvrzují také Zadeh et al. ve své studii z roku 2024. Z výsledků studie je patrné, že při použití zevního zrakového podnětu došlo k výraznému zvýšení aktivity v laterálním premotorickém kortexu a zároveň ke zvýšení funkční konektivity mezi premotorickým kortexem a SMA. Autoři této studie tak předpokládají, že zlepšení motorických úkolů skrze použití zevních stimulů je způsobeno jednak zvýšením aktivity v laterálním premotorickém kortexu, který pravděpodobně vede k supresi patologické beta aktivity v nucleus subthalamicus, ale také zvýšením konektivity mezi jednotlivými částmi BA 6 (laterální premotorický kortex a SMA). Nutno však podotknout, že měření bylo provedeno pouze na horních končetinách při opakovaných flexích a extenzích v zápěstí.

Další studii potvrzující důležitost BA 6 v kompenzaci patologické funkce BG při použití zevního stimulu publikovali také Chuma et al. v roce 2006.

V korelaci s těmito výsledky jsou také poznatky autorky této disertační práce získané při experimentu provedeném v rámci její diplomové práce v roce 2019. Cílem diplomové práce bylo zjistit, k jakým změnám zdrojové aktivity mozku dochází při chůzi ovlivněné zrakovým cueingem v porovnání s normální běžnou chůzí u 11 pacientů s PN. Výsledky studie ukázaly zvýšení proudové hustoty v BA 6 při chůzi se zrakovým cueingem, kromě toho také v BA 32, 9 a 10 (Dvořáčková, 2019).

Jiný pohled na roli premotorického kortexu v kompenzaci motorické funkce při užití zevního zrakového stimulu nabízejí Sarma et al. ve své studii z roku 2012. Nadměrná beta aktivita v STN je tradičně spojována s motorickými příznaky Parkinsonovy nemoci, přičemž mnohé studie prokázaly, že supresi této aktivity dochází k výraznému zlepšení motorických příznaků. Další z teorií vysvětlující mechanismus účinku ležící za cueingovou terapií tedy předpokládá, že využitím zevního podnětu dojde k supresi patologické beta aktivity skrze aktivaci kortikostriálních drah a tím k facilitaci pohybu (Asadi et al., 2022; Sarma et al., 2012; Kühn et al., 2004; Yeh et al., 2024). Sarma et al. (2012) ve své studii zkoumali beta aktivitu v STN při provádění motorických úkolů horními končetinami s využitím zevního zrakového stimulu. Z výsledků je patrné, že při použití zevního stimulu došlo k výrazné supresi této patologické beta aktivity v STN. Tento výsledek si autoři studie vysvětlují tím, že zevní zrakový podnět výrazně zvýší aktivitu v premotorickém kortexu, která následně vede k supresi beta aktivity v STN a tím ke zlepšení provedení pohybu.

Nonnekes et al. (2019a) ve své studii zase předpokládají, že užití zevního stimulu vede ke změně kontroly pohybu z automatizované na cílenou, což je další ze současných teorií vysvětlující mechanismus účinku cueingové terapie. Užití zevního stimulu tak

umožňuje bypass posteriorní části putamen zapojeného do automatizované kontroly pohybu a naopak zvýšené využití rostromediálního striata, které není ztrátou dopaminergní inervace tak postiženo. Autor studie také uvádí, že kromě rostromediální části striata zapojeného do cílené kontroly pohybu je do kompenzace funkce spojené s použitím zevního podnětu zahrnut také dorzální premotorický kortex (BA 6), superiorní parietální kortex a mozeček.

Všechny výše zmíněné studie se tedy shodují na tom, že klíčovou roli v kompenzaci motorické funkce při užití zevního zrakového stimulu, hraje právě premotorický kortex odpovídající BA 6.

V rámci našeho experimentu, shodně s výše popsányými studiemi, prokazujeme trend zvýšení aktivity v premotorickém kortexu (BA 6) při chůzi se zrakovým cueingem oproti normální pohodlné chůzi u pacientů s PN, přestože tento výsledek nebyl statisticky významný. Ke zvýšení proudové hustoty navíc došlo v pravé mozkové hemisféře, což zcela koreluje s výsledkem popsáním ve studii Hanakawy et al. z roku 1999.

Zvýšení proudové hustoty bylo zaznamenáno ve frekvenčním pásmu alfa-2. Alfa aktivita je spojována s vizuálně-pozornostní výkonností zdravých jedinců. Zároveň se také předpokládá, že alfa oscilace mají přímý vliv na vizuální zpracování (Gallina et al., 2023). Van Diepen et al. (2019) také uvádějí, že modulace alfa aktivity v senzorických oblastech usnadňuje zpracování specifického senzorického vstupu skrze inhibici nerelevantních vstupů a zvýšení excitability oblastí relevantních pro zpracování očekávaného vstupu. Foxe & Snyder (2011) dále uvádějí, že alfa aktivita slouží jako mechanismus pro selektivní potlačení rušivých informací, čímž umožňuje zaměření pozornosti na relevantní informace. V rámci našeho experimentu tedy pravděpodobně došlo k nárůstu alfa aktivity právě skrze zvýšení pozornosti na zrakový stimul při současném potlačení rušivých informací.

Zvýšení aktivity v premotorickém kortexu (BA 6) v rámci našeho experimentu můžeme považovat za přímý důsledek zrakového cueingu. Jak již bylo výše popsáno, BA 6 je považována za klíčovou oblast v senzorickém řízení pohybu, která je aktivována zejména v reakci na zevní podnět. BA 6 je také navíc spojována se zrakově-prostorovou a zrakově-motorickou pozorností. Aktivační změny v premotorickém kortexu můžeme také spojovat s plánováním, přípravou motorického programu při využití zrakového stimulu. Vzhledem k tomu, že více než 30 % axonů v kortikospinálním traktu pochází z neuronů uložených v premotorickém kortexu (Purves et al., 2004), je do určité míry

možné spojovat zvýšení aktivity v BA 6 také s přímou exekucí motorického úkolu, kterým byla chůze přes černé čáry.

6.2 Diskuze k hypotéze č. 2

H2: Předpokládáme, že existuje statisticky významná difference elektrické aktivity jednotlivých mozkových oblastí, hodnocená pomocí sLORETA programu, mezi chůzí ovlivněnou sluchovým cueingem a normální pohodlnou chůzí u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN).

Statistickým vyhodnocením EEG dat získaných při chůzi se sluchovým cueingem (AUD CUE PN) a při normální pohodlné chůzi (GAIT PN) u pacientů s Parkinsonovou nemocí, nebyla zjištěna žádná statisticky signifikantní difference elektrické aktivity mozku. Hypotéza č. 2 tedy nebyla potvrzena.

Přestože nebyla zjištěna žádná statisticky významná difference v elektrické aktivitě mozku, při zobrazení vyhodnocených dat v modulu Viewer v programu sLORETA můžeme pozorovat trend zvýšení proudové hustoty ve frekvenčním pásmu delta v limbickém laloku v BA 32.

BA 32 se nachází v limbickém laloku a společně s BA 24 a 33 tvoří přední cingulární kůru (ACC). ACC je součástí cingulární kůry, která leží na mediální stěně obou mozkových hemisfér, nad corpus callosum. Splenium corpus callosum rozděluje cingulární kůru na dvě části – přední (ACC) a zadní (PCC) – přičemž ACC se nachází anteriorně od něj (Stevens et al., 2011; Williams, 2021).

ACC má vzhledem ke svému unikátnímu umístění rozsáhlé spoje jak s limbickým systémem, tak s „kognitivním“ prefrontálním kortexem, a podílí se tak na širokém spektru různých funkcí. Na základě anatomických kritérií lze ACC dále dělit na 2 podoblasti – ventrální (rostrální) a dorzální (kaudální) – přičemž, BA 32 je považována za součást jeho dorzální části. Některé zdroje také dorzální ACC (dACC) považují za samostatnou oblast – střední cingulární kůru (Ratko et al., 2024; Schall, 2009; Stevens et al., 2011; Damiani et al., 2017).

Hlavním důvodem, proč někteří autoři oddělují dorzální ACC a považují ho za samostatnou oblast, je jeho značně odlišná konektivita s ostatními oblastmi mozku v porovnání s ventrálním ACC, což naznačuje také pravděpodobné rozdíly v jejich funkcích. Dorzální část ACC má rozsáhlé spoje s kognitivními (laterální prefrontální kortex, dorzální prefrontální kortex, parietální kortex) a motorickými (premotorická

a primární motorická area) oblastmi mozkové kůry a také s oblastmi spojovanými s emocemi (amygdala) a s jádry thalamu. Oproti tomu ventrální část ACC má rozsáhlé spoje s oblastmi důležitými pro emoce (amygdala), paměť (hippokampus), autonomní funkce (laterální hypothalamus, centra mozkového kmene) a funkce souvisejícími s odměnou (orbitofrontální kůra, ventrální striatum). Předpokládá se tak, že dACC hraje hlavní roli v kognitivních procesech, zatímco ventrální část je zapojena do zpracování a integrace emocí (Heilbronner & Hayden, 2016; Voloh et al., 2021; Stevens et al., 2011; Bush et al., 2005; Matthews et al., 2004; Yee et al., 2021).

Oblast dACC je kromě své klíčové role v komplexním kognitivním a emočním zpracování spojován také s exekutivní kontrolou, detekcí chyb, monitorováním výkonu či motivací. Mnohé výzkumy ho také spojují s bolestí a jejím zpracováním. Tato oblast se navíc účastní procesu rozhodování založeném na odměně (Voloh et al., 2021; Bush et al., 2005; Xiao et al., 2021; Lieberman & Eisenberger, 2015; Bush et al., 2002).

Weissmann et al. (2005) také popisují roli dACC v zaměření pozornosti na relevantní podněty, a to zejména v situacích, kdy je dosažení cíle ohroženo rušivými elementy. Toto tvrzení potvrzují také Fini & Tyler (2020), jež udávají, že dACC se podílí na přepínání pozornosti a je aktivován také při aktivní koncentraci.

Skrze své rozsáhlé spoje s motorickými oblastmi mozkové kůry je dACC zapojen také do motorické kontroly. Asemi et al. (2015) předpokládají, že dACC se účastní této kontroly prostřednictvím modulace aktivity jiných motorických oblastí. Výsledky jejich studie ukázaly, že při vizuálně koordinovaném unimanuálním pohybu dACC selektivně moduluje aktivitu v SMA a v kontrole pohybu tak hraje roli mediátora (Asemi et al., 2015; Heilbronner & Hayden, 2016).

Přední cingulární kůra se účastní také plánování a přípravy pohybu a je spojována s řečí, pamětí a pozorností, a to zejména se zrakově-prostorovou a sluchovou pozorností (Brockett & Roesch, 2021; Bernal & Perdomo, 2008; Oane et al., 2023; Schneider et al., 2020).

Parkinsonova nemoc je charakterizována zánikem dopaminergních neuronů v pars compacta substantia nigra vedoucí ke ztrátě dopaminergní inervace ve striatu. Jeho nejvíce postiženou částí je posteriorní putamen, jenž se významně uplatňuje v habituální kontrole pohybu. V důsledku jeho dysfunkce mají pacienti s PN již od časných stádií nemoci potíže s prováděním automatismů (např. chůze) a musí více spoléhat na zevní senzorické vstupy a kognitivní kontrolu. Dochází tak ke změně kontroly pohybu

z automatizované na cílenou (goal-directed) (Gilat et al., 2022; Zikereya et al., 2023; Redgrave et al., 2010; Jananshahi et al., 2015; Nonnekes et al., 2019a; Bichsel et al., 2018; Tosserams et al., 2023b).

Jednou z teorií vysvětlující mechanismus účinku cueingové terapie je předpoklad, že využití zevního podnětu vyvolá změnu kontroly pohybu z habituální automatizované na cílenou (goal-directed), což umožní vyhnout se postižené části bazálních ganglií a dojde k výraznému zlepšení chůze (Ginis et al., 2018; Nonnekes et al., 2019a; Tosserams et al., 2023b).

Jak bylo výše popsáno, přední cingulární kůra se uplatňuje při kognitivních procesech, a je tak často spojována s kognitivní kontrolou při cíleném (goal-directed) chování (Jendryka et al., 2024). Tuto skutečnost potvrzuje také Zikereya ve své studii z roku 2023, kde uvádí, že cílená kontrola pohybu je spojena s aktivací prefrontálního, orbitofrontálního a předního cingulárního kortexu.

Aktivace předního cingulárního kortexu je také spojována s pozorností, a to jak zrakově-prostorovou, tak sluchovou. Silva-Batista et al. (2022) předpokládají, že změna kontroly pohybu z habituální na cílenou je vyvolána výrazným zvýšením pozornosti v reakci na zevní podnět a dochází k ní skrze aktivaci ve frontostriálních a frontopariálních okruzích, jichž je přední cingulární kortex součástí (Orth et al., 2022; Mirpour et al., 2022; Marek & Dosenbach, 2018).

Hanakawa et al. ve své již zmíněné studii z roku 1999 zkoumali změny regionálního krevního průtoku mozku v reakci na bílé transversální čáry při chůzi na treadmillu u 10 pacientů s PN a 10 zdravých kontrol. Výsledky studie ukázaly, že při chůzi se zrakovým podnětem došlo u obou testovaných skupin k signifikantnímu zvýšení krevního průtoku v anteriorním cingulárním kortexu (BA 32), premotorickém kortexu (BA 6), posteriorním parietálním kortexu (BA 7, 40) a v mozečku.

Aktivační změny v BA 32 prokazuje také autorka této disertační práce Dvořáčková ve své studii provedené v roce 2019 v rámci diplomové práce. Zkoumala v ní změny zdrojové aktivity při chůzi přes bílé čáry v porovnání s normální chůzí u 11 pacientů s PN. Kromě zvýšení proudové hustoty v BA 32, došlo také k zvýšení aktivity v BA 6, 9 a 10.

Je však nutno zmínit, že jak studie Hanakawy et al. (1999), tak studie Dvořáčkové (2019) byly shodně provedeny s využitím zrakového, a nikoliv sluchového cueingu. Studie zkoumající vliv sluchového cueingu na změny mozkové aktivity u pacientů s Parkinsonovou nemocí nejsou doposud dostupné.

Roli dACC v rytmické senzomotorické synchronizaci však popsali Uemura et al. ve své studii z roku 2024. Zkoumali v ní změny mozkové aktivity při klepání prstem synchronizovaném se sluchovým podnětem u 33 zdravých jedinců. Z výsledků této studie je patrné, že dACC, odpovídající BA 32, významně reguluje rytmickou senzomotorickou synchronizaci, což autoři studie považují za klíčové při rytmickém chování synchronizovaném s vnějším podnětem (např. tancování, tvorba hudby).

V rámci našeho experimentu prokazujeme trend zvýšení elektrické aktivity mozku v BA 32 při chůzi se sluchovým cueingem v porovnání s normální pohodlnou chůzí, podobně jak naznačují výše popsané studie, přestože tento výsledek nedosáhl statistické signifikance. Ke zvýšení proudové hustoty došlo v delta frekvenčním pásmu.

Zvýšení aktivity v delta frekvenčním pásmu je dle Knyazeva (2012) spojováno se zvýšenou motivací a také s pozorností. Harmony (2013) popisuje funkční signifikanci delta oscilací v kognitivních procesech, přičemž předpokládá, že během kognitivních úkolů vyžadujících pozornost, mohou delta vlny, které vznikají zejména frontálně, modulovat aktivitu neuronálních sítí vzdálených od těchto oblastí. Morillon et al. (2019) také popisují účast delta vln na zpracování sluchových podnětů, přičemž skrze kódování časových informací dochází k modulaci zpracování sluchových podnětů a ovlivnění behaviorálního chování. Nácher et al. (2013) také spojují delta oscilace s rozhodovacími procesy. V rámci našeho experimentu mohlo dojít ke zvýšení aktivity v delta frekvenčním pásmu výrazným zvýšením pozornosti při použití sluchového stimulu. Zvýšení aktivity v tomto pásmu však také mohlo souviset s kognitivními procesy spojenými se snahou probandů vnímat rytmický sluchový podnět a zároveň sjednotit jejich kroky s jednotlivými údery metronomu. Jak bylo výše uvedeno, delta aktivita je také spojována se zpracováním sluchových podnětů, její zvýšení tak mohlo být způsobeno zpracováním poskytnutého sluchového stimulu.

Zvýšení aktivity v BA 32 v rámci našeho experimentu může být vysvětleno z několika různých pohledů. Jak již bylo řečeno, BA 32 je součástí přední cingulární kůry, jež se podílí na plánování a přípravě pohybu a zároveň se účastní motorické kontroly skrze modulaci aktivity jiných motorických oblastí. Zvýšení aktivity v BA 32 tedy lze spojovat přímo s prováděným motorickým úkolem, jakým byla chůze synchronizovaná se sluchovým stimulem. Sluchový stimul v podobě úderů metronomu vedl také pravděpodobně k výraznému zvýšení pozornosti probandů. Vzhledem k tomu, že je BA 32 často spojována s pozorností a zejména pak sluchovou pozorností, můžeme aktivační

změny v této oblasti přičítat právě zvýšené pozornosti. Dalším možným zdůvodněním je účast BA 32 v kognitivních procesech. Úkolem probandů bylo sjednotit své kroky s jednotlivými údery metronomu, což mohlo zvýšit nároky na kognitivní zpracování, které vedlo k nárůstu aktivity v této oblasti. Kromě toho, jak bylo výše popsáno, jednou z teorií popisující mechanismus účinku stojící za cueingovou terapií je předpoklad, že zevní stimul vyvolá změnu kontroly pohybu z automatizované na cílenou. Použití sluchového stimulu v rámci našeho experimentu tedy mohlo vést ke změně kontroly pohybu na cílenou a jelikož je BA 32 spojována také s kognitivní kontrolou při cíleném chování, mohlo dojít ke zvýšení aktivity v této oblasti. Další zdůvodnění je možné skrze mnohočetné spoje BA 32 s oblastmi důležitými pro zpracování emocí. Měření probíhalo v laboratorních podmínkách v rámci jedné návštěvy, a i přes důkladné vysvětlení průběhu měření mohl u probandů „pocit z neznámého“ vyvolat strach či jiné negativní emoce. Na tuto problematiku se však lze podívat také z druhé strany, přičemž aktivační změny v BA 32 naopak mohlo vyvolat zvýšení motivace probandů k výkonu.

6.3 Diskuze k hypotéze č. 3

H3: Předpokládáme, že existuje statisticky významná difference elektrické aktivity jednotlivých mozkových oblastí, hodnocená pomocí sLORETA programu, mezi chůzí se zrakovým cueingem u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) a chůzí se zrakovým cueingem u zdravých kontrol (ZK).

Při statistickém porovnání dat získaných při chůzi se zrakovým cueingem u pacientů s Parkinsonovou nemocí (VIS CUE PN) a při chůzi se zrakovým cueingem u zdravých kontrol (VIS CUE ZK) byla zjištěna statisticky významná difference elektrické aktivity mozku na hladině významnosti $p \leq 0,05$ ve frekvenčním pásmu alfa-1, beta-2 a théta. Hypotéza č. 3 tedy byla potvrzena.

Ve všech frekvenčních pásmech (alfa-1, beta-2, théta) došlo ke statisticky významnému snížení proudové hustoty, a to konkrétně ve frekvenčním pásmu alfa-2 v BA 6 a 7, ve frekvenčním pásmu beta-2 v BA 6, 7 a 40 a ve frekvenčním pásmu théta v BA 6. Z výsledků je tedy patrné, že ve všech frekvenčních pásmech došlo k podobných aktivačním změnám v některých mozkových oblastech, s jasnou dominancí aktivačních změn v BA 6.

Ve frekvenčním pásmu alfa-1 došlo ke statisticky významnému snížení proudové hustoty v BA 6 a 7.

Alfa oscilace jsou spojovány s vizuálně-prostorovou výkonností a zároveň je popisován jejich přímý vliv na vizuální zpracování. Alfa vlny také skrze potlačení rušivých vlivů umožňují zaměření pozornosti na relevantní informace. Popisována je také jejich role v kognitivních a psychomotorických aspektech lidského života (Gallina et al., 2023; Bazanova & Vernon, 2014; Foxe & Snyder, 2011; Van Diepen et al., 2019).

V rámci našeho experimentu můžeme aktivitu v alfa frekvenčním pásmu spojit jak s vizuálním zpracováním použitého zrakového stimulu, kterým byly černé čáry nalepené na zemi, tak se zvýšením pozornosti, které jejich použití vyvolalo.

BA 6, odpovídající premotorickému kortexu, se díky své rozloze uplatňuje v celé škále různých funkcí. Jejími hlavními motorickými funkcemi jsou příprava a plánování pohybu, senzorycké řízení pohybu a vzhledem k zastoupení jejich axonů v kortikospinálním traktu se také do určité míry účastní přímé exekuce pohybu. Její laterální část – laterální premotorický kortex – se navíc výrazně aktivuje v reakci na zevní podněty (Trans Cranial Technologies, 2012; Donnelly, 2023, Purves et al., 2004).

BA 7 společně s BA 5 tvoří asociační (sekundární) somatosenzorickou kůru, která leží za primární somatosenzorickou kůrou (S1) v parietálním mozkovém laloku. Sekundární somatosenzorická kůra se podílí na zpracování a integraci senzoryckých informací, jejichž percepce je zprostředkována zejména skrze S1. BA 7 má bohaté aferentní spoje s primární motorickou areou a thalamem. Eferentně je pak spojena s primární somatosenzorickou kůrou, primární motorickou areou a také laterálním premotorickým kortexem (BA 6), což je v souladu s její rolí v integraci somatosenzoryckých informací pro motorickou kontrolu. Uplatňuje se však také v exekuci pohybu či v jeho představě, díky čemuž je spojována se systémem zrcadlových neuronů. BA 7 hraje důležitou roli ve zrakově-prostorovém zpracování, zrakově-motorické pozornosti a zrakově-prostorové paměti. Její funkce je dále spojována s percepcí bolesti a taktilní lokalizací. Předpokládá se také její účast na vnímání prostoru a prostorové představivosti (Raju & Tadi, 2020; Donnelly, 2023; Ten Donkelaar et al., 2020; Taub et al., 2023; Kropf et al., 2019; Chen et al., 2008; Trans Cranial Technologies, 2012; Bernal & Perdomo, 2008).

BA 7 je součástí posteriorního parietálního kortexu (BA 5, 7, 39 a 40), jež je spojován jak se somatosenzoryckými a vizuálními funkcemi, tak motorickým plánováním. Důležitou roli hraje také při vnímání těla a končetin v prostoru a prostorové orientaci (Ten Donkelaar et al., 2020; Whitlock, 2017).

Ve frekvenčním pásmu beta-2 došlo k statisticky signifikantnímu poklesu proudové hustoty v BA 6, 7 a 40. V BA 6 a 7 tak můžeme pozorovat shodné aktivační změny jako ve frekvenčním pásmu alfa-1. Navíc však došlo k signifikantnímu snížení proudové hustoty v BA 40.

Beta oscilace se predominantně vyskytují v senzomotorickém kortexu, a jsou tak primárně spojovány s motorickými funkcemi jako je příprava a exekuce pohybu, senzomotorické zpracování či motorická kontrola. Objevují se však také v bazálních gangliích, přičemž právě zvýšení beta aktivity v těchto oblastech je u pacientů s Parkinsonovou nemocí spojováno s mnoha motorickými příznaky nemoci. Beta aktivita vyskytující se v parietálních oblastech mozku je také spojována se zrakovou percepcí a zpracováním zrakových informací (Di Dona & Ronconi, 2023; Barone & Rossiter, 2021; Pavlidou et al., 2014; Schmidt et al., 2019). Wróbel (2000) také popisuje účast beta vln na zrakové pozornosti.

V rámci našeho experimentu byla proudová hustota snížena v beta frekvenčním pásmu v senzomotorickém a parietálním kortexu. Aktivitu v tomto pásmu tak můžeme spojovat jednak s přípravou a exekucí pohybu, jakým byla chůze přes černé čáry, tak i se zrakovou percepcí a zpracováním zrakových informací v reakci na zrakový podnět, kterým byly černé čáry nalepené v průběhu testovací dráhy.

Funkce BA 6 a 7 již byly popsány. BA 40 tvoří gyrus supramarginalis a leží v inferiorní části parietálního mozkového laloku. Spolu s BA 5, 7 a 39 je součástí posteriorního parietálního kortexu, jež se účastní multisenzorické integrace (senzorické a motorické). Mezi jeho funkce patří tvorba záměru a kognitivního plánu pro pohyb a hraje také důležitou roli v koordinaci přeměny senzorického vstupu na motorický výstup. Kromě toho je BA 40 zapojena také do zrakově-motorického plánování, exekutivní kontroly, prostorového vnímání a kontroly pohybu řízeného zrakově-prostorovými informacemi. Spojována je také s řečí a pamětí (Sakurai, 2017; Andersen & Buneo, 2002; Trans Cranial Technologies, 2012; Bernal & Perdomo, 2008; Whitlock, 2017).

Ve frekvenčním pásmu théta došlo k signifikantnímu snížení proudové hustoty v BA 6. Můžeme tak pozorovat shodnou aktivační změnu v této oblasti jak s frekvenčním pásmem alfa-1, tak i beta-2.

Théta aktivita je spojována s procesem učení a pamětí (Herweg et al., 2020). Tzvi et al. (2022) také uvádějí, že théta oscilace v SMA a mozečku hrají důležitou roli ve

zprostředkování zrakově-motorické adaptace. Dle Colgin (2013) se théta vlny objevují také při pohybu a při chování ovlivněném zevními podněty. Kam et al. (2019) popisují, že zvýšení konektivity mezi frontoparietální sítí a defaultní sítí v théta pásmu hraje důležitou roli v interně zaměřené pozornosti.

V rámci našeho experimentu došlo ke snížení proudové hustoty v tomto frekvenčním pásmu v BA 6, odpovídající oblasti SMA, lze tedy předpokládat, že aktivita v něm byla spojena se zrakově-motorickou adaptací na použitý zrakový podnět.

Z výsledků naší studie je patrné, že u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) pozorujeme nižší elektrickou aktivitu mozku při chůzi se zrakovým cueingem v porovnání se zdravými kontrolami, a to zejména v BA 6, 7 a 40, s dominancí v BA 6.

SPECT studie Hanakawy et al. (1999) hodnotila změny regionálního krevního průtoku jednotlivými oblastmi mozku při chůzi na treadmillu se zrakovým podnětem v podobě transversálních bílých čar u 10 pacientů s PN a 10 zdravých osob. Výsledky ukázaly, že při chůzi se zrakovým podnětem došlo k signifikantnímu zvýšení krevního průtoku v premotorickém kortexu (BA 6), posteriorním parietálním kortexu (BA 7, 40), anteriorním cingulárním kortexu (BA 32) a v mozečku, a to u obou testovaných skupin shodně. Autoři v rámci studie také porovnávali změny regionálního krevního průtoku mozkovými oblastmi při chůzi se zrakovým podnětem mezi skupinou pacientů s Parkinsonovou nemocí a zdravými jedinci. Z výsledků jejich studie je patrné, že zvýšení krevního průtoku v BA 6 bylo signifikantně vyšší u pacientů s PN v porovnání se zdravými kontrolami.

Pokud porovnáme výsledky našeho experimentu se studií Hanakawy et. (1999) můžeme si všimnout jistých podobností v oblastech, ve kterých došlo k aktivačním změnám. Zprv v rámci naší studie prokazujeme trend zvýšení proudové hustoty v BA 6 (viz diskuze k hypotéze č. 1) při chůzi se zrakovým cueingem oproti normální pohodlné chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí, přestože výsledek nedosáhl statistické signifikance. To se shoduje s poznatky popsány ve studii Hanakawy et al. (1999), ale také v dalších studiích, které popisují důležitost role BA 6 v kompenzaci motorické funkce při použití zrakového podnětu (Zadeh et al., 2024; Chuma et al., 2006). Hanakawa et al. (1999) popisují, že k aktivačním změnám v BA 6, 7, 40, 32 a mozečku došlo jak u pacientů s Parkinsonovou nemocí, tak u zdravých jedinců. Tento poznatek týkající se aktivační změny u zdravých jedinců nemůžeme v rámci našeho experimentu ověřit, jelikož zkoumání aktivačních změn při chůzi se zrakovým cueingem, v porovnání

s normální chůzí u zdravých kontrol, nebylo jeho podstatou. Aktivační změny v oblasti mozečku rovněž nelze v rámci našeho experimentu hodnotit, jelikož bylo využito EEG, které umožňuje hodnocení pouze korových, a nikoliv podkorových struktur.

Pokud však vezmeme v úvahu fakt, že ve studii Hanakawy et al. (1999) došlo ke shodným aktivačním změnám v BA 6, 7, 40, 32 a mozečku jak u skupiny pacientů s PN, tak u zdravých osob, a v rámci našeho experimentu potvrzujeme trend zvýšení proudové hustoty v BA 6 v reakci na využití zrakového cueingu u pacientů s PN, můžeme předpokládat, že jak u pacientů s PN, tak u zdravých osob dochází v reakci na zrakový cueing k aktivaci shodných alternativních kompenzačních drah. Tento fakt také podporují výsledky dalších studií, které popisují shodné aktivační změny se studií Hanakawy et al. (1999) v jednotlivých mozkových oblastech při chůzi se zrakovým cueingem u pacientů s PN. Například Stuart et al. (2021) popisují zvýšení elektrické aktivity mozku v parietálním mozkovém laloku, shodně s Debaere et al. (2003), studie Dvořáčkové (2019) zase popisuje zvýšení proudové hustoty v BA 32, aktivační změny v BA 6 popisují výše zmíněné studie (Zadeh et al., 2024; Chuma et al., 2006).

Dále, v rámci našeho experimentu došlo ke snížení proudové hustoty v BA 6, 7 a 40 při chůzi se zrakovým cueingem v porovnání se zdravými jedinci. Pokud tedy budeme diskutovat pouze oblasti (BA 6, 7, 40), ve kterých ke změnám došlo, můžeme si opět všimnout výrazných podobností s oblastmi (BA 6, 7, 40, 32, mozeček), v nichž Hanakawa et al. (1999) popisují zvýšení krevního průtoku v reakci na zevní zrakový podnět. Tento fakt tak opět může podporovat předpoklad, že u pacientů s PN a u zdravých jedinců dochází k aktivaci shodných oblastí hrajících roli v kompenzaci motorické funkce.

V rámci našeho experimentu došlo ke snížení proudové hustoty v BA 6, 7 a 40, z čehož je patrné, že elektrická aktivita mozku u pacientů s PN při chůzi s vizuálním cueingem byla v rámci naší studie nižší než u zdravých jedinců. Jedním z možných vysvětlení tohoto výsledku je fakt, že u pacientů s Parkinsonovou nemocí již od počátečních stádií nemoci dochází k povšechné mozkové atrofii jak korových, tak podkorových struktur (Filippi et al., 2020; Tremblay et al., 2021). Ačkoliv do naší studie byli zařazeni pouze ti probandi, jejichž výsledek v MoCA testu byl větší než 21 b. a nebyla tak u nich zjištěna žádná kognitivní porucha, průměrná délka onemocnění u zařazených probandů byla 6 let a lze tak již předpokládat přítomnost počínajících degenerativních změn mozkové tkáně. Například Stoffers et al. (2007) popisují povšechné zpomalení oscilační mozkové aktivity již od raných stádií nemoci u pacientů

s PN v porovnání se zdravými jedinci. Pokud se také podíváme na základní charakteristiku probandů v obou testovaných skupinách, můžeme si všimnout, že skupina pacientů s PN byla v průměru o 9 let starší než skupina zdravých kontrol, lze tedy uvažovat také nad věkově vázaným úbytkem mozkové tkáně. U obou skupin probandů tedy mohlo dojít k aktivačním změnám ve shodných oblastech mozku, avšak u skupiny pacientů s PN mohl být nárůst proudové hustoty vzhledem k možné počínající atrofii mozkové tkáně nižší, což se ve výsledné analýze projevilo jako snížení proudové hustoty.

Při porovnání našich výsledků s výše diskutovanou studií Hanakawy et al. (1999) vidíme, že ve studii Hanakawy et al. (1999) došlo u skupiny pacientů s PN ke zvýšení krevního průtoku v BA 6, 7, 40, 32 a mozečku v porovnání se skupinou zdravých kontrol. Další studie publikovaná Zadehem et al. (2024) zase popisuje zvýšení koncentrace oxygenovaného hemoglobinu v BA 6 u pacientů s PN při chůzi se zrakovým cueingem v porovnání se zdravými kontrolami. Je však nutné posoudit jisté rozdílnosti v metodologii jednotlivých studiích. Hanakawa et al. (1999) ve své studii hodnotí změny regionálního krevního průtoku mozkovými oblastmi pomocí SPECT, Zadeh et al. (2024) zase hodnotí změnu koncentrace oxygenovaného hemoglobinu pomocí fNIRS, zatímco v rámci našeho experimentu hodnotíme změny elektrické aktivity mozku pomocí EEG. Dochází tedy k popisům různých modalit, přičemž nelze s jistotou říci, že zvýšení krevního průtoku by vyvolalo také zvýšení elektrické aktivity mozku. Ve studii Hanakawy et al. (1999) byla také hodnocena chůze na treadmillu, což nelze považovat za normální běžnou chůzi, ve studii Zadeha et al. (2024) byl dokonce hodnocen pouze opakovaný pohyb horní končetiny do flexe a extenze. Ve studii Hanakawy et al. (1999) byl zrakový stimul zprostředkován pomocí transverzálních bílých čar nalepených ve vzdálenosti 60 cm u všech probandů shodně. V rámci našeho experimentu byly použity černé transverzální čáry, avšak vzdálenost mezi jednotlivými čarami se nastavovala individuálně, a to o 10 % větší, než byla základní délka kroku probanda zjištěná z 10 MWT (Willems et al., 2006). Domníváme se totiž, že pokud je použitý cueing nastaven uniformě a nejsou respektovány interindividuální rozdíly mezi jednotlivými probandy, může dojít k paradoxnímu zhoršení chůze. Například Willems et al. (2006) či Keus et al. (2014) uvádějí, že pokud je nastavená vzdálenost mezi jednotlivými čarami příliš malá, dojde ke zkrácení délky kroku, což může u pacientů s PN paradoxně vyvolat výskyt epizody FOG. Pokud navíc vezmeme v úvahu, že průměrná délka kroku zdravého dospělého jedince je 61–76 cm (Yang et al., 2022), nastavená vzdálenost 60 cm mezi

jednotlivými čarami ve skupině zdravých osob skutečně mohla vést spíše ke zhoršení kvality chůze.

6.4 Diskuze k hypotéze č. 4

H4: Předpokládáme, že existuje statisticky významná difference elektrické aktivity jednotlivých mozkových oblastí, hodnocená pomocí sLORETA programu, mezi chůzí se sluchovým cueingem u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) a chůzí se sluchovým cueingem u zdravých kontrol (ZK).

Při statistickém porovnání dat získaných při chůzi se sluchovým cueingem u pacientů s Parkinsonovou nemocí (AUD CUE PN) a při chůzi se sluchovým cueingem u zdravých kontrol (AUD CUE ZK) byla zjištěna statisticky významná difference elektrické aktivity mozku na hladině významnosti $p \leq 0,10$ ve frekvenčním pásmu alfa-1, alfa-2, beta-1 a beta-2. Hypotéza č. 4 tedy byla potvrzena.

Ve všech frekvenčních pásmech (alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2) došlo ke snížení proudové hustoty, a to konkrétně ve frekvenčním pásmu alfa-1 v BA 6, 7, 40, ve frekvenčním pásmu alfa-2 v BA 1, 2, 3, 4, 5 a 6, ve frekvenčním pásmu beta-1 v BA 6, 7 a 40 a ve frekvenčním pásmu beta-2 v BA 6 a 24. Z výsledků je tedy patrná dominance aktivačních změn v BA 6, shodně jako při porovnání dat získaných při chůzi se zrakovým cueingem u pacientů s PN a zdravých kontrol (viz diskuze k hypotéze č. 3). Dále je možné pozorovat shodné aktivační změny v oblastech 6, 7 a 40 mezi frekvenčním pásmem alfa-1 a beta-1.

Ve frekvenčním pásmu alfa-1 došlo ke statisticky významnému snížení proudové hustoty v BA 6, 7 a 40.

Výskyt alfa oscilací je spojován kromě přímého zpracování zrakových informací také se zpracováním sluchových informací, a to zejména pak při jejich výskytu ve sluchových kortikálních oblastech. Navíc, jak již bylo popsáno, alfa aktivita skrze potlačení rušivých vlivů, umožňuje zaměření pozornosti na relevantní informace a je také spojována s kognitivními procesy (Potes et al., 2014; Weisz et al., 2011; Gallina et al., 2023; Bazanova & Vernon, 2014).

V rámci našeho experimentu tak mohla alfa aktivita souviset jak se zpracováním sluchových stimulů, kterými byly údery metronomu, tak se zaměřením pozornosti na tento stimul. Úkolem probandů bylo sjednotit své kroky s údery metronomu, což

významně zvyšovalo nároky na kognitivní zpracování a mohlo tak způsobit výskyt alfa aktivity.

Funkce BA 6, 7 a 40 již byly výše popsány. Ve vztahu k diskutované části našeho experimentu, ve které byl probandům obou skupin poskytnut sluchový stimul v podobě úderů metronomu, je však nutné zmínit roli posteriorního parietálního kortexu, jehož součástí je BA 7 a 40, na zpracování sluchových informací, vnímání prostoru a také v kódování prostorových atributů sluchových podnětů (Cohen et al., 2005; Whitlock, 2017). Shomstein & Yantis (2006) také uvádějí, že posteriorní parietální kortex zprostředkovává volní kontrolu sluchové pozornosti. Důležitá je také jeho role v koordinaci přeměny senzorického vstupu na motorický výstup (Behrmann et al., 2004).

Ve frekvenčním pásmu alfa-2 došlo ke statisticky významnému snížení proudové hustoty v BA 1, 2, 3, 4, 5 a 6.

Funkce alfa oscilací a BA 6 byly již popsány. BA 1, 2 a 3 společně tvoří primární somatosenzorickou kůru (S1) a leží v gyrus postcentralis v parietálním mozkovém laloku. Její funkce je tradičně spojována se somatosenzorickou percepcí, jako je vnímání dotyku, diskriminační cití či propriocepce celého těla. Skrze své bohaté spoje s jinými primárními senzorickými oblastmi (zraková, sluchová) se předpokládá, že se S1 také účastní multisenzorických integračních procesů. Předpokládá se také její zapojení do organizace pohybu, anticipace a systému zrcadlových neuronů. Její aktivace během pohybu odráží její integraci v rozsáhlé motorické pohybové síti, jež zahrnuje nejen primární motorickou areu, ale také premotorický kortex, bazální ganglia a mozeček (Borich et al., 2016; Vachha & Middlebrooks, 2022; Trans Cranial Technologies, 2012; Raju & Tadi, 2020; Bernal & Perdomo, 2008). Gale et al. (2021) také uvádějí, že S1 je modulována během plánování pohybu, což pravděpodobně umožňuje anticipaci senzorických informací přijímaných během pohybu.

Primární motorická area, odpovídající BA 4, leží v gyrus precentralis ve frontálním mozkovém laloku. Její predominantní rolí je exekuce volních pohybů. Je však také spojována s motorickou představivostí a kontrolou rytmických pohybů. M1 posílá skrze kortikospinální trakt projekce na dolní motoneurony v míše a je také aferentně i eferentně propojena s mnohými oblastmi mozku. Například skrze spojení se SMA, cingulárním kortexem, mozečkem, putamenem a thalamem se podílí na provádění motorických sekvencí. Také se předpokládá, že prostřednictvím jejích spojů s S1 může být součástí okruhu zapojeného v senzorickém vnímání. Někdy je spojována také

s verbálním dekódováním nesémantických procesů či přípravou potencionálního pohybu („attention to action“). Popisována je také její role ve vyšších kognitivních funkcích (Bhattacharjee et al., 2021; Trans Cranial Technologies, 2012; Bernal & Perdomo, 2008; El Baba & Schury, 2020).

BA 5 spolu s BA 7 vytváří sekundární somatosenzorickou kůru (S2), která je uložena v parietálním mozkovém laloku a podílí se na zpracování a integraci somatosenzorických informací. BA 5 hraje velmi důležitou roli ve vnímání těla v prostoru (Trans Cranial Technologies, 2012; Bernal & Perdomo, 2008; Raju & Tadi, 2020). Je také součástí posteriorního parietálního kortexu, jehož funkce, stejně jako funkce S2 již byly popsány.

Ve frekvenčním pásmu beta-1 došlo ke statisticky signifikantnímu snížení proudové hustoty v BA 6, 7, 40. Můžeme tak pozorovat zcela shodné aktivační změny s frekvenčním pásmem alfa-1.

Beta aktivita je tradičně spojována se senzomotorickým systémem, kde je prominentní. Primárně je tak spojována s funkcemi jako je příprava a exekuce pohybu, senzomotorické zpracování či motorická kontrola. Mimo svou senzomotorickou roli jsou však beta oscilace spojovány také s širokou škálou kognitivních funkcí (Rassi et al., 2023; Barone & Rossiter, 2021; Schmidt et al., 2019). Abbasi & Gross (2019) také uvádějí, že beta vlny hrají důležitou roli v interakcích mezi sluchovými a motorickými oblastmi mozku.

V rámci našeho experimentu lze spojovat aktivitu v beta frekvenčním pásmu zejména se senzomotorickým zpracováním a vlastní exekucí chůze se sluchovým podnětem. Sjednocení jednotlivých kroků s údery metronomu také mohlo vést ke zvýšení nároku na kognitivní zpracování a vedlo k výskytu beta aktivity.

Ve frekvenčním pásmu beta-2 došlo ke statisticky signifikantnímu snížení proudové hustoty v BA 24 a 6. Funkce beta oscilací a BA 6 již byly popsány.

BA 24 spolu s BA 32 a 33 tvoří přední cingulární kůru (ACC) a nachází se v limbickém laloku. ACC lze dále dělit na 2 části – ventrální (vACC) a dorzální (dACC) – přičemž se předpokládá, že vzhledem k jejich odlišné konektivitě jsou také zapojeny do různých funkcí. BA 24 svou větší částí spadá do vACC, zasahuje však také do její dorzální části. Ventrální část ACC má rozsáhlé spoje s oblastmi důležitými pro emoce (amygdala), paměť (hippocampus), autonomní funkce (laterální hypothalamus, centra mozkového kmene) a funkce související s odměnou (orbitofrontální kůra, ventrální

striatum). Předpokládá se tak její zapojení do integrace a zpracování emocí, autonomních procesů a rozhodování. Oproti tomu dACC hraje hlavní roli v kognitivních procesech (Schall, 2009; Lockwood & Witmann, 2018; Stevens et al., 2011).

Z výsledků naší studie je patrné, že u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) pozorujeme nižší elektrickou aktivitu mozku při chůzi se sluchovým cueingem v porovnání se zdravými kontrolami, a to v BA 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 24 a 40, přičemž výskyt BA 6 byl přítomen ve všech frekvenčních pásmech.

Jedinou dostupnou studií hodnotící aktivační vzor mozkových oblastí v reakci na sluchový podnět je studie Zadeha et al. z roku 2024. Autoři studie v ní pomocí fNIRS hodnotili koncentraci oxygenovaného a deoxygenovaného hemoglobinu ve 3 hlavních motorických oblastech mozkové kůry (M1, SMA a premotorickém kortexu) při pohybu zápěstím do flexe a extenze při sluchovém cueingu (metronom) u 10 pacientů s Parkinsonovou nemocí a 10 zdravých kontrol. Výsledky studie ukázaly, že u pacientů s Parkinsonovou nemocí došlo ke statisticky významnému zvýšení koncentrace oxygenovaného hemoglobinu v premotorickém kortexu (BA 6) v porovnání se zdravými jedinci. Zároveň také došlo ke zvýšení funkční konektivity mezi SMA a premotorickým kortexem. Hodnoceny však byly pouze rozdíly mezi skupinami, nikoliv rozdíly v rámci jednotlivých skupin a z výsledků tak není jasné, k jakým aktivačním vzorům došlo při použití cueingu u pacientů s PN a u zdravých jedinců.

V rámci našeho experimentu můžeme pozorovat snížení proudové hustoty v BA 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 24 a 40 při chůzi se sluchovým cueingem u pacientů s PN v porovnání se zdravými kontrolami. Snížení proudové hustoty v BA 6 lze pozorovat ve všech frekvenčních pásmech (alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2). Pokud tedy budeme brát v potaz pouze oblasti, ve kterých došlo k aktivačním změnám, můžeme si všimnout jisté podobnosti s výsledkem studie Zadeha et al. (2024) a to právě v BA 6.

Porovnáme-li také v rámci našeho experimentu oblasti aktivačních změn zaznamenaných při analýze chůze se sluchovým cueingem mezi pacienty s PN a zdravými kontrolami s oblastmi aktivačních změn zjištěných při analýze chůze se zrakovým cueingem mezi stejnými skupinami, zjistíme shodu nejen v oblasti BA 6, ale také v oblastech BA 7 a BA 40. Aktivační změny v BA 6 byly však dominantní, a to jak při použití zrakového, tak sluchového cueingu. Na základě těchto poznatků se tedy lze domnívat, že aktivační změny vyvolané při použití sluchového cueingu jsou shodné s aktivačními změnami vyvolanými při zrakovém cueingu.

Jestliže navíc půjdeme za hranice sluchového cueingu a do diskuze zahrneme také studie, ve kterých byl využit zrakový cueing, můžeme opět nalézt shodu v některých oblastech popisovaných v souvislosti s kompenzací motorické funkce při využití zevního stimulu.

Již zmiňovaná studie Hanakawy et al. (1999) například udává aktivační změny při použití zrakového cueingu v BA 6, 7, 40, 32 a mozečku, a to jak u pacientů s PN, tak u zdravých kontrol. Studie Stuarta et al. (2021) zase udává zvýšení elektrické aktivity mozku při chůzi se zrakovým cueingem v parietálním kortexu, v čemž se shoduje také s Debaere et al. (2003).

Pokud tedy opět budeme brát v úvahu pouze oblasti, ve kterých v rámci našeho experimentu došlo k aktivačním změnám, můžeme také, při porovnání s výše zmíněnými studiemi využívajícími zrakový cueing, pozorovat shodu v BA 6, 7 a 40.

Při chůzi se sluchovým cueingem oproti normální chůzi u pacientů s PN jsme také v rámci našeho experimentu prokázali trend zvýšení proudové hustoty v BA 32 (viz diskuze k hypotéze č. 2), což je také v souladu s poznatky Hanakawy et al. (1999).

Na základě zjištěných similarit se tedy můžeme domnívat, že při sluchovém cueingu dochází ke shodným aktivačním změnám jako při zrakovém cueingu. Pokud současně s touto teorií bereme v úvahu, že aktivační změny v oblastech BA 6, 7, 40 a 32 se vyskytují jak u pacientů s Parkinsonovou nemocí, tak u zdravých kontrol (Hanakawa et al., 1999), a v našem experimentu pozorujeme trend zvýšení proudové hustoty v oblasti BA 32 v reakci na sluchový cueing u pacientů s PN, můžeme předpokládat, že sluchový cueing aktivuje stejné alternativní kompenzační dráhy jak u pacientů s PN, tak u zdravých osob.

Oproti výše zmíněným studiím však došlo v rámci našeho experimentu při chůzi se sluchovým cueingem u pacientů s PN oproti zdravým kontrolám také k aktivačním změnám v BA 1, 2, 3, 4, 5 a 24.

BA 1, 2 a 3 vytvářejí primární somatosenzorickou kůru, jejíž hlavní úlohou je somatosenzorická percepce. Skrze své bohaté spoje s motorickými oblastmi je však zapojena také do rozsáhlé motorické sítě, což odpovídá její aktivaci při pohybu. Mezi senzorickým zpracováním a produkcí pohybu existuje úzký vztah, přičemž se předpokládá, že dysfunkční zpracování senzorických informací v této oblasti přispívá k deficitům, které jsou patrné u Parkinsonovy nemoci a dalších neurologických onemocnění (Trans Cranial Technologies, 2012; Borich et al., 2016). Snížení proudové hustoty v této oblasti u pacientů s PN v porovnání se zdravými kontrolami tak mohlo

odrážet celkovou dysfunkci této oblasti, přičemž použití sluchového stimulu pravděpodobně zvýšilo nároky na jeho zpracování.

BA 4 odpovídající primární motorické aree, je hlavním centrem volní motoriky. Uplatňuje se také v motorické představivosti a kontrole rytmických pohybů (Bhattacharjee et al., 2021; Trans Cranial Technologies, 2012). Nižší aktivitu v této oblasti v porovnání se zdravými kontrolami lze tedy vysvětlit dvěma způsoby. Jednak ve spojitosti s přímou exekucí pohybu, jež je při PN dysfunkční, ale také mohlo být snížení aktivity v této oblasti spojeno s kompenzační funkcí při použití sluchového cueingu, při kterém došlo k přesunu motorické kontroly do jiných oblastí mozku.

BA 5 spolu s BA 7 vytvářejí sekundární somatosenzorickou kůru a jejich funkce jsou tak velmi úzce spojeny. Aktivita v BA 7 je však spíše spojována se zrakově-prostorovým vnímáním, zatímco BA 5 je zapojena do celkového vnímání těla v prostoru (Trans Cranial Technologies, 2012; Bernal & Perdomo, 2008; Raju & Tadi, 2020). Aktivační změny v BA 7 byly Hanakawou et al. (1999) popsány v rámci kompenzačního mechanismu motorické funkce při použití zevního podnětu jak u pacientů s PN, tak u zdravých osob. Lze tedy předpokládat, že také BA 5 je součástí kompenzačního mechanismu této funkce, ve které spolupracuje právě s BA 7.

Stejně tak je tomu v případě BA 24, která je spolu s BA 32 součástí přední cingulární kůry a jež se uplatňuje jak při komplexním kognitivním zpracování, tak při zpracování emocí (Voloh et al., 2021). Aktivační změny v BA 32 byly shodně s BA 7 popsány Hanakawou et al. (1999) u pacientů s PN i zdravých osob při chůzi se zrakovým cueingem. V rámci našeho experimentu zároveň prokazujeme trend navýšení proudové hustoty v BA 32 při chůzi se sluchovým cueingem v porovnání s normální chůzí u pacientů s PN. Lze tedy předpokládat, že k aktivačním změnám v BA 24 dochází při spolupráci s BA 32 v kompenzaci této funkce.

Jak již bylo řečeno, v rámci našeho experimentu došlo ke snížení proudové hustoty v BA 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 24, 40. Elektrická aktivita mozku tak byla při chůzi se sluchovým cueingem nižší u pacientů s PN než u zdravých kontrol. Tento výsledek můžeme zdůvodnit stejně jako v případě zrakového cueingu (diskuze k hypotéze č. 3). U pacientů s PN dochází již od časných stádií nemoci k povšechné atrofii mozkové tkáně. Ačkoliv do studie byli zařazeni pouze probandi bez kognitivního deficitu (MoCA > 21), průměrná doba trvání nemoci u pacientů s PN byla 6 let, lze tak již předpokládat přítomnost počínajících degenerativních změn v mozkové tkáni. Probandi s PN byli také

v průměru o 9 let starší než zdravé kontroly, a lze tak uvažovat také nad přítomností věkově vázaných změn v mozkové tkáni. U obou skupin probandů tedy mohlo dojít k aktivačním změnám ve shodných oblastech mozku, avšak u skupiny pacientů s PN mohl být nárůst proudové hustoty vzhledem k možné počínající atrofii mozkové tkáně, nižší, což se ve výsledné analýze projevilo jako snížení proudové hustoty.

Ve výše diskutované studii Zadeha et al. (2024) došlo ke zvýšení koncentrace oxygenovaného hemoglobinu v reakci na sluchový cueing. V rámci naší studie však byly hodnoceny změny elektrické aktivity mozku a je tedy patrné, že dochází k popisu rozdílných modalit. Nelze také s jistotou říci, že zvýšení koncentrace oxygenovaného hemoglobinu by vedlo k zvýšení elektrické aktivity mozku. Je také nutné zmínit zásadní rozdíl v metodologii obou studií, přičemž testovacím pohybem v rámci studie Zadeha et al. (2024) byla opakovaná flexe a extenze zápěstí, zatímco v našem experimentu byla měřena chůze, na jejíž zlepšení je cueingová terapie primárně zaměřena.

Ostatní diskutované studie (Hanakawa et al., 1999; Debaere et al., 2003; Stuart et al., 2021) využívali pro zkoumání aktivačních změn zrakový cueing, nikoliv cueing sluchový jako v našem případě. Porovnání těchto studií s našimi výsledky je tak možné pouze do určité míry a pro ověření teorií navržených v této části diskuze je nutné provést další rozsáhlejší výzkumy.

6.5 Diskuze k limitům studie

Ačkoliv lze považovat naši studii skrze použití neurofyziologického programu sLORETA za unikátní a její výsledky přinášejí nové poznatky o mechanismech působení cueingové terapie na lidský mozek, jsme si také vědomi jejích limitací.

Za hlavní limitaci naší studie považujeme velikost výzkumného souboru. Výzkumný soubor byl tvořen 30 probandy rozdělenými do 2 skupin – experimentální a kontrolní – přičemž každá z těchto skupin zahrnovala 15 probandů. Přestože výše diskutované studie Hanakawy et al. (1999) a Zadeha et al. (2024) zahrnovaly do svých studií pouze 20 probandů (10 pacientů s PN a 10 zdravých kontrol), domníváme se, že rozšíření výzkumného vzorku by naší studii významně prospělo. Zvýšilo by totiž statistickou sílu a umožnilo přesnější generalizaci výsledků na širší populaci, čímž by se zlepšila spolehlivost a platnost závěrů.

Cueingová terapie se u pacientů s PN využívá jak pro zlepšení kinematických parametrů chůze, tak pro akutní překonání epizod FOG. Za určitou limitaci našeho výzkumu tak považujeme také absenci třetí výzkumné skupiny tvořené pacienty

s Parkinsonovou nemocí, u nichž se v chůzi vyskytují epizody FOG. Domníváme se, že zavedení třetí výzkumné skupiny (PN s FOG) by mohlo přinést nové významné informace o tom, zda existují rozdíly v korelátech cueingové terapie jak mezi pacienty s PN s FOG a bez FOG, tak mezi pacienty s PN s FOG a zdravými kontrolami.

Podstatou našeho experimentu bylo zkoumání změn elektrické aktivity mozku při chůzi se zrakovým a sluchovým cueingem. Klinický efekt cueingové terapie na kinematické parametry chůze však nebyl v tomto výzkumu hodnocen, což také považujeme za jeho limitaci. Pro objektivní hodnocení kinematických parametrů chůze by bylo vhodné využít například 3D kinematickou analýzu. Její použití v našem experimentu však nebylo technicky realizovatelné v kombinaci s měřením EEG. Domníváme se však, že zkoumání možné korelace mezi změnami elektrické aktivity mozku se změnami kinematických parametrů by mělo být součástí budoucích výzkumů v této oblasti.

Jak již bylo řečeno, v rámci našeho výzkumu byl pro statistickou analýzu a následné zobrazení aktivovaných či deaktivovaných oblastí mozku, využit neurofyzilogický program sLORETA, což je v problematice cueingu unikátní. Použití programu sLORETA s sebou však přináší také určité limitace. Jednou z nich je způsob statistického zpracování, které je realizováno prostřednictvím integrovaného statistického modulu v rámci programu, a uživatel je tak omezen na použití pouze základních funkcí statistické analýzy, které program nabízí, přičemž není umožněno data exportovat pro zpracování v jiných statistických programech (např. SPSS). Ačkoliv nám také sLORETA umožňuje lokalizaci oblastí mozku s aktivačními změnami s nulovou lokalizační chybou, její použití je omezeno pouze na korové struktury. Neschopnost zobrazení podkorových struktur v rámci tohoto programu tak také považujeme za jeho limitaci. Pozorování aktivačních změn v oblastech jako jsou mozeček či bazální ganglia, by mohlo v kontextu naší studie přinést další poznatky k pochopení mechanismu účinku cueingové terapie. Mohlo by se tak zdát, že pro zobrazení jak korových, tak podkorových struktur, by bylo vhodnější využít například fMRI. Pokud však chceme aktivační změny v jednotlivých oblastech mozku pozorovat při pohybu, například při chůzi jako v rámci našeho experimentu, narážíme na zásadní limitaci fMRI, jež neumožňuje pohyb probandů během měření a její použití se tak v rámci našeho experimentu vylučuje.

Další relativní limitací naší studie spočívá v tom, že všichni probandi z experimentální skupiny, tj. pacienti s PN, byli měřeni v ON stavu. Jak již bylo dříve řečeno, PN je charakterizována patologickými beta oscilacemi v STN, jež jsou spojovány

s různými motorickými symptomy PN. Například Asadi et al. (2022) uvádějí, že dopaminergní terapie účinně potlačuje tuto patologickou aktivitu, čímž mírní příznaky onemocnění. Jednou z teorií mechanismu stojících za účinkem cueingové teorie je právě suprese patologické beta aktivity v STN skrze aktivaci kompenzačních drah (Sarma et al., 2012). Naskytá se tedy otázka, zda nemohla dopaminergní terapie do určité míry zkreslit výsledky. Avšak vzhledem k tomu, že i námi výše diskutované studie (Stuart et al., 2021; Zadeh et al., 2024) měřily pacienty s PN v ON stavu, tuto skutečnost nepředpokládáme. Pro ověření této skutečnosti by však bylo vhodné otestovat pacienty v obou stavech (ON i OFF).

Měření chůze v rámci našeho experimentu probíhalo na v laboratoři vytvořené 9metrové dráze po dobu 3x3 minuty. Délka testovací dráhy byla převzata ze studie Stuarda et al. (2021) a byla také vybrána záměrně, aby zhruba odpovídala délce běžných terapeutických místností. Jelikož však chůze byla měřena po dobu 3 minut při každé z modifikací (běžná chůze, zrakový cueing, sluchový cueing), probandi se během těchto 3 minut museli několikrát otáčet, což nemůžeme považovat za normální chůzový vzor. Domníváme se tak, že v budoucích výzkumech by tento fakt měl být brán v potaz a chůze by měla být měřena na delší dráze, jež by minimalizovala nutnost otáčení, a umožnila tak zachování normálního chůzového vzoru.

Další relativní limitací naší studie je použití 32 kanálového EEG přístroje. Ačkoliv například v námi diskutované studii Stuarda et al. (2021) pro registraci elektrické aktivity mozku také využívali tento počet kanálů, domníváme se, že pro lepší prostorové rozlišení a zároveň přesnost, by bylo vhodnější využít 64 či 128 kanálový EEG přístroj.

Posledním limitem naší studie je délka bezartefaktového úseku, který byl vybrán a dále zpracováván v sLORETA programu. Vzhledem k tomu, že měření EEG probíhalo při chůzi a zároveň výzkumný soubor zahrnoval pacienty s Parkinsonovou nemocí, u nichž se často vyskytoval třes či abnormality v držení těla, které zůstaly i po korekci nezměněny, surová EEG data obsahovala velké množství artefaktů. I přes použití filtrů a precizní výběr úseků zkušeným elektroencefalografistou, byl vybrán pouze 30 sekundový bezartefaktový úsek. Domníváme se tedy, že pro přesnější hodnocení v budoucích výzkumech by bylo vhodné pokusit se ještě více minimalizovat přítomnost artefaktů v záznamu, a dále tak zpracovávat delší bezartefaktový úsek.

7 ZÁVĚR

Cílem této disertační práce bylo zjistit, k jakým změnám zdrojové aktivity mozku dochází při chůzi se zrakovým a sluchovým cueingem oproti normální běžné chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí, a také zjistit, zda existuje rozdíl v elektrické aktivitě mozku při chůzi se zrakovým a sluchovým cueingem mezi pacienty s Parkinsonovou nemocí a zdravými kontrolami.

Výsledky našeho experimentu naznačují trend nárůstu proudové hustoty ve frontálním laloku v reakci na zrakový cueing a obdobný trend nárůstu proudové hustoty v limbickém laloku při použití sluchového cueingu v chůzi u pacientů s PN. Přestože ani jeden z těchto výsledků nebyl statisticky signifikantní, pozorované změny mohou naznačovat možné kompenzační mechanismy stojící za cueingovou terapií. Zároveň výsledky naší studie ukázaly, že u pacientů s PN při chůzi se zrakovým i sluchovým cueingem lze pozorovat nižší elektrickou aktivitu v motorických, somatosenzorických a limbických oblastech mozku, ve srovnání se zdravými kontrolami. Tento rozdíl v obou případech dosáhl statistické signifikance.

Při srovnání výsledků našeho experimentu s daty z již publikovaných studií docházíme k závěru, že u pacientů s Parkinsonovou nemocí i u zdravých kontrol může docházet k aktivačním změnám ve shodných oblastech mozkové kůry, které se podílejí na kompenzaci funkčních deficitů při cueingové terapii. S ohledem na možnou počínající difúzní atrofii mozkové tkáně spojenou s Parkinsonovou nemocí se však domníváme, že i přesto, že dochází ke zvýšení mozkové aktivity v reakci na zevní podnět ve stejných oblastech mozkové kůry u obou skupin probandů, je tento nárůst u pacientů s PN méně výrazný, což se ve výsledné statistické analýze v rámci našeho experimentu ukazuje jako snížení proudové hustoty. Navíc, s ohledem na podobnosti v oblastech s aktivačními změnami při zrakovém i sluchovém cueingu, je možné předpokládat, že oba typy cueingu působí obdobným způsobem a aktivují podobné kompenzační mechanismy.

Cueingová terapie je celosvětově využívanou terapií, jejíž nesporný klinický efekt na chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí je celosvětově známý. Neurální mechanismus jejího účinku však nebyl doposud zcela objasněn.

Naše studie přináší důležité poznatky o EEG korelátech cueingové terapie, jejíž výsledky poskytují cenné informace, které mohou přispět k hlubšímu porozumění mechanismům účinku této intervence. Pro ověření závěrů této studie a možnosti generalizace jejích výsledků je však nezbytné realizovat další výzkumy s rozsáhlejšími

výzkumným souborem, který by zahrnoval také třetí výzkumnou skupinu – pacienty s PN s FOG.

Poznatky získané studiem mechanismu účinku cueingové terapie mohou významně přispět k rozvoji nových terapeutických intervencí zaměřených na poruchy chůze u pacientů s PN. Vzhledem k rapidnímu nárůstu incidence tohoto onemocnění a omezenému efektu dopaminergní léčby na poruchy chůze považujeme vývoj těchto terapeutických strategií za zásadní.

Seznam použité literatury

Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Chaudhuri, K. R. & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(47), 1-21. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>

Abbasi, O. & Gross, J. (2019). Beta-band oscillations play an essential role in motor–auditory interactions. *Human Brain Mapping*, 41(3), 656-665. <https://doi.org/10.1002/hbm.24830>

Abe, M. & Hanakawa, T. (2009). Functional coupling underlying motor and cognitive functions of the dorsal premotor cortex. *Behavioural Brain Research*, 198(1), 13-23. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.10.046>

Abusrir, A. H., Elsekaily, W. & Bohlega, S. (2022). Tremor in Parkinson’s Disease: From Pathophysiology to Advanced Therapies. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 12(1), 12-19. <https://doi.org/10.5334/tohm.712>

Ahn, D., Lee, H-W., Kang, K., Ko, P.-W., Kim, N. S. & Park, T. (2017). Smart Gait-Aid Glasses for Parkinson’s Disease Patients. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(10), 2394-2402. <https://doi.org/10.1109/TBME.2017.2655344>

Aiba, I., Hayashi, Y., Shimohata, T., Yoshida, M., Saito, Y., Wakabayashi, K., Komori, T., Hasegawa, M., Ikeuchi, T., Tokumura, A. M., Sakurai, K., Murayama, S., Hasegawa, K., Uchihara, T., Toyoshima, Y., Saito, Y., Yabe, I., Tanikawa, S., Sugaya, K., ... Nakashima, K. (2023). Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. *Brain Communications*, 5(6), 1-19. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad296>

Akkal, D., Dum, R. P. & Strick, P. L. (2007). Supplementary Motor Area and Presupplementary Motor Area: Targets of Basal Ganglia and Cerebellar Output. *The Journal of Neuroscience*, 27(40), 10659-10673. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3134-07.2007>

Alexander, G. E. & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 266-271. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90107-L](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L)

- Almeida, Q. J., Frank, J. S., Roy, E. A., Patla, A. E. & Jog, M. S. (2007). Dopaminergic Modulation of Timing Control and Variability in the Gait of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1735-1742. <https://doi.org/10.1002/mds.21603>
- Amirnovin, R., Williams, Z. M., Cosgrove, G. R. & Eskandar, E. N. (2004). Visually Guided Movements Suppress Subthalamic Oscillations in Parkinson's Disease Patients. *The Journal of Neuroscience*, 24(50), 11302–11306. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3242-04.2004>
- Amunts, K. & Zilles, K. (2015). Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*, 88(6), 1086-1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.001>
- Andersen, R. A. & Buneo, Ch. A. (2002). Intentional Maps in Posterior Parietal Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 189-220. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142922>
- Araújo-Silva, F., Santinelli, F. B., Imaizumi, L. F. I., Silveira, A. P. B., Vieira, L. H. P., Alcock, L. & Barbieri, F. A. (2022). Temporal dynamics of cortical activity and postural control in response to the first levodopa dose of the day in people with Parkinson's disease. *Brain Research*, 1775, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147727>
- Arias, P. & Cudeiro, J. (2010). Effect of Rhythmic Auditory Stimulation on Gait in Parkinsonian Patients with and without Freezing of Gait. *PloS One*, 5(3), 1-8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009675>
- Armstrong, M. & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Clinical Review and Education*, 323(6), 548-560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Asadi, A., Madadi Asl, M., Vahabie, A.-H. & Valizadeh, A. (2022). The Origin of Abnormal Beta Oscillations in the Parkinsonian Corticobasal Ganglia Circuits. *Parkinson's Disease*, 2022(7524066), 1-13. <https://doi.org/10.1155/2022/7524066>

- Asemi, A., Ramaseshan, K., Burgess, A., Diwadkar, V. A. & Bressler, S. L. (2015). Dorsal anterior cingulate cortex modulates supplementary motor area in coordinated unimanual motor behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(309), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00309>
- Asghari, S., Azghani, M. R. & Rahimi, F. (2024). Biomechanical Parameters for Rigidity Assessment in Parkinson's Disease: A Scoping Review. *Jundishapur Journal of Health Sciences*, 16(3), 1-16. <https://doi.org/10.5812/jjhs-145964>
- Atalar, M. S., Oguz, O. & Genc, G. (2023). Hypokinetic Dysarthria in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*, 57(2), 163-170. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2023.29560>
- Avanipully, J. N., Thekkekkara, D., M S., Parihar, V. K. & Manjula, S. N. (2022). The Role of Olfactory System in the Etiogenesis of Parkinson's Diseases: An Overview. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 13(1), 31-39. <https://doi.org/10.1177/0976500X221085802>
- Bahadori-Jahromi, F., Salehi, S., Madasi Asl, M. & Valizadeh, A. (2023). Efficient suppression of parkinsonian beta oscillations in a closed-loop model of deep brain stimulation with amplitude modulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 1-19. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.1013155>
- Baláž, M., Brožová, H., Bůřil, J., Menšíková, K., Pokorná, A. & Klugarová, J. (2022). *Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu Parkinsonovy nemoci*. Národní portál klinických doporučených postupů.
- Balážová, Z., Bernátek, J. & Baláž, M. (2021). Role nukleární medicíny v diagnostice Parkinsonovy nemoci, Alzheimerovy nemoci a demence s Lewyho tělísky. *Neurologie pro praxi*, 22(5), 386-392. ISSN: 1803-5280
- Balestrino, R. & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27-42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>

- Baradaran, N., Tan, S. N., Liu, A., Ashoori, A., Palmer, S. J., Wang, Z. J., Oishi, M. M. K. & McKeown, M. J. (2013). Parkinson's disease rigidity: relation to brain connectivity and motor performance. *Frontiers in Neurology*, 4(67), 1-9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00067>
- Baram, Y., Aharon-Peretz, J., Badarny, S., Susel, Z. & Schlesinger, I. (2016). Closed-loop auditory feedback for the improvement of gait in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences*, 363, 104-106. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.021>
- Bareš, M. (2008). Pozdní hybné komplikace Parkinsonovy nemoci – Wearing off a další motorické fluktuace. *Neurologie pro praxi*, 9(2), 96-99. ISSN: 1803-5280
- Bareš, M. (2016). Mají buněčné terapie budoucnost v léčbě extrapyramidových onemocnění? NE. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 79/112(3), 272-274. ISSN: 1803-6597
- Barone, J. & Rossiter, H. E. (2021). Understanding the Role of Sensorimotor Beta Oscillations. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 1-7. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.655886>
- Barthel, C., Nonnekes, J., van Helvert, M., Haan, R., Janssen, A., Delval, A., Weerdesteyn, V., Debu, B., van Wezel, R., Bloem, B. R. & Ferraye, M. U. (2018). The laser shoes: A new ambulatory device to alleviate freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*, 90(2), 163-171. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004795>
- Baumann-Vogel, H., Hor, H., Poryazova, R., Valko, P., Werth, E. & Baumann, Ch. R. (2020). REM sleep behavior in Parkinson disease: Frequent, particularly with higher age. *Plos One*, 15(12), 1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243454>
- Bazanov, O. & Vernon, D. (2014). Interpreting EEG alpha activity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 44, 94-110. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.05.007>
- Behrmann, M., Geng, J. J. & Shomstein, S. (2004). Parietal Cortex and Attention. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), 212-217. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.012>

Bella, S. D., Benoit, Ch.-E., Farrugia, N., Keller, P. E., Obris, H., Mainka, S. & Kotz, S. A. (2017). Gait improvement via rhythmic stimulation in Parkinson's disease is linked to rhythmic skills. *Scientific Reports*, 7(42005), 1-11. <https://doi.org/10.1038/srep42005>

Ben-Shlomo, Y., Darweesh, S., Llibre-Guerra, J., Marras, C., San Luciano, M. & Tanner, C. (2024). The epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet*, 403(10423), 283-292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01419-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01419-8)

Beniczky S. & Schomer, D. L. (2020). Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications. *Epileptic Disorders*, 22(6), 697-715. ISSN: 1950-6945

Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D. & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124(11), 2131-2146. <https://doi.org/10.1093/brain/124.11.2131>

Berlot, R., Pavlović, A. & Kojović, M. (2024). Secondary parkinsonism associated with focal brain lesions. *Frontiers in Neurology*, 15, 1-15. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1438885>

Bernal, B. & Perdomo, J. (2008). *Brodman's Interactive Atlas*. Miami Children's Hospital.

Bhattacharjee, S., Kashyap, R., Abualait, T., Chen, S.-H. A., Yoo, W.-K. & Bashir, S. (2021). The role of primary motor cortex: more than movement execution. *Journal of Motor Behavior*, 53(2), 258-274. <https://doi.org/10.1080/00222895.2020.1738992>

Bhidayasiri, R., Kalia, L. V. & Bloem, B. R. (2023). Tackling Parkinson's Disease as a Global Challenge. *Journal of Parkinson's Disease*, 13(8), 1277-1280. <https://doi.org/10.3233/JPD-239005>

Bianchini, E., Rinaldi, D., Alborghetti, M., Simonelli, M., D'Áudino, F., Onellie, C., Pegolo, E. & Pontieri, F. E. (2024). The Story behind the Mask: A Narrative Review on Hypomimia in Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, 14(1), 1-16. <https://doi.org/10.3390/brainsci14010109>

- Biasiucci, A., Franceschiello, B. & Murray, M. M. (2019). Electroencephalography. *Current Biology*, 29(3), 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.11.052>
- Bidesi, N. S., Andersen, I. V., Windhorst, A. D., Shalgunov, V. & Herth, M. M. (2021). The role of neuroimaging in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 159(4), 660-689. <https://doi.org/10.1111/jnc.15516>
- Bichsel, O., Gassert, R., Stieglitz, L., Uhl, M., Baumann-Vogel, H., Waldvogel, D., Baumann, Ch. R. & Imbach, L. L. (2018). Functionally separated networks for self-paced and externally-cued motor execution in Parkinson's disease: Evidence from deep brain recordings in humans. *NeuroImage*, 177, 20-29. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.012>
- Bloem, B., Okun, M. S. & Klein, Ch. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Bočková, M. & Rektor, I. (2009). Desynchronizace a synchronizace EEG rytmů. *Neurologie pro praxi*, 10(4), 242-245. ISSN: 1803-5280
- Bohnen, N. I., Kanel, P., Koeppe, R. A., Sanchez-Catasus, C. A., Frey, K. A., Scott, P., Constantine, G. M., Albin, R. L. & Müller, M. L. T. M. (2021). Regional cerebral cholinergic nerve terminal integrity and cardinal motor features in Parkinson's disease. *Brain Communication*, 3(2), 1-16. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab109>
- Bologna, M., Paparella, G., Fasano, A., Hallett, M. & Berardelli, A. (2020). Evolving concepts on bradykinesia. *Brain*, 143(3), 727-750. <https://doi.org/10.1093/brain/awz344>
- Borich, M. R., Brodie, S. M., Gray, W. A., Ionta, S. & Boyd, L. A. (2016). Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. *Neuropsychologia*, 79, 246-255. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.007>
- Bowman, T., Pergolini, A., Carrozza, M. Ch., Lencioni, T., Marzegan, A., Meloni, M., Vitiello, N., Crea, S. & Cattaneo, D. (2024). Wearable biofeedback device to assess gait features and improve gait pattern in people with parkinson's disease: a case series. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 21(110), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12984-024-01403-z>

- Braak, H., Del Tredici K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H. & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211. <https://doi.org/fbfb2>
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H. & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318, 121-134. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
- Brittain, J.-S. & Brown, P. (2014). Oscillations and the basal ganglia: Motor control and beyond. *NeuroImage*, 85(2), 637-647. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.084>
- Britton, J. W., Frey, L. C., Hopp, J. L., Korb, P., Koubeissi, M. Z., Lievens, W. E., Pestana-Knight, E. M. & St. Louis, E. K. (2016). *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants*. American Epilepsy Society.
- Brockett, A. T. & Roesch, M. R. (2021). Anterior cingulate cortex and adaptive control of brain and behavior. *International Review of Neurobiology*, 158, 283-309. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.11.013>
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde inihrenPrinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. J. A. Barth.
- Brožová, H. (2013). Freezing – porucha chůze. *Neurologie pro praxi*, 14(4), 179-181. ISSN: 1803-5280
- Brunner, E. (2022). A network approach to the topological organization of the Brodmann map. *The Anatomical Record*, 305(12), 3504-3515. <https://doi.org/10.1002/ar.24941>
- Bryant, M., Rintala, D. H., Lai, E. C. & Protas, E. J. (2010). A pilot study: influence of visual cue color on freezing of gait in persons with parkinson's disease. *Disability and Rehabilitation*, 5(6), 456-461. <https://doi.org/10.3109/17483107.2010.495815>
- Bucur, M. & Papagno, C. (2023). Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: A Meta-analysis of the Long-term Neuropsychological Outcomes. *Neuropsychology Review*, 33, 307-346. <https://doi.org/10.1007/s11065-022-09540-9>

- Burbaud, P., Courtin, E. & Guehl, R. D. (2022). Basal ganglia: From the bench to the bed. *European Journal of Paediatric Neurology*, 36 (2022), 99-106.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.12.002>
- Busan, P. (2020). Developmental stuttering and the role of the supplementary motor cortex. *Journal of Fluency Disorders*, 64, 1-15.
<https://doi.org/10.1016/j.jfludis.2020.105763>
- Bush, G., Vogt, B. A., Holmes, J., Dale, A. M., Greve, D., Jenike, M. A. & Rosen, B. R. (2002). Dorsal anterior cingulate cortex: A role in reward-based decision making. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(1), 523-528.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0124709999>
- Bush, G., Valera, E. M. & Seidman, L. J. (2005). Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1273-1284.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.034>
- Calabresi, P., Picconi, B. Tozzi, A., Ghiglieri, V. & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature Neuroscience*, 17(8), 1022-1030. <https://doi.org/10.1038/nn.3743>
- Cannon, R. L. (2012). *Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA): Basis Concepts and Clinical Applications*. South Staples. BMED Press.
- Cano de la Cuerda, R., Vela Desojo, L., Morena-Verdú, M., Ferreira-Sánchez, M. R., Macías Macías, Y. & Miangolarra Page, J. C. (2020). Trunk Range of Motion Is Related to Axial Rigidity, Functional Mobility and Quality of Life in Parkinson's Disease: An Exploratory Study. *Sensors*, 20(9), 1-12.
<https://doi.org/10.3390/s20092482>
- Çarıkçı, S., Özgül Ünlüer, N. & Torun, S. (2021). Effects of cadence-compatible melodic rhythmic auditory stimulation implementation on gait in patients with Parkinson's disease. *Somatosensory & Motor Research*, 38(2), 108-116.
<https://doi.org/10.1080/08990220.2020.1864314>

- Cen, S., Ma, S., Sun, H., Zhang, H., Li, Y., Mao, W., Xu, E., Mei, S., Chhetri, J. K., Ruan, Z., Wang, H., Wang, K. & Chan, P. (2024). Vibrotactile Foot Device for Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Movement Disorders Clinical Practice*, 11(10), 1241-1248. <https://doi.org/10.1002/mdc3.14177>
- Cohen, Y. E., Russ, B. E. & Gifford, G. W. (2005). Auditory Processing in the Posterior Parietal Cortex. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 4(3), 218-229. <https://doi.org/10.1177/1534582305285861>
- Coleman, C. & Martin, I. (2022). Unraveling Parkinson's Disease Neurodegeneration: Does Aging Hold the Clues? *Journal of Parkinson's Disease*, 12(2022), 2321-2338. <https://doi.org/10.3233/JPD-223363>
- Colgin, L. L. (2013). Mechanisms and Functions of Theta Rhythms. *Annual Review of Neuroscience*, 36, 295-312. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170330>
- Collier, T. J., Kanaan, N. M. & Kordower, J. H. (2017). Aging and Parkinson's Disease: Different Sides of the Same Coin? *Movement Disorders*, 32(7), 983-990. <https://doi.org/10.1002/mds.27037>
- Conde, C. I., Lang, Ch., Baumann, Ch. R., Easthope, Ch. A., Taylor, W. R. & Ravi, D. K. (2023). Triggers for freezing of gait in individuals with Parkinson's disease: a systematic review. *Frontiers in Neurology*, 14, 1-9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1326300>
- Constantinides, V. C., Paraskevas, G. P., Paraskevas, P. G., Stefanis, L. & Kapaki, E. (2019). Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clinical Parkinsonism and Related Disorders*, 1, 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.08.005>
- Contreras Lopez, W. O., Escalante Higuera, C. A., Talamoni Fonoff, E., de Oliveira Souza, C., Albicker, U. & Espinoza Martinez, J. A. (2014). Listenmee and Listenmee smartphone application: Synchronizing walking to rhythmic auditory cues to improve gait in Parkinson's disease. *Human Movement Science*, 137, 147-156. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2014.08.001>

Cosentino, C., Putzolu, M., Mezzarobba, S., Cecchella, M., Innocenti, T., Bonassi, G., Botta, A., Lagravinese, G., Avanzino, L. & Pelosin, E. (2023). One cue does not fit all: A systematic review with meta-analysis of the effectiveness of cueing on freezing of gait in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 150, 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105189>

Coughlin, D. G. & Litvan, I. (2020). Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management. *Parkinsonism and Related Disorders*, 73, 105-116. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.04.014>

Damiani, D., Nascimento, A. M. & Pereira, L. K. (2017). Cortical Brain Functions – The Brodmann Legacy in the 21st Century. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*, 39(4), 261-270. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597573>

Das, J., Vitorio, R., Butterfield, A., Morris, R., Graham, L., Barry, G., McDonald, C., Walker, R., Mancini, M. & Stuart, S. (2022). Visual Cues for Turning in Parkinson's Disease. *Sensors*, 22(18), 1-10. <https://doi.org/10.3390/s22186746>

De Cock, V. C., Dotov, D., Damm, L., Lacombe, S., Ihalainen, P., Picot, M. Ch., Galtier, F., Lebrun, C., Giordano, A., Driss, V., Geny, Ch., Garzo, A., Hernandez, E., Van Dyck, E., Leman, M., Villing, R., Bardy, B. G. & Bella, S. D. (2021). BeatWalk: Personalized Music-Based Gait Rehabilitation in Parkinson's Disease. *Frontiers in Psychology*, 12, 1-9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.655121>

De Icco, R., Tassorelli, C., Berra, E., Bolla, M., Pacchetti, C. & Sandrini, G. (2015). Acute and Chronic Effect of Acoustic and Visual Cues on Gait Training in Parkinson's Disease: A Randomized, Controlled Study. *Parkinson's Disease*, 2015(978590), 1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/978590>

de Melo Roiz, R., Azevedo Cacho, E. W., Cliquet, A. & Barasnevicius Quagliato, E. M. A. (2011). Analysis of parallel and transverse visual cues on the gait of individuals with idiopathic Parkinson's disease. *International Journal of Rehabilitation Research*, 34(4), 343-348. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e32834d32f0>

- De Nunzio, A. M., Grasso, M., Nardone, A. Godi, A. & Schiepatti, M. (2010). Alternate rhythmic vibratory stimulation of trunk muscles affects walking cadence and velocity in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 121(2), 240-247.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.10.018>
- De Rui, M., Inelmen, E. M., Trevisan, C., Pigozzo, S., Manzato, E. & Sergi, G. (2020). Parkinson's disease and the non-motor symptoms: hyposmia, weight loss, osteosarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32, 1211–1218.
<https://doi.org/10.1007/s40520-020-01470-x>
- Debaere, F., Wenderoth, N., Sunaert, S., Van Hicke, P. & Swinnen, S. P. (2003). Internal vs external generation of movements: differential neural pathways involved in bimanual coordination performed in the presence or absence of augmented visual feedback. *NeuroImage*, 19(3), 764-776. <https://doi.org/cf82mt>
- Deliz, J. R., Tanner, C. & Gonzalez-Latapi, P. (2024). Epidemiology of Parkinson's Disease: An Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 24, 163-179.
<https://doi.org/10.1007/s11910-024-01339-w>
- DeLong M. R. & Wichmann, T. (2007). Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia. *Archives of Neurology*, 64(1), 20-24. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.1.20>
- DeLong, M. & Wichmann, T. (2009). Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(3), 237–S240.
[https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70822-3](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70822-3)
- Delorme, A. & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Delval, A., Moreau, C., Bleuse, S., Tard, C., Ryckewaert, G., Devos, D. & Defebvre, L. (2015). Auditory cueing of gait initiation in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Clinical Neurophysiology*, 125(8), 1675-1681.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.12.101>

- Deng, H. Wang, P. & Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing Research Reviews*, 42, 72-85. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.007>
- Di Dona, G. & Ronconi, L. (2023). Beta oscillations in vision: a (preconscious) neural mechanism for the dorsal visual stream? *Frontiers in Psychology*, 14, 1-9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1296483>
- Díaz, E., Vargas, J. P. & López, J. C. (2016). The Basal Ganglia Contribution to Controlled and Automatic Processing. In J. J. Soghomonian (Ed.). *The Basal Ganglia: Novel Perspectives on Motor and Cognitive Functions* (pp. 243-259). Springer International Publishing.
- Dibble, L. E., Foreman, K. B., Addison, O., Marcus, R. L. & LaStayo, P. C. (2015). Exercise and medication effects on persons with parkinson disease across the domains of disability: a randomized clinical trial. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 39(2), 85-92. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000086>
- Ding, H., Nasserolelami, B., Mirzac, D., Isaias, I. U., Volkmann, J., Deuschl, G., Groppa, S. & Muthuraman, M. (2024). Re-emergent Tremor in Parkinson's Disease: Evidence of Pathologic β and Prokinetic γ Activity. *Movement Disorders*, 39(5), 778-787. <https://doi.org/10.1002/mds.29771>
- Dirkx, M. F. & Bologna, M. (2022). The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. *Journal of the Neurological Sciences*, 435, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120196>
- Ditthaphongphakdee, S. & Gaogasigam, Ch. (2021). The effects of light touch cue on gait initiation in patients with Parkinson's disease. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*, 26, 187-192. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2020.08.009>
- Dolfini, E., Cardellicchio, P., Fadiga, L. & D'Ausilio, A. (2024). The role of dorsal premotor cortex in joint action inhibition. *Scientific Reports*, 14(4675), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54448-4>
- Donnelly, L. (2023). The brain: functional divisions. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 24(6), 358-363. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2023.03.007>

Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A. & Tanner, C. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384-386.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>

Dorsey, E.R., Sherer, T., Okun, M. S. & Bloem, B. R. (2018). The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(s1), 3-8.

<https://doi.org/10.3233/JPD-181474>

Dostál, V. (2013). Pozdní komplikace Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 14(1), 28-32. ISSN: 1803-5280

Dvořáčková, D. (2019). Změny zdrojové aktivity mozku v sLORETA zobrazení při chůzi ovlivněné cueingem u pacientů s Parkinsonovou nemocí. [Diplomová práce, Univerzita Karlova]. Digitální repozitář Univerzity Karlovy.

Dworetzky, B., Herman, S. & Tatum, W. O. (2011). Artifacts of Recording. In D. Schomer & F. Lopez de Silva (Eds.). *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* (pp. 239-267). Lippincott Williams & Wilkins

Dylevský, I. (2009). *Speciální kineziologie*. Grada.

Eklund, M., Nuuttila, S., Joutsa, J., Jaakkola, E., Mäkinen, E., Honkanen, E. A., Lindholm, K., Vahlberg, T., Nojonen, T., Ilhalainen, T., Murtomäki, K., Nojonen, T., Levo, R., Mertsalmi, T., Scheperjans, F. & Kaasinen, V. (2022). Diagnostic value of micrographia in Parkinson's disease: a study with [¹²³I]FP-CIT SPECT. *Journal of Neural Transmission*, 129, 895-904. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02517-1>

El Baba, R. M. & Schury, M. P. (2020). *Neuroanatomy: Frontal Cortex*. StatPearls Publishing

Elliott, M., Momin, S., Fiddes, B., Farooqi, F. & Sohaib, S. A. (2019). Pacemaker and Defibrillator Implantation and Programming in Patients with Deep Brain Stimulation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 8(2), 138-142.

<https://doi.org/10.15420/aer.2018.63.2>

- Ercoli, T., Bagella, C. F., Frau, C., Ruiu, E., Othmani, S., Gusinu, G., Masala, C., Sechi, L. A., Solla, P. & Defazio, G. (2024). Phantosmia in Parkinson's Disease: A Systematic Review of the Phenomenology of Olfactory Hallucinations. *Neurology International*, 16(1), 20-32. <https://doi.org/10.3390/neurolint16010002>
- Erra, C., Mileti, I., Germanotta, M., Petracca, M., Imbimbo, I., De Biase, A., Rossi, S., Ricciardi, D., Pacilli, A., Di Sipio, E., Palermo, E., Bentivoglio, A. R. & Padua, L. (2019). Immediate effects of rhythmic auditory stimulation on gait kinematics in Parkinson's disease ON/OFF medication. *Clinical Neuropsychology*, 130(10), 1789-1797. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.07.013>
- Espay, A. J., Baram, Y., Dwivedi, A. K., Shukla, R., Gartner, M., Gaines, L., Duker, A. P. & Revilla, F. J. (2010). At-home training with closed-loop augmented-reality cueing device for improving gait in patients with Parkinson disease. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 47(6), 573-582. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2009.10.0165>
- Etoom, M., Alwardat, M., Aburub, A. S., Lena, F., Fabbri, R., Modugno, N. & Centonze, D. (2020). Therapeutic interventions for Pisa syndrome in idiopathic Parkinson's disease. A Scoping Systematic Review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 198, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106242>
- Faber, J. (2001). *Elektroencefalografie a psychofyzilogie*. ISV nakladatelství.
- Fang, C., Lv, L., Mao, S., Dong, H. & Liu, B. (2020). Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Parkinson's Disease*, 2020(1), 1-11. <https://doi.org/10.1155/2020/2076942>
- Farzanehfar, P., Woodrow, H. & Horne, M. (2021). Assessment of Wearing Off in Parkinson's disease using objective measurement. *Journal of Neurology*, 268, 914-922. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10222-w>
- Fazl, A. & Fleisher, J. (2018). Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Seminars in Pediatric Neurology*, 25, 2-9. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.12.005>

- Filippi, M., Sarasso, E., Piramide, N., Stojkovic, T., Stankovic, I., Basaia, S., Fontana, A., Tomic, A., Markovic, V., Stefanova, E., Kostic, V. S. & Agosta, F. (2020). Progressive brain atrophy and clinical evolution in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 28, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102374>
- Fini, M. & Tyler, W. J. (2020). Transcranial Focused Ultrasound Alters Conflict and Emotional Processing, Physiology, and Performance I: Dorsal Anterior Cingulate Cortex Targeting. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.11.25.20234401>
- Fischer, P., Chen, Ch. Ch., Chang, Y.-J., Yeh, Ch.-H., Pogosyan, A., Herz, D. M., Cheeran, B., Green, A. L., Aziz, T. Z., Hyam, J., Little, S., Foltynie, T., Limousin, P., Zrinzo, L., Hasegawa, H., Samuel, M., Ashkan, K., Brown, P. & Tan, H. (2018). Alternating Modulation of Subthalamic Nucleus Beta Oscillations during Stepping. *The Journal of Neuroscience*, 38(22), 5111-5121. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3596-17.2018>
- Florio, T. M., Scarnati, E., Rosa, I., Di Censo, D., Ranieri, B., Cimini, A., Galante, A. & Alecci, M. (2018). The Basal Ganglia: More than just a switching device. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(8), 677-684. <https://doi.org/10.1111/cns.12987>
- Foltynie, T., Bruno, V., Fox, S., Kühn, A. A., Lindop, F. & Lees, A. J. (2024). Medical, surgical, and physical treatments for Parkinson's disease. *The Lancet*, 403(10423), 305-324. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01429-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01429-0)
- Forsyth, A. L., Joshi, R. Y., Canning, C. G., Allen, N. E. & Paul, S., S. (2019). Flexed Posture in Parkinson Disease: Associations With Nonmotor Impairments and Activity Limitations. *Physical Therapy*, 99(7), 893-903. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz033>
- Foxe, J. J. & Snyder, A. C. (2011). The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Frontiers in Psychology*, 2(154), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00154>
- Gál, O., Srp, M., Konvalinková, R., Hoskovcová, M., Čapek, V., Roth, J. & Růžička, E. (2017). Physiotherapy in Parkinson's Disease: Building ParkinsonNet in Czechia. *Parkinson's Disease*, 2017, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2017/8921932>

- Gál, O., Poláková, K., Hoskovcová, M., Tomandl, J., Čapek, V., Berka, R., Brožová, H., Šestáková, I. & Růžicka, E. (2019). Pavement Patterns Can Be Designed to Improve Gait in Parkinson's Disease Patients. *Movement Disorders*, 34(12), 1831-1838. <https://doi.org/10.1002/mds.27831>
- Gale, D. J., Randall Flanagan, J. & Gallivan, J. P. (2021). Human Somatosensory Cortex Is Modulated during Motor Planning. *The Journal of Neuroscience*, 41(27), 5909-5922. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0342-21.2021>
- Gallina, J., Marsicano, G., Romei, V. & Bertini, C. (2023). Electrophysiological and Behavioral Effects of Alpha-Band Sensory Entrainment: Neural Mechanisms and Clinical Applications. *Biomedicines*, 11(5), 1-20. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051399>
- Gao, Ch., Liu, J., Tan, Y. & Chen, S. (2020). Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Translational Neurodegeneration*, 9(12), 1-22. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00191-5>
- Gao, X., Chen, H., Schwarzschild, M. & Ascherio, A. (2011). Use of ibuprofen and risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 76(10), 863-869. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820f2d79>
- GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 939-953. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Giagkou, N., Höglinger, G. U. & Stamelou, M. (2019). Progressive supranuclear palsy. *International Review of Neurobiology*, 149, 49-86. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.013>
- Giladi, N., Horak, F. B. & Hausdorff, J. M. (2013). Classification of Gait Disturbances: Distinguishing Between Continuous and Episodic Changes. *Movement Disorders*, 28(11), 1469-1473. <https://doi.org/10.1002/mds.25672>

Gilat, M., Ginis, P., Zoetewei, D., De Vleeschhauwer, J., Hulzinga, F., D'Cruz, N. & Nieuwboer, A. (2022). A systematic review on exercise and training-based interventions for freezing of gait in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, 7(81), 1-18. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00224-4>

Ginis, P., Nackaerts, E., Nieuwboer, A. & Heremans, E. (2018). Cueing for people with Parkinson's disease with freezing of gait: A narrative review of the state-of-the-art and novel perspectives. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61(6), 407-413. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.08.002>

Gironell, A., Pascual-Sedano, B., Aracil, I., Marín-Lahoz, J., Pagonabarraga, J. & Kulisevsky, J. (2018). Tremor Type in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification. *Parkinson's Disease*, 2018(4327597), 1-5. <https://doi.org/10.1155/2018/4327597>

Goetz, Ch. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, Ch., Stebbins, G. T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R. G., Moore, Ch. G., Wenning, G. K., Yahr, M. D. & Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Movement Disorders*, 19(9), 1020-1028. <https://doi.org/10.1002/mds.20213>

Goetz, Ch. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, Ch., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., ... La Pelle, N. (2008). Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129-2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>

Gómez-Jordana, L. I., Stafford, J., Peper, C. E. & Craig, C. M. (2018). Virtual Footprints Can Improve Walking Performance in People With Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 9(681), 1-9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00681>

Gopalakrishnan, B. & Friedman, J. H. (2023). Dopamine Transporter Scan (DAT) in Parkinsonism – a Short Review for Non-Neurologists. *Rhode Island Medical Journal*, 106(8), 29-30. ISSN: 2327-2228

- Goubault, E., Nguyen, H. P., Bogard, S., Blanchet, P. J., Bézard, E., Vincent, C, Langlois, M. & Duval, Ch. (2018). Cardinal Motor Features of Parkinson's Disease Coexist with Peak-Dose Choreic-Type Drug-Induces Dyskinesia. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(2), 323-331. <https://doi.org/10.3233/JPD-181312>
- Grahn, J. A. & Rowe, J. B. (2009). Feeling the Beat: Premotor and Striatal Interactions in Musicians and Nonmusicians during Beat Perception. *The Journal of Neuroscience*, 29(23), 7540-7548. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2018-08.2009>
- Greenland, J. C. & Barker, R. A. (2018). The Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. In T. B. Stoker & J. C. Greenland (Eds.). *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* (pp. 109-128). Cordon Publications. <http://dx.doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018>
- Griffin, H. J., Greenlaw, R., Limousin, P., Bhatia, K., Quinn, N. P. & Jahanshahi, M. (2011). The effect of real and virtual visual cues on walking in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 258, 991-1000. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5866-z>
- Grillner, S., Robertson, B. & Kotaleski, J. H. (2020). Basal Ganglia – A Motion Perspective. *Comprehensive Psychology*, 10, 1241-1275. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190045>
- Grotewold, N. & Albin, R. L. (2024). Update: Descriptive epidemiology of Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 120(2024), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.106000>
- Gupta, S. & Shukla, S. (2021). Non-motor symptoms in Parkinson's disease: Opening new avenues in treatment. *Current Research in Behavioral Sciences*, 2, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.crbeha.2021.100049>
- Halli-Tierney, A. D., Luker, J. & Carroll, D. G. (2020). Parkinson Disease. *American Family Physician*, 102(11), 679-691. ISSN: 1532-0650
- Han, J., Kim, E., Jung, J., Lee, J., Sung, H. & Kim, J. (2014). Effect of Muscle Vibration on Spatiotemporal Gait Parameters in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Physical Therapy Science*, 26(5), 671-673. <https://doi.org/10.1589/jpts.26.671>

- Hanakawa, T., Fukuyama, H., Katsumi, Y., Honda, M. & Shibasaki, H. (1999). Enhanced Lateral Premotor Activity During Paradoxical Gait in Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, 45(3), 329-336. <https://doi.org/dgw2mb>
- Hanakawa, T. (2006). Neuroimaging of standing and walking: Special emphasis on Parkinsonian gait. *Parkinsonism & Related Disorders*, 12(2), 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.05.009>
- Hariz, M. & Blomstedt, P. (2022). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Internal Medicine*, 292(5), 763-778. <https://doi.org/10.1111/joim.13541>
- Harmony, T. (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7(83), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00083>
- Harris, J. P., Burrell, J. C., Struzyna, L. A., Chen, H. I., Serruya, M. D., Wolf, J. A., Duda, J. E. & Cullen, D. K. (2020). Emerging regenerative medicine and tissue engineering strategies for Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, 6(4), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0105-5>
- Hassan, A. & Josephs, K. A. (2016). Alien Hand Syndrome. *Current Neurology and Neuroscience*, 16(73), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0676-z>
- Heilbronner, S. R. & Hayden, B. Y. (2016). Dorsal Anterior Cingulate Cortex: A Bottom-Up View. *Annual Review of Neuroscience*, 39, 149-170. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-013952>
- Heimer, G., Bar-Gad, I., Goldberg, J. A. & Bergman, H. (2002). Dopamine Replacement Therapy Reverses Abnormal Synchronization of Pallidal Neurons in the 1-Methyl-4-Phenyl- 1,2,3,6-Tetrahydropyridine Primate Model of Parkinsonism. *Journal of Neuroscience*, 22(18), 7850-7855. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-18-07850.2002>
- Heinrichs-Graham, E., Santamaria, P. M., Gendelman, H. E. & Wilson, T. W. (2017). The cortical signature of symptom laterality in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 14(2017), 433-440. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.02.010>

Herweg, N. A., Solomon, E. A. & Kahana, M. J. (2020). Theta Oscillations in Human Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(3), 208-227.

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.12.006>

Hirsch, L. J. & Brenner, R. P. (2010). EEG basics. In L. J. Hirsch & R. P. Brenner (Eds.). *Atlas of EEG in Critical Care* (pp. 1-37). John Wiley & Sons.

<https://doi.org/10.1002/9780470746707>

Hirsch, M. A., Iyer, S. S. & Sanjak, M. (2016). Exercise-induced neuroplasticity in human Parkinson's disease: What is the evidence telling us? *Parkinsonism and Related Disorders*, 22(1), 78-81. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.030>

Hobson, J. A. & Pace-Schott, E. F. (2022). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 679-693. <https://doi.org/10.1038/nrn915>

Höllerhage, M. (2019). Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. *International Review of Neurobiology*, 149, 377-418.

<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.010>

Hoogendoorn, E. M., Geerse, D. J., van Dam, A. T., Stins, J. F. & Roerdink, M. (2024). Gait-modifying effects of augmented-reality cueing in people with Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 15, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1379243>

Horváth, K., Aschermann, Z., Ács, P., Deli, G., Janszky, J., Komoly, S., Balázs, É., Takács, K., Karádi, K. (2015). Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21(12), 1421-1426. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.006>

Hoshi, E. & Tanji, J. (2007). Distinctions between dorsal and ventral premotor areas: anatomical connectivity and functional properties. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(2), 234-242. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.02.003>

Hoskovcová, M. (2020). *Onemocnění bazálních ganglií [prezentace]*. Praha: Neurologická klinika 1. lékařské fakulty a VFN.

- Hussein, A., Guevara, Ch. A., Del Valle, P., Gupta, S., Benson, D. L. & Huntley, G. W. (2023). Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: The Neurobiology of Early Psychiatric and Cognitive Dysfunction. *The Neuroscientist*, 29(1), 97-116.
<https://doi.org/10.1177/10738584211011979>
- Chan, P. Y, Ripin, Z. M., Halim, S. A., Arifin, W. N., Yahya, A. S., Eow, G. B., Tan, K., Hor, J. Y. & Wong, Ch. K. (2022). Motion characteristics of subclinical tremors in Parkinson's disease and normal subjects. *Scientific Reports*, 12(4021), 1-11.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-07957-z>
- Chase, B. A. & Markopoulou, K. (2020). Olfactory Dysfunction in Familial and Sporadic Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 11(447), 1-11.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00447>
- Chen, T. L., Babiloni, C., Ferreti, A. Perrucci, M. G., Romani, G. L., Rossini, P. M., Tartaro, A. & Del Gratta, C. (2008). Human secondary somatosensory cortex is involved in the processing of somatosensory rare stimuli: An fMRI study. *NeuroImage*, 40(4), 1765–1771. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.020>
- Chen, W., Hopfner, F., Becktepe, J. S. & Deuschl, G. (2017). Rest tremor revisited: Parkinson's disease and other disorders. *Translational Neurodegeneration*, 6(16), 1-8.
<https://doi.org/10.1186/s40035-017-0086-4>
- Cherian, J. & Divya, K. P. (2020). Genetics of Parkinson's disease. *Acta Neurologica Belgica*, 120, 1297-1305. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01473-5>
- Chouinard, P. A. & Paus, T. (2010). What have we learned from “perturbing” the human cortical motor system with transcranial magnetic stimulation? *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(173), 1-14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00173>
- Chuang, Y. H., Tan, Ch. H., Su, H. Ch., Chien, Ch. Y., Sung, P. S., Lee, T. L. & Yu, R. L. (2022). Hypomimia May Influence the Facial Emotion Recognition Ability in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(1), 185-197.
<https://doi.org/10.3233/JPD-212830>

- Chuma, T., Reza, F., Ikoma, K. & Mano, Y. (2006). Motor learning of hands with auditory cue in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 113, 175-185. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0314-4>
- Church, F. C. (2021). Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 11(4), 1-17. <https://doi.org/10.3390/biom11040612>
- Iranzo, A., De Cock, V. C., Fantini, M. L., Pérez-Carbonell, L. & Trotti, L. M. (2024). Sleep and sleep disorders in people with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 23(9), 925-937. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00170-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00170-4)
- Isaacson, S. H., Hauser, R. A., Pahwa, R., Gray, S. & Duvvuri, S. (2023). Dopamine agonists in Parkinson's disease: Impact of D1-like or D2-like dopamine receptor subtype selectivity and avenues for future treatment. *Clinical Parkinsonism and Related Disorders*, 9, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2023.100212>
- Ishibashi, K., Miura, Y., Wagatsuma, K., Toyohara, J., Ischiwata, K. & Ishii, K. (2022). Adenosine A_{2A} Receptor Occupancy by Caffeine After Coffee Intake in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 37(4), 853-857. <https://doi.org/10.1002/mds.28897>
- Jackson, A. F. & Bolger, D. J. (2014). The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: A review for the rest of us. *Psychophysiology*, 51(11), 1061-1071. <https://doi.org/10.1111/psyp.12283>
- Jacobs, J. V., Lou, J.-S., Kraakevik, J. A. & Horak, F. B. (2009). The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience*, 164(2), 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.002>
- Jagmag, S. A., Tripathi, N., Shukla, S. D., Maiti, S. & Khurana, S. (2016). Evaluation of Models of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 9(503), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00503>
- Jananshahi, M., Obeso, I., Rothwell, J. C. & Obeso, J. A. (2015). A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nature Reviews Neuroscience*, 16, 719-732. <https://doi.org/10.1038/nrn4038>

- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and Diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 368-376.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Jankovic, J. & Tan E. K. (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91, 795-808.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
- Janssen, S., Soneji, M., Nonnekes, J. & Bloem, B. R. (2016). A painted staircase illusion to alleviate freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 263, 1661-1662. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8195-z>
- Janssen, S., Bolte, B., Nonnekes, J., Bittner, M., Bloem, B. R., Heida, T., Zhao, Y. & van Wezel, R. J. A. (2017). Usability of Three-dimensional augmented Visual cues Delivered by smart glasses on (Freezing of) gait in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 8, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00279>
- Janssen, S., Heijs, J. J. A., Bittner, M., Droog, E., Bloem, B. R., Van Wezel, R. J. A & Heida, T. (2021). Visual cues added to a virtual environment paradigm do not improve motor arrests in Parkinson's disease. *Journal of Neural Engineering*, 18(4), 1-12.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/abe356>
- Janz, C., Timpka, J., Rosqvist, K., Paul, G., Storch, A. & Odin, P. (2024). Non-Motor Symptom Management: Insights into Adherence to Treatment Guidelines in Parkinson's Disease Patients. *Journal of Parkinson's Disease*, 14(2), 297-312.
<https://doi.org/10.3233/JPD-230263>
- Jatoi, M. A., Kamel, N., Malik, A. S. & Faye, I. (2014). EEG based brain source localization comparison of sLORETA and eLORETA. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 37, 713-721. <https://doi.org/10.1007/s13246-014-0308-3>
- Jendryka, M. M., Lewin, U., Kapaniaiah, S. K. T., Dermutz, H., Liss, B., Pekcec, A., Akam, T., Grewe, B. F. & Kätzel, D. (2024). Excitatory neurons of the anterior cingulate cortex encode chosen actions and their outcomes rather than cognitive state. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.04.12.589244>

- Jiang, Y. & Norman, K. E. (2006). Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation*, 20(1), 36-45. <https://doi.org/10.1191/0269215506cr925oa>
- Jobert, M., Wilson, F. J., Ruigt, G. S. F., Brunovský, M., Prichep, L. S. & Drinkenburg, W. H. I. M. (2012). Guidelines for the Recording and Evaluation of Pharmac-EEG Data in Man: The International Pharmac-EEG Society (IPEG). *Neuropsychobiology*, 66(4), 201-220. <https://doi.org/10.1159/000343478>
- Johanidesová, S., Rusina, R., Houška, P., Keller, J. & Matěj, R. (2012). Alzheimerova nemoc probíhající pod obrazem kortikobazální degenerace – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 75/108(3), 373-377. ISSN: 1803-6597
- Judaš, M., Ceganec, M. & Sedmak, G. (2012). Brodmann's map of the human cerebral cortex – or brodmann's maps? *Translational Neuroscience*, 3, 67-74. <https://doi.org/10.2478/s13380-012-0009-x>
- Kam, J. W. Y., Lin, J. J., Solbakk A.-K., Endestad, T., Larsson, P. G. & Knight, R. T. (2019). Default network and frontoparietal control network theta connectivity supports internal attention. *Nature human behaviour*, 3, 1263–1270. <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0717-0>
- Kamarádová, D., Praško, J., Divéky, T., Grambal, A., Látalová, K., Šilhán, P. & Ticháčková, A. (2015). EEG Nálezů pacientů s panickou poruchou. *Česká a Slovenská psychiatrie*, 111(1), 37-43. ISSN: 1212-0383
- Kapoor, S., Saluja, A., Margekar, S. L., Agarwal, M., Mondal, S. & Dhamija, R. K. (2022). Neurogenic Supine Hypertension and Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 26(1), 33-38. https://doi.org/10.4103/aian.aian_476_22
- Kaya, I. (2019). A Brief Summary of EEG Artifacts Handling. In V. Asadpour (Ed.). *Brain-Computer Interface* (pp. 22-33). Intech Open.
- Kennet, R. (2012). Modern electroencephalography. *Journal of Neurology*, 259, 783-789. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6425-6>

Keus, S., Munneke, M., Graziano, M., Paltamaa, J., Pelosin, E., Domingos, J., Brühlmann, S., Ramaswamy, B., Prins, J., Struksma, Ch. Rochester, L., Nieuwboer, A. & Bloem, B. (2014). *European Physiotherapy Guidelines for Parkinson's disease*. KNGF/ParkinsonNet.

Khan, A. S. R., Mattei, T. A., Mercier, P. A., Cloney, M., Dahdaleh, N. S., Koski, T. R. & El Tecle, N. E. (2024). Camptocormia in Parkinson Disease: Systematic Review of Management Using Spine Surgery. *World Neurosurgery*, 191, 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.07.196>

Khodakarami, H., Ricciardi, L., Contarino, M. F., Pahwa, R., Lyons, K. E., Geraedts, V. J., Morgante, F., Leake, A., Paviour, D., De Angelis, A. & Horne, M. (2019). Prediction of the Levodopa Challenge Test in Parkinson's Disease Using Data from a Wrist-Worn Sensor. *Sensors*, 19(23), 1-22. <https://doi.org/10.3390/s19235153>

Kim, H. D. (2007). Effects of Auditory Cues on Gait Initiation in Patients With Parkinson's Disease: A Preliminary Study. *Physical Therapy Korea*, 14(4), 44-49. ISSN: 2287-982X

Kim, S. Y. & Lim, W. (2024). Quantifying harmony between direct and indirect pathways in the basal ganglia: healthy and Parkinsonian states. *Cognitive Neurodynamics*, 2024, 1-21. <https://doi.org/10.1007/s11571-024-10119-8>

Kim, S. D., Allen, N. E., Canning, C. G. & Fung, V. S. C. (2013). Postural Instability in Patients with Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 27, 97-112. <https://doi.org/10.1007/s40263-012-0012-3>

Kishi, T., Ogata, T., Ora, H., Shigeyama, R., Nakayama, M., Seki, M., Orimo, S. & Miyake, Y. (2020). Synchronized Tactile Stimulation on Upper Limbs Using a Wearable Robot for Gait Assistance in Patients With Parkinson's Disease. *Frontiers in Robotics and AI*, 7(10), 1-12. <https://doi.org/10.3389/frobt.2020.00010>

Klaus, A., de Silva, J. A. & Costa, R. M. (2019). What, If, and When to Move: Basal Ganglia Circuits and Self-Paced Action Initiation. *Annuals Review of Neuroscience*, 42, 459-483. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031033>

- Klaver, E. C., van Vugt, J. P. P., Bloem, B. R., van Wezel, R. J. A., Nonnekes, J. & Tjepkema-Cloostermans, M. C. (2023). Good vibrations: tactile cueing for freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 270, 3424-3432.
<https://doi.org/10.1007/s00415-023-11663-9>
- Knyazev, G. G. (2012). EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 677-695.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.002>
- Konczak, J., Corcos, D. M., Horak, F., Poizner, H., Shapiro, M., Tuite, P., Volkman, J. & Maschke, M. (2009). Proprioception and Motor Control in Parkinson's Disease. *Journal of Motor Behavior*, 41(6), 543-552. <https://doi.org/10.3200/35-09-002>
- Kouli, A., Torsney, K. M. & Kuan, W. L. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In T. B. Stoker & J. C. Greenland (Eds.). *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* (pp. 3-26). Cordon Publications. <http://dx.doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018>
- Králíček, P. (2023). *Úvod do speciální neurofyzologie* (4. vyd.) Galén.
- Kremer, N. I., Smid, A., Lange, S. F., Marçal, I. M., Tamasi, K., van Dijk, J. M. C., van Laar, T. & Drost, G. (2023). Supine MDS-UPDRS-III Assessment: An Explorative Study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(9), 1-9. <https://doi.org/10.3390/jcm12093108>
- Kropf, E., Syan, S. K., Minuzzi, L. & Frey, B. N. (2019). From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41(3), 261–269. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0183>
- Kühn, A. A., Williams, D., Kupsch, A., Limousin, P., Hariz, M., Schneider, G.-H., Yarrow, K. & Brown, P. (2004). Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain*, 127(4), 735–746.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh106>
- Kühn, A. A., Kupsch, A., Schneider, G.-H. & Brown, P. (2006). Reduction in subthalamic 8–35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 23(7), 1956-1960.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04717.x>

Kühn, A. A., Kempf, F., Brücke, Ch., Doyle, L. G., Martinez-Torres, I., Pogosyan, A., Trottenberg, T., Kupsch, A., Schneider, G.-H., Hariz, M. I., Vandenberghe, W., Nuttin, B. & Brown, P. (2008). High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Suppresses Oscillatory β Activity in Patients with Parkinson's Disease in Parallel with Improvement in Motor Performance. *Journal of Neuroscience*, 28(24), 6165-6173. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0282-08.2008>

Kunimatsu, J., Suzuki, T. W., Ohmae, S. & Tanaka, M. (2018). Different contributions of preparatory activity in the basal ganglia and cerebellum for self-timing. *Elife*, 7, 1-19. <https://doi.org/10.7554/eLife.35676>

Kwon, K. Y., Lee, H. M., Lee, S. M., Kang, S. H. & Koh, S. B. (2016). Comparison of motor and non-motor features between essential tremor and tremor dominant Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 361, 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.016>

Lanciego, J. L., Luquin, N. & Obeso, J. A. (2012). Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Springs Harbor Perspectives in Medicine*, 2(a009621), 1-21. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>

Langston, J. W. & Ballard, P. (1984). Parkinsonism Induced By 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP): Implications for Treatment and the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 11(S1), 160-165. <https://doi.org/10.1017/S0317167100046333>

Laux, G. (2022). Parkinson and depression: review and outlook. *Journal of Neural Transmission*, 129, 601-608. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02456-3>

Lebold, Ch. A. & Almeida, Q. J. (2010). Evaluating the Contributions of Dynamic Flow to Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2010(732508), 1-7. <https://doi.org/10.4061/2010/732508>

Lee, S. J., Yoo, J. Y., Ryu, J. S., Park, H. K. & Chung, S. J. (2012). The Effects of Visual and Auditory Cues on Freezing of Gait in Patients with Parkinson Disease. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 91(1), 2-11. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31823c7507>

- Lee, T. K. & Yankee, E. L. (2021). A review on Parkinson's disease treatment. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, 8, 222-244. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2020.58>
- Leisman, G. & Melillo, R. (2013). The basal ganglia: motor and cognitive relationships in a clinical neurobehavioral context. *Reviews in the Neurosciences*, 24(1), 9-25. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0067>
- Lesage, S., Houot, M., Mangone, G., Tesson, Ch., Bertrand, H., Forlani, S., Anheim, M., Brefel-Courbon, Ch., Broussolle, E., Thobois, S., Damier, P, Durif, F., Roze, E., Tison, F., Grabli, D., Ory-Magne, F., Degos, B, Viallet, F., Cormier-Dequaire, F., ...Brice, A. (2020). Genetic and Phenotypic Basis of Autosomal Dominant Parkinson's Disease in a Large Multi-Center Cohort. *Frontiers in Neurology*, 11(682), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00682>
- Leta, V., van Wamelen, D. J., Rukavina, K., Jaakkola, E., Sportelli, C., Wan, Y. M., Podlowska, A. M., Parry, M., Metta, V. & Chaudhuri, K. R. (2019). Sweating and other thermoregulatory abnormalities in Parkinson's disease: a review. *Annals of Movement Disorders*, 2(2), 39-47. https://doi.org/10.4103/AOMD.AOMD_2_19
- Leventhal, D. K., Gage, G. J., Schmidt, R., Pettibone, J. R., Case, A. C. & Berke, J. D. (2011). Basal Ganglia Beta Oscillations Accompany Cue Utilization. *Neuron*, 73(3), 523-536. [10.1016/j.neuron.2011.11.032](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.032)
- Li, H. & Jin, X. (2023). Multiple dynamic interactions from basal ganglia direct and indirect pathways mediate action selection. *Elife*, 12(RP87644), 1-33. <https://doi.org/10.7554/eLife.87644>
- Li, Y., Zheng, J. J., Wu, X., Gao, W. & Liu, Ch. J. (2023). Postural control of Parkinson's disease: A visualized analysis based on Citespace knowledge graph. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1-17. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1136177>
- Lieberman, M. D. & Eisenberger, N. I. (2015). The dorsal anterior cingulate cortex is selective for pain: Results from large-scale reverse inference. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(49), 15250-15255. <https://doi.org/10.1073/pnas.1515083112>

Lim, I., van Wegen, E., Jones, D., Rochester, L., Nieuwboer, A., Willems, A.-M., Baker, K., Hetherington, V. & Kwakkel, G. (2010). Does Cueing Training Improve Physical Activity in Patients With Parkinson's Disease? *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24(5), 469-477. <https://doi.org/10.1177/1545968309356294>

Lirani-Silva, E., Lord, S., Moat, D., Rochester, L. & Morris, R. (2019). Auditory Cueing for Gait Impairment in Persons With Parkinson Disease: A Pilot Study of Changes in Response With Disease Progression. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 43(1), 50-55. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000250>

Little, S. & Brown, P. (2014). The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), 44-48. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70013-0](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70013-0)

Liu, M., Wang, Z. & Shang, H. (2024). Multiple system atrophy: an update and emerging directions of biomarkers and clinical trials. *Journal of Neurology*, 271, 2324-2344. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12269-5>

Lockwood, P. L. & Wittmann, M. K. (2018). Ventral anterior cingulate cortex and social decision-making. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, 187-191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.030>

Lu, Ch., Amundsen Huffmaster, S. L., Tuite, P. J., Vachon, J. M. & MacKinnon, C. D. (2017). Effect of cue timing and modality on gait initiation in Parkinson's disease with freezing of gait. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98(7), 1291-1299. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.01.009>

Lucena-Valera, A., Ruz-Zafra, P. & Ampuero, J. (2023). Wilson's disease: overview. *Medicina Clínica*, 160(6), 261-267. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2022.12.004>

Mailankody, P., George, L., Naduthota, R. M., Saini, J., Thennarasu, K., Yadav, R. & Pal, P. K. (2020). Re-emergent tremor in patients with Parkinson's disease: An imaging study. *Annals of Movement Disorders*, 3(2), 106-111. https://doi.org/10.4103/AOMD.AOMD_36_19

Malek, N. (2019). Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurology India*, 67(4), 968-978. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.266268>

- Mancini, M., Smulders, K., Harker, G., Stuart, S. & Nutt, J. G. (2018). Assessment of the ability of open and closed-loop cueing to improve turning and freezing in people with Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 8(12773), 1-9.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-31156-4>
- Marek, S. & Dosenbach, N. U. F. (2018). The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(2), 133-140.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.2/smarek>
- Marino, M. & Mantini, D. (2024). Human brain imaging with high-density electroencephalography: Techniques and applications. *The Journal of Physiology*, 0(0), 1-30. <https://doi.org/10.1113/JP286639>
- Marsili, L., Rizzo, G. & Colosimo, C. (2018). Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Frontiers in Neurology*, 9(156), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00156>
- Masárová, L., Drotár, P., Mekyska, J., Smékal, Z. & Rektorová, I. (2014). Hodnocení písma u pacientů s Parkinsonovou nemocí. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77/110(4), 456-462. ISSN: 1803-6597
- Matthews, S. C., Paulus, M. P., Simmons, A. N., Nelesen, R. A. & Dimsdale, J. E. (2004). Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. *NeuroImage*, 22(3), 1151-1156.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.005>
- McCandless, P. J., Evans, B. J., Janssen, J., Selfe, J., Churchill, A. & Richards, J. (2016). Effect of three cueing devices for people with Parkinson's disease with gait initiation difficulties. *Gait & Posture*, 44, 7-11.
<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.11.006>
- McGregor, M. M. & Nelson, A. B. (2019). Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron*, 101(6), 1042-1056. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.004>

Meissner, W., Leblois, A., Hansel, D., Bioulac, B., Gross, Ch. E., Benazzouz, A. & Boraud, T. (2005). Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain*, 128(10), 2372–2382.

<https://doi.org/10.1093/brain/awh616>

Mekyska, J., Smékalová, Z., Košťálová, M., Mračková, M., Skutilová, S. & Rektorová, I. (2011). Motorické aspekty poruch řeči u Parkinsonovy nemoci a jejich hodnocení. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 74/107(6), 662-668. ISSN: 1803-6597

Merchant, H., Grahn, J., Trainor, L., Rohrmeier, M. & Fitch, W. T. (2015). Finding the beat: a neural perspective across humans and non-human primates. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 370(1664), 1-18.

<http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0093>

Miller-Patterson, C., Buesa, R., McLaughlin, N., Jones, R., Akbar, U. & Friedman, J. H. (2018). Motor asymmetry over time in Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences*, 395, 14-17. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.08.001>

Mink, J. (2003). The Basal Ganglia and Involuntary Movements: Impaired Inhibition of Competing Motor Patterns. *Archives of Neurology*, 60(10), 1365-1368.

<https://doi.org/10.1001/archneur.60.10.1365>

Mirelman, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T. D., Giladi, N., Hamilton, J. L., Hass, Ch. J., Hausdorff, J. M., Pelosin, E. & Almeida, Q. J. (2019). Gait impairments in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 18(7), 697-708.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30044-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30044-4)

Mirpour, K., Wolfe, C., Florence, T. J. & Pouratian, N. (2022). Functional neuroanatomy of cognition in Parkinson's disease. *Progress in Brain Research*, 269(1), 289-307. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2022.01.007>

Mitchell, K. T. & Ostrem, J. L. (2020). Surgical Treatment of Parkinson Disease. *Neurology Clinics*, 38(2), 293-307. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.001>

Morillon, B., Arnal, L. H., Schroeder, Ch. E. & Keitel, A. (2019). Prominence of delta oscillatory rhythms in the motor cortex and their relevance for auditory and speech perception. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 107, 136-142.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.012>

Morris, H. R., Spillantini, M. G., Sue, C. M. & Williams-Gray, C. H. (2024). The pathogenesis of Parkinson's disease. *The Lancet*, 403(10423), 293-304.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01478-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01478-2)

Mostile, G., Fasano, A. & Zappia, M. (2022). Parkinsonism in idiopathic normal pressure hydrocephalus: is it time for defining a clinical tetrad? *Neurological Sciences*, 43, 5201-5205. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06119-3>

Moustafa, A. A., Mandali, A., Priyadharsini Balasubramani, P. & Chakravarthy, S. V. (2018). The Motor, Cognitive, Affective, and Autonomic Functions of the Basal Ganglia. In V. S. Chakravarthy & A. A. Moustafa (Eds.). *Computational Neuroscience Models of the Basal Ganglia* (pp. 21-39). Springer Singapore Pte. Limited.

Müller-Putz, G. R. (2020). Electroencephalography. In H. J. Federoff & R. A. Barker (Eds.). *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 249-262). Elsevier Health Sciences.

Muthukrishnan, N., Abbas, J. J., Shill, H. A. & Krishnamurthi, N. (2019). Cueing Paradigms to Improve Gait and Posture in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Sensors*, 19(24), 1-16. <https://doi.org/10.3390/s19245468>

Mylius, V., Perez Lloret, S., Cury, R. G., Teixeira, M. J., Barbosa, V. R., Barbosa, E. R., Moreira, L. I., Listik, C., Fernandes, A. M., de Lacerda Veiga, D., Barbour, J., Hollenstein, N., Oechsner, M., Walch, J., Brugger, F., Hägele-Link, S., Beer, S., Rizos, A., Chaudhuri, K. R., ...Ciampi de Andrade, D. (2021). The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. *Pain*, 164(4), 1201-1210. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002107>

Mysliveček, J. (2022). *Základy neurovědy*. Triton

Nácher, V., Ledberg, A., Deco, G. & Romo, R. (2013). Coherent delta-band oscillations between cortical areas correlate with decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(37), 15085–15090. <https://doi.org/10.1073/pnas.1314681110>

- Nakayama, Y., Sugawara, S. K., Fukunaga, M., Hamano, Y. H., Sadato N. & Nishimura, Y. (2022). The dorsal premotor cortex encodes the step-by-step planning processes for goal-directed motor behavior in humans. *NeuroImage*, 256, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119221>
- Ngo, Q. C., Motin, M. A., Pah, N. D., Drotár, P., Kempster, P. & Kumar, D. (2022). Computerized analysis of speech and voice for Parkinson's disease: A systematic review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 226, 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107133>
- Nichols, T. E. & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Human Brain Mapping*, 15(1), 1-25. <https://doi.org/10.1002/hbm.1058>
- Nieuwboer, A., Kwakkel, G., Rochester, L., Jones, D., van Wegen, E., Willems, A. M., Chavret, F., Hetherington, V., Baker, K. & Lim, I. (2007). Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78, 134-140. <https://doi.org/fqhd3n>
- Nieuwboer, A. (2008). Cueing for Freezing of Gait in Patients with Parkinson's Disease: A Rehabilitation Perspective. *Movement Disorders*, 23(2), 475-481. <https://doi.org/10.1002/mds.21978>
- Nieuwboer, A., Baker, K., Willems, A.-M., Jones, D., Spildooren, J., Lim, I., Kwakkel, G., Van Wegen, E. & Rochester, L. (2009). The Short-Term Effects of Different Cueing Modalities on Turn Speed in People With Parkinson's Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(8), 831-836. <https://doi.org/10.1177/1545968309337136>
- Nishikawa, R., Nishizawa, H., Fukushima, K., Oguchi, K., Takei, Y-O., Nakamura, A. & Kimura, T. (2023). The effects of visual cues from optical stimulation devices on gait disturbance in patients with Parkinson's disease. *The Journal of Physical Therapy Science*, 35(3), 230-236. <https://doi.org/10.1589/jpts.35.230>.
- Nonnekes, J., Růžicka, E., Nieuwboer, A., Hallet, M., Fasano, A. & Bloem, B. R. (2019a). Compensation Strategies for Gait Impairments in Parkinson Disease: A Review. *JAMA Neurology*, 76(6), 718-725. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0033>

- Nonnekes, J., Giladi, N., Guha, A., Fietzek, U. M., Bloem, B. R. & Růžicka, E. (2019b). Gait festination in parkinsonism: introduction of two phenotypes. *Journal of Neurology*, 266, 426-430. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9146-7>
- Novak, P. & Novak, V. (2006). Effect of step-synchronized vibration stimulation of soles on gait in Parkinson's disease: a pilot study. *Journal of NeuroEngineering Rehabilitation*, 3(9), 1-7. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-3-9>
- Nowinski, W. L. (2005). The Cerefy Brain Atlases: Continuous Enhancement of the Electronic Talairach–Tournoux Brain Atlas. *Neuroinformatics*, 3, 293-300. <https://doi.org/10.1385/NI:3:4:293>
- Oane, I., Barborica, A. & Mindruta, I. R. (2023). Cingulate Cortex: Anatomy, Structural and Functional Connectivity. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 40(6), 482-490. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000970>
- Okada, Y., Ohtsuka, H., Kamata, N., Yamamoto, S., Sawada, M., Nakamura, J., Okamoto, M., Narita, M., Nikaido, Y., Urakami, H., Kawasaki, T., Morioka, S., Shomoto, K. & Hattori, N. (2021). Effectiveness of Long-Term Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(4), 1619-1630. <https://doi.org/10.3233/JPD-212782>
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic Basis of EEG. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 23(3), 186-189. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000220079.61973.6c>
- Orth, L., Meeh, J., Gur, R. C. & Sarkheil, P. (2022). Frontostriatal circuitry as a target for fMRI-based neurofeedback interventions: A systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 1-29. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.933718>
- Oswal, A., Cao, Ch., Yeh, Ch.-H., Neumann, W.-J., Gratwicke, J., Akram, H., Horn, A., Li, D., Zhan, S., Zhang, Ch., Wang, Ch., Zrinzo, L., Foltynie, T., Limousin, P., Bogacz, R., Sun, B., Husain, M., Brown, P. & Litvak, V. (2021). Neural signatures of hyperdirect pathway activity in Parkinson's disease. *Nature Communications*, 12(5185), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25366-0>

- Ou, Z., Pan, J., Tang, S., Duan, D., Yu, D., Nong, H. & Wang, Z. (2021). Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Frontiers in Public Health*, 9(776847), 1-16. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.776847>
- Outeiro, T. F., Koss, D. J., Erskine, D., Walker, L., Kurzawa-Akanbi, M., Donaghy, P., Morris, Ch., Taylor, J. P., Thomas, A., Attems, J. & McKeith, I. (2019). Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Molecular Neurodegeneration*, 14(5), 1-18. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0306-8>
- Pagano, G., Niccolini, F. & Politis, M. (2016). Imaging in Parkinson's disease. *Clinical Medicine*, 16(4), 371-375. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-4-371>
- Palakurthi, B. & Burugupally, S. P. (2019). Postural Instability in Parkinson's Disease: A Review. *Brain Sciences*, 9(9), 1-16. <https://doi.org/10.3390/brainsci9090239>
- Palma, J. A. & Kaufmann, H. (2020). Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 53-67. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.002>.
- Pánek, D. (2016). *Elektroencefalografické koreláty pohybového chování a výkonnostní zátěže*. Karolinum.
- Pang, S. Y. Y., Ho, P. W. L., Liu, H. F., Leung, Ch. T., Li, L., Chang, E. E. S., Ramsden, D. B. & Ho, S. L. (2019). The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 8(23), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s40035-019-0165-9>
- Park, K. S., Hass, Ch. J. & Janelle, Ch. M. (2021). Familiarity with music influences stride amplitude and variability during rhythmically-cued walking in individuals with Parkinson's disease. *Gait & Posture*, 87, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2021.04.028>
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, Ch. M. & Lehmann, D. (1994). Low Resolution Electromagnetic Tomography: A New Method for Localizing Electrical Activity in the Brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18, 49-65. ISSN: 1872-7697

Pascual-Marqui, R. D. (1999). Review of Methods for Solving the EEG Inverse Problem. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 1(1), 75-86. ISSN: 1456-7865

Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, 24, 1-16. ISSN: 0379-0355

Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Koukkou, M., Anderer, P., Saletu, B., Tanaka, H., Hirata, K., John, E. R., Prichep, L., Biscay-Lirio, R. & Kinoshita, T. (2011). Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philosophical Transactions of The Royal Society: A Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 369(1952), 3768–3784. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0081>

Pavlidou, A., Schnitzler, A. & Lange, J. (2014). Beta oscillations and their functional role in movement perception. *Translational Neuroscience*, 5(4), 286-292. <https://doi.org/10.2478/s13380-014-0236-4>

Peterson, D. S. & Smulders, K. (2015). Cues and Attention in Parkinsonian Gait: Potential Mechanisms and Future Directions. *Frontiers in Neurology*, 6(255), 1-5. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00255>

Pfeiffer, R. F. (2020). Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, 17(4), 1464-1479. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00897-4>

Picelli, A., Camin, M., Tinazzi, M., Vangelista, A., Cosentino, A., Fiaschi, A. & Smania, N. (2010). Three-dimensional motion analysis of the effects of auditory cueing on gait pattern in patients with Parkinson's disease: a preliminary investigation. *Neurological Sciences*, 31, 423-430. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0228-2>

Picmausová, J., Haluzík, M. & Růžička, E. (2012). Poruchy výživy a metabolismu u Parkinsonovy nemoci. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 75/108(2), 179-184. ISSN: 1803-6597

Pieterman, M., Adams, S. & Jog, M. (2018). Method of Levodopa Response Calculation Determines Strength of Association With Clinical Factors in Parkinson Disease. *Frontiers in Neurology*, 9(260), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00260>

- Plzáková, V. & Nikolai, T. (2020). Kognitivní rehabilitace pacientů s Parkinsonovou nemocí. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 83/116(1), 14-20. ISSN: 1803-6597
- Poewe, W., Stankovic, I., Halliday, G., Meissner, W. G., Wenning, G. K., Pellecchia, M. T., Seppi, K., Palma, J. A. & Kaufmann, H. (2022). Multiple system atrophy. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(56), 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00382-6>
- Poláková, K., Růžicka, E., Jech, R., Kemlink, D., Rusz, J., Miletínová, E. & Brožová, H. (2020). 3D visual cueing shortens the double support phase of the gait cycle in patients with advanced Parkinson's disease treated with DBS of the STN. *Plos One*, 15(12), 1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244676>
- Portillo-Lara, R., Tahirbegi, B., Chapman, Ch. A. R., Godin, J. A. & Green, R. A. (2021). Mind the gap: State-of-the-art technologies and applications for EEG-based brain–computer interfaces. *APL Bioengineering*, 5(3), 1-16. <https://doi.org/10.1063/5.0047237>
- Post, B., van den Heuvel, L., van Prooije, T., van Ruissen, X., van de Warrenburg, B. & Nonnekes, J. (2020). Young Onset Parkinson's Disease: A Modern and Tailored Approach. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(2020), S29-S36. <https://doi.org/10.3233/JPD-202135>
- Postuma, R., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, Ch. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, Ch. & Deuschl, G. (2015). MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Postuma, R. B., Poewe, W., Litvan, I., Lewis, S., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, Ch. G., Chan, P., Slow, E., Seppi, K., Schaffer, E., Rios-Romenets, S., Mi, T., Maetzler, C., Li, Y., Heim, B., Bledsoe, I. O. & Berg, D. (2018). Validation of the MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 33(10), 1601-1608. <https://doi.org/10.1002/mds.27362>

- Potes, C., Brunner, P., Gunduz, A., Knight, R. T. & Schalk, G. (2014). Spatial and Temporal Relationships of Electrocorticographic Alpha and Gamma Activity During Auditory Processing. *Neuroimage*, 95, 188-195.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.045>
- Powell, D., Hanson, N., Threlkeld, A. J., Fang, X. & Xia, R. (2011). Enhancement of parkinsonian rigidity with contralateral hand activation. *Clinical Neurophysiology*, 122(8), 1595-1601. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.01.010>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O. & Williams, S. M. (2004). *Neuroscience*. Sinauer Associates Inc.
- Putorti, A., Corrado, M., Avenali, M., Martinelli, D., Allena, M., Cristina, S., Grillo, V., Martinis, L., Tamburin, S., Serrao, M., Pisani, A., Tassorelli, C. & De Icco, R. (2021). The Effects of Intensive Neurorehabilitation on Sequence Effect in Parkinson's Disease Patients With and Without Freezing of Gait. *Frontiers in Neurology*, 12, 1-10.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.723468>
- Quintero-Rincón, A., D'Giano, C. & Batatia, H. (2021). Artefacts Detection in EEG Signals. In S. Y. Yourish (Ed.). *Advances in Signal Processing: Reviews Book Series* (pp. 413-441). International Frequency Sensor Association Publishing
- Quyoom, A. & W. Abdul. (2013, 23. prosince). *Artifact Processing of Epileptic EEG Signals: An Overview of Different Types of Artifacts*. 2013 International Conference on Advanced Computer Science Applications and Technologies. Kuching, Malaysia.
- Raccagni, C., Nonnekes, J., Bloem, B. R., Peball, M., Boehme, Ch., Seppi, K. & Wenning, G. K. (2020). Gait and postural disorders in parkinsonism: a clinical approach. *Journal of Neurology*, 267, 3169-3176. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09382-1>
- Rafiq, H., Farhan, M., Rafi, H., Rehman, S., Arshad, M. & Shakeel, S. (2022). Inhibition of drug induced Parkinsonism by chronic supplementation of quercetin in haloperidol-treated wistars. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35(6), 1655-1662. <https://doi.org/10.36721/PJPS.2022.35.6.REG.1655-1662.1>

- Rahimpour, S., Gaztanaga, W., Yadav, A. P., Chang, S. J., Krucoff, M. O., Cajigas, I., Turner, D. A. & Wang, D. D. (2020). Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Invasive and Noninvasive Neuromodulation. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 24(5), 829-842. <https://doi.org/10.1111/ner.13347>
- Rahimpour, S., Rajkumar, S. & Hallett, M. (2022). The Supplementary Motor Complex in Parkinson's Disease. *Journal of Movement Disorders*, 15(1), 21-32. <https://doi.org/10.14802/jmd.21075>
- Raju, H. & Tadi, P. (2020). *Neuroanatomy: Somatosensory Cortex*. StatPearls.
- Rakusa, M., Busan, P., Battaglini, P. P. & Zidar, J. (2018). Separating the Idea from the Action: A sLORETA Study. *Brain Topography*, 31, 228-241. <https://doi.org/10.1007/s10548-017-0584-9>
- Ramesh, S. & Perera Molligoda Arachchige, A. S. (2023). Depletion of dopamine in Parkinson's disease and relevant therapeutic options: A review of the literature. *Neuroscience*, 10(3), 200-231. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2023017>
- Rascol, O., Fabbri, M. & Poewe, W. (2021). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *The Lancet Neurology*, 20(12), 1048-1056. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00249-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00249-0)
- Rassi, E., Lin, W. M., Zhang, Y., Emmerzaal, J. & Haegens, S. (2023). β Band Rhythms Influence Reaction Times. *eNeuro*, 10(6), 1-9. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0473-22.2023>
- Ratko, M., Crljen, V., Tkalčić, M., Mažuranić, A., Bubalo, P., Škavić, P., Banovac, I. & Dugandžić, A. (2024). Expression of guanylate cyclase C in human prefrontal cortex depends on sex and feeding status. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 17, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1361089>
- Ray, S. & Maunsell, J. H. R. (2015). Do gamma oscillations play a role in cerebral cortex? *Trends in Cognitive Sciences*, 19(2), 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.12.002>

Ready, E. A., McGarry, L. M., Rinchon, C., Holmes, J. D. & Grahn, J. A. (2019). Beat perception ability and instructions to synchronize influence gait when T walking to music-based auditory cues. *Gait & Posture*, 68, 555-561.

<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.12.038>

Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M. R. & Obeso, J. A. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature Review Neuroscience*, 11(11), 760-772. <https://doi.org/10.1038/nrn2915>

Reeve, A., Simcox, E. & Turnbull, D. (2014). Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Research Reviews*, 14, 19-30.

<https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.01.004>

Reich, M. M., Hsu, J., Ferguson, M., Schaper, F. L. W.V. J., Joutsa, J., Roothans, J., Nickl, R. C., Frankemölle-Gilbert, A., Alberts, J., Volkmann, J. & Fox, M. D. (2022). A brain network for deep brain stimulation induced cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain*, 145(4), 1410-1421. <https://doi.org/10.1093/brain/awac012>

Rocca, W. (2018). The Future Burden of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 33(1), 8-9. <https://doi.org/10.1002/mds.27114>

Rodriguez-Sabate, C., Morales, I., Monton, F. & Rodriguez, M. (2019). The influence of Parkinson's disease on the functional connectivity of the motor loop of human basal ganglia. *Parkinsonism and Related Disorders*, 63(2019), 100-105.

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.031>

Rocha-Filho, P. A. S. & Souza-Lima, C. F. L. (2020). Parkinson's Disease and Headaches: A Cross-Sectional Study. *Headache: Journal of Head and Face Pain*, 60(5), 967-973. <https://doi.org/10.1111/head.13815>

Rocha, G. S., Freire, M. A., Britto, A. M., Paiva, K. M., Oliviera, R. F., Fonseca, I. A. T., Araújo, D. P., Oliviera, L. C., Guzen, F. P., Morais, P. L. A. G. & Cavalcanti, J. R. L. P. (2023). Basal ganglia for beginners: the basic concepts you need to know and their role in movement control. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 17(1242929), 1-8.

<https://doi.org/10.3389/fnsys.2023.1242929>

Rossi, S., Baldi, T. L., Aggravi, M., Ulivelli, M., Cioncoloni, D., Niccolini, V., Donati, L. & Prattichizzo, D. (2020). Wearable haptic anklets for gait and freezing improvement in Parkinson's disease: a proof-of-concept study. *Neurological Sciences*, 41, 3643-3651. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04485-4>

Rowlands, J. & Moore, D. J. (2024). VPS35 and retromer dysfunction in Parkinson's disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 379, 1-10. <https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0384>

Russo, Y., Stuart, S., Silva-Batista, C., Brumbach, B., Vannozzi, G. & Mancini, M. (2022). Does visual cueing improve gait initiation in people with Parkinson's disease? *Human Movement Science*, 84, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2022.102970>

Rusz, J., Tykalová, T., Novotný, M., Růžička, E. & Dušek, P. (2021). Distinct patterns of speech disorder in early-onset and late-onset de-novo Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, 7(98), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00243-1>

Růžička, E., Roth, J. & Kaňovský, P. (2000). *Extrapyramidová onemocnění. 1, Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy*. Galén.

Růžička, E. & Hollý, P. (2022). Klinická klasifikace třesu. *Neurologie pro praxi*, 21(6), 428-432. ISSN: 1803-5280

Růžička, E., Bednařík, J., Bezuchová, E., Dušek, P., Dušek, P., Forgáč, M., Gál, O., Hoskovcová, M., Chudomel, O., Jeřábek, J., Kadaňka, Z., Kemlink, D., Komárek, V., Krasulová, E., Kubala Havrdová, E., Marušič, P., Netuka, D., Nikolai, T., Pícha, D., ... Vyhnálková, E. (2024). *Neurologie* (3. vyd.). Triton.

Sadat-Nejad, Y. & Beheshti, S. (2021). Efficient high resolution sLORETA in brain source localization. *Journal of Neural Engineering*, 18(1), 1-11. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/abcc48>

Sakurai, Y. (2017). Brodmann Areas 39 and 40: Human Parietal Association Area and Higher Cortical Function. *Brain Nerve*, 69(4), 461-469. <https://doi.org/10.11477/mf.1416200765>

Sapir, S., Ramig, L. & Fox, C. (2008). Speech and swallowing disorders in Parkinson disease. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 16(3), 205-210. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3282febd3a>

Saranza, G. & Lang, A. E. (2021). Levodopa challenge test: indications, protocol, and guide. *Journal of Neurology*, 268, 3135-3143. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09810-7>

Sarma, S. V., Cheng, M. L., Eden, U., Williams, Z., Brown, E. N. & Eskandar, E. (2012). The effects of cues on neurons in the basal ganglia in Parkinson's disease. *Frontiers in integrative neuroscience*, 6(40), 1-12. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00040>

Sayed, H. M., Fayez, E. S., El Rahman, S. M. A. & Yamany, A. A. (2013). Visual Cues Training on Parkinsonian Gait: A Randomized Controlled Study. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry & Neurosurgery*, 50(3), 331-337. ISSN: 1687-8329

Sharma, V, Patel, M. & Miocinovic, S. (2020). Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Devices and Lesion Approaches. *Neurotherapeutics*, 17(4), 1525-1538. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00939-x>

Shomstein, S. & Yantis, S. (2006). Parietal Cortex Mediates Voluntary Control of Spatial and Nonspatial Auditory Attention. *The Journal of Neuroscience*, 26(2), 435-439. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4408-05.2006>

Schade, S., Sixel-Döring, F., Ebentheuer, J. Schulz, X., Trenkwalder, C. & Mollenhauer, B. (2017). Acute Levodopa Challenge Test in Patients with de novo Parkinson's Disease: Data from the DeNoPa Cohort. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(5), 755-762. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12511>

Schall, J. D. (2009). Cingulate Cortex – Role in Eye Movements. In M. D. Binder, N. Hirokawa & U. Windhorst (Eds). *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 721-722). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-29678-2_1039

Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R. & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18, 435-450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>

- Schiess, N., Cataldi, R., Okun, M. S., Fothergill-Misbah, N., Dorsey, E. R., Bloem, B. R., Barretto, M., Bhidayasiri, R., Brown, R., Chisimba, L., Chowdhary, N., Mphil, M. C., Cubo, E., Di Rocco, A., Dolhun, R., Dowrick, Ch., Fung, V. S. C., Gershanik, O. S., Gifford, L., ...Dua, T. (2022). Six Action Steps to Address Global Disparities in Parkinson Disease: A World Health Organization Priority. *JAMA Neurology*, 79(9), 929-936. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1783>
- Schilder, J. C. M., Overmars, S. S., Marinus, J., van Hilten, J. J. & Koehler, P. J. (2017). The terminology of akinesia, bradykinesia and hypokinesia: Past, present and future. *Parkinsonism and Related Disorders*, 37, 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.01.010>
- Schlenstedt, Ch., Peterson, D. S. & Mancini, M. (2020). The effect of tactile feedback on gait initiation in people with Parkinson's disease: A pilot study. *Gait & Posture*, 80, 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.06.001>
- Schmidt, R., Ruiz, M. H., Kilavik, B. E., Lundqvist, M., Starr, P. A. & Aron, A. R. (2019). *The Journal of Neuroscience*, 39(42), 8231-8238. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1163-19.2019>
- Schneider, K. N., Sciarillo, X. A., Nudelman, J. L., Cheer, J. F. & Roesch, M. R. (2020). Anterior Cingulate Cortex Signals Attention in a Social Paradigm that Manipulates Reward and Shock. *Current Biology*, 30(19), 3724-3735. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.07.039>
- Schrag, A. & Schott, J. M. (2006). Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *The Lancet Neurology*, 5(4), 355-363. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70411-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70411-2)
- Schubotz, R. I. & Yves von Cramon, D. (2003). Functional–anatomical concepts of human premotor cortex: evidence from fMRI and PET studies. *NeuroImage*, 20(1), 120-131. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.014>
- Sidaway, B., Anderson, J., Danielson, G., Martin, L. & Smith, G. (2006). Effects of Long-Term Gait Training Using Visual Cues in an Individual With Parkinson Disease. *Physical Therapy*, 86(2), 186-194. <https://doi.org/10.1093/ptj/86.2.186>

Sijobert, B., Azevedo Coste, Ch., Andreu, D., Verna, C. & Geny, Ch. (2017). Effects of Sensitive Electrical Stimulation-Based Somatosensory Cueing in Parkinson's Disease Gait and Freezing of Gait Assessment. *Artificial Organs*, 41(11), 222-232.

<https://doi.org/10.1111/aor.13059>

Silva-Batista, C., Miranda-Domínguez, Ó., Ragothaman, A., Fair, D. A., Mantovani, A., Stuart, S., Nutt, J. G., Horak, F. B. & Mancini, M. (2022). Does Cueing Need Attention? A Pilot Study in People with Parkinson's Disease. *Neuroscience*, 507, 36-51.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.10.023>

Silva, A. B. R. L., de Oliveira, R. W., G., Diógenes, G. P., de Castro Aguiar, M. F., Sallem, C. C., Lima, M. P. P., de Albuquerque Filho, L. B., de Medeiros, S. D. P., de Mendonça, de Santiago Filho, P. C., Nones, D. P., de Silva Cardoso, P. M. M., Zonkowski Ribas, M., Galvao, S. L., Gomes, G. F., de Menezes A. R. B., dos Santos, N. L. Mororó, V. M., Duarte, F. S. & dos Santos, J. C. C. (2023). Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of art. *Ageing Research Reviews*, 84, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101834>

Simonyan, K. (2019). Recent advances in understanding the role of the basal ganglia. *F1000 Research*, 8(122), 1-9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16524.1>

Singh, A. P., Batra, J., Khan, S. S., Saxena, R. & Saxena, S. (2022). Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Cardiometry*, 25, 1397-1400.

<https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.25.13971400>

Skjærbæk, C., Knudsen, K., Horsager, J. & Borghammer, P. (2021). Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 1-17.

<https://doi.org/10.3390/jcm10030493>

Skowronek, C., Zange, L. & Lipp, A. (2019). Cardiac 123I-MIBG Scintigraphy in Neurodegenerative Parkinson Syndromes: Performance and Pitfalls in Clinical Practice. *Frontiers in Neurology*, 10(152), 1-7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00152>

Snijders, A., Jeene, P., Nijkrake, M., Abdo, W. & Bloem, B. (2012). Cueing for Freezing of Gait: A Need for 3-Dimensional Cues? *The Neurologist*, 18(6), 404-405.

<https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31826a99d1>

- Spaulding, S. J., Barber, B., Colby, M., Cormack, B., Mick, T. & Jenkins, M. E. (2013). Cueing and Gait Improvement Among People With Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(3), 562-570. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.10.026>
- Spildooren, J., Vercruysse, S., Heremans, E., Galna, B., Verheyden, G., Vervoort, G. & Nieuwboer, A. (2017). Influence of Cueing and an Attentional Strategy on Freezing of Gait in Parkinson Disease During Turning. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 41(2), 129-135. <https://doi.org/10.1097/NPT.000000000000178>
- Srp, M., Gál, O., Konvalinková, R., Hoskovcová, M., Čapek, V., Roth, J. & Růžicka, E. (2018). Fyzioterapie u Parkinsonovy nemoci v České republice – demografická studie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 81/114(2), 194-198. ISSN: 1803-6597
- Stegemöller, E. L., Buckley, T. A., Pitsikoulis, Ch., Barthelemy, E., Roemmich, R. & Hass, Ch. J. (2012). Postural Instability and Gait Impairment During Obstacle Crossing in Parkinson's Disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(4), 703-709. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.11.004>
- Stevens, F. L., Hurley, R. A. & Taber, K. H. (2011). Anterior Cingulate Cortex: Unique Role in Cognition and Emotion. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(2), 1-6. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.2.jnp121>
- Stoffers, D., Bosboom, J. L. W., Deijen, J. B., Wolters, E. C., Berendse, H. W. & Stam, C. J. S. (2007). Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain*, 130(7), 1847-1860. <https://doi.org/10.1093/brain/awm034>
- Storzer, L., Butz, M., Hirschmann, J., Abbasi, O., Gratkowski, M., Saupe, D., Vesper, J., Dalal, S. S. & Schnitzler, A. (2017). Bicycling Suppresses Abnormal Beta Synchrony in the Parkinsonian Basal Ganglia. *Annals of Neurology*, 82(4), 592-601. <https://doi.org/10.1002/ana.25047>
- Stuart, S., Wagner, J., Makeig, S. & Mancini, M. (2021). Brain Activity Response to Visual Cues for Gait Impairment in Parkinson's Disease: An EEG Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 35(11), 996-1009. <https://doi.org/10.1177/15459683211041317>

- Sturkenboom, I., Thijssen, M., Gons van Elsacker, J., Jansen, I., Maasdam, A., Schulten, M., Vijver-Visser, D., Steultjens, E., Bloem, B. & Munneke, M. (2011). *Guidelines for Occupational Therapy in Parkinson's Disease Rehabilitation*. ParkinsonNet/NFP
- Su, G., Lin, B., Yin, J., Luo, W., Xu, R., Xu, J. & Dong, K. (2021). Detection of hypomimia in patients with Parkinson's disease via smile videos. *Annals of Translational Medicine*, 9(16), 1-15. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-3457>
- Sugiyama, T., Nakae, K. & Izawa, J. (2022). Transcranial magnetic stimulation on the dorsal premotor cortex facilitates human visuomotor adaptation. *NeuroReport*, 33(16), 723-727. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001838>
- Suran, M. (2022). How Prolonged Isolation Affects People With Parkinson Disease During the COVID-19 Pandemic. *Medical News & Perspectives*, 327(9), 801-803. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1510>
- Surendranathan, A., Kane, J. P. M., Bentley, A., Barker, S. A. H., Taylor, J. P., Thomas, A. J., Allan, L. M., McNally, R. J., James, P. W., McKeith, I. G., Burn, D. J. & O'Brien, J. T. (2020). Clinical diagnosis of Lewy body dementia. *BJPsych Open*, 6(4), 1-8. <https://doi.org/10.1192/bjo.2020.44>
- Suteerawattananon, M., Morris, G. S., Etnyre, B. R., Jankovic, J. & Protas, E. J. (2004). Effects of visual and auditory cues on gait in individuals with Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences*, 219(1-2), 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.12.007>
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139(Suppl. 1), 318-324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- Sweeney, D., Quinlan, L. R., Browne, P., Richardson, M., Meskell, P. & ÓLaighin, G. (2019). A Technological Review of Wearable Cueing Devices Addressing Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Sensors*, 19(6), 1-35. <https://doi.org/10.3390/s19061277>
- Švestková, O., Angerová, Y., Druga, R., Pfeiffer, J. & Votava, J. (2017). *Rehabilitace motoriky člověka*. Grada.

Tandle, A. & Jog, N. (2015). Classification of Artefacts in EEG Signal Recordings and Overview of Removing Techniques. *International Journal of Computer Applications*, 975, 46-50. ISSN: 0975-8887

Tang, L., Xu, W., Li, Z., Chen, Y., Chen, H., Yu, R., Zhu, X. & Gu, D. (2019). Quantitative gait analysis for laser cue in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Annals of Translational Medicine*, 7(14), 1-10.
<https://doi.org/10.21037/atm.2019.05.87>

Taniguchi, S., Nakata, Y., Inoue, M. & Marumoto, K. (2021). Validation and Reliability of the Japanese Version of the Modified Parkinson Activity Scale (M-PAS). *Progress in Rehabilitation Medicine*, 6, 1-7. <https://doi.org/10.2490/prm.20210051>

Taub, D., Jiang, Q., Pietrafesa, F., Su, J., Greene, C., Jain, A., He, Z., Chen, Ch., Callen, A., Yager, K., Blanchard, M., El-Rifai, M., Chung, C. & Woolf, C. (2023). The Secondary Somatosensory Cortex Gates Mechanical and Thermal Sensitivity. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2976953/v1>

Te Woerd, E. S., Oostenveld, R., Bloem, B. R., de Lange, F. P. & Praamstra, P. (2015). Effects of rhythmic stimulus presentation on oscillatory brain activity: the physiology of cueing in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 9, 300-309.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.08.018>

Ten Donkelaar, H. J., Keyser, A. & Van Domburg, P. (2020). The Somatosensory System. In H. J. Ten Donkelaar (Ed.). *Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders* (pp. 171-255). Springer Nature

Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W. & Poewe, W. (2021). Challenges in the Diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 20(5), 385-397.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)

Tong, S. & Thakor, N. V. (2009). *Quantitative EEG Analysis Methods and Clinical Applications*. Artech House.

Tosin, M. H. S., Stebbins, G. T., Comella, C., Patterson, Ch. G. & Hall, D. (2021). Does MDS-UPDRS Provide Greater Sensitivity to Mild Disease than UPDRS in De Novo

Parkinson's Disease? *Movement Disorders Clinical Practice*, 8(7), 1092-1099.

<https://doi.org/10.1002/mdc3.13329>

Tosserams, A., Keijsers, N., Kapelle, W., Kessels, R. P. C., Weerdesteyn, V., Bloem, B. R. & Nonnekes, J. (2022a). Evaluation of Compensation Strategies for Gait Impairment in Patients With Parkinson Disease. *Neurology*, 99(20), 2253-2263.

<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000201159>

Tosserams, A., Weerdesteyn, V., Bal, T., Bloem, B. R., Solis-Escalante, T. & Nonnekes, J. (2022b). Cortical Correlates of Gait Compensation Strategies in Parkinson Disease. *Annals of Neurology*, 91(3), 329–341. <https://doi.org/10.1002/ana.26306>

Tosserams, A. (2023a). *Compensation strategies for gait impairment in Parkinson's disease: Towards personalized gait rehabilitation*. [Disertační práce, Radboud University]. Radboud Repository. <https://doi.org/10.54195/9789493296251>

Tosserams, A., Bloem, B. R. & Nonnekes, J. (2023b). Compensation Strategies for Gait Impairments in Parkinson's Disease: From Underlying Mechanisms to Daily Clinical Practice. *Movement Disorders Clinical Practice*, 10(2), 56-62.

<https://doi.org/10.1002/mdc3.13616>

Trans Cranial Technologies. (2012). *Cortical Functions Reference*. Trans Cranial technologies ltd.

Tremblay, Ch., Rahayel, S., Vo, A., Morys, F., Shafiei, G., Abbasi, N., Markello, R. D., Gan-Or, Z., Misic, B. & Dagher, A. (2021). Brain atrophy progression in Parkinson's disease is shaped by connectivity and local vulnerability. *Brain Communications*, 3(4), 1-17. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab269>

Tzvi, E., Gajiyeva, L., Bindel, L., Hartwigsen, G. & Classen, J. (2022). Coherent theta oscillations in the cerebellum and supplementary motor area mediate visuomotor adaptation. *NeuroImage*, 251, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118985>

Uemura, M., Katagiri, Y., Imai, E., Kawahara, Y., Otani, Y., Ichinose, T., Kondo, K. & Kowa, H. (2024). Dorsal Anterior Cingulate Cortex Coordinates Contextual Mental Imagery for Single-Beat Manipulation during Rhythmic Sensorimotor Synchronization. *Brain Sciences*, 14(8), 1-29. <https://doi.org/10.3390/brainsci14080757>

- Vafaeimastanabad, M., Salemi, M. H., Jodki, T., Sabri, V., Talab, E. K., Babaei, F. N., Manesh, S. E. & Emami, D. (2023). Sexual dysfunction among patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 117, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2023.09.008>
- Vachha, B, A. & Middlebrooks, E. H. (2022). Brain Functional Imaging Anatomy. *Neuroimaging Clinics of North America*, 32(3), 491-505. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2022.04.001>
- Van Beest, E. H., Abdelwahab, M. A. O., Cazemier, J. L., Baltira, Ch., Maes, M. C., Peri, B. D., Self, M. W., Willuhn, I. & Roelfsema, P. R. (2024). *Iscience*, 27(9), 1-22. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110753>
- Van Diepen, R. M., Foxe, J. J. & Mazaheri, A. (2019). The functional role of alpha-band activity in attentional processing: the current zeitgeist and future outlook. *Current Opinion in Psychology*, 29, 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.03.015>
- Váradi, C. (2020). Clinical Features of Parkinson's Disease: The Evolution of Critical Symptoms. *Biology*, 9(5), 1-13. <https://doi.org/10.3390/biology9050103>
- Velik, R., Hoffmann, U., Zabaleta, H., Martí Massó, J. F. & Keller, T. (2012, 28. srpna). *The Effect of Visual Cues on the Number and Duration of Freezing Episodes in Parkinson's Patients*. 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. San Diego, USA.
- Vichayanrat, E., Hentzen, C., Batla, A., Simeoni, S., Iodice, V. & Panicker, J. N. (2021). Lower urinary tract dysfunction in Parkinsonian syndromes. *Neurological Sciences*, 42, 4045-4054. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05411-y>
- Villafaina, S., Sitges, C., Collado-Mateo, D., Fuentes-García, J. & Gusi, N. (2019). Influence of depressive feelings in the brain processing of women with fibromyalgia: an EEG study. *Medicine*, 98(19), 1-9. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015564>
- Viseux, F. J. F., Delval, A., Defebvre, L. & Simoneau, M. (2020). Postural instability in Parkinson's disease: Review and bottom-up rehabilitative approaches. *Clinical Neurophysiology*, 50(6), 479-487. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.10.013>

- Voloh, B., Knoebl, R., Hayden, B. Y. & Zimmermann, J. (2021). Oscillations as a window into neuronal mechanisms underlying dorsal anterior cingulate cortex function. *International Review of Neurobiology*, 158, 311-335.
<https://doi.org/10.1016/bs.irm.2020.11.003>
- Wan, Y., Yuan, C., Hou, X., Chen, W., Wang, Ch., Gao, S., Wang, Y., Jin, L. & Liu, Z. (2020). Wearing-off Identification in Parkinson's Disease: The shapd-woq Study. *Frontiers in Neurology*, 11(116), 1-7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00116>
- Wang, Ch., Zhou, Ch., Guo, T., Huang, P. Xu, X. & Zhang, M. (2022). Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: a neuroimaging study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 15, 1-12.
<https://doi.org/10.1177/17562864221092566>
- Weintraub, D., Aarsland, D., Chaudhuri, K. R., Dobkin, R. D., Leentjens, A. F. G., Rodriguez-Violante, M. & Schrag, A. (2022). The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *The Lancet Neurology*, 21(1), 89-102.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00330-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00330-6)
- Weiss, D., Schoellmann, A., Fox, M. D., Bohnen, N. I., Factor, S. A., Nieuwboer, A., Hallet, M. & Lewis, S. J. G. (2020). Freezing of gait: understanding the complexity of an enigmatic phenomenon. *Brain*, 143(1), 14-30. <https://doi.org/10.1093/brain/awz314>
- Weissman, D. H., Gopalakrishnan, A., Hazlett, C. J. & Woldorff, M. G. (2005). Dorsal Anterior Cingulate Cortex Resolves Conflict from Distracting Stimuli by Boosting Attention toward Relevant Events. *Cerebral Cortex*, 15(2), 229-237.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhh125>
- Weisz, N., Hartmann, T., Müller, N., Lorenz, I. & Obleser, J. (2011). Alpha rhythms in audition: cognitive and clinical perspectives. *Frontiers in psychology*, 2(73), 1-15.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00073>

- Wenning, G. K., Stankovic, I., Vignatelli, L., Fanciulli, A., Calandra-Buonaura, G., Seppi, K., Palma, J. A., Meissner, W. G., Krismer, F., Berg, D., Cortelli, P., Freeman, R., Halliday, G., Höglinger, G., Lang, A., Ling, H., Litvan, I., Low, P., Miki, Y., ...Kaufmann, H. (2022). The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Movement Disorders*, 37(6), 1131-1148.
<https://doi.org/10.1002/mds.29005>
- Whitlock, J. R. (2017). Posterior parietal cortex. *Current Biology*, 27(14), 691-695.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.007>
- Willems, A. M., Leuven, K. U., Nieuwboer, A., Chavret, F., Desloovere, K., Dom, R., Rochester, L., Jones, D., Kwakkel, G. & Van Wegen, E. (2006). The use of rhythmic auditory cues to influence gait in patients with Parkinson's disease, the differential effect for freezers and non-freezers, an explorative study. *Disability and Rehabilitation*, 28(11), 721-728. <https://doi.org/10.1080/09638280500386569>
- Willems, A. M., Nieuwboer, A., Chavret, F., Desloovere, K., Dom, R., Rochester, L., Kwakkel, G., Van Wegen, E. & Jones, D. (2007). Turning in Parkinson's Disease Patients and Controls: The Effect of Auditory Cues. *Movement Disorders*, 22(13), 1871-1878. <https://doi.org/10.1002/mds.21445>
- Williams, M. (2021). The Cingulate Cortex. In M. Williams (Ed.). *The Neuropathology of Schizophrenia* (pp. 111-129). Springer International Publishing
- Woo, K. A., Joo, J. Y., Shin, J. H., Lee, Ch. Y., Jeon, S. H., Lee, J. Y., Kim, H. J. & Jeon, B. (2022). Measurement Issue in Antecollis. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 12(1), 1-7. <https://doi.org/10.5334/tohm.723>
- Wróbel, A. (2000). Beta activity: A carrier for visual attention. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 60(2), 247-260. ISSN: 0065-1400
- Wu, T. L. Y., Murphy, A., Chen, Ch. & Kulić, D. (2023). Adaptive cueing strategy for gait modification: A case study using auditory cues. *Frontiers in Neurorobotics*, 17, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2023.1127033>

- Wu, T., Zhang, J., Hallet, M., Feng, T., Hou, Y. & Chan, P. (2016). Neural correlates underlying micrographia in Parkinson's disease. *Brain*, 139(1), 144-160.
<https://doi.org/10.1093/brain/awv319>
- Xiao, X., Ding, M. & Zhang, Y.-Q. (2021). Role of the Anterior Cingulate Cortex in Translational Pain Research. *Neuroscience Bulletin*, 37, 405-422.
<https://doi.org/10.1007/s12264-020-00615-2>
- Yahya, K. (2021). The Basal Ganglia Corticostriatal Loops and Conditional Learning. *Reviews in the Neurosciences*, 32(2), 181-190. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0047>
- Yang, W.-C., Chen, H.-B., Hsu, W.-L. & Lin, K.-H. (2015). Motion analysis of real-time somatosensory cue on freezing of gait during turning in people with parkinson's disease. *Physiotherapy*, 11, 880. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2015.03.1711>
- Yang, Z., Tran, L. Ch., Safaei, F., Le, A. T. & Taparugssanagorn, A. (2022). Real-Time Step Length Estimation in Indoor and Outdoor Scenarios. *Sensors*, 22(21), 1-19.
<https://doi.org/10.3390/s22218472>
- Ye, H., Robak, L. A., Yu, M., Cykowski, M. & Shulman, J. M. (2023). Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 18, 95-121. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145>
- Yee, D. M., Crawford, J. L., Lamichhane, B. & Braver, T. S. (2021). Dorsal Anterior Cingulate Cortex Encodes the Integrated Incentive Motivational Value of Cognitive Task Performance. *The Journal of Neuroscience*, 41(16), 3707-3720.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2550-20.2021>
- Yeh, Ch.-H., Xu, Y., Shi, W., Fitzgerald, J. J., Green, A. L., Fischer, P., Tan, H. & Oswal, A. (2024). Auditory cues modulate the short timescale dynamics of STN activity during stepping in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*, 17(3), 501-509.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.04.006>

- Yoshida, J., Oñate, M., Khatami, L., Vera, J., Nadim, F. & Khodakhah, K. (2022). Cerebellar Contributions to the Basal Ganglia Influence Motor Coordination, Reward Processing, and Movement Vigor. *The Journal of Neuroscience*, 42(45), 8406-8415. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1535-22.2022>
- Youn, J., Todisco, M., Zappia, M., Pacchetti, C. & Fasano, A. (2022). Parkinsonism and cerebrospinal fluid disorders. *Journal of Neurological Sciences*, 433, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120019>
- Young, C. B., Reddy, V. & Sonne, J. (2024). *Neuroanatomy, Basal Ganglia*. StatPearls Publishing.
- Zadeh, A. K., Sadeghbeigi, N., Safakheil, H., Setarehdan, S. K. & Alibiglou, L. (2024). Connecting the dots: Sensory cueing enhances functional connectivity between pre-motor and supplementary motor areas in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 60(3), 4332-4345. <https://doi.org/10.1111/ejn.16437>
- Zamišková, G., Ressler, P., Dlouhá, J. & Šigutová, D. (2010). Poruchy řeči u Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 11(2), 112-116. ISSN: 1803-5280
- Zarotti, N., Eccles, F. J. R., Foley, J. A., Paget, A., Gunn, S., Leroi, I. & Simpson, J. (2021). Psychological interventions for people with Parkinson's disease in the early 2020s: Where do we stand? *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 94(3), 760-797. <https://doi.org/10.1111/papt.12321>
- Zhai, S., Shen, W., Graves, S. M. & Surmeier, D. J. (2019). Dopaminergic modulation of striatal function and Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 126(4), 411-422. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-01997-y>.
- Zhang, J., Lentz, L., Goldammer, J., Iliescu, J., Tanimura, J. & Riemensperger, T. D. (2023). Asymmetric Presynaptic Depletion of Dopamine Neurons in a Drosophila Model of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 1-16. <https://doi.org/10.3390/ijms24108585>
- Zhang, W., Han, Y., Shi, Y., Yan, S., Song, W., Cui, G. & Xiang, J. (2023). Effects of wearable visual cueing on gait pattern and stability in patients with Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 14, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1077871>

- Zhao, J., Qu, K., Jia, S., Yang, R., Cui, Z., Li, J., Yu, P. & Dong, M. (2024). Efficacy and efficacy-influencing factors of stem cell transplantation on patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 15, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1329343>
- Zhou, Z. D., Yi, L. X., Wang, D. Q., Lim, T. M. & Tan, E. K. (2023). Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 12(44), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00378-6>
- Zhu, M., Li, M., Ye, D., Jiang, W., Lei, T. & Shu, K. (2016). Sensory Symptoms in Parkinson's Disease: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Neuroscience Research*, 94(8), 685-692. <https://doi.org/10.1002/jnr.2372>
- Zikereya, T., Shi, K. & Chen, W. (2023). Goal-directed and habitual control: from circuits and functions to exercise-induced neuroplasticity targets for the treatment of Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 14, 1-9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1254447>
- Zilles, K. & Amunts, K. (2010). Centenary of Brodmann's map — conception and fate. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 139-145. <https://doi.org/10.1038/nrn2776>
- Zilles, K. (2018). Brodmann: a pioneer of human brain mapping—his impact on concepts of cortical organization. *Brain*, 141(11), 3262–3278. <https://doi.org/10.1093/brain/awy273>
- Zoetewei, D., Herman, T., Ginis, P., Palmerini, L., Brozgol, M., Cornejo Thumm, P., Ferrari, A., Ceulemans, E., Decaluwé, E., Hausdorff, J. M. & Nieuwboer, A. (2024). On-Demand Cueing for Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Movement Disorders*, 39(5), 876-886. <https://doi.org/10.1002/mds.29762>

Seznam obrázků

Obrázek 1: Uložení bazálních ganglií (Mysliveček, 2022)	14
Obrázek 2: Model fyziologické funkce BG (přímá, nepřímá a hyperpřímá dráha); zelené šipky – excitace (glutamát), červené šipky – inhibice (GABA); GPe – globus pallidus externus, STN – nucleus subthalamicus, SNc – substantia nigra (pars compacta), GPi – globus pallidus internus, SNr – substantia nigra (pars reticularis), DA – dopamin (Asadi et al., 2022)	17
Obrázek 3: Model patologické funkce BG při PN; zelené šipky – excitace (glutamát), červené šipky – inhibice (GABA); silné šipky – zvýšená funkce, tenké šipky – snížená funkce; GPe – globus pallidus externus, STN – nucleus subthalamicus, SNc – substantia nigra (pars compacta), GPi – globus pallidus internus, SNr – substantia nigra (pars reticularis), DA – dopamin (Asadi et al., 2022)	18
Obrázek 4: Rozmístění elektrod při skalpovém EEG dle systému 10/20 (Králíček, 2023)	68
Obrázek 5: Základní frekvenční pásma a oblast jejich výskytu (Faber, 2001).....	69
Obrázek 6: Základní a tranzientní EEG aktivita; U – napětí; t – čas (Králíček, 2023) ..	73
Obrázek 7: Originální verze Brodmannovy mapy – laterální a mediální pohled na mozkovou hemisféru s oblastmi kůry rozdělenými dle cytoarchitektury (Brodmann, 1909)	76
Obrázek 8: Teoretický model kontroly pohybu u zdravých osob a u pacientů s Parkinsonovou nemocí; a) automatická kontrola pohybu u zdravých osob; b) v důsledku nigrostriální degenerace patrné již v raném stádiu PN (označeno šedou barvou v dorzálním striatu) dochází ke změně kontroly pohybu z automatické na cílenou; c) progresi nigrostriální degenerace ve středně pokročilém stádiu PN výrazně ovlivňuje zpracování v motorickém okruhu (označeno přerušovanými čarami), což zvyšuje závislost na kompenzačních okruzích; d) v pozdním stádiu PN již extranigrální patologie ovlivňuje také zpracování v kompenzačních okruzích (označeno šedými šipkami), což vede k těžkým poruchám chůze (Gilat et al., 2022)	79
Obrázek 9: Testovací dráha s použitým vizuálním cueingem	92
Obrázek 10: Mechanický metronom Systemmaelzel od firmy Wittner	94

- Obrázek 11: Trend zvýšení proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-2 při porovnání chůze se zrakovým cueingem a normální pohodlné chůze u experimentální skupiny. Výsledky jsou prezentovány ve 2D – frontální, horizontální a transversální řezy (nahore) a v 3D zobrazení (dole). Voxely se zvýšenou proudovou hustotou jsou označeny žlutě a červeně..... 98
- Obrázek 12: Trend zvýšení proudové hustoty ve frekvenčním pásmu delta při porovnání chůze se sluchovým cueingem a normální pohodlné chůze u experimentální skupiny. Výsledky jsou prezentovány ve 2D – frontální, horizontální a transversální řezy (nahore) a v 3D zobrazení (dole). Voxely se zvýšenou proudovou hustotou jsou označeny žlutě a červeně..... 99
- Obrázek 13: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-1 při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transversální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře..... 100
- Obrázek 14: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-1 při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled shora, uprostřed pohled zezadu, vpravo pohled zleva). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře..... 101
- Obrázek 15: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-2 při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transversální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře..... 101
- Obrázek 16: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-2 při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled shora, uprostřed pohled zleva, vpravo pohled zprava). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře..... 102
- Obrázek 17: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu théta při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi

experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.....	102
Obrázek 18: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu θ při porovnání chůze se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled shora, uprostřed pohled zespodu, vpravo pohled zepředu). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.....	103
Obrázek 19: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-1 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.....	104
Obrázek 20: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-1 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled zepředu, uprostřed pohled zleva, vpravo pohled zprava). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.....	104
Obrázek 21: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-2 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.....	105
Obrázek 22: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu alfa-2 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled zezadu, uprostřed pohled zleva, vpravo pohled shora). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.....	105
Obrázek 23: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-1 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transverzální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře.....	106

- Obrázek 24: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-1 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled zepředu, uprostřed pohled zleva, vpravo pohled zprava). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře..... 106
- Obrázek 25: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-2 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 2D (frontální, horizontální a transversální řezy). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře..... 107
- Obrázek 26: Statisticky signifikantní pokles proudové hustoty ve frekvenčním pásmu beta-2 při porovnání chůze se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou zobrazený ve 3D (vlevo pohled shora, uprostřed pohled zleva, vpravo pohled zprava). Statisticky významné voxely jsou zobrazeny modře..... 107

Seznam tabulek

Tabulka 1: Základní charakteristika výzkumného souboru; věk je v letech, výška je v cm, hmotnost je v kg; M = muž, Ž = žena	88
Tabulka 2: Parametry probandů zařazených do experimentální skupiny (PN); věk je uveden v letech; MDS-UPDRS III je uveden v bodech, maximální počet je 132; MoCA test je uveden v bodech, maximální počet je 30; Mean = aritmetický průměr; SD = směrodatná odchylka	89
Tabulka 3: Parametry probandů zařazených do kontrolní skupiny (ZK); věk je uveden v letech; MoCA test je uveden v bodech, maximální počet je 30; Mean = aritmetický průměr; SD = směrodatná odchylka	90
Tabulka 4: Délka kroku a nastavené parametry zrakového cueingu u experimentální (PN) a kontrolní skupiny (ZK); délka kroku a nastavená vzdálenost čar jsou v cm a jejich hodnoty jsou zaokrouhleny na nejbližší celé číslo; Mean = aritmetický průměr; SD = směrodatná odchylka	93
Tabulka 5: Základní kadence chůze a nastavená frekvence metronomu u experimentální (PN) a kontrolní (ZK) skupiny; základní kadence chůze = počet kroků/min, nastavená frekvence metronomu = počet úderů/min (BPM); hodnoty jsou zaokrouhleny na nejbližší celé číslo; Mean = aritmetický průměr, SD = směrodatná odchylka	95
Tabulka 6: Frekvenční pásma a BA se statisticky významnou diferencí elektrické aktivity mozku při porovnání dat získaných při chůzi se zrakovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou na hladině významnosti $p \leq 0,05$	100
Tabulka 7: Frekvenční pásma a BA se statisticky významnou diferencí elektrické aktivity mozku při porovnání dat získaných při chůzi se sluchovým cueingem mezi experimentální a kontrolní skupinou na hladině významnosti $p \leq 0,10$	103
Tabulka 8: Souhrn výsledků statistické analýzy dat	108

Seznam příloh

Příloha č. 1: Vyjádření Etické komise FTVS UK.....	196
Příloha č. 2: Informovaný souhlas (vzor)	197
Příloha č. 3: Doplnující informace o probandech zařazených do experimentální skupiny (PN); výška je cm, hmotnost je v kg; P = pravá, L= levá; Dom. = dominantní končetina, post. konč. = více postižená končetina; Mean = aritmetický průměr, SD = směrodatná odchylka	199
Příloha č. 4: Doplnující informace o probandech zařazených do kontrolní skupiny (ZK); výška je cm, hmotnost je v kg; P = pravá; Mean = aritmetický průměr, SD = směrodatná odchylka	200
Příloha č. 5: Randomizované pořadí cueingu u experimentální (PN) a kontrolní skupiny (ZK)	201

Příloha č. 1: Vyjádření Etické komise FTVS UK

UNIVERZITA KARLOVA
FAKULTA TĚLESNÉ VÝCHOVY A SPORTU
Josef Martího 31, 162 52 Praha 6-Vešelavín

Žádost o vyjádření Etické komise UK FTVS

k projektu výzkumné, kvalifikační či seminární práce zahrnující lidské účastníky

Název projektu: Změny zdrojové aktivity mozku při chůzi ovlivněné zrakovým a sluchovým cueingem u pacientů s Parkinsonovou nemocí – sLORETA studie

Forma projektu: výzkumná práce

Období realizace: říjen 2020 – prosinec 2024

Předkladatel: Mgr. Dominika Dvořáčková, katedra fyzioterapie FTVS UK

Hlavní řešitel: Mgr. Dominika Dvořáčková, katedra fyzioterapie FTVS UK

Místo výzkumu (pracoviště): Kineziologická laboratoř FTVS UK

Spoluřešitel(é): doc. PaedDr. Dagmar Pavlů, CSc.

Finanční podpora: GA UK

Popis projektu: Cílem tohoto výzkumného projektu je zjistit, k jakým změnám zdrojové aktivity mozku dochází při chůzi ovlivněné zrakovým a sluchovým cueingem oproti normální pohodlné chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí a u zdravých jedinců. Jedná se o experiment, jehož podstatou je snímání elektrické aktivity mozku pomocí skalpového EEG při 3 stavech – normální pohodlná chůze, chůze ovlivněná zrakovým cueingem a chůze ovlivněná sluchovým cueingem. V rámci tohoto experimentu bude zrakový cueing zprostředkován pomocí bílých čar nalepených na zemi, sluchový cueing pak pomocí metronomu. Data získaná prostřednictvím EEG budou dále zpracována v sLORETA programu.

Charakteristika účastníků výzkumu: Předpokládaný počet účastníků experimentu je 46 osob ve věku 50-80 let rozdělených do dvou skupin. První testovaná skupina bude tvořena 23 probandů s diagnózou G20 dle MKN – Parkinsonova nemoc. Hlavním kritériem pro zařazení probandů do první testované skupiny tedy bude přítomnost Parkinsonovy nemoci a zároveň schopnost samostatné chůze. Kontraindikací pro zařazení do této skupiny je závažný zrakový či sluchový deficit či závažné poruchy rovnováhy. Druhá testovaná skupina bude tvořena 23 zdravými probandů. Kontraindikací pro zařazení do této skupiny je přítomnost jakéhokoliv neurologického onemocnění, přítomnost závažného sluchového či zrakového deficitu a závažné poruchy rovnováhy. Probandi budou na základě kontraindikací vybíráni MUDr. Davidem Pánkem, Ph.D.

Zajištění bezpečnosti: Metody použité v tomto experimentu se řadí mezi metody neinvazivní. Rizika vznikající při tomto experimentu jsou především ztráta rovnováhy a následný pád. Pro minimalizaci těchto rizik bude po celou dobu experimentu přítomen hlavní řešitel, Mgr. Dominika Dvořáčková a minimálně jeden další odborný pracovník. Do experimentu budou zároveň zařazeni pouze probandi, kteří jsou schopni samostatné chůze a nevyskytují se u nich závažné poruchy rovnováhy. Podmínky v Kineziologické laboratoři, ve které bude experiment probíhat, budou adekvátně zajištěny. Rizika prováděného výzkumu nebudou vyšší než běžně očekávaná rizika u aktivit a testování prováděných v rámci tohoto typu výzkumu.

Etické aspekty výzkumu:

Střet zájmů: V rámci tohoto experimentu nejsem v potencionálním nebo skutečném střetu zájmů.

Ochrana osobních dat: Data budou shromažďována a zpracovávána v souladu s pravidly vymezenými nařízením Evropské Unie č.

2016/679 a zákonem č. 110/2019 Sb. – o zpracování osobních údajů. Budou získávány následující osobní údaje – jméno a příjmení a rok narození, které budou bezpečně uchovány na heslem zajištěném počítači hlavního řešitele výzkumného projektu a do 5 dnů po testování smazány. Získaná data budou zpracovávána, bezpečně uchována a publikována v anonymní podobě v disertační práci, případně v odborných časopisech, monografiích a prezentována na konferencích, případně budou využita při další výzkumné práci na UK FTVS.

Požizování fotografií/video/audia nahrávek účastníků: Během experimentu budou pořizovány fotografie a videozáznamy.

Anonymizace osob na fotografiích a videozáznamu bude provedena začerněním/rozmažáním obličejů či částí těla, a znaků, které by mohly vést k identifikaci jedince. Neanonymizované fotografie a videozáznamy budou bezpečně uchovány v heslem zajištěném počítači, v uzamčeném prostoru u hlavního řešitele, k nimž bude mít přístup pouze hlavní řešitel výzkumného projektu a budou do 5 dnů od testování smazány.

V maximální možné míře zajistím, aby získaná data nebyla zneužita.

Text informovaného souhlasu (IS): příložen

Povinnosti všech účastníků výzkumu na straně řešitele je chránit život, zdraví, důstojnost, integritu, právo na sebeurčení, soukromí a osobní data zkoumaných subjektů, a podniknout k tomu veškerá preventivní opatření. Odpovědnost za ochranu zkoumaných subjektů leží vždy na účastnících výzkumu na straně řešitele, nikdy na zkoumaných, byť dali svůj souhlas k účasti na výzkumu. Všichni účastníci výzkumu na straně řešitele musí brát v potaz etické, právní a regulační normy a standardy výzkumu na lidských subjektech, které platí v České republice, stejně jako ty, jež platí mezinárodně.

Potvrzuji, že tento popis projektu odpovídá návrhu realizace projektu a že při jakékoli změně projektu, zejména použitých metod, zašlu Etické komisi UK FTVS revidovanou žádost.

V Praze dne: 4.11.2019

Podpis předkladatele:

Vyjádření Etické komise UK FTVS

Složení komise: Předsedkyně: doc. PhDr. Irena Parry Martínková, Ph.D.

Členové: prof. PhDr. Pavel Slepíčka, DrSc.
doc. MUDr. Jan Heller, CSc.
PhDr. Pavel Hráský, Ph.D.
Mgr. Eva Prokešová, Ph.D.
MUDr. Simona Majorová

Projekt práce byl schválen Etickou komisí UK FTVS pod jednacím číslem: 244/2019

dne: 7. 11. 2019

Etická komise UK FTVS zhodnotila předložený projekt a neshledala rozpor s platnými zásadami, předpisy a mezinárodními směrnici pro provádění výzkumu zahrnujícího lidské účastníky.

Řešitel projektu splnil podmínky nutné k získání souhlasu Etické komise UK FTVS.

Josef Martího 31, 162 52, Praha 6

– 20 –

razítko UK FTVS

podpis předsedkyně EK UK FTVS

Příloha č. 2: Informovaný souhlas (vzor)

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Vážený pane, vážená paní,

v souladu se Všeobecnou deklarací lidských práv, zákonem č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů a dalšími obecně závaznými právními předpisy (*jakož jsou zejména Helsinská deklarace, přijatá 18. Světovým zdravotnickým shromážděním v roce 1964 ve znění pozdějších změn (Fortaleza, Brazílie, 2013); Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zejména ustanovení § 28 odst. 1 zákona č. 372/2011 Sb.) a Úmluva o lidských právech a biomedicině č. 96/2001, jsou-li aplikovatelné*), Vás žádám o souhlas s Vaší účastí ve výzkumném projektu na UK FTVS v rámci výzkumného projektu s názvem *Změny zdrojové aktivity mozku při chůzi ovlivněné zrakovým a sluchovým cueingem u pacientů s Parkinsonovou nemocí – sLORETA studie* prováděné v Kineziologické laboratoři na katedře fyzioterapie FTVS UK.

Projekt bude financován z GAUK (pokud nám bude přidělen).

1. Projekt bude probíhat v období: říjen 2020 – prosinec 2024
2. Cílem výzkumného projektu je zjistit, k jakým změnám zdrojové aktivity mozku dochází při chůzi ovlivněné zrakovým a sluchovým cueingem (zevním zrakovým a sluchovým podnětem) oproti normální pohodlné chůzi u pacientů s Parkinsonovou nemocí a u zdravých jedinců.
3. Metody použité při tomto experimentu jsou neinvazivní. Budete se účastnit experimentu, jehož podstatou je snímání elektrické aktivity mozku pomocí skalpového EEG přístroje při 3 stavech – normální chůze, chůze ovlivněná zrakovým cueingem a chůze ovlivněná sluchovým cueingem. V rámci tohoto experimentu tedy bude Vaším úkolem provádět normální pohodlnou chůzi, chůzi ovlivněnou zevním zrakovým podnětem (zrakovým cueingem) a zevním sluchovým podnětem (sluchovým cueingem), při které Vám budeme snímat elektrickou aktivitu mozku. Zevní zrakový podnět bude zprostředkován pomocí bílých čar nalepených na zemi, zevní sluchový podnět bude zprostředkován pomocí metronomu.
4. Měření bude probíhat jednorázově a jeho celková časová náročnost na jednu osobu bude přibližně 90 minut.
5. Rizika výzkumného projektu jsou především ztráta rovnováhy a následný pád. Rizika budou minimalizována přítomností hlavního řešitele, Mgr. Dominiky Dvořákové a minimálně jednoho dalšího odborného pracovníka po celou dobu experimentu. Dále bude adekvátně zajištěna bezpečnost prostředí Kineziologické laboratoře, kde bude experiment probíhat. Pro měření zdrojové aktivity Vašeho mozku je nutné nejdříve nasadit speciální EEG čepici, na které jsou umístěné elektrody, jež měření umožňují. Pro snížení odporu těchto elektrod je nezbytné aplikovat do otvorů v čepici gel, což může vyvolávat nepříjemné pocity, aplikace však není bolestivá. Vaše nepohodlí bude minimalizováno odbornou aplikací gelu, kterou bude provádět buď hlavní řešitel, Mgr. Dominika Dvořáková nebo jiný odborný pracovník. Rizika prováděného výzkumu nebudou vyšší než běžně očekávaná rizika u aktivit a testování prováděných v rámci tohoto typu výzkumu.
6. Účastníci tohoto projektu budou rozděleni do dvou skupin. První skupinu budou tvořit účastníci ve věku 50-80 let s diagnózou Parkinsonova nemoc. Do této skupiny nemůžete být zařazeni, pokud máte závažný zrakový či sluchový deficit, nejste schopni samostatné chůze či máte závažné poruchy rovnováhy. Druhou skupinu budou tvořit zdraví jedinci ve věku 50-80 let. Do druhé skupiny nemůžete být zařazeni, pokud trpíte jakýmkoliv neurologickým onemocněním, nejste schopni samostatné chůze, máte závažný sluchový či zrakový deficit či závažné poruchy rovnováhy.

7. Přínosem tohoto výzkumného projektu pro Vás bude možnost vyzkoušet si celosvětově velmi doporučovanou a hojně využívanou terapii pro zlepšení chůze, která je mimo jiné také součástí Evropských doporučených postupů pro fyzioterapeutickou péči o pacienty s Parkinsonovou nemocí.
8. Vaše účast v projektu je dobrovolná a nebude finančně ohodnocena.
9. Data budou shromažďována a zpracovávána v souladu s pravidly vymezenými nařízením Evropské Unie č. 2016/679 a zákonem č. 110/2019 Sb. – o zpracování osobních údajů. Budou získávány následující osobní údaje – jméno a příjmení a rok narození, které budou bezpečně uchovány na heslem zajištěném počítači v uzamčeném prostoru u hlavního řešitele výzkumného projektu a ihned po jejich anonymizaci budou do 5 dnů po testování smazány. Získaná data budou zpracovávána, bezpečně uchována a publikována v anonymní podobě v disertační práci, případně v odborných časopisech, monografiích a prezentována na konferencích, případně budou využita při další výzkumné práci na UK FTVS.
10. Během experimentu budou pořizovány fotografie a videozáznam. Anonymizace osob na fotografiích a videozáznamu bude provedena začerněním/rozmažáním obličejů či částí těla a znaků, které by mohly vést k identifikaci jedince. Neanonymizované fotografie a videozáznam budou bezpečně uchovány v heslem zajištěném počítači hlavního řešitele, k nimž bude mít přístup pouze hlavní řešitel výzkumného projektu a budou do 5 dnů od testování smazány.
11. S celkovými výsledky a závěry výzkumného projektu se můžete seznámit na emailové adrese dominika.dvorackova@email.cz
12. V maximální možné míře zajistím, aby získaná data nebyla zneužita.

Jméno a příjmení předkladatele a hlavního řešitele projektu: Mgr. Dominika Dvořáková

Jméno a příjmení a spoluřešitelů: doc. PaedDr. Dagmar Pavlů, CSc.

Jméno a příjmení osoby, která provedla poučení:

Podpis:.....

Prohlašuji a svým níže uvedeným vlastnoručním podpisem potvrzuji, že dobrovolně souhlasím s účastí ve výše uvedeném projektu a že jsem měl(a) možnost si řádně a v dostatečném čase zvážit všechny relevantní informace o výzkumu, zeptat se na vše podstatné týkající se účasti ve výzkumu a že jsem dostal(a) jasné a srozumitelné odpovědi na své dotazy. Byl(a) jsem poučen(a) o právu odmítnout účast ve výzkumném projektu nebo svůj souhlas kdykoli odvolat bez represí, a to písemně Etické komisi UK FTVS, která bude následně informovat předkladatele projektu. Dále potvrzuji, že mi byl předán jeden originál vyhotovení tohoto informovaného souhlasu.

Místo, datum

Jméno a příjmení účastníka Podpis:

Příloha č. 3: Doplnující informace o probandech zařazených do experimentální skupiny (PN); výška je cm, hmotnost je v kg; P = pravá, L= levá; Dom. = dominantní končetina, post. konč. = více postižená končetina; Mean = aritmetický průměr, SD = směrodatná odchylka

ID	Výška	Hmotnost	BMI	Dom./ post. konč.	Počet let vzdělání	Medikace (denní dávka)
16	173	65	21,72	P/P	17	Opryme 2,1 mg
17	165	54	19,83	P/L	18	Calmolan 0,52 mg Isicom 300 mg
18	162	56	21,34	P/L	13	Nakom 875 mg
19	165	59	21,67	P/L	16	Nakom 625 mg
20	172	100	33,8	P/L	13	Nakom 1000 mg
21	166	76	27,58	P/P	18	Neupro 8 mg náplast Isicom 400 mg Ogentys 50 mg
22	174	53	17,51	P/P	16	Isicom 300 mg
23	168	80	28,34	P/L	12	Isicom 870 mg Aropilos 10 mg
24	160	80	31,25	P/L	14	Nacom 125 mg Nacom mite 200 mg Neupro 8 mg náplast
25	168	72	25,51	P/P	18	Isicom 400 mg Requip 4 mg Selegos 5 mg
26	168	92	32,6	P/P	17	Ropinirol 8mg Isicom 400 mg
27	176	81	26,15	P/P	22	Nakom 750 mg
28	175	71	23,18	P/L	12	Nacom 400 mg
29	182	77	23,25	P/L	19	Isicom 450 mg
30	188	92	26,03	P/L	18	Aropilos 10 mg
Mean ± SD	170,8 ± 7,26	73,9 ± 14	25,3 ± 4,6		16,2 ± 2,79	

Příloha č. 4: Doplnující informace o probandech zařazených do kontrolní skupiny (ZK); výška je cm, hmotnost je v kg; P = pravá; Mean = aritmetický průměr, SD = směrodatná odchylka

ID	Výška	Hmotnost	BMI	Dominantní končetina	Počet let vzdělání
1	176	71	22,92	P	18
2	154	63	26,56	P	13
3	182	106	32	P	16
4	160	52	20,31	P	14
5	176	78	25,18	P	12
6	185	100	29,22	P	20
7	171	80	27,36	P	18
8	159	57	22,55	P	19
9	178	95	29,98	P	12
10	167	81	29,04	P	17
11	161	87	33,56	P	17
12	168	68	24,09	P	16
13	175	72	23,51	P	12
14	170	68	23,53	P	12
15	185	98	28,63	P	17
Mean ± SD	171,1 ± 9,34	78,4 ± 15,66	26,6 ± 3,69		15,5 ± 2,70

Příloha č. 5: Randomizované pořadí cueingu u experimentální (PN) a kontrolní skupiny (ZK)

Výzkumná skupina	ID	Sluchový cueing	Zrakový cueing
Experimentální skupina	16	2.	1.
	17	1.	2.
	18	1.	2.
	19	2.	1.
	20	2.	1.
	21	1.	2.
	22	1.	2.
	23	2.	1.
	24	1.	2.
	25	2.	1.
	26	1.	2.
	27	2.	1.
	28	2.	1.
	29	2.	1.
	30	1.	2.
Kontrolní skupina	1	2.	1.
	2	2.	1.
	3	2.	1.
	4	1.	2.
	5	2.	1.
	6	1.	2.
	7	2.	1.
	8	2.	1.
	9	2.	1.
	10	1.	2.
	11	1.	2.
	12	1.	2.
	13	1.	2.
	14	2.	1.
	15	2.	1.