

**UNIVERZITA KARLOVA
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



**Poruchy chůze
u Parkinsonovy a Huntingtonovy nemoci**

Habilitační práce
(komentovaný soubor prací)

MUDr. Hana Brožová, PhD.

Praha 2021

Poděkování

Velké poděkování patří mým učitelům a kolegům z Centra extrapyramidových onemocnění, bez jejichž úzké spolupráce by nebylo možné realizovat tyto výzkumné projekty. Děkuji za podporu své rodině. Jsem vděčná za ochotu všem pacientům i jejich rodinám, kteří s námi spolupracovali i přes obrovskou zátěž v jejich životě a umožnili tak vznik této práce.

Grantová podpora: AZV 17-32318A

Seznam použitých zkratk v textu obecné části

PN	Parkinsonova nemoc
HN	Huntingtonova nemoc
DBS	hluboká mozková stimulace (Deep Brain Stimulation)
CAG	cytosin-adenin-guanin
GABA	kyselina gama-amino máselná
UPDRS	jednotná škála hodnocení Parkinsonovy nemoci (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
UHDRS	jednotná škála pro hodnocení Huntingtonovy nemoci (Unified Huntington's Disease Rating Scale)

Abstrakt

Parkinsonova nemoc (PN) a Huntingtonova nemoc (HN) jsou chronická neurodegenerativní onemocnění bazálních ganglií, jejichž významným klinickým projevem jsou poruchy chůze, které negativně ovlivňují kvalitu života, ohrožují pacienty pády, úrazy a zvyšují riziko mortality.

Cílem této habilitační práce bylo zlepšení diagnostiky a terapie poruch chůze u PN a HN. Výzkumná část obsahuje 10 publikovaných prací, z nichž 6 prací se zabývá diagnostickými metodami a 4 terapeutickou intervencí u poruch chůze. Diagnostická část vyhodnocuje testy stability (studie 1-3), faktory, které ovlivňují chůzi (studie 4) a validuje dotazník a novou vyšetřovací metodu poruch chůze (studie 5 a 6). Terapeutické práce se zabývají změnou frekvence stimulace neuromodulační léčby (studie 7), úpravou zevního prostředí pro zlepšení parametrů chůze (studie 8 a 9) a komplexním rehabilitačním programem stability chůze (studie 10).

Porovnání senzitivity jednotlivých testů posturální instability prokázalo, že stoj spojný a tandemová chůze jsou nejvíce senzitivní testy posturální instability u pacientů s HN. Push and release test je nevhodný u pacientů s HN, ale u PN je naopak citlivějším testem posturální instability než pull test. Využití přístrojových vyšetření v diagnostice chůze ukazuje na možnost lepší predikce budoucích pádů u pacientů s PN.

Poruchy chůze a zejména obavy z pádů jsou významný faktor, který ovlivňuje kvalitu života pacientů s PN. Pro diagnostiku freezingu chůze je k dispozici validovaná česká verze dotazníku na freezing a přenosný sensor G-walk lze využít k vyšetření chůze u PN i zdravých kontrol.

V terapii poruch chůze je možné u některých pacientů s PN limitovaně využít snížení frekvence hluboké mozkové stimulace subthalamického jádra na 60 Hz. Z vnějších úprav lze aplikovat příčně orientované velké pravidelné vizuální podlahové vzory pro zlepšení některých parametrů chůze a 3D vizuální podněty zkracují fázi dvojí opory u pacientů s PN léčených hlubokou mozkovou stimulací. V terapii poruch chůze u HN lze bezpečně použít specifický rehabilitační program za hospitalizace s přechodným zlepšením posturální stability i stability chůze. Práce poskytuje ucelený návrh specifického rehabilitačního protokolu pro trénink stability u pacientů s HN.

Klíčová slova: poruchy chůze, freezing, Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc, hluboká mozková stimulace

Summary

Parkinson's disease (PD) and Huntington's disease (HD) are progressive neurodegenerative disorders of basal ganglia. Gait disorders as a prominent clinical feature have significant negative impact on the quality of life, increase the risk of falls and injuries and heighten the rate of mortality.

The aim of this habilitation thesis was to contribute to the diagnostical and therapeutical options in gait disorders in PD and HD. Research part consists of 10 previously published studies. 6 studies focus on diagnostical methods and 4 on therapeutical interventions in gait disorders. The diagnostic part evaluates tests of postural stability (study 1-3), factors influencing gait (study 4) and validates questionnaire and a new diagnostic method for gait disorders (study 5-6). The therapeutical part deals with changes of frequency of stimulation in neuromodulation (study 7), adjustment of public spaces for improving the parameters of gait (study 8 and 9) and complex rehabilitation program for stability of gait (study 10).

The comparison of sensitivity of tests of postural stability showed that the stance with feet close together and tandem gait are the most sensitive tests for postural instability in HD. Push and release tests is not advisable in HD, however in PD patients is more sensitive for testing of postural instability than Pull test. Instrumented tests of balance and gait verified their utility in better prediction of future falls in PD patients.

Gait disorders and especially fear of falling have a great influence on quality of life in patients with PD. The validated Czech version of the Freezing of Gait Questionnaire is a sensitive assessment tool for freezing and portable G-Walk system can be used for evaluating of the gait characteristics of the PD patients as well as in healthy subjects.

A limited group of PD patients with gait disorder can benefit from lowering the frequency of deep brain stimulation of subthalamic nucleus to 60 Hz. In the public spaces, PD patients may benefit from floor patterns incorporating transverse oriented large rectangular visual cues and 3D visual stimuli shorten the double support phase in PD patients treated with deep brain stimulation. Specific inpatient rehabilitation program with transitory improvement of postural and gait stability is safe and feasible in HD patients. The study offers a sample of a specific rehabilitation protocol for stability training in HD.

Key words: gait disorders, freezing, Parkinson's disease, Huntington's disease, deep brain stimulation

Obsah

I. Obecná část.....	8
1. Úvod a cíl práce	8
2. Parkinsonova nemoc	9
2.1. Epidemiologie.....	9
2.2. Patogeneze a patofyziologie	9
2.3. Klinické projevy	10
2.4. Diagnostika.....	11
2.5. Terapie	11
2.5.1. Farmakoterapie	12
2.5.2. Invazivní terapie	12
3. Poruchy chůze u Parkinsonovy nemoci.....	14
3.1. Program chůze a chůzový cyklus	14
3.2. Poruchy chůze v časném stádiu onemocnění	15
3.3. Poruchy chůze ve středním stádiu onemocnění.....	16
3.4. Poruchy chůze v pokročilém stádiu onemocnění	16
3.5. Vyšetření poruch chůze	17
3.6. Terapie poruch chůze.....	19
3.6.1. Farmakoterapie	19
3.6.2. Terapie hlubokou mozkovou stimulací	20
3.6.3. Fyzioterapie poruch chůze.....	21
4. Huntingtonova nemoc	23
4.1. Epidemiologie.....	23
4.2. Patogeneze a patofyziologie	24
4.3. Klinické projevy onemocnění.....	25
4.4. Diagnostika.....	27
4.5. Terapie	28
4.5.1. Terapie motorických projevů.....	28
4.5.2. Terapie neuropsychiatrických symptomů.....	29
5. Poruchy chůze u Huntingtonovy nemoci.....	30
5.1. Změny chůze v preklinickém stádiu onemocnění	30
5.2. Vztah poruch chůze a ostatních příznaků onemocnění	31
5.3. Změny parametrů chůze u klinicky manifestní fáze onemocnění	32
II. Výzkumná část – publikované práce	34
6. Studie 1. Porovnání senzitivity klinických testů posturální instability u pacientů... s Huntingtonovou nemocí	34

6.1. Souhrn.....	34
6.2. In extenso: A sensitivity comparison of clinical tests for postural instability in patients with Huntington's disease.....	36
7. Studie 2. Predikce pádů u pacientů s Parkinsonovou nemocí: Jakou hodnotu mají instrumentální testy v OFF medikačním stavu?.....	40
7.1. Souhrn.....	40
7.2. In extenso: Predicting Falls in Parkinson Disease: What Is the Value of Instrumented Testing in OFF Medication State?.....	42
8. Studie 3. Push-and-release test predikuje lépe pacienty s Parkinsonovou nemocí s pády a bez pádů než pull test: porovnání medikačních stavu OFF a ON	56
8.1. Souhrn.....	56
8.2. In Extenso: Push-and-release test predicts Parkinson fallers and nonfallers better than the pull test: comparison in OFF and ON medication states	57
9. Studie 4. Obavy z pádu mají větší vliv na kvalitu života pacientů s Parkinsonovou nemocí než ostatní charakteristiky poruch chůze	63
9.1. Souhrn.....	63
9.2. In Extenso: Fear of falling has greater influence than other aspects of gait disorders on quality of life in patients with Parkinson's disease.....	65
10. Studie 5. Validace dotazníku na freezing chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených	71
10.1. Souhrn.....	71
10.2. In extenso: Validation of the Freezing of Gait Questionnaire in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation.....	73
11. Studie 6. Shoda mezi GAITRite® systémem a přenosným senzorem BTS G-Walk® pro měření parametrů chůze u zdravých dospělých a u pacientů s Parkinsonovou nemocí.....	80
11.1. Souhrn.....	80
11.2. In extenso: Agreement between the GAITRite® System and the Wearable Sensor BTS G-Walk® for measurement of gait parameters in healthy adults and Parkinson's disease patients	81
12. Studie 7. Frekvence STN-DBS ovlivňuje freezing chůze u pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí	95
12.1. Souhrn.....	95
12.2. In extenso: STN-DBS frequency effects on freezing of gait and in advanced Parkinson disease.....	96
13. Studie 8. Podlahové vzory mohou být navrženy pro zlepšení chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí.....	100
13.1. Souhrn.....	100
13.2. In Extenso: Pavement patterns can be designed to improve gait in Parkinson's disease patients	102

14. Studie 9. 3D vizuální podněty zkracují fázi dvojí opory chůzového cyklu u pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí léčených hlubokou mozkovou stimulací subthalamického jádra.....	111
14.1. Souhrn.....	111
14.2. In Extenso: 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	113
15. Studie 10. Multidisciplinární hospitalizační program na stabilitu stoje a chůze u Huntingtonovy nemoci - pilotní studie	124
15.1. Souhrn.....	124
15.2. In Extenso: Inpatient multidisciplinary rehabilitation programme for postural and gait stability in Huntington's disease – a pilot study.....	126
16. Závěr	135
17. Seznam použité literatury	136

I. Obecná část

1. Úvod a cíl práce

Parkinsonova nemoc (PN) a Huntingtonova nemoc (HN) jsou chronická neurodegenerativní onemocnění bazálních ganglií, jejichž významným klinickým projevem jsou poruchy chůze. PN je časté extrapyramidové onemocnění, které se projevuje motorickým postižením (hypokineze, rigidita, třes a poruchy stability a chůze) a non-motorickými příznaky (autonomní dysfunkce, kognitivní změny, psychiatrické projevy, poruchy spánku a bdění). HN je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, které je vzácnější než PN a projevuje se motorickým postižením, kognitivním deficitem a psychiatrickými příznaky.

U obou onemocnění je charakteristický výskyt hypokinetického i dyskinetického typu poruchy chůze. Pro PN je typická hypokinetická chůze se zpomalením, zkrácením kroku a zvýšenou kadencí, ale při terapii dopaminergní medikací je typická i dyskinetická chůze s choreou. Převažujícím typem poruchy chůze u HN je dyskinetická chůze s choreou a dystonií, avšak v pozdním stádiu nebo u juvenilní formy nemoci se vzácně vyskytuje i hypokinetická porucha chůze.

Včasná detekce poruch chůze je nezbytná z hlediska vyhodnocení rizik pádů a zranění a zvolení vhodné terapeutické intervence. Detailní analýza chůze přispívá k objasnění patofyziologických mechanismů jejich poruch. Progresivní poruchy chůze a stability u PN i HN jsou terapeuticky hůře ovlivnitelné než jiné motorické projevy. U PN je využívána farmakoterapie a neuromodulační terapie, které jsou ale účinné pouze parciálně (Blin et al. 1991; Bryant et al. 2011; Castrioto et al. 2011), u HN tato léčba není k dispozici. Hledání a využití fyzioterapeutických intervencí jsou integrální součástí terapie poruch chůze u obou diagnóz.

Instabilita a poruchy chůze omezují běžné denní aktivity, zhoršují kvalitu života, ohrožují pacienty pády a následnými úrazy (Vestergaard, Rejnmark, and Mosekilde 2007), zvyšují riziko mortality (Bennett et al. 1996; Iacovino 1997), vedou k vyšší zátěži pečovatелů a jsou prediktivním faktorem pro umístění do ústavní péče (Wheelock et al. 2003).

Cílem této habilitační práce bylo zlepšení diagnostiky a terapie poruch chůze u Parkinsonovy a Huntingtonovy nemoci. Výzkumná část obsahuje celkem 10 publikovaných prací, z nichž 6 prací se zabývá diagnostickými metodami a 4 terapeutickou intervencí u poruch chůze. Diagnostická část vyhodnocuje testy stability (studie 1-3), faktory, které ovlivňují chůzi (studie 4) a validuje dotazník a novou vyšetřovací metodu poruch chůze (studie 5 a 6).

Terapeutické práce se zabývají změnou frekvence stimulace neuromodulační léčby (studie 7), úpravou zevního prostředí pro zlepšení parametrů chůze (studie 8 a 9) a komplexním rehabilitačním programem stability chůze (studie 10).

2. Parkinsonova nemoc

2.1. Epidemiologie

Frekvence výskytu PN závisí na použitých diagnostických kritériích a epidemiologických metodách. Celosvětová prevalence je na podkladě meta-analýzy odhadována na 0,3% v populaci starší 40 let (Pringsheim et al. 2014). Systematická přehledová práce udává celkový počet 6.1 miliónů nemocných s PN v roce 2016 a údaje ukazují na výrazný nárůst za posledních 30 let (Collaborators 2018) Odhad počtu pacientů v České republice je 16-18 000 a vychází z výsledků okolních evropských států (Andlin-Sobocki et al. 2005).

Typický je nástup onemocnění kolem 60. roku věku (Hoehn and Yahr 1967), ale významná část pacientů (10%) má tzv. young onset variantu onemocnění se začátkem před čtyřicátým rokem věku (Quinn, Critchley, and Marsden 1987).

Nižší výskyt PN byl zjištěn u kuřáků (Noyce et al. 2012) a při pravidelném pití kávy (Liu et al. 2012). Fyzická aktivita byla identifikována jako mírný protektivní efekt rozvoje a progresu onemocnění (Chen et al. 2005). Z rizikových faktorů je kromě věku významným faktorem pozitivní rodinná anamnéza (Noyce et al. 2012).

2.2. Patogeneze a patofyziologie

PN patří mezi α -synukleinopatie s depozity Lewyho tělísek v centrálním i periferním nervovém systému. Hlavní podstatou patogeneze onemocnění je deplece dopaminu v okruhu bazálních ganglií. (Ehringer and Hornykiewicz 1960; Hornykiewicz 2006). Zánik neuronů v pars compacta substantie nigrae vede k deficitu dopaminu ve striatu a ke změnám v následných drahách do thalamu a kortexu. Počet neuronů substantia nigra je u pacientů s v počátečním stádiu onemocnění PN redukován o více než 40% (Pakkenberg et al. 1991). Příčina onemocnění nebyla dosud uspokojivě objasněna, předmětem výzkumu jsou genetické mutace, toxické faktory, oxidativní stres, imunitně zánětlivé reakce, metabolický deficit a dysfunkce ubiquitin-proteázového systému. (Rokad et al. 2017; Toledo et al. 2013; Irwin et al. 2017; Wen et al. 2016; Nussbaum 2017; Lill 2016; Xie et al. 2017).

Hlavní motorický okruh bazálních ganglií zahrnuje excitační frontální kortikální vstup ze suplementární motorické arey zprostředkovaný neurotransmiterem glutamátem do striata. Neurony pars compacta substantia nigra jsou dopaminergním vstupem do striata a vzhledem k vazbě na dva typy receptorů mají současně excitační (D1 receptory) i inhibiční efekt (D2 receptory). Nedostatek dopaminu snižuje aktivitu v přímé stimulační striatopalidální dráze a současně způsobuje nedostatečnou inhibici nepřímé striatopalidální dráhy. Výsledkem této nerovnováhy je nadměrná stimulace vnitřního palida, která zvýšenou inhibiční GABAergní projekcí tlumí thalamus. Inhibice jader thalamu vede k nedostatečné stimulaci kortexu (glutamátem zprostředkovaný thalamo-kortikální spoj je excitační) a projevuje se základním příznakem onemocnění – hypokinezi.

Vedle degenerace substantia nigra dochází k zániku neuronů i v dalších strukturách mozku, jako je vnitřní pallidum, thalamus, locus coeruleus, pendunkulopontinní jádro, nucleus raphe, hipokampus, motorické jádro nervus vagus a olfaktorická oblast (Sethi 2008). Deficit v jiných neurotransmitterových systémech (noradrenalin, acetylcholin, serotonin) souvisí s rozvojem non-motorických příznaků, které tvoří integrální součást klinického obrazu PN (Langston 2006).

2.3. Klinické projevy

Hlavním projevem PN je parkinsonský syndrom, který tvoří hypokineze, třes, rigidita a posturální instabilita s poruchou chůze. Vzhledem k tomu, že posturální instabilita s poruchou chůze nebývá přítomna v počátku onemocnění, nepatří k diagnostickým kritériím PN (Gelb, Oliver, and Gilman 1999; Ward and Gibb 1990). Poruchy stability a chůze u PN jsou probrány v samostatné kapitole.

Bradykineze (hypokineze) je celkové zpomalení pohybu, začíná zpravidla asymetricky a jde o základní a často i první projev onemocnění u 80% pacientů (Pagano et al. 2016). Současně je přítomna snížená amplituda a porucha iniciace pohybu. Tremor u PN je typicky klidový, zpočátku intermitentní, nejčastěji o frekvenci 4-5 Hz (Findley and Gresty 1981) a manifestuje se asymetricky (Scott et al. 1970). U velké části pacientů je nejprve přítomen pouze pocit vnitřního třesu a teprve později se stává viditelným (Shulman et al. 1996). V průběhu onemocnění je třes přítomen u 80-100% pacientů (Martin et al. 1973). Rigidita je zvýšený odpor proti pasivnímu pohybu na podkladě zvýšeného svalového napětí. Je přítomna v celém rozsahu pohybu a není závislá na rychlosti provedení pohybu. Rigidita začíná asymetricky, vyskytuje

se u 70-90% pacientů s PN (Pagano et al. 2016) a může být spojena s bolestí. Hlavní motorické příznaky se promítají do dalších dílčích projevů, které tvoří vedlejší motorické příznaky. Zahrnují hypomimii, snížené mrkání, poruchu řeči a polykání, mikrografii, dystonii a flekční držení (Srivanitchapoom and Hallett 2016).

Vedle hybného postižení patří k základním projevům PN i non-motorické příznaky, které se vyskytují až u 90 % pacientů. (Barone et al. 2009). Mezi ně patří kognitivní postižení, poruchy nálady, psychotické projevy a halucinace, spánkové poruchy, poruchy čichu, autonomní dysfunkce, gastrointestinální poruchy, únava a bolesti.

Klinické projevy, jejich závažnost a rychlost progresu jsou velmi individuální a výrazně se liší mezi jednotlivými pacienty (Eggers et al. 2012). S progresí onemocnění dochází téměř u všech pacientů k postupným motorickým fluktuacím, rozvoji dyskinezií, ale i k rozvoji non-motorických fluktuací (Marconi et al. 1994; Calabresi et al. 2010; Aquino and Fox 2015).

2.4. Diagnostika

Stanovení klinické diagnózy je postaveno na cílené anamnéze a klinickém neurologickém vyšetření. Pro stanovení diagnózy je nezbytná přítomnost bradykineze a jednoho z dalších hlavních příznaků onemocnění (rigidita nebo třes) (Postuma et al. 2015). Současně nesmí být přítomna absolutní vylučovací kritéria, jako je přítomnost dalších neurologických příznaků, předchozí léčba blokátory dopaminových receptorů, absence odpovědi k dopaminergní terapii nebo normální nálezy ve funkčním zobrazení presynaptického dopaminergního systému. Dále se posuzuje přítomnost atypických příznaků (tzv. red flags), které nemohou být přítomny pro klinicky stanovenou diagnózu PN a pro klinicky pravděpodobnou diagnózu, mohou být v maximálním počtu dvě, pokud jsou kompenzovány stejným počtem podpůrných kritérií. (Postuma et al. 2015). Zásadním podpůrným kritériem je odpověď na dopaminergní terapii. Definitivní diagnóza PN je stanovena post mortem na podkladě histopatologického nálezu. Shoda definitivní diagnózy s klinicky stanovenou diagnózou PN dosahuje u specializovaných neurologů až 95% (Hughes et al. 2001; Postuma et al. 2015).

2.5. Terapie

PN je jediné neurodegenerativní onemocnění, na které je v současné době k dispozici dlouhodobě účinná symptomatická terapie. Léčba je postavena na spolupráci

multidisciplinárního týmu, který využívá farmakoterapii, neurochirurgické metody, protektivní vliv rehabilitace, ergoterapii, nutriční terapii, logopedii a psychosociální péči.

2.5.1. Farmakoterapie

Hlavní podstatou léčby je substituce chybějícího dopaminu ve striatu. K dispozici je prekurzor dopaminu levodopa (l-3,4-dihydroxyfenylalanin), který přestupuje přes hematoencefalickou bariéru do mozku a agonisté dopaminu. Levodopa je dosud nejúčinnější lék (Kakkar and Dahiya 2015), který je však spojen s rizikem rozvoje fluktuací hybnosti a dyskinezí. Terapii levodopou lze doplnit inhibitory enzymu katechol-o-metyltransferázy (entakapon, tolkapon), které inhibicí tohoto enzymu snižují metabolickou přeměnu levodopy a prodlužují její účinek.

Agonisté dopaminu působí bez nutnosti enzymatické přeměny přímo na receptory ve striatu a jejich účinek trvá déle. U disponovaných jedinců však mohou vést k rozvoji psychotických projevů nebo k poruše kontroly impulsů.

Z dalších léků se v počátku onemocnění využívají inhibitory monoaminoxidázy typu B (selegilin, v zahraničí rasagilin, safinamid), které mají slabý symptomatický efekt a snižují riziko rozvoje motorických fluktuací (Palhagen et al. 2006; Ives et al. 2004). Mírný symptomatický efekt má i antagonist glutamátových receptorů (amantadin), (Schwab et al. 1972), který se dá využít v počátku onemocnění i u pacientů ve fázi motorických fluktuací s dyskinezami.

Anticholinergní léky jsou nejstarší medikací využívanou ještě před objevením levodopy. V současné době se vzhledem k široké škále nežádoucích účinků využívají minimálně, jsou indikovány pouze u mladších pacientů s rezistentním třesem.

2.5.2 Invazivní terapie

V současnosti jsou k dispozici tři typy invazivní léčby pro pozdní stádia PN, kdy se již nedaří pomocí farmakoterapie zajistit dostatečnou kompenzaci hybných obtíží. Jedná se o hlubokou mozkovou stimulaci (Deep brain stimulation; DBS), kontinuální podávání levodopy do tenkého střeva (Duodopa) a subkutánní podávání apomorfínu.

DBS je neuromodulační terapie, při které jsou trvale elektricky stimulovány cílené struktury v mozku pomocí stereotakticky zavedených elektrod. Neurostimulátor je implantován

na hrudníku a subkutánně vedenými kabely je spojen s intracerebrálně zavedenými elektrodami, které vysílají vysokofrekvenční elektrické pulzy (Smith et al. 2009) U PN se využívají dva hlavní cíle v bazálních gangliích, a to subthalamické jádro (Benabid et al. 1994) a globus pallidum internum (Siegfried and Lippitz 1994). I přes úspěšnou a dlouhodobou léčbu několika desítek tisíc pacientů je přesný mechanismus efektu DBS stimulace stále předmětem diskuse. Modulační efekt zahrnuje inhibici aktivity neuronů v místě elektrody, a naopak aktivaci výstupu stimulovaného jádra, které ovlivňuje anatomicky zapojené struktury.

Mezi nežádoucí účinky stimulace patří psychiatrické komplikace, zhoršení kognitivních obtíží, dysartrie nebo nárůst hmotnosti (Balestrino and Martinez-Martin 2017; Temel et al. 2006; Ruzicka et al. 2012) Primárním předpokladem minimalizace rizik vzniku nežádoucích účinků je správný výběr vhodných kandidátů s dodržáním nastavených indikačních i vylučovacích kritérií (Benabid et al. 2009). Dalším krokem pro úspěšnou terapii je přesná implantace elektrod do vybraného cíle. Zásadní pro optimální léčbu je vybrání nejlepšího kontaktu elektrody (čtyři kontakty vzdáleny 1,5 mm nebo 0,5 mm dle modelu) a nastavení stimulačních parametrů (napětí nebo proud, šířka pulzu, frekvence) pro zvládnutí individuální kombinace obtíží pacienta. Napětí je definováno amplitudou elektrického signálu měřenou ve voltech (V) a využívané hodnoty jsou v rozpětí 1-3,6 V. Šířka pulsu je doba stimulace elektrický pulsem a používané hodnoty šířky pulzu jsou 60-90 us. Frekvence stimulace je dána počtem elektrických pulzů za sekundu a u PN se standardně využívají frekvence v rozmezí 130-185 Hz.

DBS je velmi úspěšná metoda v ovlivnění hlavních motorických příznaků a zvládnutí fluktuací hybnosti a dyskinezií. Optimální nastavení všech parametrů DBS za nutné spolupráce dobře edukovaného pacienta i jeho rodiny je dlouhodobý proces, který musí být neustále adjustován s progresí onemocnění a s ohledem na změny klinických projevů jednotlivého pacienta.

Levodopa/carbidopa intestinální gel s komerčním názvem Duodopa je další možnost účinné léčby pro pacienty s PN s fluktuacemi hybnosti. (Olanow et al. 2014). Účinná látka je podávána kontinuální infúzí cestou perkutánní endoskopické gastrostomie přímo do duodena, resp. horního jejunu. Podávání je zajištěno přenosnou infuzní pumpou obvykle 16 hodin denně. Vhodnost metody i dávkování, ze kterého bude pacient profitovat, lze nejprve ověřit přechodným podáváním Duodopy nasogastrickou sondou. Kontinuální léčba významně zlepšuje klinické motorické příznaky, mírní fluktuace hybnosti, redukuje dyskineze (Fernandez et al. 2015) a současně zlepšuje i některé non-motorické symptomy. (Palhagen et al. 2016).

Způsob podání vyžaduje péči o gastrostomii a správnou obsluhu pumpy. Nežádoucí účinky zahrnují infekci kůže, abscesy, peritonitidu (Lang et al. 2016) a riziko rozvoje polyneuropatie (Uncini, Eleopra, and Onofrij 2015).

Kontinuální subkutánní infuze apomorfínu je nejméně invazivní metoda a představuje další možnost účinné terapie fluktuací hybnosti v pokročilém stádiu PN (Wenzel et al. 2014; Katzenschlager et al. 2018). Agonista dopaminu apomorfín je kontinuálně podáván přenosnou pumpou prostřednictvím katetru s malou jehlou, která je zavedena do podkoží nejčastěji na břicho. K vyzkoušení vhodnosti terapie lze využít apomorfínový test, při kterém se do podkoží na břicho podá jednorázově dávka apomorfínu adekvátní hmotnosti pacienta a s časovým odstupem 15–20 min se ověřuje účinnost i snášenlivost léku. Nežádoucí účinky spojené s formou aplikace zahrnují vznik podkožních nodulů, kterým lze předcházet adekvátní péčí o místo vpichu, střídáním míst a správnou technikou zavádění jehly. Další nežádoucí účinky jsou společné pro skupinu agonistů dopaminu a zahrnují spavost, nauzeu, zmatenost, vizuální halucinace, které lze minimalizovat pomalou titrací léčby a správným výběrem pacientů.

3. Poruchy chůze u Parkinsonovy nemoci

Na výraznou heterogenitu poruch chůze u PN ukazuje variabilita poruch chůze v různých stádiích onemocnění i odlišnost mezi jednotlivými pacienty. V patofyziologii poruch chůze u PN se uplatňuje dysfunkce dopaminergních i non-dopaminergních systémů.

3.1. Program chůze a chůzový cyklus

Bipedální chůze je komplexní motorický program, na jehož provedení se podílí všechny úrovně centrálního i periferního nervového systému, integrace senzorických informací (zrak, propriocepce, vestibulární systém) a muskuloskeletální aparát. Realizace chůze je současně závislá na dostatečné kapacitě kardiiovaskulárního a respiračního systému. Individuální vzorec chůze je ovlivněn osobnostními rysy, sociokulturním prostředím i aktuálním psychickým stavem.

Program chůze zahrnuje udržení rovnováhy, vlastní lokomoci a schopnost adekvátně se přizpůsobit okolním podmínkám. Podílí se na něm automatické, volní i emoční procesy. Lokomoce vyžaduje integritu procesů aktivace, regulace a exekuce. Iniciace chůze je spouštěna

volními příkazy z kortexu, které umožňují pohyb přímou aktivací α -motoneuronů v míše cestou kortikospinálního traktu (Penfield and Welch 1951; Jahn et al. 2008) Alternativně může být iniciace spuštěna na podkladě silného emočního podnětu z limbického systému. Regulace lokomoce probíhá na úrovni cerebella, bazálních ganglií a okruhů s kortexem. Exekuce programu chůze cestou automatického rytmického provádění kroků je u člověka zajišťována z lokomočních center v kmeni (mesencefalická motorická area, pedunkulopontinní jádro) a v míše.

Bipedální chůze jako způsob lokomoce je charakterizována střídáním pohybů dolních končetin, kdy je na rozdíl od běhu vždy alespoň jedna noha v kontaktu se zemí (Burnfield 2010). Chůzový cyklus je tvořen střídáním fáze švihů a stojné fáze (Levine, Richards, and Whittle 2012). Stojná fáze se dále dělí na fázi jednooporovou a fázi dvojí opory, při které jsou v kontaktu se zemí obě dolní končetiny. Stojná fáze fyziologicky tvoří okolo 60 % (z toho fáze dvojí opory 10 %) a fáze švihů 40 % chůzového cyklu. Poměr se fyziologicky mění s narůstající rychlostí chůze, kdy se proporcionálně prodlužuje fáze švihů a zkracuje stojná fáze včetně trvání fáze dvojí opory (Kharb et al. 2011).

Pro analýzu chůze jsou podstatné časoprostorové údaje, tzv. parametry chůze. K základním sledovaným parametrům patří rychlost chůze, kadence (počet kroků/čas), šířka baze (laterální vzdálenost mezi chodidly), délka a trvání kroku, trvání fáze dvojí opory a variabilita těchto parametrů.

3.2. Poruchy chůze v časném stádiu onemocnění

Poruchy chůze nejsou typickým příznakem časného stádia PN a pokud jsou přítomny v počátku onemocnění, jsou subklinické nebo klinicky nepříliš významné. V iniciální fázi onemocnění dochází ke snížení rychlosti a zkrácení délky kroku v porovnání se zdravými kontrolami (Baltadjieva et al. 2006; Carpinella et al. 2007; Galna et al. 2015; Pistacchi et al. 2017). V počátku jsou příznaky zpravidla jednostranné a odpovídají asymetrickému postižení bazálních ganglií. Snížení souhybu horních končetin (synkinezí) při chůzi na postižené straně je velmi specifický příznak pro PN a často patří mezi první příznaky nebo dokonce prodromální příznaky onemocnění (Mirelman et al. 2019). Asymetrie se projevuje i v pohybech dolních končetin, kdy na postižené straně je snížena plynulost pohybu, které vede k změnám v délce i časování kroku. Dochází ke zkrácení švihové fáze s prodloužením trvání fáze dvojí opory (Baltadjieva et al. 2006). V porovnání se zdravými kontrolami se zvyšuje variabilita chůze (Djuric-Jovicic et al. 2017). Program chůze se stává méně automatickým a subklinické poruchy

chůze se mohou začít projevovat při provádění konkurenčního kognitivního úkolu (dual tasking) (Panyakaew and Bhidayasiri 2013; Djuric-Jovicic et al. 2017).

3.3. Poruchy chůze ve středním stádiu onemocnění

S progresí onemocnění se jednostranné projevy poruchy chůze začínají projevovat bilaterálně, což může vést ke zmírnění asymetrie některých chůzových parametrů. S celkovou progresí bradykineze se výrazněji zpomaluje rychlost chůze (Albani et al. 2014). Dochází ke zkrácení kroku i snížení výšky kroku, což se projevuje typickou šouravou chůzí, prodlužuje se fáze dvojí opory a zvyšuje se kadence chůze. Snížení synkinez horních končetin je přítomno oboustranně (Kwon et al. 2014) s asymetrií v neprospěch strany začátku onemocnění. Objevují se změny postury, zejména flekční držení, které ovlivňuje i chůzové parametry. S dalším zhoršováním automatického programu chůze nastupují epizodické poruchy chůze jako freezing a festinace. Freezing je náhlá mimovolní krátkodobá porucha chůze, při které pacient není schopen provést efektivní krok (Bloem et al. 2004). Nejčastěji se objevuje v těchto typických situacích: při rozejití, otáčení, při průchodu úzkým prostorem či dosažení cíle. Většina epizod freezingu trvá méně než 10 sekund, některé ale mohou trvat i déle než 30 sekund (Schaafsma et al. 2003). Festinace je rychlé progresivní zkracování kroků se zvyšováním kadence, často je spojena s předsunutým těžištěm a vede k pádu (Giladi et al. 2001; Morris, Iansek, and Galna 2008).

3.4. Poruchy chůze v pokročilém stádiu onemocnění

Progrese poruch chůze a zhoršení posturální stability v pokročilém stádiu PN bývá spojeno s pády a zraněním. Chůze je negativně ovlivněna fluktuacemi hybnosti a dyskinezami, které jsou přítomny u většiny pacientů. Zhoršuje se posturální kontrola, celková kondice a dochází ke snížení svalové síly a ztrátě kompenzačních mechanismů. Současně se zvyšuje frekvence freezingu, který v kombinaci s postižením rovnováhy vede k pádům. (Lamberti et al. 1997; Giladi 2001). Snížená rychlost chůze a délka kroku může být stále ovlivnitelná dopaminergní terapií (Rochester et al. 2011), zatímco změny v časových parametrech chůze jako jsou kadence, trvání kroku, trvání švihové fáze a fáze dvojí opory na dopaminergní medikaci nereagují nebo pouze minimálně (Curtze et al. 2015). Zhoršení chůze v pokročilém stádiu vede k nutnosti využití kompenzačních pomůcek (zejména chodítka), eventuálně až k upoutání na vozík (Okuma et al. 2018).

3.5. Vyšetření poruch chůze

Vyšetření stoje a chůze je standardní součástí neurologického vyšetření. Pro podrobnější vyšetření chůze a stability se využívají specializované dotazníky, jednoduché klinické škály a testy a přístrojové vyšetření. Zařízení pro vyšetření chůze zahrnují přenosné sensory, tlakově senzitivní kobercové systémy a kombinované kamerové systémy, které poskytují třídimenzionální analýzu chůze.

U poruch chůze pacientů s extrapyramidovým onemocněním se využívá dotazník pádů pro hodnocení subjektivní obavy z pádu při běžných denních činnostech (Falls Efficacy Scale) (Thomas et al. 2010) nebo zkrácená verze Falls Efficacy Scale International (Kempen et al. 2008). Subjektivní hodnocení vlastní stability lze evaluovat též pomocí dotazníku na obavy z pádu (Activities-specific Balance Confidence Scale) (Powell and Myers 1995). Tato škála obsahuje 16 položek, ve kterých pacient hodnotí pocit stability v běžných denních situacích na škále 0 % (ztráta rovnováhy) až 100 % (dobrý pocit stability). Pro subjektivní hodnocení freezingu při běžných denních aktivitách slouží dotazník Freezing of Gait Questionnaire (Giladi et al. 2000). Jedná se o škálu položek s hodnocením 0-5, kdy 0 označuje absenci příznaku a 5 maximální tíži postižení.

Základní testy stability jsou využívány samostatně nebo jsou součástí komplexních klinických škál. Zahrnují stoj spojný, Rombergův stoj, tandemový stoj, při kterém jsou chodidla položena těsně za sebou, stoj na jedné noze, pull test (zkouška zvrácení trupu vstojе) a push and release test, při kterém je pacient instruován, aby zatlačil do dlaní vyšetřujícího, které jsou položeny na lopatky pacienta a následně uvolněny.

Klinické škály mohou být celkové, kdy vyšetření stoje a chůze je pouze parciální částí vyšetření, nebo specializované pouze na problematiku chůze. Nejrozšířenější škálou pro komplexní hodnocení klinických symptomů PN je jednotná škála pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (Goetz et al. 2008), která obsahuje v motorické části 4 položky (27-30) pro hodnocení stoje a chůze, s hodnocením 0-4. Toto subskóre pro posturální instabilitu a poruchy chůze sice poskytuje limitované informace, ale vzhledem k širokému používání škály UPDRS se jedná o velmi časté vyšetření poruchy chůze. Škála hodnocení stoje a chůze (Gait and balance scale) je specializována škála pouze na vyšetření stability a chůze. Hodnotí anamnestické údaje a vyšetřuje 14 parametrů chůze

(Thomas et al. 2004). Podobně i Bergova škála rovnováhy (The Berg balance scale) posuzuje schopnost udržení stability ve 14 stanovených úkolech s hodnocením 0-4 (Berg et al. 1992). Komplexní funkční test představuje Balance Evaluation System Test, BESTest) (Horak, Wrisley, and Frank 2009) se 36 položkami, který je však pro běžné klinické využití příliš časově náročný. Proto byly vyvinuty i zkrácené varianty jako Mini BESTest a Brief BESTest (Leddy, Crowner, and Earhart 2011; Duncan et al. 2013).

Základní klinický test chůze představuje 10metrový test chůze (10 Metre Walk Test) (Combs et al. 2014). Testování se provádí v preferované rychlosti nebo maximální bezpečné rychlosti chůze pacienta. Test Timed Up and Go zahrnuje postavení ze židle, chůzi na 3 metry, otočku o 180° a chůzi zpět s posazením na židli (Podsiadlo and Richardson 1991). Skóre freezingu (Freezing of gait score) je test na fenomén freezingu, který zahrnuje chůzi, otočení ve směru a proti směru hodinových ručiček o 360°, průchod dveřmi a chůzi zpět. Stejnou dráhu pacient projde i při vykonávání konkurenční motorické a následně i kognitivní úlohy. Hodnotí se přítomnost a tíže freezingu (Ziegler et al. 2010). Jednoduchým testem, který citlivě detekuje freezing chůze je test rychlých otáček, při kterém je pacient v omezeném prostoru vyzván, aby provedl co nejrychleji dvě otočky o 360° vpravo a vlevo v náhodném pořadí (Snijders et al. 2012).

Přenosné sensory (akcelerometry, gyroskopy, magnetometry a jejich kombinace) umožňují jednoduchou analýzu chůze a jsou využitelné i pro monitorování pohybové aktivity pacienta v domácím prostředí (Zago et al. 2018). Mají malé rozměry, nízkou hmotnost a snadno se připevňují na tělo. Nejsou nákladné, ale poskytují méně informací.

Tlakově senzitivní koberecové systémy (např. systém GAITRite) jsou standardní výzkumnou metodou analýzy parametrů chůze. GAITRite je 4,6 metrů dlouhý přenosný koberec s tlakovými senzory, který je připojen portem k počítači. Tento systém byl využit ve více 400 studiích (zdroj PubMed) a často se používá jako referenční systém pro srovnání s jinými typy měřicích systémů (Jagos et al. 2017). Systém byl testován i specificky pro analýzu parkinsonské chůze (Chien et al. 2006).

Třídímenzionální kinematická analýza chůze vyhodnocuje záznam pohybu pomocí určení souřadnic vybraných bodů na sledovaném objektu. Pro získání prostorových souřadnic každého bodu je nutnou podmínkou jeho viditelnost na záznamu minimálně ze dvou kamer. Tomu musí odpovídat počet, rozmístění, případně pohyblivost kamer. Zařízení vyžaduje dostatečný prostor, kde lze 3D kinematickou analýzu synchronizovat i s dalším vyšetřením (posturografie, elektromyografie).

3.6. Terapie poruch chůze

3.6.1. Farmakoterapie

Základní léčbou všech motorických příznaků PN je dopaminergní terapie, ale významný podíl dalších systémů zahrnutých v patofyziologii poruch chůze u PN je důvodem, proč poruchy chůze reagují na dopaminergní medikaci pouze parciálně (Clissold et al. 2006). Medikace levodopou zlepšuje rychlost chůze, rychlost otáčení a délku kroku, ale nemá vliv na některé časové parametry jako je kadence a délka fáze dvojí opory (Curtze et al. 2015). Levodopa také snižuje výskyt freezingu (Fietzek et al. 2013). Agonisté dopaminu zlepšují iniciaci chůze a rychlost otáčení (Serrao et al. 2015).

Rasagilin dle výsledků ze studie ADAGIO snižuje pravděpodobnost rozvoje freezingu (Jankovic et al. 2014).

V mechanismu poruch chůze se uplatňuje také alterace cholinergní aktivity. Zejména subkortikální cholinergní denervace v důsledku degenerace neuronů pedunkulopontinního jádra může souviset s poruchami chůze a rovnováhy, které nereagují na dopaminergní medikaci (Bohnen and Albin 2011). Ale zatímco některé práce uvádějí redukci rizika pádů při terapii inhibitory acetylcholinesterázy (Henderson et al. 2016; Lauretani et al. 2016), systematická přehledová práce a meta-analýza efekt inhibitorů acetylcholinesterázy na riziko pádů neprokázala (Pagano et al. 2015). Anticholinergní terapie může být spojena s vyšším výskytem freezingu (Rajan et al. 2020).

Methylfenidát je centrální stimulans, které blokuje zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu v presynaptických neuronech. Používá se v léčbě poruchy pozornosti s hyperaktivitou a v léčbě narkolepsie. U limitovaného použití u pacientů s PN bylo popsáno částečné zlepšení chůze a snížení počtu epizod freezingu, ale methylfenidát nezlepšuje délku ani trvání kroku (Delval et al. 2015) a je spojen s rizikem kardiovaskulárních komplikací (Devos et al. 2013).

Nejednotné informace jsou k dispozici i k efektu amantadinu (antagonista N-methyl D-aspartate receptorů s modulací glutamátergního systému). Některé práce neprokázaly redukci freezingu (Kim et al. 2012; Lee et al. 2013), jiná práce popisuje subjektivní zlepšení freezingu (Malkani et al. 2012) nebo celkové zlepšení chůze pacientů s DBS (Chan et al. 2013).

3.6.2. Terapie hlubokou mozkovou stimulací

DBS je úspěšná metoda léčby u pacientů s PN ve stádiu fluktuací hybného stavu a dyskinezií, ale její efekt na poruchy chůze je stále kontroverzní. Velký počet studií popisuje rozdílný efekt DBS na chůzi a potvrzuje tím komplexitu neuronálního řízení chůze i variabilitu jejích poruch u PN.

Podobně jako u ostatních motorických symptomů zlepšuje DBS pouze ty parametry chůze a stability, které reagovaly na dopaminergní terapii před stimulací (Faist et al. 2001; Potter-Nerger and Volkmann 2013). Meta-analýza 36 studií DBS subthalamického jádra nebo globus palidus internus zdokumentovala zlepšení chůze rok po stimulaci (Bakker et al. 2004). DBS subthalamického jádra může vést i ke zlepšení freezingu (Niu et al. 2012; Ferraye, Debu, and Pollak 2008; Vercruyssen et al. 2014).

Na druhou stranu jsou k dispozici práce, které popisují nedostatečný efekt DBS na chůzi. Některé práce včetně meta-analýzy 38 studií popsaly v čase klesající efekt DBS na chůzi a axiální symptomy onemocnění (Hamani et al. 2005; Rizzone et al. 2014; Castrioto et al. 2011), další práce uvedly pooperační zhoršení chůze po DBS subthalamického jádra (Ferraye, Debu, and Pollak 2008) a některé práce vyhodnotily pooperační horšení chůze dokonce jako komplikaci DBS (Kenney et al. 2007). Ve studiích bylo dokumentováno i zhoršení stability chůze a zvýšené riziko pádů (Rodriguez-Oroz et al. 2005; Liang et al. 2006; van Nuenen et al. 2008; Ferraye, Debu, and Pollak 2008) a pooperační rozvoj freezingu (Mei et al. 2019; Ferraye, Debu, and Pollak 2008).

Nejasný efekt DBS subthalamického jádra a globus palidus internus v oblivnění chůze u PN vedl k hledání jiných parametrů nebo nových cílů stimulace. Pro ovlivnění freezingu bylo s pozitivním efektem zkušeno snížení frekvence stimulace subthalamického jádra (Moreau et al. 2008; Xie et al. 2015; Xie et al. 2018). Dalším krokem byla stimulace pedunkulopontinního jádra, u které bylo v meta-analýzách popsáno částečné zlepšení fenotypu posturální instability a poruchy chůze u PN, freezingu i pádů (Wang et al. 2017). Zlepšení freezingu u cíleně vybraných pacientů ale nebylo doprovázeno zlepšením základních motorických symptomů PN (Yu et al. 2020). Zcela nový cíl představila pilotní studie stimulace thorakální míchy, která popsala zlepšení chůze a freezingu u 5 pacientů s PN (Samotus, Parrent, and Jog 2018). Nicméně vyhodnocení dlouhodobého efektu u většího počtu pacientů u této metody zatím není k dispozici.

Limitované a kontroverzní výsledky studií efektu DBS na poruchy chůze u PN jsou důvodem pečlivého výběru kandidátů stimulace, kdy dominující poruchy chůze s omezeným zlepšením na dopaminergní terapii představují spíše kontraindikaci výkonu.

3.6.3. Fyzioterapie poruch chůze

Cílem fyzioterapie u PN je maximalizovat kvalitu pohybu, funkční soběstačnost a kondici, minimalizovat sekundární komplikace a zároveň podpořit soběstačnost a bezpečnost pacientů (Meek 2012).

Rehabilitace chůze u PN má krátkodobý (kolem 3 měsíců), ale klinicky významný efekt (Abbruzzese et al. 2016). Z toho vyplývá nutnost dlouhodobého cvičení, které musí pacienti na podkladě předchozích instrukcí provádět i samostatně v domácím prostředí. Z časového hlediska je významná doba začátku rehabilitace a její frekvence. Přínos je tím vyšší, čím dříve je rehabilitace zahájena a minimální frekvence cvičení je 2,5 hodiny týdně, aby bylo možné prokázat zlepšení sledovaných parametrů (Rafferty et al. 2017). Pro PN jsou od roku 2014 k dispozici Evropské doporučené postupy pro fyzioterapeutickou léčbu (Keus et al. 2014), které obsahují postupy pro kontinuální a epizodické poruchy chůze.

Konvenční fyzioterapie kontinuálních poruch chůze zahrnuje aktivní cvičení pod dohledem fyzioterapeuta zaměřené na chůzi, stabilitu, přesuny (transfery) nebo fyzickou kondici, případně jejich kombinaci. Má efekt zejména na rychlost chůze, svalovou sílu a motorické funkce (dle UPDRS III), nikoli však délku kroku, kadenci, maximální dosaženou vzdálenost, freezing, otáčení a počet pádů (Keus et al. 2014).

Treadmill trénink (Morris, Martin, and Schenkman 2010) je technikou rehabilitace chůze na běžecském pásu. Zlepšuje rychlost chůze, délku kroku, ale nebyl prokázán efekt na kadenci a funkční mobilitu (např. chůze do schodů) (Mehrholtz et al. 2016; Tomlinson et al. 2014; Keus et al. 2014).

Zevní podnětové strategie (cueing) je typem pohybové strategie, která se snaží kompenzovat dysfunkci v okruhu bazálních ganglií pomocí specifických zevních podnětů. Ty jsou nejčastěji vizuální (překračování pásky, laserového paprsku promítaného na podlahu, dřevěné tyče), dále se využívají auditivní podněty (metronom, hudba), výjimečně i podněty taktilní (vibrace). Tato strategie vede k vyšší aktivaci premotorického kortexu, parietálního kortexu a cerebella (Keus et al. 2014) a podporuje iniciaci i plynulost chůze. Cueing má

pozitivní vliv na rychlost chůze, ale méně na délku kroku, freezing či kadenci. (Tomlinson et al. 2014). Nevýhodou podnětových strategií je jejich vysoká specifická, kdy jeden typ cueingu funguje jen v určité situaci. Nacvičenou podnětovou strategií mohou pacienti využívat zejména v kritických situacích, které jsou u každého individuální.

Pozornostní strategie je zaměřena na zvýšení koncentrace na chůzi pomocí vnitřních stimulů, kdy pacient využije např. úkrok vzad, vědomé přenesení váhy či vlastní hlasitý povel k zahájení chůze (Hoskovcová and Gál v přípravě k publikaci). Tato metoda je náročnější na pozornost a exekutivní funkce než podnětové strategie, ale je využitelná ve více situacích. Trénink by měl být co nejvíce specifický s ohledem na kontext a fungování v běžném životě (Keus et al. 2014).

Nácvik dovedností (practice) představuje opakované provádění motorických úkolů s cílem zlepšit plynulost motorických dovedností prostřednictvím motorického učení (Keus et al. 2014). Na nácvik dovednosti navazuje i trénink současného provádění dvou a více úkolů (dual/multi-task training). Přidání konkurenčního úkolu k chůzi vede ke zhoršení automaticity chůze se snížením rychlosti chůze, zkrácení délky kroku a zvýšení asymetrie a variability chůze (Kelly, Eusterbrock, and Shumway-Cook 2012). Současně se však jedná o běžnou situaci v každodenním životě, kdy pacient při chůzi řeší další úkoly (např. rozhovor či telefonování za chůze).

Využití tance či bojového umění Tai-chi představuje doplňkové trendy v současné rehabilitaci, kdy je kladen důraz na amplitudu, plynulé provádění pohybů a přenášení váhy. Tanec současně využívá auditivní podnětovou strategii.

Virtuální realita podporuje motorického učení za současné stimulace motorických a kognitivních funkcí. Výhodou je, že poskytuje senzorickou stimulaci a zpětnou vazbu, a to v bezpečném prostředí. Její krátkodobý pozitivní efekt je srovnatelný s konvenční rehabilitací chůze, a to především na délku kroku, stabilitu a kognitivní funkce (Dockx et al. 2016) nikoli však na rychlost chůze.

Robotický asistovaný trénink chůze není efektivnější než jiné typy intervencí (Picelli et al. 2013), ale zvyšuje intenzitu tréninku při současném zvýšení bezpečnosti (pomocí závěsných aparátů) a menším zatížením terapeuta.

Terapie freezingu je založena na nalezení účinné strategie pro překonání freezingu a současně využití intervencí ke snížení frekvence freezingu. Multimodální strategie využívá kombinace více senzorických podnětů k překonání freezingu. Vzhledem k velmi individuálnímu efektu strategií u každého pacienta je cílem najít nejvýhodnější kombinaci, případně výběrem nejvíce efektivní metody u konkrétního pacienta přejít k využití jednodušší

strategie. Z fyzioterapeutické praxe jsou popsány následující strategie pro překonání freezingu (Hoskovcová and Gál v přípravě k publikaci): 1) zastavit a dotýkat se podlahy celými chodidly, 2) automatická korekce postury s propnutím kolen, napřímením s využitím pohledu vzhůru, 3) provést hluboký nádech a výdech, 4) zahájit chůzi s využitím pozornostní či podnětové strategie. Při hledání nejvýhodnější podnětové strategie je nutné pacientovi nabídnout různé možnosti, ale současně je potřeba aktivně explarovat jeho vlastní invence formy cueingu, které pak lze využít i pro další pacienty. Pro snížení frekvence výskytu freezingu se využívá i kombinace podnětové či pozornostní strategie s tréninkem chůze (Treadmill) pro normalizaci zvýšené variability chůze i dalších parametrů. Kognitivní trénink může přispět ke snížení výskytu freezingu a měl by být zaměřen především na pozornost a exekutivní funkce (Heremans et al. 2013)

Pomůcky u poruch chůze (hole, chodítka apod.) je potřeba indikovat včas a současně zajistit pacientovi nácvik využití pomůcky, protože nesprávné použití může chůzi paradoxně komplikovat (Keus et al. 2014) a pacient pomůcku přestane používat.

4. Huntingtonova nemoc

HN je autozomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění, způsobené mutací na krátkém raménku 4. chromozomu. Onemocnění se projevuje motorickým postižením, kognitivním deficitem a psychiatrickými příznaky. Progresi onemocnění nelze v současné době terapeuticky ovlivnit, k dispozici je pouze symptomatická a podpůrná terapie, kterou lze tlumit některé projevy.

4.1. Epidemiologie

Celková prevalence HN ve světě, která vychází z metaanalýzy epidemiologických studií je 2,71 na 100,000 obyvatel (Pringsheim et al. 2012). Prevalence se liší v jednotlivých oblastech. V Evropě, Severní Americe a Austrálii je prevalence 5,7 na 100,000, zatímco v Asii je uváděna 0,4 na 100,000 (Pringsheim et al. 2012). Jiná práce uvádí prevalenci v západní populaci mezi 10,6-13,7 (Fisher and Hayden 2014) na 100 000. a výrazně nižší hodnoty (0,1-0,7/100,000) v Japonsku, Hong Kongu a na Taiwanu (Bates et al. 2015).

Prevalence a její nárůst může mimo jiné souviset s větší dostupností genetického testování, s prodloužením délky života (Evans et al. 2013; Fisher and Hayden 2014) a delším přežitím pacientů s HN (Morrison 2010).

4.2. Patogeneze a patofyziologie

Onemocnění popsal v roce 1872 lékař George Huntington a v roce 1993 byla identifikována mutace genu, původně zvaného IT-15, nyní HTT genu lokalizovaného na 4. chromozómu v pozici 4p16.3 (MacDonald et al.). Mutace vede ke zmnožení počtu tripletů cytosin-adenin-guanin (CAG), což je kodon pro aminokyselinu glutamin. Normální počet repetit je do 28 opakování. Při počtu mezi 28-35 se nerozvinou symptomy, ale další generace má malé riziko pro rozvoj expanze (Semaka, Collins, and Hayden 2010). Počet mezi 36-39 může mít neúplnou penetranci symptomů ve vyšším věku (Rubinsztein et al. 1996). Pokud je počet 40 repetit a více, dochází k plné manifestaci onemocnění (Kremer et al. 1994).

Gen kóduje protein huntingtin, který je exprimován predominantně v centrálním nervovém systému (DiFiglia et al. 1995) a účastní se transkripčního přenosu a axonálního transportu (Borrell-Pages et al. 2006; Vitet, Brandt, and Saudou 2020). Patologická varianta huntingtinu vede k dysfunkci a následnému selektivnímu zániku neuronů, kdy jsou dominantně postiženy středně velké ostnité neurony („medium-size spiny neurons“) ve striatu, které je vstupním jádrem okruhu bazálních ganglií. Patologický proces ve striatu je dvoufázový, kdy nejprve zanikají středně velké ostnité neurony nepřímé motorické dráhy bazálních ganglií dráhy s D2 dopaminovými receptory a dochází k následné hyperaktivitě thalamokortikálního spojení s hyperkinetickým projevem (chorea). V další fázi zanikají středně velké ostnité neurony přímé motorické dráhy s receptory D1, což vede k útlumu thalamokortikální dráhy s vymizením chorey a vzniku hypokinetického fenotypu s dystonií, bradykinezi a poruchou stability a chůze (Plotkin and Surmeier 2015).

S progresí onemocnění dochází k postižení dalších subpopulací neuronů především v kortexu, dále v globus pallidus, substantia nigra, hipokampu, hypothalamu, thalamu a mozečku (de la Monte, Vonsattel, and Richardson 1988; Myers et al. 1988).

Mozeček je v souvislosti s HN v posledních letech stále více objektem výzkumného zájmu. Z hlediska své komplexní funkce se může podílet ve všech hlavních oblastech postižení u HN, tedy v motorických, kognitivních i psychiatrických projevech onemocnění. Některé studie ukazují, že úloha mozečku u HN může být zčásti kompenzační. S progresí onemocnění pak dochází k poklesu konektivity a ztrátě tohoto kompenzačního mechanismu (Tereshchenko

et al. 2020; Gaura et al. 2017). Současně však existují důkazy, že cerebelární degenerace u HN může nastat nezávisle na hlavním postižení striata. Cerebelární degenerace u HN byla prokázána i patologickou studií, která popsala ztrátu Purkyňových buněk mozečku a tato ztráta korelovala s délkou onemocnění (Singh-Bains et al. 2019). Současná literatura podporuje podíl dysfunkce mozečku v klinické prezentaci příznaků HN (Franklin et al. 2021), ale k bližšímu vysvětlení této asociace bude potřeba více studií.

4.3. Klinické projevy onemocnění

Klinické projevy HN jsou dány kombinací motorického postižení, kognitivního deficitu a behaviorálními poruchami. Plné manifestaci onemocnění mohou o mnoho let předcházet inicijální projevy onemocnění, které se u jednotlivých pacientů liší. Může se jednat o nespecifické a nevýrazné změny chování, mírné motorické postižení či lehký kognitivní deficit (Kirkwood et al. 2000). Teprve s další postupnou progresí se onemocnění skládá do typické kombinace klinického obrazu. Charakteristický věk nástupu onemocnění je mezi 35.-50. rokem věku. Asi 5 % tvoří juvenilní forma onemocnění s nástupem do 20 roku věku a 5% forma s pozdním začátkem po 60. roku věku.

Motorické postižení u HN zahrnuje přítomnost mimovolných pohybů, poruchu volní motoriky a poruchy chůze, které jsou probrány v samostatné kapitole. Medián přežití po začátku motorických obtíží je 18 let (Ross et al. 2014).

Pro onemocnění je typickým mimovolním pohybem chorea, která byla dříve uváděna i v názvu onemocnění (Huntingtonova chorea). Jedná se o mimovolní rychlé pohyby, které se nepravidelně a náhodně vyskytují na různých částech těla. Drobným projevem chorey je i příznak jazyka (neschopnost udržet vyplazený jazyka, příznak dojičky (nepravidelné svírání ruky) nebo grimasování v obličeji. S progresí onemocnění se z dalších mimovolných pohybů objevuje dystonie, vzácněji i myoklonus.

Další oblast motorického deficitu představuje postižení volní motoriky (Van Vugt et al. 2003), které zahrnuje poruchu plánování pohybu, zpomalení zahájení a snížení rychlosti provedení pohybu (bradykineze) a poruchu koordinace pohybu (Bates et al. 2015). Postižení volní motoriky progreduje více kontinuálně a predikuje funkční disabilitu více než přítomnost chorey (Rosenblatt et al. 2006; Rosenblatt et al. 2012; Bates et al. 2015).

Cerebelární ataxie je stále častěji popisována jako součást klinického obrazu HN. Dysfunkce mozečku se může podílet na instabilitě, poruše chůze, dysartrii, hypotonii, zhoršení

jemné motoriky, obtížích při střídání rychlých pohybů, poruše okulomotoriky, ale i na některých kognitivních a behaviorálních změnách (Fennema-Notestine et al. 2004; Rub et al. 2013; Schmahmann et al. 2019). Recentní práce prokázala výskyt cerebelární ataxie až u 70 % pacientů s průměrnou délkou onemocnění 9 let (Singh-Bains et al. 2019) a přítomnost ataxie byla prokázána i v časně fázi onemocnění (Franklin et al. 2020). V systematickém přehledu o úloze mozečku u HN bylo prezentováno 16 studií, které zjistily přítomnost cerebelární ataxie u pacientů s HN (Franklin et al. 2021). Projevy mozečkové ataxie jsou tedy zřejmě u HN daleko častější a jejich podhodnocení pravděpodobně souvisí s tím, že klinické příznaky jsou překryty dominantním projevem chorey.

Porucha koordinace společně s postižením hyperkinetického a vzácněji i hypokinického typu se neprojevuje jen na končetinách a trupu, ale postihuje i orofaciální svaly, kde vede k dysartrii a dysfagii (Pizzorni et al. 2020). Dysartrie hyperkinetického typu patří mezi typické projevy onemocnění a rozvíjí se v průběhu nemoci až u 90 % pacientů (Rusz et al. 2013). Dochází k narušení artikulace, fonace i prozodie (Rusz, Saft, et al. 2014; Rusz, Klempíř, et al. 2014).

Dysfagie je častým a závažným projevem onemocnění způsobující aspirační pneumonii, která patří k hlavním příčinám úmrtí u HN (Heemskerk and Roos 2012; Lanska et al. 1988). Aspirace jsou zejména v počátku rozvoje dysfagie klinicky němé a pacienti si poruchy polykání nejsou vědomi. Kromě opakovaných zánětů dýchacích cest může být pacient ohrožen i udušením, zejména při hyperfagii a tachyfagii, kdy dochází k polykání nerozkousaných velkých soust či excesivně rychlému příjmu potravy. Na těchto projevech se kromě postižení motoriky podílí i nedostatek kognitivní inhibice a nadměrně zvýšená chuť k jídlu. Přesto u většiny pacientů dochází postupně k váhovému úbytku a v pokročilém stádiu k výrazné kachektizaci. Patofyziologie váhového úbytku není přesně objasněna (Hamilton et al. 2004) a nelze ji vysvětlit pouze dysfagií či přítomností hyperkinetických projevů. Některé výsledky ukazují, že váhový úbytek koreluje s vyšším počtem CAG repetice (Aziz et al. 2008).

Porucha okulomotoriky také patří k projevům již v časně fázi onemocnění (Leigh et al. 1983). Postiženy jsou sledovací a sakadické pohyby, porušena je zejména iniciace, plynulost a dochází i k redukci rychlosti sakád (Blekher et al. 2004; Lasker and Zee 1997).

Neuropsychiatrické symptomy manifestní fáze HN zahrnují apatii, anxiету, iritabilitu, vzácněji i agresivitu, deprese, obsedantně-kompulzivní chování a psychózu (Craufurd, Thompson, and Snowden 2001). K psychiatrickým projevům se změnami chování však dochází často ještě před rozvojem klasického obrazu onemocnění (Tabrizi et al. 2009).

Častý a charakteristický bývá časný rozvoj apatie s nedostatkem zájmu o okolí, rodinu i vlastní osobu. Druhou variantou může být naopak přítomnost podrážděnosti a úzkosti (Thompson et al. 2002; Paulsen et al. 2001). Deprese je velmi častá a riziko suicidia je o 5-10% vyšší než u běžné populace (Baliko, Csala, and Czopf 2004; Robins Wahlin et al. 2000; Di Maio et al. 1993), v průběhu onemocnění zvažuje suicidium až 25 % pacientů (Farrer 1986).

Kognitivní změny jsou přítomny u všech pacientů s HN. Často v mírné intenzitě předcházejí o mnoho let klasické motorické postižení a zahrnují nejprve zhoršení rozpoznávání emocí, poruchu vizuoprostorových a exekutivních funkcí (Papoutsis et al. 2014; Verny et al. 2007). Stejně tak dochází v časně fázi k poruše pozornosti, která narušuje učení a paměť. S progresí onemocnění se kognitivní deficit rozvíjí do stádia demence, pokud nedojde k předčasnému úmrtí z jiné příčiny. Demence je subkortikálního typu s poruchou exekutivních funkcí a poruchou chování. Dlouhodobá paměť bývá zachována i v pokročilé fázi onemocnění.

4.4. Diagnostika

Diagnóza HN vychází z přítomnosti typických klinických příznaků a pozitivní rodinné anamnézy, genetické vyšetření pak definitivně stanoví přítomnost expanze tripletu CAG.

Rodinná anamnéza je významná pro suspekci na HN, část pacientů však nemá dostupné informace, protože není s biologickou rodinou v kontaktu nebo byla nesprávně stanovena diagnóza u rodičů či prarodičů. Negativní rodinná anamnéza může být i v případě předčasné smrti rodiče před projevem onemocnění nebo při falešné paternitě. Ke genetickému testu bez rodinné anamnézy jsou indikováni dospělí pacienti s rozvojem motorického postižení charakteru chorey či dystonie s kognitivním deficitem a/nebo s poruchami chování.

U dosud zdravých dospělých osob v riziku HN je možné provést prediktivní genetický test. Vyšetření probíhá dle speciálního protokolu na klinikách s multidisciplinárním týmem skládajícího se z neurologa, psychiatra, psychologa a genetika. Celý protokol trvá 10-12 týdnů a zahrnuje neurologické i psychiatrické vyšetření, konzultace s psychologem a genetikem (Roth 2010). Stanovený postup s opakovanými konzultacemi vede k možnosti informovanému rozhodnutí k podstoupení či odmítnutí testu. U osob, u kterých je přítomna mutace s expanzí CAG, je možnost prenatálního testování potomků, pokud zvažují v případě pozitivity plodu ukončení těhotenství. Prediktivní testování asymptomatických dětí do 18 let se z důvodu rizika těžké stigmatizace při absenci kauzální léčby neprovádí.

4.5. Terapie

Kauzální terapie HN, která by dokázala onemocnění zastavit nebo alespoň zpomalit, není v současné době k dispozici. Můžeme využít symptomatickou farmakologickou terapii a podpůrnou nefarmakologickou terapii, s jejichž pomocí dokážeme zmírnit některé projevy a zlepšit kvalitu života pacientů. HN je komplexní progresivní onemocnění s infaustní prognózou a širokým dopadem na kvalitu života pacientů i celých rodin. Pro péči je nezbytný multidisciplinární tým, který zahrnuje péči neurologa, psychiatra, genetika, sociálního pracovníka s úzkou spoluprací s fyzioterapeuty, ergoterapeuty, logopedy a nutričními terapeuty. Fyzioterapie by měla probíhat již od počátku onemocnění pro udržení fyzické kondice pacienta. Stejně tak psychologická podpora nemocných i jejich rodin je integrální součástí terapeutického managementu. Pacienti i rodinní příslušníci mohou spolupracovat i v rámci patientské organizace. V České republice funguje Společnost na pomoc při Huntingtonově chorobě (www.huntington.cz).

4.5.1. Terapie motorických projevů

Choreu je potřeba léčit v okamžiku, kdy způsobuje dyskomfort a interferuje s běžnými denními aktivitami. Chorea a poruchy volní hybnosti mohou vést k pádům a zraněním, dysartrii, která omezuje komunikaci pacienta, ke zhoršení spánku a mohou přispívat k váhovému úbytku. Farmakologická léčba chorey však může vést ke zhoršení parkinsonismu, kognice a k depresi. K dispozici jsou 3 skupiny léků: 1) presynaptické depletory dopaminu, 2) antipsychotika a 3) benzodiazepiny.

Presynaptické depletory dopaminu (tetrabenazin, v zahraniční deutetrabenazin) jsou v současnosti doporučovány jako léky první volby pro léčbu chorey u HN (Armstrong, Miyasaki, and American Academy of 2012; Mestre et al. 2009). Výjimku tvoří pacienti s depresí, protože presynaptické depletory dopaminu zhoršují depresi a zvyšují riziko suicidality.

U pacientů s rizikem deprese se používají antipsychotika, která blokují postsynaptické dopaminové receptory ve striatu a současně řeší psychiatrické symptomy jako je agitovanost a psychóza. Jako léky první volby se využívají antipsychotika druhé generace (risperidon, tiapridal, olanzapin, aripiprazol), které mají méně nežádoucích účinků (Dallocchio et al. 1999). Mezi ty patří apatie, posturální instabilita s pády, parkinsonský syndrom. U těžké chorey lze využít antipsychotika první generace (haloperidol, chlorpromazin, v zahraniční

flufenazil), která jsou účinnější, ale mají vyšší podíl nežádoucích účinků. Chorea se zhoršuje se stresem a úzkostí, součástí léčby je i zajištění klidného prostředí a terapie poruchy nálady.

Benzodiazepiny (klonazepam, alprazolam) jsou GABA-ergní léky, které se využívají krátkodobě u intenzivních epizod chorey. Dlouhodobé využití je limitováno tachyfyxií, navíc mají benzodiazepiny negativní vliv na posturální stabilitu. K dalším lékům, které nemají jasně prokazaný efekt a využívají se omezeně, patří amantadin, kanabioidy a levetiracetam (Heckmann et al. 2004; Verhagen Metman et al. 2002; Curtis et al. 2009; Zesiewicz et al. 2006).

Dystonie se objevuje s progresí onemocnění ve fázi, kdy již naopak chorea může ustupovat. Pro terapii dystonie je možné využít benzodiazepiny, amantadin a baklofen. Bradykineze a rigidita jsou přítomny v pozdní fázi klasické formy onemocnění nebo u juvenilní formy. Terapie chorey antipsychotiky může též zhoršovat hypokineticko-rigidní syndrom. V omezené míře se využívá dopaminergní medikace (levodopa, agonisté dopaminu) (Racette and Perlmutter 1998; Bonelli et al. 2002), která však může negativně ovlivňovat kognitivní a behaviorální projevy onemocnění. Myoklonus není příliš častým motorickým projevem a lze jej ovlivnit medikací klonazepamem. Porucha volní motoriky zůstává významným motorickým postižením u HN bez možnosti efektivní farmakologické terapie.

Dysfagii je nutné společně s logopedy monitorovat a dle míry postižení řešit. Ve spolupráci s erudovanými logopedy je pro pacienta zajištěn nácvik a rehabilitace polykání, stejně jako terapie dysartrie. Poruchu polykání v počáteční fázi lze řešit zahušťováním tekutin a kašovitou stravou. V těžkém terminálním stádiu je ke zvážení zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie, která může současně řešit i excesivní hubnutí pacientů. Tato možnost by měla být prodiskutována dopředu s pacientem a rodinou, tedy v časných stádiích, kdy rozhodování pacienta není limitováno kognitivním deficitem.

4.5.2. Terapie neuropsychiatrických symptomů

Deprese a anxiety jsou velmi časté zejména v počátečních stádiích onemocnění a měly by být explorovány při každé návštěvě pacienta, včetně rizika suicidality. Antidepresiva dobře potlačují nejen úzkostné a depresivní projevy, ale také případnou iritabilitu. Kromě farmakologické léčby inhibitory zpětného vychytávání serotoninu lze v časných stádiích onemocnění využít i nefarmakologickou psychotherapeutickou intervenci.

Agitovanost a psychózu lze řešit nasazením antipsychotické terapie, která současně tlumí i choreatické projevy. Pro zlepšení kognitivního postižení a demence u HN není dosud k dispozici žádná efektivní terapie.

5. Poruchy chůze u Huntingtonovy nemoci

Progresivní poruchy chůze a stability jsou integrální součástí motorického postižení u HN. V porovnání s poruchami chůze u PN je však u HN k dispozici nesrovnatelně menší množství publikací, a to i ohledem na poměr v prevalenci obou onemocnění. Klinicky typický projev poruchy chůze u HN představuje taneční hyperkinetická chůze s odchylkami od směru, výchylkami trupu, rozšířenou bází, nestabilitou s tendencí k pádu a někdy poruchou iniciace (Koller and Trimble 1985). Omezení mobility významně zhoršuje kvalitu života u HN a pacienty ohrožuje pády a následnými úrazy (Vuong et al. 2018). Poruchy chůze jsou významným prediktorem zátěže pečovatелů i umístění pacientů do ústavní péče (Wheelock et al. 2003).

Pacienti subjektivně vnímají zhoršení rovnováhy (Goldberg et al. 2010; Jacobs et al. 2015). Ve studii sledující pády u pacientů s HN umístěných v zařízeních dlouhodobé péče byly zjištěny pády u poloviny pacientů v průběhu 18 měsíců. Pády jsou přítomny v průběhu onemocnění až u 85% pacientů (Koller and Trimble 1985) a u 73% pacientů vedou ke zraněním, která však u HN pacientů reprezentují zejména odřenininy a pohmožděniny (Grimbergen et al. 2008). Riziko zhoršení stability s pády zvyšuje i sedativní medikace (Stolze et al. 2004), která je používána u HN.

5.1. Změny chůze v preklinickém stádiu onemocnění

Z několika studií, které hodnotily chůzi u osob s přítomností mutace bez klinické manifestace onemocnění vyplývá, že k mírným změnám chůze dochází již v preklinické fázi (Rao et al. 2008; Delval et al. 2011; Collett et al. 2014). U osob v premanifestní fázi onemocnění bylo zjištěno snížení rychlosti chůze (Rao et al. 2008; Delval et al. 2011) zkrácení délky kroku (Rao et al. 2008) a snížení kadence (Delval et al. 2011). Z dalších parametrů chůze byla v porovnání se zdravými kontrolami zjištěna vyšší variabilita délky kroku a variabilita v trvání kroku (Rao et al. 2008; Delval et al. 2011). Osoby v premanifestní fázi se lišily též variabilitou pohybů

trupu během chůze (Collett et al. 2014) prodloužením fáze dvojí opory a poruchou iniciace chůze (Rao et al. 2008).

5.2. Vztah poruch chůze a ostatních příznaků onemocnění

Poruchy chůze jsou u HN ovlivněny motorickými projevy onemocnění, jako je chorea, dystonie, poruchy volní motoriky, hypokineze a ataxie, ale i kognitivními změnami a behaviorálními projevy.

Chorea interferuje s rovnováhou i chůzí (Jankovic and Roos 2014) a vytváří dyskinetický taneční charakter chůze pacientů s HN. Tíže chorey je nezávislý prediktor poruch chůze i frekvence pádů (Grimbergen et al. 2008) a podílí se na zvýšené variabilitě chůzových parametrů. Excesivní choreatické pohyby trupu mohou zhoršovat stabilitu chůze (Koller and Trimble 1985; Delval et al. 2006). Pacienti s pády měli významně vyšší pohyby trupu během chůze než pacienti bez pádů a tyto pohyby korelovaly se skóre chorey v rámci hodnocení jednotnou škálu pro hodnocení Huntingtonovy nemoci (Unified Huntington's Disease Rating Scale, UHDRS) (Grimbergen et al. 2008). Pohyby trupu při chůzi v souvislosti s choreou pravděpodobně přesahují limit stability a vedou k pádům.

Dystonie u HN může být přítomna na horních končetinách, trupu i dolních končetinách. Nerovnoměrným svalovým napětím ovlivňuje dystonie symetrii stoje i symetrii v jednotlivých fázích chůzového cyklu. Abnormální postavení v kolenních kloubech způsobené dystonií se manifestuje během švihové fáze chůzového cyklu a prodlužuje čas stojné fáze (Louis et al. 1999). Flekční postavení v kolenních kloubech místo extenčního postavení během švihové fáze může vést ke zkrácení délky kroku i ke změně postavení těžiště (Vuong et al. 2018). Přítomnost hyperkinetických projevů vede k narušení stability chůze a zvýšené energetické náročnosti pro zachování rovnováhy.

Hypokineze jako zpomalení pohybu s redukcí amplitudy rozsahu pohybu se u chůze projevuje snížením rychlosti, zkrácením délky kroku a snížením rozsahu pohybu v kloubech. Je asociována se snížením synkinez horních končetin a s redukcí výšky kroku, což může vést k zakopnutí. První pády u HN v počátku onemocnění byly popsány mechanismem zakopnutí při překračování malých překážek, na kterém se významně podílí snížení výšky kroku (Grimbergen et al. 2008). Hypokineze navíc zpomaluje kompenzační reakce při vychýlení rovnováhy (vyrovnávací pohyby trupu, horních končetin, korektivní kroky), čímž výrazně zvyšuje riziko pádu. Hypokineze je také vyšší u pacientů s pády a navíc nekoreluje s mírou

chorey (Grimbergen et al. 2008), což ukazuje, že hypokineze a chorea jsou nezávislé faktory ovlivňující pafyziologii pádů u HN.

Cerebelární ataxie má nepochybně významný vliv na instabilitu i poruchu chůze, Ataxie se podílí se na rozšíření baze stoje i chůze (Koller and Trimble 1985) a je detekovatelná v postižení tandemové chůze (vyšetření chůze, kdy pacient pokládá chodidla těsně před sebe). Stejně tak obtíže při udržení směru chůze mohou být spojeny s mozečkovou dysfunkcí a mozečková hypotonie končetin může akcentovat choreatické dyskineze, které narušují chůzi.

Kognitivní deficit je obecně u neurodegenerativních onemocnění významně spojen s poruchou chůze a pády (Buchner and Larson 1988; Wood et al. 2002). Porucha pozornosti a nedostatečný náhled u HN zvyšují riziko pádu. Ze změn chování zhoršuje riziko pádů neklid a impulzivita, více pádů bylo prokázáno u pacientů se zvýšenou mírou agresivity (Grimbergen et al. 2008). Překvapivě byla u pacientů s HN a pády zjištěna nízká obava z pádů, pouze u 15% (Grimbergen et al. 2008), zatímco u pacientů s PN se jednalo o více než polovinu. Na tomto rozdílu se může podílet nedostatek náhledu na poruchu stability při kognitivním deficitu. Na druhou stranu u pacientů s HN dochází k menšímu počtu a méně závažných zranění při pádech než u pacientů s PN, což může mít vliv na míru obavy z pádů u obou skupin.

5.3. Změny parametrů chůze u klinicky manifestní fáze onemocnění

Informace o změnách parametrů chůze u pacientů s HN jsou z různých studií oproti jiným diagnózám poměrně nekonzistentní. To může souviset se skutečností, že se u HN v různých fázích onemocnění může vyskytovat hyperkinetický nebo hypokinétický typ chůze, případně se mohou oba obecné vzorce poruchy chůze prolínat.

Rychlost chůze je snížena v manifestním stádiu HN (Koller and Trimble 1985; Thaut et al. 1999; Churchyard et al. 2001; Rao et al. 2008; Rao, Quinn, and Marder 2005; Grimbergen et al. 2008; Delval et al. 2006; Dalton et al. 2013; Collett et al. 2014). S progresí onemocnění se rychlost chůze snižuje a současně je přítomna výrazná variabilita rychlosti chůze (Reynolds et al. 1999; Thaut et al. 1999; Churchyard et al. 2001; Rao, Quinn, and Marder 2005; Delval et al. 2006).

Délka kroku je zkrácena (Koller and Trimble 1985; Rao, Quinn, and Marder 2005; Delval et al. 2006; Grimbergen et al. 2008; Collett et al. 2014) a je přítomna i variabilita délky

kroku (Reynolds et al. 1999; Churchyard et al. 2001; Bilney et al. 2005; Delval et al. 2006; Grimbergen et al. 2008; Rao et al. 2008; Dalton et al. 2013; Collett et al. 2014).

Trvání kroku je taktéž zkráceno (Koller and Trimble 1985; Delval et al. 2006) a variabilita byl prokázána i v trvání kroku u pacientů s HN (Hausdorff et al. 1998; Rao, Quinn, and Marder 2005; Delval et al. 2006).

Kadence je výrazně redukována (Koller and Trimble 1985; Churchyard et al. 2001; Bilney et al. 2005; Rao, Quinn, and Marder 2005; Delval et al. 2006; Andrzejewski et al. 2016) a taktéž vykazuje zvýšenou variabilitu (Reynolds et al. 1999; Churchyard et al. 2001; Bilney et al. 2005; Collett et al. 2014). Studie, která neprokázala sníženou kadenci chůze, zahrnovala pacienty zejména v časně fázi onemocnění (Danoudis and Ianssek 2014). Studie, která porovnávala kadenci u pacientů s časnou a pozdní fází onemocnění, prokázala postupné snižování kadence s progresí nemoci (Collett et al. 2014).

II. Výzkumná část – publikované práce

6. Studie 1. Porovnání senzitivity klinických testů posturální instability u pacientů s Huntingtonovou nemocí

6.1. Souhrn

Posturální instabilita je součástí klinického obrazu Huntingtonovy nemoci (HN) a její včasná detekce je důležitá z hlediska identifikace pacientů, kteří jsou ohroženi pády. Hlavním cílem této studie bylo identifikovat nejvíce citlivý test posturální instability. Dalším cílem bylo porovnat posturální instabilitu s ostatními klinickými příznaky onemocnění a subjektivními informacemi o nestabilitě, získaných od pacientů a od jejich pečovatelů.

Do studie bylo zařazeno 20 pacientů s geneticky verifikovanou HN. Pacienti byli vyšetřeni jednotnou škálou pro hodnocení HN, testem na hodnocení kognitivních funkcí (Mini-mental state examination, MMSE) a šesti jednoduchými klinickými testy na hodnocení instability: push and release test, pull test, stoj spojný, stoj na jedné noze, tandemový stoj a tandemová chůze. Testy jsou hodnoceny od 0-5, kde 0 odpovídá absenci nestability a 5 největšímu postižení. Pro přítomnost instability byla stanovena hranice 2 v kterémkoliv z použitých testů. Současně jsme zjišťovali informace ohledně instability a výskytu pádů pomocí dotazníku, který obsahoval dotazy na běžné denní aktivity, pády, zranění, omezení pro obavy z pádů a vnímání míry instability vzhledem k dalším příznakům. Dotazník vyplňovali s lékařem zvláště pacienti a zvláště jejich pečovatelé.

Uni-dimenzionalita, validita a reliabilita skóre testů instability byly analyzovány pomocí faktorové analýzy. Skóre testů instability byly srovnány s výsledky z dotazníků vyplněných nezávisle pacienty a jejich pečovateli. Absolutní shoda mezi oběma skupinami byla hodnocena pomocí intra-class korelačního koeficientu.

Posturální instabilita byla zjištěna u 16 pacientů a odpovídala více informacím od pečovatelů ($r= 0.78$) než od pacientů. Validita odpovědí pacientů klesala při nižším skóre MMSE. Posturální instabilita korelovala s MMSE ($r= 0.64$, $p<0.01$), se subskóre pro volní motoriku ($r=0.86$, $p<0.01$) a s celkovým motorickým skóre ($r= 0.73$, $p<0.01$).

Stoj spojný a tandemová chůze byly vyhodnoceny jako nejvíce citlivé testy posturální instability u pacientů s HN. Naopak test push and release test se ukázal jako nevhodný vzhledem k nutnosti většího nároku na spolupráci pacienta při vyšetření. Studie prokázala, že informace ohledně instability a pádů jsou validnější od pečovatelů než pacientů. Pacienti zejména s postupující kognitivní deteriorací ztrácejí náhled na míru vlastních obtíží s rovnováhou a pády.

6.2. In extenso: A sensitivity comparison of clinical tests for postural instability in patients with Huntington's disease

Brozova H., Kucharik M., Stochl J., Klempir J., Ruzicka E., Roth J.: A Sensitivity comparison of clinical tests for postural instability in patients with Huntington's disease. *Gait and Posture*, 2010;34(2):245-7. IF: 2.313

7. Studie 2. Predikce pádů u pacientů s Parkinsonovou nemocí: Jakou hodnotu mají instrumentální testy v OFF medikačním stavu?

7.1. Souhrn

Poruchy stoje a chůze doprovázené pády jsou častou a závažnou komplikací pokročilé Parkinsonovy nemoci (PN), narušují běžné denní činnosti a zhoršují kvalitu života pacientů. Přestože je známo mnoho rizikových faktorů, spolehlivé prediktory budoucích pádů stále chybí. Cílem této prospektivní studie bylo klinické a přístrojové vyšetření rovnováhy a chůze ve stavu s medikací i bez medikace a ověření přínosnosti jednotlivých testů v predikci budoucích pádů u pacientů s PN.

Analýza chůze byla provedena u 45 pacientů (11 žen a 34 mužů, průměrný věk $67,3 \pm 7$) s PN trvající ≥ 5 let, s průměrnou dobou trvání onemocnění $9,9 \pm 3$ let. Testování probíhalo ve stavu s vysazenou medikací (OFF) a za optimálního efektu medikace (ON). Vyšetřovací baterie zahrnovala vyšetření pomocí Unified Parkinson's disease rating scale, Timed Up and Go test, push & release test, akcelerometrii a počítačovou analýzu stability stoje a chůze pomocí dynamické posturografie. Pacienti vyplnili dotazníky na depresi a obavy z pádu. Vyšetření byla provedena zároveň u 22 věkově a pohlavně vázaných kontrol. Pacienti i kontrolní subjekty byli následně po vstupním vyšetření prospektivně sledováni po dobu 6 měsíců. Během tohoto období opakovaně vyplňovali deník, ve kterém kromě počtu pádů zaznamenávali směr pádů, místo pádu, činnost provozující při pádu a příčinu pádů.

Během období sledování upadlo jednou nebo vícekrát 27/45 pacientů s PN a 4/22 kontrolních subjektů. Ve skupině pacientů dominovaly mezi příčinami pádů epizodické poruchy chůze (freezing, festinace a propulze). Pády pacientů se na rozdíl od věkově vázaných kontrol odehrávaly v domácím prostředí při aktivitách běžného denního života (vstávání, předklony, otáčení, chůze).

Významnými rizikovými faktory pro budoucí pády u pacientů s PN byly předchozí pády, obavy z pádu, závažnější motorické postižení ve stavu OFF, pokročilejší stádium onemocnění, výraznější depresivní příznaky, vyšší denní dávka levodopy a variabilita trvání kroku ve stavu OFF. Nejvýznamnější z hlediska predikce pádů byly větší variabilita trvání kroku v OFF stavu a vyšší kadence kroků, zjištěná objektivním vyšetřením chůze.

Zahrnutí přístrojových vyšetření chůze ve stavech OFF i ON do základního hodnocení může zlepšit predikci budoucích pádů u pacientů s PN. Pro efektivnější řešení rizika pádů u pacientů s PN jsou potřebné další nové metody celodenního monitorování chůze, stability a pádů.

7.2. In extenso: Predicting Falls in Parkinson Disease: What Is the Value of Instrumented Testing in OFF Medication State?

Hoskovicová M., Dušek P., Sieger T., **Brožová H.**, Zárubová K., Bezdíček O., Šprdlík O., Jech R., Štochl J., Roth J., Růžička E.: Predicting Falls in Parkinson Disease: What Is the Value of Instrumented Testing in OFF Medication State? PLoS One. 2015;10(10):e0139849. IF: 3.057

8. Studie 3. Push-and-release test predikuje lépe pacienty s Parkinsonovou nemocí s pády a bez pádů než pull test: porovnání medikačních stavu OFF a ON

8.1. Souhrn

Posturální instabilita spojená s pády je jednou z hlavních komplikací pokročilé fáze Parkinsonovy nemoci (PN). Po běžný ambulantní provoz je podstatné, aby vyšetření posturální instability bylo jednoduché, prostorově i časově nenáročné, a zároveň dostatečně klinicky spolehlivé. Cílem studie bylo porovnat dva jednoduché klinické testy posturální instability pull test a push a release test z hlediska jejich schopnosti predikce pádů u pacientů s PN ve stavu s vysazenou medikací (OFF) i na medikaci (ON).

Studie se zúčastnilo celkem 82 pacientů (64 mužů, 18 žen) s PN, kteří byli vyšetřeni ve třech centrech extrapyramidových onemocnění (Bratislava, Praha, Mnichov). Pacienti byli rozděleni na 2 skupiny na základě anamnézy pádů. Pacienti s pády (N=36) udávali alespoň jeden pád v posledních 6 měsících; druhou skupinu tvořili pacienti bez pádů (N=46) ve stejném sledovaném období. Obě skupiny jsme vyšetřili pomocí pull testu a push a release testu v obou medikačních stavech ON i OFF. Celková výtěžnost v detekci pacientů s pády a bez pádů byla určena pomocí binominální logistické regrese a pomocí analýzy “area under the receiver operating characteristics curve” (AUC).

Statistická analýza prokázala, že ve stavu OFF byl pull test přesný v 85,4 % (0,87) a push a release test v 86,6 % (0,90). Ve stavu ON byla výtěžnost při pull testu pouze 76,8 % (0,78), zatímco push a release test byl správný v 87,8 % (0,87).

Oba testy mají podobnou validitu pro průkaz pádů u pacientů v OFF stavu. Studie ukázala, že push a release test je přesnější než pull test v detekci pádů u pacientů s PN, zejména ve stavu ON, tedy ve stavu, kdy jsou pacienti v běžné klinické praxi zpravidla hodnoceni. Tyto výsledky ukazují na dobré uplatnění testu jak v klinické praxi, tak ve výzkumných studiích.

8.2. In Extenso: Push-and-release test predicts Parkinson fallers and nonfallers better than the pull test: comparison in OFF and ON medication states

Valkovic P., **Brozova H.**, Botzel K., Ruzicka E., Benetin J.: Push and release test predicts better Parkinson fallers and nonfallers than the pull test: comparison in OFF and ON medication states. *Mov Disord.* 2008;23(10):1453-7. IF: 3.898

9. Studie 4. Obavy z pádu mají větší vliv na kvalitu života pacientů s Parkinsonovou nemocí než ostatní charakteristiky poruch chůze

9.1. Souhrn

Poruchy chůze a posturální instabilita jsou významné projevy Parkinsonovy nemoci (PN) a mají zásadní vliv na kvalitu života pacientů. Poruchy chůze jsou spojeny s pády, které jsou příčinou následných úrazů. Cílem této práce bylo vyhodnotit vliv poruch chůze na kvalitu života u pacientů s PN a porovnat vliv některých aspektů poruch chůze jako je freezing, obavy z pádu, pády a zranění na zhoršení kvality života těchto pacientů.

K účasti do studie byli vyzváni pacienti s PN, kteří byli vyšetřeni v Centru extrapyramidových onemocnění Neurologické kliniky 1.LF UK v období mezi červnem 2006 až únorem 2007. Těmto pacientům (N= 683) jsme rozeslali dotazník na kvalitu života (Parkinson's disease quality of life questionnaire; PDQ-39) a nově vytvořený dotazník na poruchy chůze. Dotazník na poruchy chůze obsahoval 8 otázek, které byly hodnoceny stupni 0-5 od žádného po maximální postižení. Pacienti v dotazníku hodnotili svou chůzi v nejhrošším hybném stavu (1), ovlivnění běžných denních aktivit poruchami chůze (2) a porovnávali tíži poruch chůze s ostatním motorickým postižením (3). Zbývajících 5 otázek vyhodnocovalo jednotlivé aspekty poruch chůze jako je freezing, levodopa rezistentní ON-freezing, pády, omezení běžných denních aktivit pro obavy z pádu a výskyt zranění v důsledku pádů.

Z 683 oslovených pacientů vrátilo vyplněné dotazníky 512 (75%). Po vyřazení nekompletních odpovědí bylo do studie zařazeno 491 pacientů. Soubor tvořilo 290 (59%) mužů a 201 žen v průměrném věku 66,7 let (SO 9,4, rozmezí 43-89) a průměrnou délkou onemocnění 10 let (SO 6, rozmezí 1-32). K hodnocení rozdílu mezi skupinami v hodnotách PDQ-39 jsme použili neparametrický Jonckheere-Terpstra test. Metodou lineární mnohočetné regrese jsme vyhodnotili vliv jednotlivých aspektů poruch chůze na kvalitu života.

Prítomnost poruchy chůze byla zjištěna u 79 % pacientů. Pacienti byli dále rozděleni podle závažnosti poruch chůze do tří skupin (N1 = 105: žádné nebo minimální poruchy chůze, N2 = 136: mírné poruchy chůze; N3 = 250: těžké poruchy chůze). Mezi skupinami byl zjištěn signifikantní rozdíl v celkovém skóre i ve všech subdimensích PDQ-39 (průměrné hodnoty celkového PDQ-39 skóre 18,8, 31,2 a 44,2; $p < 0,001$). Vícerozměrná lineární regrese prokázala,

že největší vliv na kvalitu života měly obavy z pádu (standardní koeficient regrese = 0,32; $p < 0,001$). Menší, ale stále statisticky významný byl vliv ON-freezingu a pádů. U ostatních posuzovaných parametrů jsme v tomto srovnání neprokázali statisticky významný vztah ke kvalitě života.

Studie prokázala, že poruchy chůze mají podstatný vliv na kvalitu života pacientů s PN a obavy z pádu jsou významným faktorem, který ovlivňuje kvalitu života těchto pacientů.

9.2. In Extenso: Fear of falling has greater influence than other aspects of gait disorders on quality of life in patients with Parkinson's disease

Brozova H., Stochl J., Roth J., Ruzicka E|.: Fear of falling has greater influence than other aspects of gait disorders on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(4):453-7. IF 1.047

10. Studie 5. Validace dotazníku na freezing chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených

10.1. Souhrn

Freezing chůze je paroxysmální porucha chůze charakterizovaná přechodnou a krátkodobou neschopností generovat efektivní kroky. Prevalence freezingu u Parkinsonovy nemoci (PN) narůstá s progresí onemocnění až na 80 % a má významný negativní dopad na kvalitu života pacientů.

Hlavním cílem této studie byla validace české verze Dotazníku na freezing chůze (FOG-Q), který je jednoduchým, senzitivním a široce používaným nástrojem pro hodnocení freezingu chůze. Explorativním cílem bylo ověřit, jak FOG-Q hodnotí přítomnost a závažnost poruchy chůze u pacientů s PN na terapii hlubokou mozkovou stimulací ve stavech s vysazenou medikací a vypnutou stimulací. Studie byla průřezovou validační studií. FOG-Q byl přeložen v souladu se standardy protokolu validace po předchozím souhlasu autora (N. Giladi).

Do studie bylo zařazeno 35 pacientů s diagnózou PN na terapii hlubokou mozkovou stimulací subthalamického jádra (STN-DBS). Vylučovací kritéria zahrnovala kognitivní deficit vyšší než skóre 24/30 v testu Mini Mental State Examination (MMSE) a jakékoliv další onemocnění ovlivňující chůzi. Tíže klinického postižení byla vyšetřena pomocí Jednotné škály pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (UPDRS) I, II a IV a škály Hoehna a Yahrové. Pacienti vyplnili českou verzi dotazníku FOG-Q, dotazník na frontální funkce (Frontal Assessment Battery a Beckovu škálu deprese. Hodnocení motorických příznaků UPDRS III bylo provedeno ve dvou stavech: 1) při vysazené medikaci se zapnutou stimulací (OFF MED s DBS ON) a 2) při vysazené medikaci a vypnuté stimulaci (OFF MED s DBS OFF). Vypnutí stimulační před vyšetřením trvalo 90 min. V obou stavech bylo provedeno i vyšetření chůze pomocí testu Timed Up and Go (TUG), Skóre freezingu a chůze po koberci GAITRite preferovanou rychlostí na vzdálenost 6 m. Ve stavu OFF MED a DBS OFF nebylo 11 pacientů schopno dokončit test chůze pro výrazné zhoršení hybnosti. Výskyt freezingu chůze byl hodnocen a zaznamenáván lékařem během vyšetření a současně probíhala dokumentace na videozáznam.

Vnitřní konzistence dotazníku FOG-Q byla na vysoké úrovni ($\alpha = 0,91$), stejně jako indikátory konvergentní validity (mezi něž zahrnujeme významné korelace s UPDRS II, položkou 14 a s

UPDRS III, položkou 29 a vybranými parametry TUG a Skóre freezingu) a divergentní validity (nepřítomnost korelace s UPDRS I). Při medikaci OFF a DBS OFF koreloval celkový skóre FOG-Q s položkami UPDRS III 29 a 30, se subskórem posturální instability a poruch chůze, s časovou variabilitou kroku a negativně koreloval s délkou i rychlostí kroku.

Studie validovala českou verzi FOG-Q a prokázala, že je vhodným nástrojem pro hodnocení freezingu chůze u pacientů s PN na terapii hlubokou mozkovou stimulací bez závažného kognitivního poškození. Současně dotazník reflektuje stav chůze a rovnováhy v nativním stavu onemocnění (plný OFF) u pacientů léčených STN-DBS.

10.2. In extenso: Validation of the Freezing of Gait Questionnaire in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation

Gal O., Polakova K., **Brozova H.**, Bezdicek O., Hoskovcova M., Jech R., Ruzicka E.
Validation of the Freezing of Gait Questionnaire in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation. *Neurol Sci.* 2020;41(5):1133-1138. doi: 10.1007/s10072-019-04209-3. IF: 2.415

11. Studie 6. Shoda mezi GAITRite® systémem a přenosným senzorem BTS G-Walk® pro měření parametrů chůze u zdravých dospělých a u pacientů s Parkinsonovou nemocí

11.1. Souhrn

V současné době jsou inerciální senzory nejběžněji používanými typy přenosných senzorů v analýze chůze. Cílem studie bylo posoudit shodu mezi dvěma různými systémy pro měření parametrů chůze (inerciální senzor vs. elektronický chodník) u zdravých kontrolních subjektů a pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN).

Studie se zúčastnilo 40 zdravých dobrovolníků (26 mužů, 14 žen, průměrný věk $58,7 \pm 7,7$ let) a 24 pacientů s PN (19 mužů, pět žen, průměrný věk $62,7 \pm 9,8$ let). Každý účastník byl vyšetřen testem preferované rychlosti chůze přes elektronický chodník GAITRite se zabudovanými tlakovými senzory. Současně probíhalo vyšetření pomocí senzoru G-Walk připevněného poloelastickým pásem do oblasti spinálního segmentu L5. Mezi oběma systémy byly porovnány hodnoty těchto parametrů: rychlost chůze, kadence, doba trvání kroku, délka kroku, doba trvání stojné fáze, trvání švihové fáze, trvání fáze jedné opory a trvání fáze dvojí opory.

U obou skupin ukázala Passing-Bablockova regresní přímka hodnoty nejbližší 1,00 ($0,99 \leq 1,00$) u kadence a doby trvání kroku. Sklon regresní přímky se u dalších parametrů pohyboval mezi 0,26 (doba trvání dvojí opory u osob s PN) a 1,74 (doba trvání jedné opory u zdravých kontrol). Střední kvadratická chyba potvrdila nejlepší proložení regresní přímkou u rychlosti, doby trvání kroku a délky kroku. U rychlosti, stojné i švihové fáze a fáze jedné opory ukázaly průběhy přímek s osou y vyšší systematickou chybu u osob s PN než u zdravých kontrol.

Studie dokumentuje shodu mezi 8 parametry chůze získanými měřeními systémy GAITRite a G-Walk u skupiny zdravých dobrovolníků a pacientů s PN. Trvání kroku a kadence vykazovaly nejvyšší úroveň shody ze všech testovaných parametrů. Naopak doba fází cyklu chůze ukázala nižší úroveň shody.

Výsledky této studie ukazují, že systém G-Walk lze použít k hodnocení charakteristik chůze zdravých subjektů i pacientů s PN, s výjimkou hodnocení fází cyklu chůze, pro které by měly být používány s opatrností, vzhledem k přítomnosti systematické chyby.

11.2. In extenso: Agreement between the GAITRite® System and the Wearable Sensor BTS G-Walk® for measurement of gait parameters in healthy adults and Parkinson's disease patients

Vítečková S., Horáková H., Poláková K., Krupička R., Růžička E., **Brožová (senior author)**. Agreement between the GAITRite® System and the Wearable Sensor BTS G-Walk® for measurement of gait parameters in healthy adults and Parkinson's disease patients. PeerJ. 2020;8:e8835. doi: 10.7717/peerj.8835. IF: 2.379

12. Studie 7. Frekvence STN-DBS ovlivňuje freezing chůze u pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí

12.1. Souhrn

Hluboká mozková stimulace (DBS) je ověřená metoda léčby pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí (PN). Pro ovlivnění freezingu bylo vyzkoušeno použití nižší frekvence DBS (Moreau et al. 2008). Cílem naší pilotní práce bylo vyhodnotit efekt DBS stimulace při frekvenci 60 Hz u pacientů s PN, u kterých byla porucha chůze při vysoké frekvence stimulace nedostatečně kompenzována.

Souboru 12 pacientů s poruchami chůze na standardní vysokofrekvenční DBS subthalamického jádra (130-185 Hz) byla snížena stimulační frekvence na 60 Hz. U 3 pacientů musela být účast ve studii ukončena pro akutní zhoršení třesu, rigidity a chůze při snížení frekvence. Devět pacientů (3 ženy, 6 mužů), v průměrném věku 66.8 (\pm 9.6 SO) let, s průměrnou délkou onemocnění 16.6 (\pm 5.0 SO) let a s délkou stimulace 4.3 let (2-8) bylo zařazeno do sledování. Pacienti v medikačním stavu ON byli vyšetřeni Jednotnou škálou pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS) před změnou frekvence stimulace a 8-12 týdnů po snížení frekvence na 60 Hz. Výsledky byly porovnány pomocí párového T-testu.

Statisticky významný rozdíl byl prokázán v celkovém skóre UPDRS-II ($p < 0,05$), zatímco skóre UPDRS III významně nepokleslo. Hodnoty UPDRS II pro pády (položka 13) a chůzi (položka 15) se zlepšily ($p < 0,05$). V hodnocení chůze (položka 29) v UPDRS III došlo taktéž k signifikantnímu zlepšení. U dvou pacientů jsme naopak zjistili zhoršení stability a chůze (položky 27-30).

Ve sledovaném souboru pacientů se významně zlepšila chůze po snížení frekvence stimulace, ale 2 pacienti museli být ze sledování vyloučeni pro netolerované zhoršení rigidity a bradykineze. Akutní zhoršení chůze nastalo u 1 pacienta a chronické zhoršení chůze po snížení frekvence bylo dokumentováno u 2 pacientů. Na poruchách chůze u PN se podílí dysbalance více systémů a výběr vhodných kandidátů s podrobnější analýzou chůze bude tedy klíčový pro případnou aplikaci této metody.

12.2. In extenso: STN-DBS frequency effects on freezing of gait and in advanced Parkinson disease

Brozova H., Barnaure I., Alterman RL., Tagliati M.: STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease, *Neurology*. 2009;72(8):770. IF: 8.172

13. Studie 8. Podlahové vzory mohou být navrženy pro zlepšení chůze u pacientů s Parkinsonovou nemocí

13.1. Souhrn

Veřejné prostory ve většině evropských zemí jsou již projektovány s ohledem na osoby s handicapem, zejména na uživatele invalidních vozíků a osoby se zrakovým postižením. Specifické potřeby početné skupiny pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) nejsou zohledňovány, přestože tito pacienti mohou profitovat z určitých úprav prostředí (např. pravidelné podlahové vzory). Cílem této studie bylo identifikovat účinný a dostupný vizuální cueing, který by bylo možné využít ve veřejných prostorách (např. ve zdravotnických zařízeních nebo v domech s pečovatelskou službou) ke zlepšení chůze pacientů s PN.

Do studie bylo zařazeno 32 pacientů (22 mužů a 10 žen, průměrný věk 65,4 let (SO 7,2; rozmezí 46-75) s PN a freezingem chůze. Přítomnost freezingu byla hodnocena dle skóre ≥ 1 bod v otázce 3 Dotazníku na freezing chůze, nebo musel být freezing přítomen v testu rychlých otoček. Ze studie byli vyloučeni pacienti s jiným onemocněním, které mohlo ovlivnit chůzi (neurologická či ortopedická diagnóza, postižení zraku). Pacienti vyplnili škálu aktivit denního života u pacientů s PN, dotazník chůze a pádů, dotazník na freezing chůze, informace o pádech za předchozích 12 měsíců, a dotazník zaměřený na vliv architektonických prvků na jejich chůzi (podlahové vzory, typy chodeb a dveří, úzké prostory, schodiště, eskalátory a výtahy). Vyšetření probíhalo v medikačním stavu ON a zahrnovalo evaluaci jednotnou škálou pro hodnocení pacientů s Parkinsonovou nemocí (MDS-UPDRS) a vyšetření Montrealským kognitivním testem (MoCA)

Následně proběhlo testování chůze na 8 m dlouhé dráze s náhodným použitím 6 různých vzorů podlahy, z nichž 4 byly virtuální. Stejně vyšetření chůze proběhlo se zadáním konkurenční úlohy (odečítání čísla 3). Referenčním vzorem byla virtuální velká příčná šachovnice. Další vzory se lišily velikostí (malé podlahové čtverce), orientací (úhlopříčné), povahou (skutečná dlažba), pravidelností (nepravidelné) nebo nebyl použit žádný vzor. Hodnocení zahrnovalo, čas, rychlost chůze, počet kroků, délku kroku, kadenci a efekt zadání konkurenční úlohy. Současně se analyzoval počet a celková doba trvání epizod freezingu a kontrolní nezávislá evaluace proběhla i z videozáznamu vyšetření. K hodnocení efektu podlahových vzorů na sledované parametry byl použit neparametrický Mann-Whitney-Wilcoxonův test.

Virtuální vzor velkých příčných čtverců v porovnání s chůzí bez vzoru zlepšil čas ($p = 0,0101$), rychlost chůze ($p = 0,0029$), snížil počet kroků ($p = 0,0291$) a prodloužil délku kroku ($p = 0,0254$) u vyšetřovaných pacientů s PN. Virtuální podlahové čtverce zlepšovaly čas a rychlost chůze efektivněji než ty skutečné. Příčný vzor čtverců byl lepší než diagonální vzor, efekt čtverců s pravidelným vzorem byl v některých parametrech chůze výraznější než nepravidelný vzor. Pacienti subjektivně preferovali virtuální vzor velké příčné šachovnice před nepravidelným vzorem nebo jeho absencí. Pozitivní efekt vizuálních podnětů nebyl přítomen, pokud pacienti prováděli konkurenční úlohu a pozornost věnovali počítání. Nejistili jsme efekt použitých vzorů na počet epizod freezingu chůze nebo jeho trvání. Na 8 m dlouhé vyšetřovací dráze nemělo freezing při chůzi 68 % - 91 % pacientů dle použitého vzoru a přidání konkurenční úlohy, ačkoli pacienti skórovali v dotazníku na freezing 11,6 bodů (SD 6; rozmezí 1–23) a u 64 % byl freezing vyvolán předchozím testem rychlých otáček.

Příčně orientované velké pravidelné vizuální podlahové vzory mohou zlepšit některé parametry chůze pacientů s PN. Legislativní dokumenty pro projektování veřejných prostor by měly být rozšířeny tak, aby reflektovaly i specifika chůze pacientů s PN.

13.2. In Extenso: Pavement patterns can be designed to improve gait in Parkinson's disease patients

Gál O., Poláková K., Hoskovcová M., Tomandl J., Čapek V., Berka R., **Brožová H.**
Šestáková I., Růžička E. Pavement patterns can be designed to improve gait in Parkinson's disease patients. *MovDisord.* 2019;34(12):1831-1838. doi: 10.1002/mds.27831 Q1, IF: 8.679

14. Studie 9. 3D vizuální podněty zkracují fázi dvojí opory chůzového cyklu u pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí léčených hlubokou mozkovou stimulací subthalamického jádra

14.1. Souhrn

Poruchy chůze se u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) postupně zhoršují a v pozdním stádiu onemocnění se terapeuticky obtížně ovlivňují. Některé parametry chůze lze zlepšit pomocí dopaminergní medikace nebo hlubokou mozkovou stimulací, jiné parametry na léčbu neodpovídají nebo se mohou dokonce zhoršovat. Zevní sensorické podněty, nazývané též „cueing“ nebo „triky“ využívají pacienti spontánně k zlepšení chůze a překonání freezingu. Cílem práce bylo vyhodnotit efekt 3D vizuálních podnětů a hluboké mozkové stimulace subthalamického jádra (STN-DBS) na jednotlivé parametry chůze pacientů s PN.

Do studie bylo zařazeno 35 subjektů s PN (6 žen; průměrný věk $60,6 \pm 6,3$, doba trvání onemocnění $17,8 \pm 4,5$ let) na terapii STN-DBS. Ze studie byli vyloučeni pacienti s demencí a jiným onemocněním, které by mohlo vést k poruše chůze. Pro hodnocení míry klinických obtíží byla použita škála jednotná škála pro hodnocení Parkinsonovy nemoci (Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS) a škála Hoehnové a Yahra (HY). Pacienti vyplnili dotazník pádů (Falls Efficiency Scale-International; FES-I, skóre v rozmezí 7-28) a dotazník hodnotící freezing chůze (FOG-Q). Analýza chůze byla provedena pomocí systému GaitRite, který byl umístěn uprostřed 10 m dlouhé vyšetřovací dráhy. Jako vizuální 3D podněty byly použity dřevěné hranoly o rozměrech $2 \times 2 \times 100$ cm, které byly umístěny kolmo ke směru dráhy ve vzdálenosti 60 cm a pacienti je během chůze překračovali. Vyšetření chůze ve skupině PN bylo provedeno při vysazené medikaci ve 4 stavech: (1) s vypnutým STN-DBS (DBS OFF) bez cueing, (2) DBS OFF s vizuálními podněty, (3) se zapnutou STN-DBS (DBS ON) bez cueingu, (4) DBS ON s cueingem. Chůze s vizuálními podněty vždy následovala po vyšetření běžné chůze. Nastavení DBS bylo v randomizovaném pořadí a dvojité zaslepené tak, aby ani pacient, ani vyšetřující nebyl informován o zapnutí či vypnutí stimulace. Ve stavu DBS ON byly individuálně nastaveny optimální parametry se standardní frekvencí pulzů (130 Hz), napětím v rozmezí 1,0 až 4,1 V či proudem 1,2 až 3,0 mA a šířkou pulzu 60, 90 nebo 120 μ s.

Testování chůze zdravých kontrol probíhala pouze za dvou podmínek, s vizuálními podněty a bez nich. Celý testovací protokol ve všech vyšetřovaných stavech se nepodařilo dokončit u 10 pacientů, kteří po vypnutí stimulace nebyli schopni chůze pro výrazné zhoršení hybnosti. Studii

dokončilo celkem 25 účastníků (5 žen; průměrný věk $58,9 \pm 6,3$). Stejné vyšetření bylo provedeno u 25 věkově a pohlavím vázaných zdravých kontrol (5 žen; průměr ve věku $59,1 \pm 6,2$ roku).

Hodnoty UPDRS III byly $21,9 \pm 9,5$ ve stavu DBS ON a $41,3 \pm 13,7$ ve stavu DBS OFF. HY bylo $2,5 \pm 0,6$, FES-I $12,4 \pm 4,1$ a FOG-Q $9,4 \pm 5,7$. Ve stavu DBS OFF byla chůze pacientů s PN pomalejší, s kratšími kroky, větší variabilitou délky kroku a delším trváním fáze dvojí opory ve srovnání se zdravými kontrolami. Ve stavu DBS ON se zvýšila rychlost chůze a prodloužila délka kroku. Fáze dvojí opory se zkrátila při využití 3D vizuálních podnětů i při DBS ON, efekt 3D vizuálních podnětů byl však významně větší.

Studie prokázala, že 3D vizuální podněty signifikantně zkracují fázi dvojí opory u pacientů s PN léčených DBS-STN. DBS je efektivnější v prodloužení délky kroku a zvýšení rychlosti chůze.

14.2. In Extenso: 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

Poláková K., Růžička E., Jech R., Kemlink D., Rusz J., Miletínová E., **Brožová H (senior author)**. 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. 2020;15(12):e0244676. doi: 10.1371/journal.pone.0244676. IF: 2,74

15. Studie 10. Multidisciplinární hospitalizační program na stabilitu stoje a chůze u Huntingtonovy nemoci - pilotní studie

15.1. Souhrn

Huntingtonova nemoc (HN) je autosomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění, které se projevuje mimovolnými pohyby, poškozením volní motoriky, instabilitou, poruchou chůze, kognitivní deteriorací a behaviorálními změnami. Instabilita a porucha chůze jsou významné motorické symptomy HN, protože omezují běžné denní aktivity a zvyšují riziko pádů. Rehabilitace je podstatnou součástí terapie instability. Cílem studie bylo zhodnotit krátkodobý a dlouhodobý efekt multidisciplinárního rehabilitačního programu na posturální instabilitu i instabilitu chůze u HN a posoudit možnost provedení programu za hospitalizace.

Do programu bylo zařazeno 16 pacientů (9 žen a 7 mužů) s geneticky ověřenou HN na stabilní medikaci v počátečním až středním stádiu onemocnění. Z účasti ve studii byli vyloučeni pacienti s výraznější demencí (skóre Mini Mental State Examination (MMSE) < 20), s depresí (skóre Beckovy škály deprese (BDI) > 9) a komorbiditami, které by omezovaly rehabilitační program. Pacienti absolvovali individuálně třítydenní multidisciplinární rehabilitační program během hospitalizace, který zahrnoval 1) individuální fyzioterapii dle vytvořeného stálého protokolu (20 položek) na chůzi, stabilitu a koordinaci, který probíhal dvakrát denně po dobu 30 minut, 2) trénink stability a celkové fyzické kondice (2x denně 30 minut) a 3) ergoterapii zaměřenou na koordinaci, kognici a exekutivní funkce (30min). Testování proběhlo na začátku programu, po dokončení třítydenní rehabilitace a po 1 a 3 měsících od dokončení. Baterie testů zahrnovala vyšetření stability chůze (Dynamic Gait Index; DGI), posturální stability pomocí posturografu na stabilní (PSS) a nestabilní 20% (PSU) plošině a motorické skóre pomocí jednotné škály pro hodnocení Huntingtonovy nemoci (Unified Huntington's Disease Rating Scale, UHDRS).

Pro primární analýzu byl použit Friedmanův test a post hoc Wilcoxonova analýza k vyhodnocení výkonu subjektů před začátkem rehabilitace, bezprostředně po ukončení rehabilitace a 1 měsíc a 3 měsíce po rehabilitaci. Všechna srovnání byla provedena se vstupním vyšetřením před začátkem rehabilitace. Bonferroniho korekce pro mnohočetná srovnání byly aplikovány dle 4 provedených srovnání s výslednou P hodnotou rovnou 0,0125 (tzn. 0,05/4).

Protokol studie dokončilo 13 pacientů; tři pacienti absolvovali třítydenní rehabilitační program, ale nedokončili následné 3 měsíce sledování. Průměrný věk pacientů byl 48 let (SO 14, rozmezí 25–67), průměrná doba trvání nemoci byla 6 let (SO 2.4, rozmezí 2–9), průměrný věk nástupu příznaků byl 42 let (SD 14, rozsah 19–62) a počet tripletů byl 46 (SD 4.8, rozmezí 41–56).

Významná změna byla nalezena pro PSS 2 (3,7) = 11,4, P = 0,04, W = 0,38, a reflektovala zlepšení měsíc po rehabilitaci (P = 0,008, W = 1,00) a také 3 měsíce po rehabilitaci (P = 0,04, W = 0,29) ve srovnání k výkonu před začátkem rehabilitace. Dále byla nalezena signifikantní změna u DGI λ 2 (3,10) = 21,9, P < 0,001, W = 0,56, reflektující zlepšení pacientů ihned po rehabilitaci (P = 0,008, W = 0,86) ve srovnání k výkonu na začátku rehabilitace, které však nebylo prokázáno na kontrolách po 1 a 3 měsících. V motorickém skóre UHDRS a PSU nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly.

Výsledky studie ukazují, že specifický rehabilitační program je bezpečný a dobře využitelný při terapii poruch stability u HN. Posturální stabilita dle PSS byla zlepšena po sledovanou dobu 3 měsíců, zatímco zlepšení stability chůze dle DGI odeznělo do 1 měsíce. Zlepšení v náročnějším vyšetření PSU, které nebylo prokázáno, může být limitováno celkovým stupněm postižení stability u HN. Součástí výsledků této studie je ucelený návrh specifického rehabilitačního protokolu pro trénink stability u HN.

15.2. In Extenso: Inpatient multidisciplinary rehabilitation programme for postural and gait stability in Huntington's disease – a pilot study

Brabcova L., Roth J., Ulmanová O., Rusz J., Klempíř J., Horáček O., Kolářová M., Košková P., Rolková P., Božková H., Sabó L., Inemanová M., Lísalová K., Jančok F., Růžička E., **Brožová H. (senior author)**. Inpatient multidisciplinary rehabilitation programme for postural and gait stability in Huntington's disease a pilot study. *Cesk Slov Neurol N* 2019;115(3): 301-308. IF: 0.377

16. Závěr

Společným tématem uvedeného souboru 10 publikací je téma diagnostiky a terapie poruch chůze u dvou významných onemocnění bazálních ganglií, Parkinsonovy a Huntigtonovy nemoci.

Porovnání senzitivity jednotlivých testů posturální instability u HN prokázalo, že stoj spojný a tandemová chůze jsou nejvíce citlivé testy posturální instability u pacientů s HN. Push and release test se ukázal jako nevhodný vzhledem k nutnosti většího nároku na spolupráci pacienta při vyšetření. U PN byl naopak push and release test více senzitivní na detekci posturální instability než široce používaná pull test. Využití některých přístrojových vyšetření v diagnostice chůze může zlepšit predikci budoucích pádů u pacientů s PN.

Poruchy chůze mají podstatný vliv na kvalitu života pacientů s PN a práce identifikovala obavy z pádu jako významný faktor, který ovlivňuje kvalitu života těchto pacientů. Pro diagnostiku freezingu chůze je nyní k dispozici validovaná česká verze dotazníku na freezing a srovnání nové vyšetřovací metody přenosného sensoru G-walk se standardní vyšetřovací metodou GAITRite ověřilo možnost využití tohoto přístroje u pacientů s PN i zdravých kontrol.

Z hlediska terapie poruch chůze je možné u některých pacientů s PN zvolit snížení frekvence DBS subthalamického jádra na 60 Hz, ale využití je limitováno správným výběrem kandidátů a možným zhoršením jiných příznaků. Úpravou vnějšího prostředí je možné docílit zlepšení chůze u pacientů s PN. Příčně orientované velké pravidelné vizuální podlahové vzory zlepšují některé parametry chůze a 3D vizuální podněty zkracují fázi dvojí opory u pacientů s PN léčených DBS subthalamického jádra.

Pro terapie poruch chůze u HN je vhodné aplikovat specifický rehabilitační program za hospitalizace, který je bezpečný a proveditelný. Zlepšení posturální stability přetrvává déle (3 měsíce), než zlepšení stability chůze, které odeznělo do měsíce. Práce poskytuje je ucelený návrh specifického rehabilitačního protokolu pro trénink stability u pacientů s HN.

17. Seznam použité literatury

- Abbruzzese, G., R. Marchese, L. Avanzino, and E. Pelosin. 2016. 'Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges', *Parkinsonism Relat Disord*, 22 Suppl 1: S60-4.
- Albani, G., V. Cimolin, A. Fasano, C. Trotti, M. Galli, and A. Mauro. 2014. "'Masters and servants" in parkinsonian gait: a three-dimensional analysis of biomechanical changes sensitive to disease progression', *Funct Neurol*, 29: 99-105.
- Andlin-Sobocki, P., B. Jonsson, H. U. Wittchen, and J. Olesen. 2005. 'Cost of disorders of the brain in Europe', *Eur J Neurol*, 12 Suppl 1: 1-27.
- Andrzejewski, K. L., A. V. Dowling, D. Stamler, T. J. Felong, D. A. Harris, C. Wong, H. Cai, R. Reilmann, M. A. Little, J. T. Gwin, K. M. Biglan, and E. R. Dorsey. 2016. 'Wearable Sensors in Huntington Disease: A Pilot Study', *J Huntingtons Dis*, 5: 199-206.
- Aquino, C. C., and S. H. Fox. 2015. 'Clinical spectrum of levodopa-induced complications', *Mov Disord*, 30: 80-9.
- Armstrong, M. J., J. M. Miyasaki, and Neurology American Academy of. 2012. 'Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology', *Neurology*, 79: 597-603.
- Aziz, N. A., J. M. van der Burg, G. B. Landwehrmeyer, P. Brundin, T. Stijnen, Ehdi Study Group, and R. A. Roos. 2008. 'Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number', *Neurology*, 71: 1506-13.
- Bakker, M., R. A. Esselink, M. Munneke, P. Limousin-Dowsey, H. D. Speelman, and B. R. Bloem. 2004. 'Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease', *Mov Disord*, 19: 1092-9.
- Balestrino, R., and P. Martinez-Martin. 2017. 'Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease', *J Neurol Sci*, 373: 173-78.
- Baliko, L., B. Csala, and J. Czopf. 2004. 'Suicide in Hungarian Huntington's disease patients', *Neuroepidemiology*, 23: 258-60.
- Baltadjieva, R., N. Giladi, L. Gruendlinger, C. Peretz, and J. M. Hausdorff. 2006. 'Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease', *Eur J Neurosci*, 24: 1815-20.
- Barone, P., A. Antonini, C. Colosimo, R. Marconi, L. Morgante, T. P. Avarello, E. Bottacchi, A. Cannas, G. Ceravolo, R. Ceravolo, G. Cicarelli, R. M. Gaglio, R. M. Giglia, F. Iemolo, M. Manfredi, G. Meco, A. Nicoletti, M. Pederzoli, A. Petrone, A. Pisani, F. E. Pontieri, R. Quatrala, S. Ramat, R. Scala, G. Volpe, S. Zappulla, A. R. Bentivoglio, F. Stocchi, G. Trianni, P. D. Dotto, and Priamo study group. 2009. 'The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease', *Mov Disord*, 24: 1641-9.
- Bates, G. P., R. Dorsey, J. F. Gusella, M. R. Hayden, C. Kay, B. R. Leavitt, M. Nance, C. A. Ross, R. I. Scahill, R. Wetzell, E. J. Wild, and S. J. Tabrizi. 2015. 'Huntington disease', *Nat Rev Dis Primers*, 1: 15005.
- Benabid, A. L., S. Chabardes, J. Mitrofanis, and P. Pollak. 2009. 'Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease', *Lancet Neurol*, 8: 67-81.
- Benabid, A. L., P. Pollak, C. Gross, D. Hoffmann, A. Benazzouz, D. M. Gao, A. Laurent, M. Gentil, and J. Perret. 1994. 'Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease', *Stereotact Funct Neurosurg*, 62: 76-84.
- Bennett, D. A., L. A. Beckett, A. M. Murray, K. M. Shannon, C. G. Goetz, D. M. Pilgrim, and D. A. Evans. 1996. 'Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people', *N Engl J Med*, 334: 71-6.

- Berg, K. O., B. E. Maki, J. I. Williams, P. J. Holliday, and S. L. Wood-Dauphinee. 1992. 'Clinical and laboratory measures of postural balance in an elderly population', *Arch Phys Med Rehabil*, 73: 1073-80.
- Bilney, B., M. E. Morris, A. Churchyard, E. Chiu, and N. Georgiou-Karistianis. 2005. 'Evidence for a disorder of locomotor timing in Huntington's disease', *Mov Disord*, 20: 51-7.
- Blekher, T. M., R. D. Yee, S. C. Kirkwood, A. M. Hake, J. C. Stout, M. R. Weaver, and T. M. Foroud. 2004. 'Oculomotor control in asymptomatic and recently diagnosed individuals with the genetic marker for Huntington's disease', *Vision Res*, 44: 2729-36.
- Blin, O., A. M. Ferrandez, J. Pailhous, and G. Serratrice. 1991. 'Dopa-sensitive and dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease', *J Neurol Sci*, 103: 51-4.
- Bloem, B. R., J. M. Hausdorff, J. E. Visser, and N. Giladi. 2004. 'Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena', *Mov Disord*, 19: 871-84.
- Bohnen, N. I., and R. L. Albin. 2011. 'The cholinergic system and Parkinson disease', *Behav Brain Res*, 221: 564-73.
- Bonelli, Raphael M, Gerald Niederwieser, Josef Diez, Andreas Gruber, and Peter Költringer. 2002. 'Pramipexole ameliorates neurologic and psychiatric symptoms in a Westphal variant of Huntington's disease', *Clinical neuropharmacology*, 25: 58-60.
- Borrell-Pages, M., D. Zala, S. Humbert, and F. Saudou. 2006. 'Huntington's disease: from huntingtin function and dysfunction to therapeutic strategies', *Cell Mol Life Sci*, 63: 2642-60.
- Bryant, M. S., D. H. Rintala, J. G. Hou, E. C. Lai, and E. J. Protas. 2011. 'Effects of levodopa on forward and backward gait patterns in persons with Parkinson's disease', *NeuroRehabilitation*, 29: 247-52.
- Buchner, D. M., and E. B. Larson. 1988. 'Transfer bias and the association of cognitive impairment with falls', *J Gen Intern Med*, 3: 254-9.
- Burnfield, M. 2010. 'Gait analysis: normal and pathological function', *Journal of Sports Science and Medicine*, 9: 353.
- Calabresi, P., M. Di Filippo, V. Ghiglieri, N. Tambasco, and B. Picconi. 2010. 'Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap', *Lancet Neurol*, 9: 1106-17.
- Carpinella, I., P. Crenna, E. Calabrese, M. Rabuffetti, P. Mazzoleni, R. Nemni, and M. Ferrarin. 2007. 'Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease', *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 15: 543-51.
- Castrioto, A., A. M. Lozano, Y. Y. Poon, A. E. Lang, M. Fallis, and E. Moro. 2011. 'Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation', *Arch Neurol*, 68: 1550-6.
- Clissold, B. G., C. D. McColl, K. R. Reardon, M. Shiff, and P. A. Kempster. 2006. 'Longitudinal study of the motor response to levodopa in Parkinson's disease', *Mov Disord*, 21: 2116-21.
- Collaborators, G. B. D. Parkinson's Disease. 2018. 'Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016', *Lancet Neurol*, 17: 939-53.
- Collett, J., P. Esser, H. Khalil, M. Busse, L. Quinn, K. DeBono, A. Rosser, A. H. Nemeth, and H. Dawes. 2014. 'Insights into gait disorders: walking variability using phase plot analysis, Huntington's disease', *Gait Posture*, 40: 694-700.
- Combs, S. A., M. D. Diehl, J. Filip, and E. Long. 2014. 'Short-distance walking speed tests in people with Parkinson disease: reliability, responsiveness, and validity', *Gait Posture*, 39: 784-8.

- Craufurd, D., J. C. Thompson, and J. S. Snowden. 2001. 'Behavioral changes in Huntington Disease', *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 14: 219-26.
- Curtis, A., I. Mitchell, S. Patel, N. Ives, and H. Rickards. 2009. 'A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease', *Mov Disord*, 24: 2254-9.
- Curtze, C., J. G. Nutt, P. Carlson-Kuhta, M. Mancini, and F. B. Horak. 2015. 'Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease', *Mov Disord*, 30: 1361-70.
- Dalocchio, C., C. Buffa, C. Tinelli, and P. Mazzarello. 1999. 'Effectiveness of risperidone in Huntington chorea patients', *J Clin Psychopharmacol*, 19: 101-3.
- Dalton, A., H. Khalil, M. Busse, A. Rosser, R. van Deursen, and G. O'Leighin. 2013. 'Analysis of gait and balance through a single triaxial accelerometer in presymptomatic and symptomatic Huntington's disease', *Gait Posture*, 37: 49-54.
- Danoudis, M., and R. Ianssek. 2014. 'Gait in Huntington's disease and the stride length-cadence relationship', *BMC Neurol*, 14: 161.
- de la Monte, S. M., J. P. Vonsattel, and E. P. Richardson, Jr. 1988. 'Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease', *J Neuropathol Exp Neurol*, 47: 516-25.
- Delval, A., S. Bleuse, C. Simonin, M. Delliaux, B. Rolland, A. Destee, L. Defebvre, P. Krystkowiak, and K. Dujardin. 2011. 'Are gait initiation parameters early markers of Huntington's disease in pre-manifest mutation carriers?', *Gait Posture*, 34: 202-7.
- Delval, A., P. Krystkowiak, J. L. Blatt, E. Labyt, K. Dujardin, A. Destee, P. Derambure, and L. Defebvre. 2006. 'Role of hypokinesia and bradykinesia in gait disturbances in Huntington's disease: a biomechanical study', *J Neurol*, 253: 73-80.
- Delval, A., C. Moreau, S. Bleuse, D. Guehl, E. Bestaven, E. Guillaud, K. Dujardin, L. Defebvre, and D. Devos. 2015. 'Gait and attentional performance in freezers under methylphenidate', *Gait Posture*, 41: 384-8.
- Devos, D., C. Moreau, A. Delval, K. Dujardin, L. Defebvre, and R. Bordet. 2013. 'Methylphenidate : a treatment for Parkinson's disease?', *CNS Drugs*, 27: 1-14.
- Di Maio, L., F. Squitieri, G. Napolitano, G. Campanella, J. A. Trofatter, and P. M. Conneally. 1993. 'Suicide risk in Huntington's disease', *J Med Genet*, 30: 293-5.
- DiFiglia, M., E. Sapp, K. Chase, C. Schwarz, A. Meloni, C. Young, E. Martin, J. P. Vonsattel, R. Carraway, S. A. Reeves, and et al. 1995. 'Huntingtin is a cytoplasmic protein associated with vesicles in human and rat brain neurons', *Neuron*, 14: 1075-81.
- Djuric-Jovicic, M., M. Belic, I. Stankovic, S. Radovanovic, and V. S. Kostic. 2017. 'Selection of gait parameters for differential diagnostics of patients with de novo Parkinson's disease', *Neurol Res*, 39: 853-61.
- Dockx, K., E. M. Bekkers, V. Van den Bergh, P. Ginis, L. Rochester, J. M. Hausdorff, A. Mirelman, and A. Nieuwboer. 2016. 'Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease', *Cochrane Database Syst Rev*, 12: CD010760.
- Duncan, R. P., A. L. Leddy, J. T. Cavanaugh, L. E. Dibble, T. D. Ellis, M. P. Ford, K. B. Foreman, and G. M. Earhart. 2013. 'Comparative utility of the BESTest, mini-BESTest, and brief-BESTest for predicting falls in individuals with Parkinson disease: a cohort study', *Phys Ther*, 93: 542-50.
- Eggers, C., U. Gruner, M. Ameli, A. S. Sarfeld, and D. A. Nowak. 2012. '1Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: absence of effect on arm lift and hand grip force control', *Motor Control*, 16: 284-92.
- Ehringer, H., and O. Hornykiewicz. 1960. '[Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system.]', *Klin Wochenschr*, 38: 1236-9.

- Evans, S. J., I. Douglas, M. D. Rawlins, N. S. Wexler, S. J. Tabrizi, and L. Smeeth. 2013. 'Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84: 1156-60.
- Faist, M., J. Xie, D. Kurz, W. Berger, C. Maurer, P. Pollak, and C. H. Lucking. 2001. 'Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease', *Brain*, 124: 1590-600.
- Farrer, L. A. 1986. 'Suicide and attempted suicide in Huntington disease: implications for preclinical testing of persons at risk', *Am J Med Genet*, 24: 305-11.
- Fennema-Notestine, C., S. L. Archibald, M. W. Jacobson, J. Corey-Bloom, J. S. Paulsen, G. M. Peavy, A. C. Gamst, J. M. Hamilton, D. P. Salmon, and T. L. Jernigan. 2004. 'In vivo evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in Huntington disease', *Neurology*, 63: 989-95.
- Fernandez, H. H., D. G. Standaert, R. A. Hauser, A. E. Lang, V. S. Fung, F. Klostermann, M. F. Lew, P. Odin, M. Steiger, E. Z. Yakupov, S. Chouinard, O. Suchowersky, J. Dubow, C. M. Hall, K. Chatamra, W. Z. Robieson, J. A. Benesh, and A. J. Espay. 2015. 'Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results', *Mov Disord*, 30: 500-9.
- Ferraye, M. U., B. Debu, and P. Pollak. 2008. 'Deep brain stimulation effect on freezing of gait', *Mov Disord*, 23 Suppl 2: S489-94.
- Fietzek, U. M., J. Zwosta, F. E. Schroeteler, K. Ziegler, and A. O. Ceballos-Baumann. 2013. 'Levodopa changes the severity of freezing in Parkinson's disease', *Parkinsonism Relat Disord*, 19: 894-6.
- Findley, L. J., and M. A. Gresty. 1981. 'Tremor', *Br J Hosp Med*, 26: 16-32.
- Fisher, E. R., and M. R. Hayden. 2014. 'Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: prevalence and population at risk', *Mov Disord*, 29: 105-14.
- Franklin, G. L., C. H. F. Camargo, A. T. Meira, N. S. C. Lima, and H. A. G. Teive. 2021. 'The Role of the Cerebellum in Huntington's Disease: a Systematic Review', *Cerebellum*, 20: 254-65.
- Franklin, G. L., C. H. F. Camargo, A. T. Meira, G. M. Pavanelli, S. S. Milano, F. B. Germiniani, N. S. C. Lima, S. Raskin, O. G. P. Barsottini, J. L. Pedroso, F. A. Maggi, V. Tumas, P. M. de Carvalho, A. C. de Oliveira, B. Braga, L. C. Souza, R. P. Guimaraes, L. G. Piovesana, I. T. Lopes-Cendes, P. C. de Azevedo, M. C. Franca, Jr., A. R. M. Martinez, and H. A. G. Teive. 2020. 'Is Ataxia an Underestimated Symptom of Huntington's Disease?', *Front Neurol*, 11: 571843.
- Galna, B., S. Lord, D. J. Burn, and L. Rochester. 2015. 'Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: impact of medication and phenotype', *Mov Disord*, 30: 359-67.
- Gaura, V., S. Lavis, P. Payoux, S. Goldman, C. Verny, P. Krystkowiak, P. Damier, F. Supiot, A. C. Bachoud-Levi, and P. Remy. 2017. 'Association Between Motor Symptoms and Brain Metabolism in Early Huntington Disease', *JAMA Neurol*, 74: 1088-96.
- Gelb, D. J., E. Oliver, and S. Gilman. 1999. 'Diagnostic criteria for Parkinson disease', *Arch Neurol*, 56: 33-9.
- Giladi, N. 2001. 'Gait disturbances in advanced stages of Parkinson's disease', *Adv Neurol*, 86: 273-8.
- Giladi, N., H. Shabtai, E. Rozenberg, and E. Shabtai. 2001. 'Gait festination in Parkinson's disease', *Parkinsonism Relat Disord*, 7: 135-38.
- Giladi, N., H. Shabtai, E. S. Simon, S. Biran, J. Tal, and A. D. Korczyn. 2000. 'Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism', *Parkinsonism Relat Disord*, 6: 165-70.

- Goetz, C. G., B. C. Tilley, S. R. Shaftman, G. T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M. B. Stern, R. Dodel, B. Dubois, R. Holloway, J. Jankovic, J. Kulisevsky, A. E. Lang, A. Lees, S. Leurgans, P. A. LeWitt, D. Nyenhuis, C. W. Olanow, O. Rascol, A. Schrag, J. A. Teresi, J. J. van Hilten, N. LaPelle, and Updrs Revision Task Force Movement Disorder Society. 2008. 'Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results', *Mov Disord*, 23: 2129-70.
- Goldberg, A., S. L. Schepens, S. M. Feely, J. Y. Garbern, L. J. Miller, C. E. Siskind, and G. E. Conti. 2010. 'Deficits in stepping response time are associated with impairments in balance and mobility in people with Huntington disease', *J Neurol Sci*, 298: 91-5.
- Grimbergen, Y. A. M., M. J. Knol, B. R. Bloem, B. P. H. Kremer, R. A. C. Roos, and M. Munneke. 2008. 'Falls and gait disturbances in Huntington's disease', *Mov Disord*, 23: 970-76.
- Hamani, C., E. Richter, J. M. Schwalb, and A. M. Lozano. 2005. 'Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature', *Neurosurgery*, 56: 1313-21; discussion 21-4.
- Hamilton, J. M., T. Wolfson, G. M. Peavy, M. W. Jacobson, J. Corey-Bloom, and Group Huntington Study. 2004. 'Rate and correlates of weight change in Huntington's disease', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75: 209-12.
- Hausdorff, J. M., M. E. Cudkowicz, R. Firtion, J. Y. Wei, and A. L. Goldberger. 1998. 'Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease', *Mov Disord*, 13: 428-37.
- Heckmann, J. M., P. Legg, D. Sklar, J. Fine, A. Bryer, and B. Kies. 2004. 'IV amantadine improves chorea in Huntington's disease: an acute randomized, controlled study', *Neurology*, 63: 597-8; author reply 97-8.
- Heemskerk, A. W., and R. A. Roos. 2012. 'Aspiration pneumonia and death in Huntington's disease', *PLoS Curr*, 4: RRN1293.
- Henderson, E. J., S. R. Lord, M. A. Brodie, D. M. Gaunt, A. D. Lawrence, J. C. Close, A. L. Whone, and Y. Ben-Shlomo. 2016. 'Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial', *Lancet Neurol*, 15: 249-58.
- Heremans, E., A. Nieuwboer, J. Spildooren, J. Vandebossche, N. Deroost, E. Soetens, E. Kerckhofs, and S. Vercruyse. 2013. 'Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: a challenge for rehabilitation', *J Neural Transm (Vienna)*, 120: 543-57.
- Hoehn, M. M., and M. D. Yahr. 1967. 'Parkinsonism: onset, progression and mortality', *Neurology*, 17: 427-42.
- Horak, F. B., D. M. Wrisley, and J. Frank. 2009. 'The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits', *Phys Ther*, 89: 484-98.
- Hornykiewicz, O. 2006. 'The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain', *J Neural Transm Suppl*: 9-15.
- Hoskovcová, M., and O. Gál. v přípravě k publikaci. 'Poruchy chůze u Parkinsonovy nemoci a parkinsonských syndromů.' in M. Hoskovcová (ed.), *Poruchy chůze a stability* (Maxdorf).
- Hughes, A. J., Y. Ben-Shlomo, S. E. Daniel, and A. J. Lees. 2001. 'What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. 1992', *Neurology*, 57: S34-8.
- Chan, H. F., P. L. Kukkle, M. Merello, S. Y. Lim, Y. Y. Poon, and E. Moro. 2013. 'Amantadine improves gait in PD patients with STN stimulation', *Parkinsonism Relat Disord*, 19: 316-9.

- Chen, H., S. M. Zhang, M. A. Schwarzschild, M. A. Hernan, and A. Ascherio. 2005. 'Physical activity and the risk of Parkinson disease', *Neurology*, 64: 664-9.
- Chien, S. L., S. Z. Lin, C. C. Liang, Y. S. Soong, S. H. Lin, Y. L. Hsin, C. W. Lee, and S. Y. Chen. 2006. 'The efficacy of quantitative gait analysis by the GAITRite system in evaluation of parkinsonian bradykinesia', *Parkinsonism Relat Disord*, 12: 438-42.
- Churchyard, A. J., M. E. Morris, N. Georgiou, E. Chiu, R. Cooper, and R. Ianssek. 2001. 'Gait dysfunction in Huntington's disease: parkinsonism and a disorder of timing. Implications for movement rehabilitation', *Adv Neurol*, 87: 375-85.
- Iacovino, J. R. 1997. 'Life table mortality analysis of parkinsonian signs in a community population of older people', *J Insur Med*, 29: 3-10.
- Irwin, D. J., M. Grossman, D. Weintraub, H. I. Hurtig, J. E. Duda, S. X. Xie, E. B. Lee, V. M. Van Deerlin, O. L. Lopez, J. K. Kofler, P. T. Nelson, G. A. Jicha, R. Woltjer, J. F. Quinn, J. Kaye, J. B. Leverenz, D. Tsuang, K. Longfellow, D. Yearout, W. Kukull, C. D. Keene, T. J. Montine, C. P. Zabetian, and J. Q. Trojanowski. 2017. 'Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis', *Lancet Neurol*, 16: 55-65.
- Ives, N. J., R. L. Stowe, J. Marro, C. Counsell, A. Macleod, C. E. Clarke, R. Gray, and K. Wheatley. 2004. 'Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients', *BMJ*, 329: 593.
- Jacobs, J. V., J. T. Boyd, P. Hogarth, and F. B. Horak. 2015. 'Domains and correlates of clinical balance impairment associated with Huntington's disease', *Gait Posture*, 41: 867-70.
- Jagos, H., K. Pils, M. Haller, C. Wassermann, C. Chhatwal, D. Rafolt, and F. Rattay. 2017. 'Mobile gait analysis via eSHOEs instrumented shoe insoles: a pilot study for validation against the gold standard GAITRite((R))', *J Med Eng Technol*, 41: 375-86.
- Jahn, K., A. Deutschlander, T. Stephan, R. Kalla, K. Hufner, J. Wagner, M. Strupp, and T. Brandt. 2008. 'Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans', *Prog Brain Res*, 171: 353-62.
- Jankovic, J., E. Berkovich, E. Eyal, and E. Tolosa. 2014. 'Symptomatic efficacy of rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: post-hoc analyses from the ADAGIO trial', *Parkinsonism Relat Disord*, 20: 640-3.
- Jankovic, J., and R. A. Roos. 2014. 'Chorea associated with Huntington's disease: to treat or not to treat?', *Mov Disord*, 29: 1414-8.
- Kakkar, A. K., and N. Dahiya. 2015. 'Management of Parkinsons disease: Current and future pharmacotherapy', *Eur J Pharmacol*, 750: 74-81.
- Katzenschlager, R., W. Poewe, O. Rascol, C. Trenkwalder, G. Deuschl, K. R. Chaudhuri, T. Henriksen, T. van Laar, K. Spivey, S. Vel, H. Staines, and A. Lees. 2018. 'Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial', *Lancet Neurol*, 17: 749-59.
- Kelly, V. E., A. J. Eusterbrock, and A. Shumway-Cook. 2012. 'A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications', *Parkinsons Dis*, 2012: 918719.
- Kempen, G. I., L. Yardley, J. C. van Haastregt, G. A. Zijlstra, N. Beyer, K. Hauer, and C. Todd. 2008. 'The Short FES-I: a shortened version of the falls efficacy scale-international to assess fear of falling', *Age Ageing*, 37: 45-50.
- Kenney, C., R. Simpson, C. Hunter, W. Ondo, M. Almaguer, A. Davidson, and J. Jankovic. 2007. 'Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders', *J Neurosurg*, 106: 621-5.
- Keus, Samyra, Marten Munneke, Mariella Graziano, Jaana Paltamaa, Elisa Pelosin, Josefa Domingos, Susanne Brühlmann, Bhanu Ramaswamy, Jan Prins, and Chris Struiksma.

2014. 'European physiotherapy guideline for Parkinson's disease', *The Netherlands: KNGF/ParkinsonNet*.
- Kharb, Ashutosh, Vipin Saini, YK Jain, and Surender Dhiman. 2011. 'A review of gait cycle and its parameters', *IJCEM International Journal of Computational Engineering & Management*, 13: 78-83.
- Kim, Y. E., J. Y. Yun, H. J. Yang, H. J. Kim, N. Gu, S. H. Yoon, J. Y. Cho, and B. S. Jeon. 2012. 'Intravenous amantadine for freezing of gait resistant to dopaminergic therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over clinical trial', *PLoS One*, 7: e48890.
- Kirkwood, S. C., E. Siemers, M. E. Hodes, P. M. Conneally, J. C. Christian, and T. Foroud. 2000. 'Subtle changes among presymptomatic carriers of the Huntington's disease gene', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69: 773-9.
- Koller, W. C., and J. Trimble. 1985. 'The gait abnormality of Huntington's disease', *Neurology*, 35: 1450-4.
- Kremer, B., P. Goldberg, S. E. Andrew, J. Theilmann, H. Telenius, J. Zeisler, F. Squitieri, B. Lin, A. Bassett, E. Almqvist, and et al. 1994. 'A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats', *N Engl J Med*, 330: 1401-6.
- Kwon, Y., S. H. Park, J. W. Kim, Y. Ho, H. M. Jeon, M. J. Bang, G. I. Jung, S. M. Lee, G. M. Eom, S. B. Koh, J. W. Lee, and H. S. Jeon. 2014. 'A practical method for the detection of freezing of gait in patients with Parkinson's disease', *Clin Interv Aging*, 9: 1709-19.
- Lamberti, P., S. Armenise, V. Castaldo, M. de Mari, G. Iliceto, P. Tronci, and L. Serlenga. 1997. 'Freezing gait in Parkinson's disease', *Eur Neurol*, 38: 297-301.
- Lang, A. E., R. L. Rodriguez, J. T. Boyd, S. Chouinard, C. Zadikoff, A. J. Espay, J. T. Slevin, H. H. Fernandez, M. F. Lew, D. A. Stein, P. Odin, V. S. Fung, F. Klostermann, A. Fasano, P. V. Draganov, N. Schmulewitz, W. Z. Robieson, S. Eaton, K. Chatamra, J. A. Benesh, and J. Dubow. 2016. 'Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials', *Mov Disord*, 31: 538-46.
- Langston, J. W. 2006. 'The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg', *Ann Neurol*, 59: 591-6.
- Lanska, D. J., M. J. Lanska, L. Lavine, and B. S. Schoenberg. 1988. 'Conditions associated with Huntington's disease at death. A case-control study', *Arch Neurol*, 45: 878-80.
- Lasker, A. G., and D. S. Zee. 1997. 'Ocular motor abnormalities in Huntington's disease', *Vision Res*, 37: 3639-45.
- Lauretani, F., L. Galuppo, C. Costantino, A. Ticinesi, G. Ceda, L. Ruffini, A. Nardelli, and M. Maggio. 2016. 'Parkinson's disease (PD) with dementia and falls is improved by AChEI? A preliminary study report', *Aging Clin Exp Res*, 28: 551-5.
- Leddy, A. L., B. E. Crouner, and G. M. Earhart. 2011. 'Utility of the Mini-BESTest, BESTest, and BESTest sections for balance assessments in individuals with Parkinson disease', *J Neurol Phys Ther*, 35: 90-7.
- Lee, J. Y., S. Oh, J. M. Kim, J. S. Kim, E. Oh, H. T. Kim, B. S. Jeon, and J. W. Cho. 2013. 'Intravenous amantadine on freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial', *J Neurol*, 260: 3030-8.
- Leigh, R. J., S. A. Newman, S. E. Folstein, A. G. Lasker, and B. A. Jensen. 1983. 'Abnormal ocular motor control in Huntington's disease', *Neurology*, 33: 1268-75.
- Levine, David, Jim Richards, and Michael W Whittle. 2012. *Whittle's Gait Analysis-E-Book* (Elsevier health sciences).
- Liang, G. S., K. L. Chou, G. H. Baltuch, J. L. Jaggi, C. Loveland-Jones, L. Leng, H. Maccarone, H. I. Hurtig, A. Colcher, M. B. Stern, G. Kleiner-Fisman, T. Simuni, and A. D.

- Siderowf. 2006. 'Long-term outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease', *Stereotact Funct Neurosurg*, 84: 221-7.
- Lill, C. M. 2016. 'Genetics of Parkinson's disease', *Mol Cell Probes*, 30: 386-96.
- Liu, R., X. Guo, Y. Park, X. Huang, R. Sinha, N. D. Freedman, A. R. Hollenbeck, A. Blair, and H. Chen. 2012. 'Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women', *Am J Epidemiol*, 175: 1200-7.
- Louis, E. D., P. Lee, L. Quinn, and K. Marder. 1999. 'Dystonia in Huntington's disease: prevalence and clinical characteristics', *Mov Disord*, 14: 95-101.
- MacDonald, ME, CM Ambrose, MP Duyao, RH Myers, C Lin, L Srinidhi, G Barnes, SA Taylor, M James, and N Groot. 'The Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes', *Cell*, 72: 971-83.
- Malkani, R., C. Zadikoff, O. Melen, A. Videnovic, E. Borushko, and T. Simuni. 2012. 'Amantadine for freezing of gait in patients with Parkinson disease', *Clin Neuropharmacol*, 35: 266-8.
- Marconi, R., D. Lefebvre-Caparros, A. M. Bonnet, M. Vidailhet, B. Dubois, and Y. Agid. 1994. 'Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease phenomenology and pathophysiology', *Mov Disord*, 9: 2-12.
- Martin, W. E., R. B. Loewenson, J. A. Resch, and A. B. Baker. 1973. 'Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients', *Neurology*, 23: 783-90.
- Meek, Charmaine Elise. 2012. 'Improving the clinical effectiveness of physiotherapy in Parkinson's disease', University of Birmingham.
- Mehrholz, J., J. Kugler, A. Storch, M. Pohl, K. Hirsch, and B. Elsner. 2016. 'Treadmill training for patients with Parkinson Disease. An abridged version of a Cochrane Review', *Eur J Phys Rehabil Med*, 52: 704-13.
- Mei, S., J. Li, E. H. Middlebrooks, L. Almeida, W. Hu, Y. Zhang, A. Ramirez-Zamora, and P. Chan. 2019. 'New Onset On-Medication Freezing of Gait After STN-DBS in Parkinson's Disease', *Front Neurol*, 10: 659.
- Mestre, T., J. Ferreira, M. M. Coelho, M. Rosa, and C. Sampaio. 2009. 'Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease', *Cochrane Database Syst Rev*: CD006455.
- Mirelman, A., P. Bonato, R. Camicioli, T. D. Ellis, N. Giladi, J. L. Hamilton, C. J. Hass, J. M. Hausdorff, E. Pelosin, and Q. J. Almeida. 2019. 'Gait impairments in Parkinson's disease', *Lancet Neurol*, 18: 697-708.
- Moreau, C., L. Defebvre, A. Destee, S. Bleuse, F. Clement, J. L. Blatt, P. Krystkowiak, and D. Devos. 2008. 'STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease', *Neurology*, 71: 80-4.
- Morris, M. E., R. Iansek, and B. Galna. 2008. 'Gait festination and freezing in Parkinson's disease: pathogenesis and rehabilitation', *Mov Disord*, 23 Suppl 2: S451-60.
- Morris, M. E., C. L. Martin, and M. L. Schenkman. 2010. 'Striding out with Parkinson disease: evidence-based physical therapy for gait disorders', *Phys Ther*, 90: 280-8.
- Morrison, P. J. 2010. 'Accurate prevalence and uptake of testing for Huntington's disease', *Lancet Neurol*, 9: 1147.
- Myers, R. H., J. P. Vonsattel, T. J. Stevens, L. A. Cupples, E. P. Richardson, J. B. Martin, and E. D. Bird. 1988. 'Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington's disease', *Neurology*, 38: 341-7.
- Niu, L., L. Y. Ji, J. M. Li, D. S. Zhao, G. Huang, W. P. Liu, Y. Qu, L. T. Ma, and X. T. Ji. 2012. 'Effect of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease', *J Int Med Res*, 40: 1108-13.

- Noyce, A. J., J. P. Bestwick, L. Silveira-Moriyama, C. H. Hawkes, G. Giovannoni, A. J. Lees, and A. Schrag. 2012. 'Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease', *Ann Neurol*, 72: 893-901.
- Nussbaum, R. L. 2017. 'The Identification of Alpha-Synuclein as the First Parkinson Disease Gene', *J Parkinsons Dis*, 7: S43-S49.
- Okuma, Y., A. L. Silva de Lima, J. Fukae, B. R. Bloem, and A. H. Snijders. 2018. 'A prospective study of falls in relation to freezing of gait and response fluctuations in Parkinson's disease', *Parkinsonism Relat Disord*, 46: 30-35.
- Olanow, C. W., K. Kieburtz, P. Odin, A. J. Espay, D. G. Standaert, H. H. Fernandez, A. Vanaganas, A. A. Othman, K. L. Widnell, W. Z. Robieson, Y. Pritchett, K. Chatamra, J. Benesh, R. A. Lenz, A. Antonini, and Lcig Horizon Study Group. 2014. 'Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study', *Lancet Neurol*, 13: 141-9.
- Pagano, G., N. Ferrara, D. J. Brooks, and N. Pavese. 2016. 'Age at onset and Parkinson disease phenotype', *Neurology*, 86: 1400-07.
- Pagano, G., G. Rengo, G. Pasqualetti, G. D. Femminella, F. Monzani, N. Ferrara, and M. Tagliati. 2015. 'Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86: 767-73.
- Pakkenberg, B., A. Moller, H. J. Gundersen, A. Mouritzen Dam, and H. Pakkenberg. 1991. 'The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54: 30-3.
- Palhagen, S. E., O. Sydow, A. Johansson, D. Nyholm, B. Holmberg, H. Widner, N. Dizdar, J. Linder, T. Hauge, R. Jansson, L. Bergmann, S. Kjellander, and T. S. Marshall. 2016. 'Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: An open-label prospective observational study of effectiveness, tolerability and healthcare costs', *Parkinsonism Relat Disord*, 29: 17-23.
- Palhagen, S., E. Heinonen, J. Hagglund, T. Kaugesaar, O. Maki-Ikola, R. Palm, and Group Swedish Parkinson Study. 2006. 'Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease', *Neurology*, 66: 1200-6.
- Panyakaew, P., and R. Bhidayasiri. 2013. 'The spectrum of preclinical gait disorders in early Parkinson's disease: subclinical gait abnormalities and compensatory mechanisms revealed with dual tasking', *J Neural Transm (Vienna)*, 120: 1665-72.
- Papoutsis, M., I. Labuschagne, S. J. Tabrizi, and J. C. Stout. 2014. 'The cognitive burden in Huntington's disease: pathology, phenotype, and mechanisms of compensation', *Mov Disord*, 29: 673-83.
- Paulsen, J. S., R. E. Ready, J. M. Hamilton, M. S. Mega, and J. L. Cummings. 2001. 'Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71: 310-4.
- Penfield, W., and K. Welch. 1951. 'The supplementary motor area of the cerebral cortex; a clinical and experimental study', *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 66: 289-317.
- Picelli, A., C. Melotti, F. Origano, R. Neri, A. Waldner, and N. Smania. 2013. 'Robot-assisted gait training versus equal intensity treadmill training in patients with mild to moderate Parkinson's disease: a randomized controlled trial', *Parkinsonism Relat Disord*, 19: 605-10.
- Pistacchi, M., M. Gioulis, F. Sanson, E. De Giovannini, G. Filippi, F. Rossetto, and S. Zambito Marsala. 2017. 'Gait analysis and clinical correlations in early Parkinson's disease', *Funct Neurol*, 32: 28-34.

- Pizzorni, N., F. Pirola, A. Ciammola, and A. Schindler. 2020. 'Management of dysphagia in Huntington's disease: a descriptive review', *Neurol Sci*, 41: 1405-17.
- Plotkin, J. L., and D. J. Surmeier. 2015. 'Corticostriatal synaptic adaptations in Huntington's disease', *Curr Opin Neurobiol*, 33: 53-62.
- Podsiadlo, D., and S. Richardson. 1991. 'The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons', *J Am Geriatr Soc*, 39: 142-8.
- Postuma, R. B., D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C. W. Olanow, W. Oertel, J. Obeso, K. Marek, I. Litvan, A. E. Lang, G. Halliday, C. G. Goetz, T. Gasser, B. Dubois, P. Chan, B. R. Bloem, C. H. Adler, and G. Deuschl. 2015. 'MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease', *Mov Disord*, 30: 1591-601.
- Potter-Nerger, M., and J. Volkmann. 2013. 'Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease', *Mov Disord*, 28: 1609-15.
- Powell, L. E., and A. M. Myers. 1995. 'The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale', *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 50A: M28-34.
- Pringsheim, T., N. Jette, A. Frolkis, and T. D. Steeves. 2014. 'The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis', *Mov Disord*, 29: 1583-90.
- Pringsheim, T., K. Wiltshire, L. Day, J. Dykeman, T. Steeves, and N. Jette. 2012. 'The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis', *Mov Disord*, 27: 1083-91.
- Quinn, N., P. Critchley, and C. D. Marsden. 1987. 'Young onset Parkinson's disease', *Mov Disord*, 2: 73-91.
- Racette, B. A., and J. S. Perlmutter. 1998. 'Levodopa responsive parkinsonism in an adult with Huntington's disease', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65: 577-9.
- Rafferty, M. R., P. N. Schmidt, S. T. Luo, K. Li, C. Marras, T. L. Davis, M. Guttman, F. Cubillos, T. Simuni, and N. P. F. Q. I. I. Investigators all. 2017. 'Regular Exercise, Quality of Life, and Mobility in Parkinson's Disease: A Longitudinal Analysis of National Parkinson Foundation Quality Improvement Initiative Data', *J Parkinsons Dis*, 7: 193-202.
- Rajan, R., A. Saini, B. Verma, N. Choudhary, A. Gupta, V. Y. Vishnu, R. Bhatia, M. B. Singh, A. K. Srivastava, and M. V. P. Srivastava. 2020. 'Anticholinergics May Carry Significant Cognitive and Gait Burden in Parkinson's Disease', *Mov Disord Clin Pract*, 7: 803-09.
- Rao, A. K., L. Muratori, E. D. Louis, C. B. Moskowitz, and K. S. Marder. 2008. 'Spectrum of gait impairments in presymptomatic and symptomatic Huntington's disease', *Mov Disord*, 23: 1100-7.
- Rao, A. K., L. Quinn, and K. S. Marder. 2005. 'Reliability of spatiotemporal gait outcome measures in Huntington's disease', *Mov Disord*, 20: 1033-7.
- Reynolds, N. C., Jr., J. B. Myklebust, T. E. Prieto, and B. M. Myklebust. 1999. 'Analysis of gait abnormalities in Huntington disease', *Arch Phys Med Rehabil*, 80: 59-65.
- Rizzone, M. G., A. Fasano, A. Daniele, M. Zibetti, A. Merola, L. Rizzi, C. Piano, C. Piccininni, L. M. Romito, L. Lopiano, and A. Albanese. 2014. 'Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease?', *Parkinsonism Relat Disord*, 20: 376-81.
- Robins Wahlin, T. B., L. Backman, A. Lundin, A. Haegermark, B. Winblad, and M. Anvret. 2000. 'High suicidal ideation in persons testing for Huntington's disease', *Acta Neurol Scand*, 102: 150-61.
- Rodriguez-Oroz, M. C., J. A. Obeso, A. E. Lang, J. L. Houeto, P. Pollak, S. Rehncrona, J. Kulisevsky, A. Albanese, J. Volkmann, M. I. Hariz, N. P. Quinn, J. D. Speelman, J. Guridi, I. Zamarbide, A. Gironell, J. Molet, B. Pascual-Sedano, B. Pidoux, A. M. Bonnet, Y. Agid, J. Xie, A. L. Benabid, A. M. Lozano, J. Saint-Cyr, L. Romito, M. F.

- Contarino, M. Scerrati, V. Fraix, and N. Van Blercom. 2005. 'Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up', *Brain*, 128: 2240-9.
- Rochester, L., K. Baker, A. Nieuwboer, and D. Burn. 2011. 'Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: selective responses to internal and external cues', *Mov Disord*, 26: 430-5.
- Rokad, D., S. Ghaisas, D. S. Harischandra, H. Jin, V. Anantharam, A. Kanthasamy, and A. G. Kanthasamy. 2017. 'Role of neurotoxins and traumatic brain injury in alpha-synuclein protein misfolding and aggregation', *Brain Res Bull*, 133: 60-70.
- Rosenblatt, A., B. V. Kumar, A. Mo, C. S. Welsh, R. L. Margolis, and C. A. Ross. 2012. 'Age, CAG repeat length, and clinical progression in Huntington's disease', *Mov Disord*, 27: 272-6.
- Rosenblatt, A., K. Y. Liang, H. Zhou, M. H. Abbott, L. M. Gourley, R. L. Margolis, J. Brandt, and C. A. Ross. 2006. 'The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease', *Neurology*, 66: 1016-20.
- Ross, C. A., E. H. Aylward, E. J. Wild, D. R. Langbehn, J. D. Long, J. H. Warner, R. I. Scahill, B. R. Leavitt, J. C. Stout, J. S. Paulsen, R. Reilmann, P. G. Unschuld, A. Wexler, R. L. Margolis, and S. J. Tabrizi. 2014. 'Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics', *Nat Rev Neurol*, 10: 204-16.
- Roth, J. 2010. 'Huntingtonova nemoc', *Cesk Slov Neurol N*, 73: 107-23.
- Rub, U., F. Hoche, E. R. Brunt, H. Heinsen, K. Seidel, D. Del Turco, H. L. Paulson, J. Bohl, C. von Gall, J. P. Vonsattel, H. W. Korf, and W. F. den Dunnen. 2013. 'Degeneration of the cerebellum in Huntington's disease (HD): possible relevance for the clinical picture and potential gateway to pathological mechanisms of the disease process', *Brain Pathol*, 23: 165-77.
- Rubinsztein, D. C., J. Leggo, R. Coles, E. Almqvist, V. Biancalana, J. J. Cassiman, K. Chotai, M. Connarty, D. Crauford, A. Curtis, D. Curtis, M. J. Davidson, A. M. Differ, C. Dode, A. Dodge, M. Frontali, N. G. Ranen, O. C. Stine, M. Sherr, M. H. Abbott, M. L. Franz, C. A. Graham, P. S. Harper, J. C. Hedreen, M. R. Hayden, and et al. 1996. 'Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats', *Am J Hum Genet*, 59: 16-22.
- Rusz, J., J. Klempir, E. Baborova, T. Tykalova, V. Majerova, R. Cmejla, E. Ruzicka, and J. Roth. 2013. 'Objective acoustic quantification of phonatory dysfunction in Huntington's disease', *PLoS One*, 8: e65881.
- Rusz, Jan, Jiří Klempíř, Tereza Tykalová, Eva Baborová, Roman Čmejla, Evžen Růžička, and Jan Roth. 2014. 'Characteristics and occurrence of speech impairment in Huntington's disease: possible influence of antipsychotic medication', *Journal of Neural Transmission*, 121: 1529-39.
- Rusz, Jan, Carsten Saft, Uwe Schlegel, Rainer Hoffman, and Sabine Skodda. 2014. 'Phonatory dysfunction as a preclinical symptom of Huntington disease', *PLoS One*, 9: e113412.
- Ruzicka, E., L. Novakova, R. Jech, D. Urgosik, F. Ruzicka, and M. Haluzik. 2012. 'Decrease in blood cortisol corresponds to weight gain following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease', *Stereotact Funct Neurosurg*, 90: 410-1.
- Samotus, O., A. Parrent, and M. Jog. 2018. 'Spinal Cord Stimulation Therapy for Gait Dysfunction in Advanced Parkinson's Disease Patients', *Mov Disord*, 33: 783-92.
- Scott, R. M., J. A. Brody, R. S. Schwab, and I. S. Cooper. 1970. 'Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson's disease', *Neurology*, 20: 710-4.

- Semaka, A., J. A. Collins, and M. R. Hayden. 2010. 'Unstable familial transmissions of Huntington disease alleles with 27-35 CAG repeats (intermediate alleles)', *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B: 314-20.
- Serrao, M., A. Ranavolo, C. Conte, C. Davassi, S. Mari, A. Fasano, G. Chini, G. Coppola, F. Draicchio, and F. Pierelli. 2015. 'Effect of 24-h continuous rotigotine treatment on stationary and non-stationary locomotion in de novo patients with Parkinson disease in an open-label uncontrolled study', *J Neurol*, 262: 2539-47.
- Sethi, K. 2008. 'Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease', *Mov Disord*, 23 Suppl 3: S521-33.
- Shulman, L. M., C. Singer, J. A. Bean, and W. J. Weiner. 1996. 'Internal tremor in patients with Parkinson's disease', *Mov Disord*, 11: 3-7.
- Schaafsma, J. D., Y. Balash, T. Gurevich, A. L. Bartels, J. M. Hausdorff, and N. Giladi. 2003. 'Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease', *Eur J Neurol*, 10: 391-8.
- Schmahmann, J. D., X. Guell, C. J. Stoodley, and M. A. Halko. 2019. 'The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition', *Annu Rev Neurosci*, 42: 337-64.
- Schwab, R. S., D. C. Poskanzer, A. C. England, Jr., and R. R. Young. 1972. 'Amantadine in Parkinson's disease. Review of more than two years' experience', *JAMA*, 222: 792-5.
- Siegfried, J., and B. Lippitz. 1994. 'Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: personal experience since 1982', *Stereotact Funct Neurosurg*, 62: 71-5.
- Singh-Bains, M. K., N. F. Mehrabi, T. Sehji, M. D. R. Austria, A. Y. S. Tan, L. J. Tippett, M. Dragunow, H. J. Waldvogel, and R. L. M. Faull. 2019. 'Cerebellar degeneration correlates with motor symptoms in Huntington disease', *Ann Neurol*, 85: 396-405.
- Smith, Y., D. Raju, B. Nanda, J. F. Pare, A. Galvan, and T. Wichmann. 2009. 'The thalamostriatal systems: anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states', *Brain Res Bull*, 78: 60-8.
- Snijders, A. H., C. A. Haaxma, Y. J. Hagen, M. Munneke, and B. R. Bloem. 2012. 'Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait', *Parkinsonism Relat Disord*, 18: 149-54.
- Srivanitchapoom, P., and M. Hallett. 2016. 'Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87: 75-85.
- Stolze, H., S. Klebe, C. Zechlin, C. Baecker, L. Friege, and G. Deuschl. 2004. 'Falls in frequent neurological diseases--prevalence, risk factors and aetiology', *J Neurol*, 251: 79-84.
- Tabrizi, S. J., D. R. Langbehn, B. R. Leavitt, R. A. Roos, A. Durr, D. Craufurd, C. Kennard, S. L. Hicks, N. C. Fox, R. I. Scahill, B. Borowsky, A. J. Tobin, H. D. Rosas, H. Johnson, R. Reilmann, B. Landwehrmeyer, J. C. Stout, and Track-Hd investigators. 2009. 'Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data', *Lancet Neurol*, 8: 791-801.
- Temel, Y., A. Kessels, S. Tan, A. Topdag, P. Boon, and V. Visser-Vandewalle. 2006. 'Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review', *Parkinsonism Relat Disord*, 12: 265-72.
- Tereshchenko, A. V., J. L. Schultz, J. E. Bruss, V. A. Magnotta, E. A. Epping, and P. C. Nopoulos. 2020. 'Abnormal development of cerebellar-striatal circuitry in Huntington disease', *Neurology*, 94: e1908-e15.
- Thaut, M. H., R. Miltner, H. W. Lange, C. P. Hurt, and V. Hoemberg. 1999. 'Velocity modulation and rhythmic synchronization of gait in Huntington's disease', *Mov Disord*, 14: 808-19.

- Thomas, A. A., J. M. Rogers, M. M. Amick, and J. H. Friedman. 2010. 'Falls and the falls efficacy scale in Parkinson's disease', *J Neurol*, 257: 1124-8.
- Thomas, M., J. Jankovic, M. Suteerawattananon, S. Wankadia, K. S. Caroline, K. D. Vuong, and E. Protas. 2004. 'Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization', *J Neurol Sci*, 217: 89-99.
- Thompson, J. C., J. S. Snowden, D. Craufurd, and D. Neary. 2002. 'Behavior in Huntington's disease: dissociating cognition-based and mood-based changes', *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14: 37-43.
- Tian, J., S. J. Herdman, D. S. Zee, and S. E. Folstein. 1992. 'Postural stability in patients with Huntington's disease', *Neurology*, 42: 1232-8.
- Toledo, J. B., S. E. Arnold, K. Raible, J. Brettschneider, S. X. Xie, M. Grossman, S. E. Monsell, W. A. Kukull, and J. Q. Trojanowski. 2013. 'Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre', *Brain*, 136: 2697-706.
- Tomlinson, C. L., C. P. Herd, C. E. Clarke, C. Meek, S. Patel, R. Stowe, K. H. Deane, L. Shah, C. M. Sackley, K. Wheatley, and N. Ives. 2014. 'Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques', *Cochrane Database Syst Rev*: CD002815.
- Uncini, A., R. Eleopra, and M. Onofrij. 2015. 'Polyneuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease: features, pathogenesis and management', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86: 490-5.
- van Nuenen, B. F., R. A. Esselink, M. Munneke, J. D. Speelman, T. van Laar, and B. R. Bloem. 2008. 'Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease', *Mov Disord*, 23: 2404-6.
- Van Vugt, JPP, M Stijl, RAC Roos, and JG Van Dijk. 2003. 'Impaired antagonist inhibition may contribute to akinesia and bradykinesia in Huntington's disease', *Clinical neurophysiology*, 114: 295-305.
- Vercruyse, S., W. Vandenberghe, L. Munks, B. Nuttin, H. Devos, and A. Nieuwboer. 2014. 'Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease: a prospective controlled study', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85: 871-7.
- Verhagen Metman, L., M. J. Morris, C. Farmer, M. Gillespie, K. Mosby, J. Wu, and T. N. Chase. 2002. 'Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine', *Neurology*, 59: 694-9.
- Verny, C., P. Allain, A. Prudean, M. C. Malinge, B. Gohier, C. Scherer, D. Bonneau, F. Dubas, and D. Le Gall. 2007. 'Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene', *Eur J Neurol*, 14: 1344-50.
- Vestergaard, P., L. Rejnmark, and L. Mosekilde. 2007. 'Fracture risk associated with parkinsonism and anti-Parkinson drugs', *Calcif Tissue Int*, 81: 153-61.
- Vitet, H., V. Brandt, and F. Saudou. 2020. 'Traffic signaling: new functions of huntingtin and axonal transport in neurological disease', *Curr Opin Neurobiol*, 63: 122-30.
- Vuong, K., C. G. Canning, J. C. Menant, and C. T. Loy. 2018. 'Gait, balance, and falls in Huntington disease', *Handb Clin Neurol*, 159: 251-60.
- Wang, J. W., Y. Q. Zhang, X. H. Zhang, Y. P. Wang, J. P. Li, and Y. J. Li. 2017. 'Deep Brain Stimulation of Pedunculopontine Nucleus for Postural Instability and Gait Disorder After Parkinson Disease: A Meta-Analysis of Individual Patient Data', *World Neurosurg*, 102: 72-78.
- Ward, C. D., and W. R. Gibb. 1990. 'Research diagnostic criteria for Parkinson's disease', *Adv Neurol*, 53: 245-9.
- Wen, K. X., J. Milic, B. El-Khodori, K. Dhana, J. Nano, T. Pulido, B. Kraja, A. Zaciragic, W. M. Bramer, J. Troup, R. Chowdhury, M. A. Ikram, A. Dehghan, T. Muka, and O. H.

- Franco. 2016. 'The Role of DNA Methylation and Histone Modifications in Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review', *PLoS One*, 11: e0167201.
- Wenzel, K., C. N. Homann, G. Fabbrini, and C. Colosimo. 2014. 'The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease', *Expert Rev Neurother*, 14: 833-43.
- Wheelock, V. L., T. Tempkin, K. Marder, M. Nance, R. H. Myers, H. Zhao, E. Kayson, C. Orme, I. Shoulson, and Group Huntington Study. 2003. 'Predictors of nursing home placement in Huntington disease', *Neurology*, 60: 998-1001.
- Wood, B. H., J. A. Bilclough, A. Bowron, and R. W. Walker. 2002. 'Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72: 721-5.
- Xie, T., L. Bloom, M. Padmanaban, B. Bertacchi, W. Kang, E. MacCracken, A. Dachman, J. Vigil, D. Satzer, C. Zadikoff, K. Markopoulou, P. Warnke, and U. J. Kang. 2018. 'Long-term effect of low frequency stimulation of STN on dysphagia, freezing of gait and other motor symptoms in PD', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89: 989-94.
- Xie, T., J. Vigil, E. MacCracken, A. Gasparaitis, J. Young, W. Kang, J. Bernard, P. Warnke, and U. J. Kang. 2015. 'Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD', *Neurology*, 84: 415-20.
- Xie, Y., H. Feng, S. Peng, J. Xiao, and J. Zhang. 2017. 'Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: A meta-analysis', *Neurosci Lett*, 636: 190-95.
- Yu, K., Z. Ren, S. Guo, J. Li, and Y. Li. 2020. 'Effects of pedunculopontine nucleus deep brain stimulation on gait disorders in Parkinson's Disease: A meta-analysis of the literature', *Clin Neurol Neurosurg*, 198: 106108.
- Zago, M., C. Sforza, I. Pacifici, V. Cimolin, F. Camerota, C. Celletti, C. Condoluci, M. F. De Pandis, and M. Galli. 2018. 'Gait evaluation using inertial measurement units in subjects with Parkinson's disease', *J Electromyogr Kinesiol*, 42: 44-48.
- Zesiewicz, T. A., K. L. Sullivan, R. A. Hauser, and J. Sanchez-Ramos. 2006. 'Open-label pilot study of levetiracetam (Keppra) for the treatment of chorea in Huntington's disease', *Mov Disord*, 21: 1998-2001.
- Ziegler, K., F. Schroeteler, A. O. Ceballos-Baumann, and U. M. Fietzek. 2010. 'A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients', *Mov Disord*, 25: 1012-8.