



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

**FAKULTA ELEKTROTECHNIKY**

**A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ**

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

**ÚSTAV TELEKOMUNIKACÍ**

DEPARTMENT OF TELECOMMUNICATIONS

## **MONITOROVÁNÍ DLOUHODOBÉHO EFEKTU REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÉ STIMULACE NA ŘEČ A HLAS U PACIENTŮ S PARKINSONOVOU NEMOCÍ**

MONITORING OF LONG-TERM EFFECTS OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON  
SPEECH AND VOICE IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

MASTER'S THESIS

**AUTOR PRÁCE**

AUTHOR

**Bc. Václav Kaplan**

**VEDOUCÍ PRÁCE**

SUPERVISOR

**doc. Ing. Jiří Mekyska, Ph.D.**

**BRNO 2024**

# Diplomová práce

magisterský navazující studijní program **Audio inženýrství**  
specializace Zvuková produkce a nahrávání  
Ústav telekomunikací

**Student:** Bc. Václav Kaplan

**ID:** 212559

**Ročník:** 2

**Akademický rok:** 2023/24

## NÁZEV TÉMATU:

### **Monitorování dlouhodobého efektu repetitivní transkraniální magnetické stimulace na řeč a hlas u pacientů s Parkinsonovou nemocí**

#### **POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:**

Dopaminergní léčba je nejčastěji využívanou farmakologickou léčbou Parkinsonovy nemoci (PN). Její efekt na hypokinetickou dysartrii (HD, poruchu motorické realizace řeči vyskytující se až u 90 % pacientů s PN) je však individuální a pravděpodobně závisí na sub-typu onemocnění. Cílem této práce je prozkoumat dlouhodobý efekt repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS, alternativního přístupu léčby) na řeč a hlas u pacientů s PN. Bude provedena rešerše akustické analýzy HD u PN; stručný popis rTMS léčby; budou implementovány algoritmy kvantifikace HD v oblasti respirace, fonace, artikulace a prozódie; bude parametrizována poskytnutá databáze; bude statisticky vyhodnocen efekt rTMS.

#### **DOPORUČENÁ LITERATURA:**

- [1] BRABENEC, Luboš, Patrícia KLOBUŠIAKOVÁ, Patrik ŠIMKO, Milena KOŠŤÁLOVÁ, Jiří MEKYSKA a Irena REKTOROVÁ. Non-invasive brain stimulation for speech in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Brain Stimulation* [online]. 2021, 14(3), 571-578 [cit. 2023-05-15]. ISSN 1935861X. Dostupné z: doi:10.1016/j.brs.2021.03.010
- [2] GÓMEZ-RODELLAR, Andrés, Jiří MEKYSKA, Pedro GÓMEZ-VILDA, Luboš BRABENEC, Patrik ŠIMKO a Irena REKTOROVÁ. A Pilot Study on the Functional Stability of Phonation in EEG Bands After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease. *International Journal of Neural Systems* [online]. [cit. 2023-05-15]. ISSN 0129-0657. Dostupné z: doi:10.1142/S0129065723500284

**Termín zadání:** 5.2.2024

**Termín odevzdání:** 21.5.2024

**Vedoucí práce:** doc. Ing. Jiří Mekyska, Ph.D.

**doc. Ing. Jiří Schimmel, Ph.D.**  
předseda rady studijního programu

#### **UPOZORNĚNÍ:**

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

## ABSTRAKT

Dopaminergní léčba využívaná pro léčbu Parkinsonovy nemoci (PN) má u každého pacienta individuální efekt na poruchy řeči spojené s hypokinetickou dysartrií, která se vyskytuje u většiny pacientů s PN. Tato studie analyzuje dlouhodobé účinky experimentální léčby repetitivní transkraniální magnetickou stimulací (rTMS) u pacientů s PN. Cílem je provést rešerši akustických a statistických analýz použitých v podobných studiích v minulosti, pomocí sady akustických parametrů kvantifikovat změny způsobené léčbou a výsledky statisticky vyhodnotit. Jsou vybrány akustické parametry, které popisují fonaci, artikulaci a prozódii (oblasti tvorby řeči). Je využita databáze nahrávek pacientů s mírným průběhem nemoci, ze které je vybráno 18 pacientů, kteří se zúčastnili jednoho měření před absolvováním léčby a čtyřech měření po ní. Pacienti jsou rozděleny do aktivní a sham (placebo) skupiny. U několika parametrů, především ve fonační oblasti, byly pozorovány zjevné změny po absolvování rTMS. Výsledky statistického zpracování akustických parametrů ale také poukazují na velký vliv placebo efektu, protože dobré a často i srovnatelné výsledky lze pozorovat i u sham skupiny.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Parkinsonova nemoc, hypokinetická dysartrie, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, akustická analýza, zpracování řečových nahrávek

## ABSTRACT

An individual's response to dopaminergic therapy for Parkinson's Disease (PD), which often presents with hypokinetic dysarthria, varies in its effect on speech disorders. This study examines the long-term effects of alternative treatment using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in PD patients. The aim is to conduct research into acoustic and statistical analyses employed in similar studies in the past, quantify treatment-induced changes using a set of parameters, and statistically evaluate the outcomes. Acoustic parameters describing phonation, articulation, and prosody (areas of speech production) are selected. A database of recordings from patients with mild PD is utilized, from which 18 patients are chosen, participating in one pre-treatment measurement and four post-treatment measurements. Patients are divided into active and sham (placebo) groups. Observable changes in several parameters, particularly in phonation, are noted after rTMS treatment. However, the statistical analysis of acoustic parameters also highlights a significant placebo effect, as good, and often comparable results are observed in the sham group as well.

## KEYWORDS

Parkinson's disease, hypokinetic dysarthria, repetitive transcranial magnetic stimulation, acoustic analysis, speech records processing

KAPLAN, Václav. *Monitorování dlouhodobého efektu repetitivní transkraniální magnetické stimulace na řeč a hlas u pacientů s Parkinsonovou nemocí*. Diplomová práce. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav telekomunikací, 2023. Vedoucí práce: doc. Ing. Jiří Mekyska, Ph.D.

# Prohlášení autora o původnosti díla

<b>Jméno a příjmení autora:</b>	Bc. Václav Kaplan
<b>VUT ID autora:</b>	212559
<b>Typ práce:</b>	Diplomová práce
<b>Akademický rok:</b>	2023/24
<b>Téma závěrečné práce:</b>	Monitorování dlouhodobého efektu repetitivní transkraniální magnetické stimulační na řeč a hlas u pacientů s Parkinsonovou nemocí

Prohlašuji, že svou závěrečnou práci jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucí/ho závěrečné práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno .....

.....

podpis autora\*

---

\*Autor podepisuje pouze v tištěné verzi.

## PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu diplomové práce panu doc. Ing. Jiřímu Mekyskovi, Ph.D. za odborné a cenné rady a v první řadě za velmi příjemnou a motivující formu konzultací.

# Obsah

Úvod	8
<b>1 Parkinsonova nemoc a hypokinetická dysartrie</b>	<b>10</b>
1.1 Parkinsonova nemoc . . . . .	10
1.2 Hypokinetická dysartrie . . . . .	12
<b>2 Využití neinvazivní magnetické stimulace při léčbě hypokinetické dysartrie u pacientů s Parkinsonovou nemocí</b>	<b>16</b>
2.1 rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace . . . . .	16
2.2 Monitorování efektů rTMS na pacienty s PN . . . . .	17
<b>3 Metodologie</b>	<b>22</b>
3.1 Databáze . . . . .	22
3.2 Akustická analýza . . . . .	25
3.3 Statistická analýza . . . . .	28
<b>4 Výsledky</b>	<b>31</b>
4.1 Fonační parametry . . . . .	31
4.2 Artikulační parametry . . . . .	38
4.3 Prozodické parametry . . . . .	43
<b>5 Diskuze</b>	<b>48</b>
<b>Závěr</b>	<b>51</b>
<b>Literatura</b>	<b>52</b>
<b>Seznam symbolů a zkratk</b>	<b>55</b>

# Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je jedno z nerozšířenějších neurodegenerativních onemocnění. V roce 1817 ji poprvé popsal James Parkinson. Incidence u PN je 4–20 případů na 100 000 jedinců ročně a prevalence se pohybuje okolo 200 případů na 100 000 obyvatel [1]. Etiologie onemocnění není dosud přesně známá. Přítomnost PN zhoršuje kvalitu života pacientů. Důvodem je ztráta neuromotorické kontroly, ztuhlost svalů, potíže při chůzi aj. Dále jsou to pak poruchy řeči v oblastech artikulace, respirace, fonace a prozódie. Tyto řečové vady jsou souhrnně označovány jako hypokinetická dysartrie (HD).

Zmírnění symptomů PN může být dosaženo například medikací, neurostimulací nebo rehabilitací. Dopaminergní léčba má limitované pozitivní účinky a její efekt je individuální a může mít až negativní vliv (poruchy spánku, deprese apod.), při kterém dochází i ke zhoršení příznaků PN. Některé moderní metody jako hluboká mozková stimulace (DBS) mají pozitivní účinky na motorické schopnosti pacientů s PN, ale vyžadují obtížný chirurgický zákrok v podobě implantace elektrod do mozku.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je neinvazivní metodou léčby, která využívá rychlé změny magnetického pole pro stimulaci konkrétních oblastí mozku, jež řídí tvorbu řeči a další motorické funkce. Princip je založen na Faradayově zákonu o elektromagnetické indukci z roku 1831, který říká, že v okolí cívky buzené střídavým proudem se vytváří proměnné magnetické pole [2]. To indukuje proud ve vodičích v jeho dosahu. V tomto případě jsou takovými vodiči neurony. Výboj rTMS přes pokožku hlavy indukuje depolarizaci vodivé nervové tkáně umístěné těsně pod spirálou [2].

Hlavním cílem této práce je analyzovat účinky léčebné metody rTMS na řeč pacientů s PN v dlouhodobějším intervalu po absolvování léčby. V rámci této studie jsou stanoveny tyto podcíle:

1. Udělat rešerši studií, které se efektům této metody již v minulosti věnovaly.
2. Navrhnout a implementovat postup pro akustickou analýzu efektu rTMS na HD.
3. Navrhnout a implementovat metodologii statistického vyhodnocení akustické analýzy.

V první kapitole je stručně popsána PN, její historie, metody léčby, motorické, nemotorické příznaky a diagnóza. Další část této kapitoly je věnována HD. Jsou zde uvedeny parametry kvantifikující poruchy pro jednotlivé oblasti tvorby řeči.

V druhé kapitole je pozornost krátce věnována léčebné metodě rTMS, jejímu vývoji a principu. Dále je provedena rešerše studií, které se v minulosti tomuto tématu již věnovaly. Bylo porovnáno, na jakém vzorku populace byl výzkum proveden, jaké oblasti mozku byly při rTMS stimulované, jaké byly použity řečové úlohy,



co bylo kvantifikováno při akustické analýze a jakým způsobem to bylo statisticky zpracováno.

Třetí kapitola se věnuje metodologii v této studii. Jsou zpracována demografická a klinická data pacientů jako jsou věk, pohlaví, aktivní/sham rTMS, trvání PN, UPRDS III (jednotná hodnotící stupnice pro sledování průběhu PN) a LED (levodopa equivalent dose). Dále je popsána akustická analýza. Jsou uvedeny jednotlivé řečové úlohy obsažené v databázi a postupy výpočtů jednotlivých fonačních, artikulačních a prozodických parametrů.

V další části jsou popsány metriky využité pro statistické vyhodnocení dat získaných akustickou analýzou a následující dvě kapitoly se věnují prezentování výsledků a diskuzi.

# 1 Parkinsonova nemoc a hypokinetická dysartrie

## 1.1 Parkinsonova nemoc

PN byla poprvé popsána J. Parkinsonem v roce 1817. Odhaduje se, že ovlivňuje přibližně 1 % lidí, starých více jak 70 let, ale je pozorována i u mladších. Ze všech případů se zhruba 10 % z nich vyskytuje dokonce pod hranicí 50 let. V české republice žije 13 – 15 tisíc lidí s PN [3]. Příznaky nemoci mohou výrazně omezit či znemožnit běžné úkony, jako je komunikace s lidmi, provádění ordinérních domácích úkonů, nebo jít na nákup [4].

Je způsobena úmrtím dopaminergních neuronů, nacházejících se v části mozku nazývané černá substance (substantia nigra), která je součástí bazálních ganglií. Dopamin zajišťuje přenos mozkových impulsů (neurotransmitter) [1]. Při jeho nedostatku jsou tyto impulsy narušeny a dochází k zhoršení motorických funkcí, poruše řeči apod. Etiologie Parkinsonovy nemoci, tedy příčina jejího výskytu, je dosud v lékařství nejasná.

Zastaralé metody léčby pomocí drog, jako jsou alkaloidy rulíku zlomocného (1860) nebo později syntetické benzhexol a bengtropine (1940), byly nahrazeny metodou, při které je aplikována látka tzv. levodopa (nebo L-DOPA), jejíž pozitivní účinky na pacienty s PN demonstrovali během 60. let W. Birkmayer a O. Hornykiewicz [5]. Levodopa je takzvaný prekurzor dopaminu, to znamená, že se v těle (přesněji v mozku) mění na dopamin [1].

Výhodou terapie, při které se používá levodopa, je rychlost reakce pacientů, která je skoro vždycky téměř okamžitá. Ovšem v závislosti na různých typech PN může pacient na léčbu reagovat minimálně či vůbec [1]. U dopaminergní léčby se také často projevují takzvané motorické fluktuace způsobené kolísavostí množství dopaminu od jeho nedostatku až k jeho nadměrnému množství. Pacient se může nacházet v rigidním ztuhlém stavu, který se náhle změní v úplný opak, při kterém je pacient velmi pohyblivý a hází kolem sebe rukama (tzv. chorea) [3].

V oblasti neurodegenerativních onemocnění je nejběžnější právě PN. Určování aktuálního počtu nemocných lidí je obtížné. Diagnóza může být s jistotou potvrzena až po smrti, a to nalezením tzv. Lewyho tělísek v černé substanci uvnitř mozku [1] [3].

## Příznaky

Motorické příznaky PN se týkají pohybu svalů a pohybových předpokladů člověka. Mezi ně patří například:

- **Bradykineze** je jeden z nejvíce omezujících prvků PN. Projevuje se neschopnost nebo pomalé vykonávání pohybu. Jinak řečeno jsou to problémy s procesem naplánování, iniciace a vykonání činnosti. Aktivace i deaktivace, tedy začátek a ukončení pohybu je zpomaleno. Při chůzi může pacient pouze málo nadzvedávat nohy, nebo oproti klasickému kývavému pohybu při chůzi vůbec nehýbat rukama. V davu je obtížné se vyhýbat ostatním [6]. Další používané termíny jsou akineze či hypokineze.
- **Rigidita** se vyznačuje pocitem tuhosti a bolesti v končetinách. Projevuje se v celém rozsahu pohybu ve všech směrech. Existují jiné poruchy, jako například spasticita, při které je ovšem hybnost omezena pouze v určitém směru či místě pohybu. Při pasivním natahování svalů může mít odpor končetiny trhavý charakter (tzv. Cogwheel rigidity) [6].
- **Nerovnováha** vychází z rigidity a je v pozdější fázi nemoci více znatelná. Při snížené schopnosti vyrovnávat stabilitu přichází pády, které jsou často fatální. Balanční reflexy nejsou synchronizovány s držení těla. Pacienti mají neúmyslně nakloněnou hlavu, trup či končetiny. Zároveň se stává obtížné například vstát ze židle, otáčet se za něčím apod. [6].
- **Klidový tremor** je jeden z prvních a často i první motorický symptom PN. Nejvýrazněji se projevuje, když se osoba nachází v klidu. Při aktivním pohybu se pak stává méně znatelným. Aktivním pohybem je zde myšleno, že určitá část těla je aktivně používána. Pokud tedy pacient například někoho zdraví podáním ruky, třes v ní se zmenší [4]. Známým termínem je tzv. pill-rolling tremor. Tímto výrazem se označuje pohyb, který připomíná pacienta držícího pilulku mezi prsty, se kterou jezdí tam a zpět.
- **Řeč** se stává velmi monotónní. Slabá hlasitost, narušený rytmus (časté pauzy) a prozodická chudost jsou typické pro mluvčí s PN.
- **Hypomimie** je omezení hybnosti mimických svalů. Mimika se postupně vytrácí. Projevuje se časté neperiodické mrkání a obličej bez emoce.

Nemotorické příznaky jako deprese, demence, únava nebo poruchy spánku jsou pozorovány ve všech stádiích nemoci. Mají stejně jako motorické příznaky velký vliv na životy pacientů.

## 1.2 Hypokinetická dysartrie

HD patří do rodiny poruch motorické realizace řeči (dysartrií). Ve většině případů se objevuje u pacientů s PN. Je výsledkem poruchy mozku, respektive jeho oblastí zodpovědných za motorickou činnost a tvorbu řeči. Pro lidi trpící touto nemocí je nejobtížnější fakt, že mozková činnost, vnímání a utváření myšlenek není omezeno, ale je narušen přenos impulsů vytvořených v mozku do svalů a následné vykonání pohybu. Pacient tedy dokáže číst, rozumět a formulovat své myšlenky bez omezení [7].

### Tvorba řeči

Existují čtyři základní oblasti tvorby řeči, které jsou ovlivněny přítomností HD. Jedná se o fonaci, artikulaci, respiraci a prozódii.

- **Fonace** popisuje proces vzniku zvuku probíhající v hrtanu. Vzduch proudící z plic rozkmitává hlasivky, které vytvářejí zvuk. Jsou natahovány a povolovány hlasivkovými svaly (cricothyroid a thyroarytenoid). Tím je ovlivněna výška a intenzita hlasu [8]. Tento zvuk je následně modulován rezonancí v nadhrtanových dutinách, kterým se říká dutina hrdelní, nosní a ústní. První dvě jmenované mají konstantní objem, avšak objem dutiny ústní je ovlivněn pohybem rtů, čelisti a jazyka.
- **Artikulace** je změna barvy zvuku, který byl vytvořen hlasivkami, pomocí pohybu artikulačních orgánů [6].
- **Respirace** je další prvek vytváření řeči. Jedná se o schopnost pravidelně a dostatečně dodávat potřebné proudění vzduchu do hlasivek. U pacientů s PN se toto stává obtížné a hospodaření s dechem je nekoordinované [6].
- **Prozódie** jako širší pojem vyjadřuje celkový výraz řeči zahrnující intonaci, přízvuky, rytmus a další. Existují takzvané základní prozodické suprasegmentální rysy, díky kterým jsme schopni definovat emoce, postoj, důrazy, strukturu řeči aj. Tyto rysy jsou kmitočet základního tónu, intenzita řeči a tempo řeči [7].

### Poruchy tvorby řeči

Z výše uvedených oblastí tvorby řeči vychází několik poruch, které se objevují při HD. Tyto poruchy řeči mohou být u každého pacienta odlišně zastoupeny. Jejich zastoupení závisí na dalších subtypech HD, jejichž objevení a definici se dříve již věnovali některé studie jako například Ruzs et al. [9]. S těmito subtypy souvisí i odlišná reakce na látku levodopa.

Poruchy v oblasti fonace nejčastěji souvisí s nedokonalou, či nesprávnou činností hlasivkových svalů, jako je nedokonalé sevření hlasivek, hlasový tremor a jiné. Další poruchy se týkají malého rozsahu výšky hlasu a hlasitosti, tzv. **monoloudness** a **monopitch**. Projevuje se **hypofonie** (malá intenzita hlasu) a **dysfonie** (zhoršení kvality a barvy hlasu). Dysfonie je způsobena dystonickými pohyby hlasivkových svalů, což způsobuje zdrsňení, zastření či chraptění [4]. Bylo vyzorováno, že pokud pacient dostává při mluvení nějakou zpětnou vazbu nebo je například nějakým způsobem povzbuzován či vyzýván k hlasitější mluvě, jeho výkon se dočasně zlepšuje, ale náhodně se pak vrací do hypofonického a dysfonického stavu.

V oblasti respirace se jedná o narušení procesu dýchání (inspirium a expirium). Tento problém vychází z bradykineze a rigidity, jež ovlivňují rozsah pohybu inspiračního a expiračního svalstva. Hospodaření s dechem není efektivní (krátké nádechy a výdechy). Lze pozorovat mluvení v krátkých intervalech, zrychlování nebo neschopnost koordinace mluvení a dýchání [4].

Další poruchy souvisí s artikulací. Jedná se o omezení pohybu tzv. orofaciální soustavy. To jsou svaly obličeje (faciem) a úst (oris). Rozsah a pohyblivost je vlivem rigidity svalstva mnohem menší a vyslovování a tvorba slov je narušena. Krátké přerušování proudění vzduchu (jazykem, rty, zuby) je typické pro tvorbu ražených souhlásek (exploziva). U HD se tento prvek vytrácí. Vzduchová překážka se úplně neuzavře a srozumitelnost ražené souhlásky klesá. U souhlásek třených (frikativa) vzniká problém v celkové uvolněnosti svalů a jazyka, přičemž je pro tento typ samohlásek naopak typická napjatost mluvidel [4, 6].

Přízvuk, melodie a tempo jsou prvky tvořící prozódii řeči a mají v sobě informace o emocích, významu a zdůraznění řeči. Ve vyjadřování osob s PN se tyto prvky vytrácejí. Při absenci prvních dvou zmíněných prvků prozodie se řeč stává jednotvárnou či monotónní. Pro poruchu tempa řeči jsou signifikantní dva pojmy. **Bradyfemie** popisuje zpomalení řeči a **tachyfemie** zase zrychlení řeči [4]. Když pacient hovoří zrychleně, zhoršuje se opět i artikulace a vytrácí se přirozené umístování pauz v řeči.

Je možné zmínit i tzv. **hypernazalitu**, která souvisí s rezonancí zvukového vlnění v nadhrtanových dutinách. Spočívá v nepřirozeně velké distribuci vzduchu do nazální oblasti [6]. Velum, neboli zadní měkké patro, které svým pohybem omezuje přístup proudu vzduchu do nosní dutiny, je málo aktivní. Řeč poté obsahuje nepřirozené množství nazality.

Poruchy související s HD mohou být kvantifikovány pomocí akustických parametrů získaných při akustické analýze.

Tab. 1.1: Přehled akustických parametrů kvantifikujících různé poruchy spojené s HD [10]. Více v kapitole Metodologie.

Parametr	Oblast	Porucha	Popis
MPT	Respirace	Neefektivní dýchání	MPT (maximum phonation time) je maximální délka vyslovení samohlásky.
Jitter	Fonace	mikro-perturbace ve frekvenci	Variabilita základního tónu v každém vokálním cyklu (vokální cyklus = fáze otevření a zavření hlasivek).
Shimmer	Fonace	mikro-perturbace v hlasitosti	Rozsahy amplitud v každém vokálním cyklu.
DUV	Fonace	Aperiodicita	DUV (degree of unvoiced) je množství neznělých segmentů.
HNR	Fonace	Zvýšené množství šumu v řeči (dysfonie)	HNR (harmonic to noise ratio) je poměr harmonických složek k šumové složce řečového signálu.
$relF_{0,1,2}SD$	Fonace a Artikulace	Třes (tremor) a ztuhlost čelisti	Relativní směrodatná odchylka základního tónu nebo prvních dvou formantů vztažená k průměru.
VAI	Artikulace	Omezený rozsah pohybu jazyka	VAI (vowel articulation index) je artikulační oblast samohlásek.
PR	Artikulace		PR (pace rate) je tempo reprezentující počet vokalizovaných slabik za sekundu.
$COV_{4-10}$	Artikulace	Nestabilita diadochokinetického tempa	COV (coefficient of variation) je variační koeficient.
PA	Artikulace	Zrychlení diadochokinetického tempa	PA (pace acceleration)
RA	Artikulace	Zrychlení diadochokinetického tempa	RA (rhythm acceleration) je gradient regresní přímky modelující délky diadochokinetických cyklů.
RI	Artikulace	Nestabilita rytmu	RI (rhythm instability) představuje proměnné diadochokinetické tempo.

Tab. 1.1: Přehled akustických parametrů kvantifikujících různé poruchy spojené s HD. Více v kapitole Metodologie. (Pokračování)

<b>Parametr</b>	<b>Oblast</b>	<b>Porucha</b>	<b>Popis</b>
relSEOSD	Prozódie	Monoloudness	Variabilita hlasitosti řeči určená pomocí směrodatné odchylky intenzity.
EEVOL	Prozódie	Nestabilní průměrná hlasitost	EEVOL (energy evolution) je vývoj energie řeči definovaný z průběhu intenzity řeči.
SPIR	Prozódie	Nepřirozené pauzy v řeči	Počet pauz vztahený k celkové délce řeči po odebrání tichých částí kratších než 50 ms.
PPR	Prozódie	Větší množství tichých částí	PPR (percentual pause ratio) je poměr součtu délek všech tichých částí delších než 50 ms k celkové délce řeči.
DurMED	Prozódie	Dlouhé pauzy v řeči	Medián délky tichých částí delších než 50 ms.
DurMAD	Prozódie	Vysoká variabilita délky pauz v řeči	Medián absolutní odchylky délky tichých částí delších než 50 ms.
AR	Prozódie	Nepřirozená rychlost řeči	Počet řečových prvků vyprodukovaných za sekundu po odstranění tichých částí delších než 50 ms.

## 2 Využití neinvazivní magnetické stimulace při léčbě hypokinetické dysartrie u pacientů s Parkinsonovou nemocí

Alternativní metodou léčby neurodegenerativních onemocnění je využití neinvazivní magnetické stimulace mozku. V tomto případě se jedná o rTMS. V této kapitole je krátce shrnuto několik informací o této metodě, jako je její princip, historie a podobně. Nadále je provedeno srovnání několika dřívějších studií, které se stejné problematice zkoumání efektů rTMS na příznaky Parkinsonovy nemoci také věnují.

### 2.1 rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace

#### Vývoj

V roce 1985 byl sestrojen první TMS (transcranial magnetic stimulation) přístroj. Vycházel z dřívějších pokusů (rok 1980) na tzv. TES (transcranial electrical stimulation). Do primární motorické oblasti mozku byl přiveden elektrický šok, který měl za následek okamžitou svalovou reakci. Použití metody bylo omezeno nutností otevřít lebku pro aplikaci elektrod. Dalším omezením bylo, že elektrický stimul způsoboval bolest [11].

Následně bylo prokázáno, že je možné stimulovat oblasti mozku pomocí magnetické stimulace, která působí žádnou nebo minimální bolest. První pokusy byly založeny na tzv. single-pulse TMS, kde byl do určité oblasti mozku přiveden jeden stimul. Bylo prokázáno, že přivedení TMS stimulu na primární motorickou oblast mozku způsobilo pohyby svalů [12]. Zajímavostí je také skutečnost, že taková stimulace může způsobit pocit pohybu v paralyzované části těla nebo například v amputované končetině [13].

Postupem času se vyvinuly přístroje schopné vytvářet vícenásobné stimuly s určitou frekvencí. Následkem jsou déle trvající účinky na zvýšení mozkové aktivity, které jsou pozorovatelné i po ukončení procesu TMS. Možnost modulovat kortikální aktivitu na specifických místech brzy ovlivnila oblasti neuropsychiatrie a léčby deprese, kde se tato technika začala využívat.



## Princip

Na cívku (umístěnou poblíž hlavy) je přiveden krátký proudový impuls. Je produkováno magnetické pole kolmo na rovinu cívky, které může dosáhnout hodnot až kolem 2 T a typicky trvá okolo 100  $\mu$ s a na něj kolmé elektrické pole. Nervová aktivita je vyvolána indukovaným elektrickým polem [14, 15].

Výsledný efekt závisí na několika parametrech jako např.: orientace cívky, vzdálenost cívky, tvar magnetického impulsu a další. V závislosti na počtu pulsů se dělí TMS na tři druhy:

- Single-pulse TMS,
- Paired-pulse TMS,
- **Repetitive TMS (rTMS)**.

Jak už bylo zmíněno, při single-pulse TMS je využit pouze jeden impuls, který stimuluje část mozku. Paired-pulse využívá dvou po sobě jdoucích impulsů. Během rTMS je pacient vystaven řetězci periodicky se opakujících stimulů. Změny v kortikální aktivitě způsobené touto metodou trvají i po ukončení stimulace. Frekvence s jakou jsou pulsy doručovány do mozku je  $< 1$  Hz (nízkofrekvenční rTMS) a  $> 5$  Hz (vysokofrekvenční rTMS) [15].

## 2.2 Monitorování efektů rTMS na pacienty s PN

Zlepšení zdravotního stavu lidí trpících hypokinetickou dysartrií po absolvování terapie s využitím rTMS je dokazováno ve vědeckých studiích v průběhu posledních několika let. Tyto studie zachovávají podobný vzor. V této části jsou popsány analýzy, postupy a výsledky zkoumání, které jsou obsažené v těchto pracích. Dříve se výzkum zabýval pouze krátkodobým efektem rTMS. To znamená, že se zaznamenává chování subjektů hned po absolvování stimulace. V novějších studiích se zájem uchyluje i k prozkoumání dlouhodobějšího efektu. V takové studii je provedeno více posudků v pravidelných intervalech po absolvování magnetické stimulace. V této práci bude pozornost věnovaná právě prozkoumání dlouhodobého efektu léčebné metody rTMS.

Dlouhodobý efekt rTMS je monitorován v publikacích Brabenec et al. (2021) a Goméz et al. viz tab 2.1). Získávání dat je zde rozvrženo do čtyř posuzovacích období (T0, T1, T2, T3) [19]. Posuzovacím obdobím je myšleno pořizování řečových nahrávek a fMRI (functional magnetic resonance imaging) skenů. Každý pacient se zúčastnil úvodního vyšetření (T0). Následuje samotná rTMS, která je rozvržena do deseti stimulačních sezení během čtrnácti dnů. Následující vyšetření se konají po dvou (T1), šesti (T2) a deseti týdnech (T3) od úvodního [8].

Tab. 2.1: Seznam vědeckých studií, které se věnovaly efektu rTMS na hypokinetickou dysartrii u pacientů s PN

Studie	Země	Počet účastníků	Efekt rTMS
Dias et al. [16]	Brazílie	30	krátkodobý
Eliasova et al. [17]	-	12	krátkodobý
Brabenec et al. (2019) [18]	ČR	16	krátkodobý
Brabenec et al. (2021) [19]	ČR	33	dlouhodobý
Goméz et al. [8]	Španělsko	18	dlouhodobý

Většinou se pacienti skládají z aktivních a tzv. sham (placebo) skupin. Při sham stimulaci je použit stejný přístroj, který vydává stejné zvuky jako v opravdovém případě, ale neprodukuje žádné magnetické pole [8]. Předpokladem je, že absolvování více rTMS sezení v průběhu několika dní způsobí okamžité zlepšení řečových a motorických schopností až na několik týdnů.

## rTMS metody

Jak už bylo řečeno do mozku jsou vysílány pravidelné periodické stimuly. Jejich frekvence se různě liší. Často se objevuje nízkofrekvenční rTMS s frekvencí  $f = 1$  Hz, skládající se z jednoho řetězce stimulů (1800 pulsů) s délkou sezení 40 minut [19, 8]. Například v Brabenec et al. (2019) lze nalézt také vysokofrekvenční rTMS ( $f = 10$  Hz) s řetězcem dlouhými 5 s a pauzami mezi nimi o délce 25 s. Celkový počet pulsů je 2250 za sezení.

Cívka je umístěna nejčastěji nad pravým pSTG (posterior superior temporal gyrus), souřadnice podle MNI (Montreal neurologic institut)  $X = 40$ ;  $Y = -38$ ;  $Z = 14$ . Stimulace tohoto konkrétního místa se objevuje hned ve třech výše zmíněných studiích Brabenec et al. (2019) [18], Brabenec et al. (2021) [19] a Goméz et al. [8]. Další stimulované oblasti jsou například OFM1 (primary orofacial area), SM1 (orofacial primary motor area), DLPFC (dorsolateral prefrontal cortex).

## Sběr dat

Data pro analýzu se získávají různě. Rozložení okamžiků, kdy probíhá stimulace a kdy sběr dat se ve studiích různě liší. Při analýze krátkodobých efektů se většinou jedná pouze o pre-stimulus a post-stimulus vzorky (tedy před a po rTMS). Při

monitorování dlouhodobých efektů se provádí jedno základní měření před samotnou rTMS a poté několik měření po rTMS (časy T0, T1, T2, T3) [19, 8].

Pacient má za úkol splnit různé řečové úlohy zadávané řečovým terapeutem. V České republice je často užívaným nástrojem percepčního hodnocení Test 3F – Dysartrický profil (T3F). Je složen ze tří částí: faciokineze, fonorespirace a fonetika [18]. V Dias et al. [16] je použit nástroj V-RQOL (voice-related quality of life).

Kromě percepčního hodnocení se využívá i akustická analýza nahrávek hlasu. V některých případech je záznam těchto nahrávek proveden v MR (magnetic resonance) skeneru pro simultánní pořízení skenů zájmových oblastí mozku. To ovšem znehodnocuje akustickou analýzu. Důvodem je hluk, který vydává MR přístroj [18].

## Akustická analýza

Za akustickou analýzu je považován proces, při kterém jsou vypočítány parametry řeči ze získaných dat. Každý parametr charakterizuje určitou oblast tvorby řeči. Odklon od typických hodnot pro běžnou řeč může znamenat výskyt poruchy řeči. Například základní tón  $F_0$  (Hz), tedy fundamentální frekvence řečového signálu je jedním ze základních parametrů popisujících prozódii. Základní tón a formanty se označují velkým písmenem  $F$  a číslem označujícím pořadí. V klasické řeči je hodnota jeho frekvence proměnlivá a vytváří melodii. Absence této proměnlivosti inklinuje k monotónnosti a k jedné z již zmíněných poruch tzv. monopitch. Snahou tedy je tyto parametry získat a porovnávat jejich výsledky vypočítané z dat pořízených před a po rTMS.

Ve studiích, které jsou vypsány v tab. 2.1 se při analýze objevuje několik parametrů. V oblasti prozodie je to rozsah a variabilita  $F_0$ , dále pak intenzita řeči popsaná parametrem TKEO (Teager-Kaiser energy operator), rychlost řeči NSR (net speech rate) a jiné [17]. V oblasti kvality hlasu jsou to HNR (harmonics to noise ratio), GNE (glottal to noise excitation) a také v oblasti artikulace analýza pomocí formantů [17]. Ostatní práce se soustředí na méně parametrů. V Brabenec et al. (2019) [18] je práce soustředěna na analýzu monotónnosti a počtu pauz za minutu. Je zde také využita formantová analýza artikulace. Ve studii Brabenec et al. (2021) [19], která se zabývá již dlouhodobým efektem rTMS, není žádná akustická analýza obsažena. Je pouze statisticky zpracován výsledek T3F. V Goméz et al. [8] je pozornost věnována pouze jednomu parametru a tím je VFS (vocal fold stiffness) získaný z prodloužené samohlásky [a:] [8].

TKEO popisuje okamžitou změnu energie signálu. Je možné pomocí něho popsat například intenzitu řeči a její rozsah [20]. NSR je parametr užívaný pro kvantifikaci tempa řeči. Jedná se o počet slabik za sekundu vztažený k čistému času řeči [21]. HNR je parametr popisující kvalitu hlasu, jejíž zhoršení je způsobeno (mimo jiné)

nedomykavostí hlasivek. Špatná funkce hlasivek a nedomykavost produkuje více šumový a méně harmonicky signál. Odstup harmonických složek od šumu (HNR) tedy v takovém případě klesá. Příbuzným parametrem je GNE popisující množství hluku ve zdrojovém signálu hlasivek [22]. Formantová analýza v oblasti artikulace je založena na změně prvních dvou formantů vznikajících rezonancí v nadhrtanových dutinách. Pohyb jazyka ve vertikálním směru nahoru (směrem k tvrdému patru) snižuje první formant. V horizontálním směru klesá druhý formant, když kořen jazyka tlačí do dutiny hrdelní [23] [18]. VFS vychází z pohybu hrtanových a hlasivkových svalů. Ovlivňuje výsledný tvar zdroje signálu z hlasivek GS (glottal source) [8].

## Statistická analýza

Během statistické analýzy dochází např. ke srovnání akustických parametrů změřených před a po rTMS, porovnání mezi aktivními a sham skupinami nebo mezi soubory dat od zdravých a nemocných subjektů. Až na základě výsledků statistické analýzy lze určit, zdali došlo k signifikantnímu zlepšení stavu pacientů a do jaké míry na to měla vliv magnetická stimulace pomocí rTMS.

Ve studiích z tab. 2.1 se objevuje několik nástrojů použitých pro statistické zpracování dat. Fisherův test významnosti a analýza rozptylu ANOVA (analysis of variance) byly použity v Dias et al. [16]. V Eliasova et al. [17] je použit Mann-Whitney U test (MWU) pro porovnání dat zdravých subjektů s nemocnými a také Wilcoxon test pro porovnání dat před a po rTMS. V Brabenec et al. (2019) [18] se objevují LMM (lineární smíšené modely) a Friedmanův test. V Brabenec et al. (2021) se využívá LMM pro zhodnocení efektů rTMS na výsledky T3F. V Gomez et al. (2023) [8] je využito LLR (log-likelihood ratio) pro odhad podobnosti mezi daty získanými z VFS před a po rTMS. Dále je využit Mann-Whitney U-test pro zjištění významu tohoto srovnání.

Tab. 2.2: Srovnání parametrů, použitých metod a jiných prvků objevujících se ve vědeckých studiích viz tab. 2.1.  $N$  je počet pacientů, ON state znamená, že pacienti dostali přibližně hodinu před měřením příslušnou dávku látky levodopa,  $f$  (Hz) je frekvence rTMS pulzů.

	Dias (2006)	Eliasova (2013)	Brabenec (2019)	Brabenec (2021)	Goméz (2023)
<b>Pacienti</b>	$N = 30$ , ON state	$N = 12$ , ON state	$N = 16$ , ON state	$N = 39$ , ON state	$N = 18$ , ON state
<b>rTMS</b>	$f = 15$ Hz, DLFPC nebo $f = 5$ Hz, M1-mouth area	$f = 10$ Hz DLFPC, SM1, dvě stimule s jednodenní pauzou	$f = 1$ Hz nebo $f = 10$ Hz, OFM1, pSTG	$f = 1$ Hz, pSTG, Deset sezení během čtrnácti dní	$f = 1$ Hz, pSTG, Deset sezení během čtrnácti dní
<b>Data</b>	prodloužené [a:], krátký záznam konverzace, V-RQOL	T3F	48 větných úloh a 24 základních řečových úloh	T3F	prodloužené [a:]
<b>Akustická analýza</b>	$F_0$ , rozsah intenzity hlasu, maximální čas fonace	monopitch ( $F_0$ ), intenzita (TKEO) a tempo řeči (NSR), HNR, GNE	monopitch, rytmicita, formantová analýza	-	VFS
<b>Statistická analýza</b>	Fisher's exact test, ANOVA	Mann-Whitney U test, Wilcoxon test	LMM, Friedman test	LMM	LRR, Mann-Whitney U-test

## Výsledky

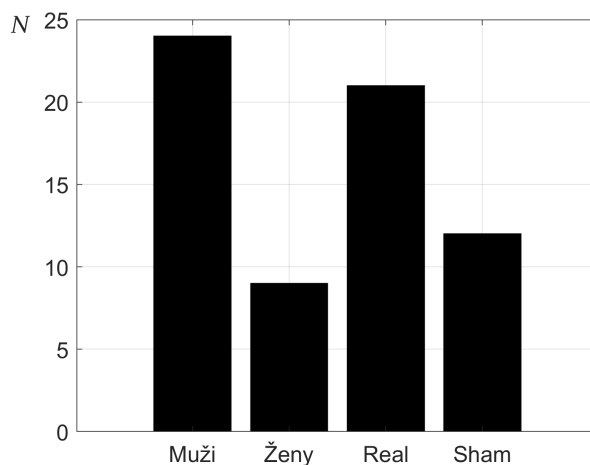
Výsledky statistických analýz poukazují na pozitivní účinky rTMS léčby. Ať už jde o T3F skóre nebo pozitivní změny v akustických parametrech. Je nutné zmínit, že se jedná o na sobě nezávislé studie a vzorky populace, na kterých jsou analýzy provedeny, jsou velmi malé. Pouze dvě ze zde zmíněných studií se věnují dlouhodobému efektu léčby. V ostatních pracích se zhodnocuje pouze okamžitý nebo krátkodobý efekt. Zatím byl tedy ověřen spíše potenciál této metody a chybí větší longnitudiální studie, která ověří význam dosažených výsledků.

## 3 Metodologie

### 3.1 Databáze

Vstupní data zprostředkovává databáze HIDI obsahující zvukové nahrávky různých řečových úloh prováděných pacienty s PN. Ty jsou rozděleny podle měření (T0, T1, T2, T3, T4). Databáze využívá identifikační čísla (ID) pro označení pacienta a sezení, při kterém byly nahrávky pořízeny. Například ID 1701 označuje sedmnáctého pacienta a čas T1.

Nahrávky pro databázi HIDI poskytovalo 33 lidí, z toho je 24 mužů a 9 žen. Aktivních realizací rTMS bylo provedeno 21. Zbývajících 12 jsou placebo (sham) stimulační.



Obr. 3.1: Demografická data celé databáze HIDI, kde  $N$  je počet pacientů.

Obr. 3.1 znázorňuje, že ve skupině je zastoupeno mnohem více mužů než žen a je zde také uveden počet aktivních a sham rTMS stimulací. Ze všech účastníků nahrávání se ovšem pouze 18 z nich zúčastnilo všech sezení. Nekompletní vzorky nebudou v této práci uvažovány. Při analýze dat se bude pracovat pouze se vzorky uvedenými v tab. 3.1.

Tab. 3.1: Seznam použitých vzorků z databáze HIDI, kde ID je identifikační číslo a A/S znamená aktivní/sham [8].

ID	A/S	Pohlaví	Věk (roky)	UPDRS III
100	A	Ž	71	10
800	A	M	58	9
1100	A	M	73	14
1200	A	M	72	21
1400	A	M	64	10
1600	S	Ž	79	20
1700	S	M	70	16
1800	S	M	61	9
1900	S	M	77	8
2000	A	Ž	76	28
2200	S	M	66	13
2300	S	M	55	7
2400	S	M	72	10
2500	S	M	81	14
2600	S	Ž	73	16
2700	A	M	77	14
2800	A	M	80	15
2900	A	Ž	74	17

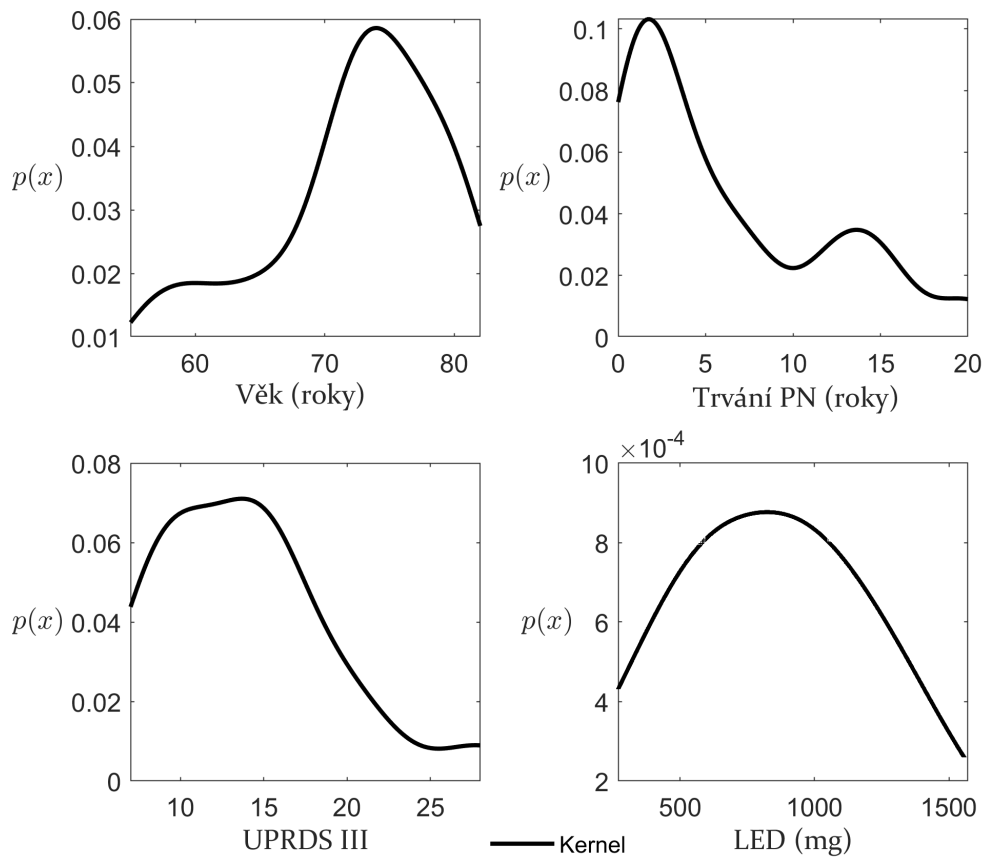
Tab. 3.2: Přehled charakteristik klinických dat použitých vzorků databáze HIDI (tab. 3.1), kde  $\mu$  je aritmetický průměr,  $\sigma$  je směrodatná odchylka,  $Q_1$  označuje první kvartil,  $m$  je medián a  $Q_3$  je třetí kvartil.

	$\mu$	$\sigma$	$min$	$Q_1$	$m$	$Q_3$	$max$
Věk	71,65	7,44	55	66,91	73,09	77,60	81
Trvání PN (roky)	6,16	5,90	0,50	1	4	12	20
UPDRS III	13,94	5,21	7	10	14	16	28
LED (mg)	845,47	365,66	200	500	830	1106	1556,5

Průměrný věk je 72 let (viz tab. 3.2). Délka nemoci je v rozsahu 0,5 roku až 20 let, avšak u 50 % pacientů nepřekračuje čtyři roky. Dále je zde uvedeno skóre podle UPDRS III. Tato hodnotící škála byla vytvořena pro komplexní hodnocení příznaků [24], které způsobuje Parkinsonova nemoc. Skládá se ze čtyř částí. UPDRS III (motor examination) se zaměřuje na motorické funkce a obsahuje 18 položek s maximálním

možným skóre 132. Výsledky v rozmezí 0 – 32 jsou definovány jako mírné a 59 – 132 jako vážné [25]. Výsledky viz tab. 3.2 ukazují, že všichni pacienti trpí mírnými příznaky PN. Posledním parametrem je LED (levodopa equivalent dose).

Všechny osoby zúčastněné při nahrávání databáze byly ve stavu ON, tzn. zhruba hodinu po užití látky levodopa. Zároveň všichni podepsali informovaný souhlas a také proběhlo schválení studie etickou komisí. Zaznamenávání nahrávek proběhlo na I. Neurologické klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a ve skupině aplikovaných neurověd na Středoevropském technologickém institutu v rámci projektu CoBeN (European Union’s Horizon 2020 research and innovation program; Marie Skłodowska-Curie grant reg. č. 734718) a projektu Ministerstva zdravotnictví ČR reg. č. NV16-30805A (Efekt neinvazivní stimulace mozku na hypokinetickou dysartrii, mikrografii a mozkovou plasticitu u pacientů s Parkinsonovou nemocí).



Obr. 3.2: Hustota pravděpodobnosti demografických a klinických údajů při použití jádrového odhadu hustoty (Kernel).



## 3.2 Akustická analýza

V rámci akustické analýzy bude spočítána sada parametrů, která je vypsána v tab. 1.1. Byl využit protokol CoBeN *D2.2 Standardized protocol for language and acoustic assessment and analysis* ver. 2020-11-30 [10].

Pod každým ID z databáze HIDI viz tab. 3.1 se nachází několik nahrávek pojmenovaných TSK1–17, z nichž každá zastupuje jednu úlohu. V této studii se bude pracovat pouze s nahrávkami TSK1–7. Jedná se o monolog (TSK1), čtení krátkého textu (TSK2), vyslovení prodloužených samohlásek [a:], [i:], a [u:] (TSK3–5), co nejdelší realizace samohlásky [a:] (TSK6) a diadochokinetická úloha (TSK7). Detailnější informace je možné nalézt v tab. 3.3.

Tab. 3.3: Popis jednotlivých úloh prováděných při pořizování nahrávek [10].

Název	Úloha	Popis
TSK1	Monolog	Monolog dlouhý alespoň 90 s bez přerušení.
TSK2	Čtení	Čtení krátkého textu (text je pro všechny stejný).
TSK3–5	Prodloužená fonace	Vyslovení samohlásek [a:], [i:], a [u:] po dobu přibližně 3 s (max. 5 s) v přirozené výšce a hlasitosti hlasu na jeden nádech.
TSK6	Prodloužená fonace	Vyslovení samohlásky [a:] v přirozené výšce a hlasitosti hlasu na jeden nádech po co nejdelší dobu.
TSK7	Diadochokinetická úloha	Rychlé opakování slabik [pa], [ta] a [ka] alespoň desetkrát na jeden nádech.

### Fonační parametry

Pomocí fonačních parametrů lze sledovat malé variace, narušení a změny v hlasu při prodlouženém vyslovení samohlásek. Výpočty jsou aplikovány na nahrávky úloh TSK3 – 6. Pro extrakci frekvence  $F_1$  a  $F_2$  byl použit algoritmus z knihovny Covarep [26], který je založen na zpracování záporné derivace argumentu chirp-z transformace (označované jako diferenciální fázové spektrum) daného řečového signálu (viz. Bozkurt et al. [27]). Získání základního tónu  $F_0$  bylo provedeno pomocí algoritmu z Matlab knihovny Troparion [28], který využívá WM (waveform matching). Tato

metoda je popsána ve Vashkevich et al. [29]. Hodnoty  $F_0$ ,  $F_1$  a  $F_2$  jsou nezbytné pro analýzu fonačních, ale i artikulačních a prozodických vlastností řeči. Výpočet jednotlivých parametrů je proveden podle protokolu CoBeN [10] viz tab. 1.1.

Parametry  $relF_0SD$ ,  $relF_1SD$  a  $relF_2SD$  jsou relativní směrodatné odchylky jednotlivých formantů a základního tónu vztažených k průměrné hodnotě. Platí zde vztah:

$$relpSD = \frac{\sigma_p}{\mu_p} \cdot 100 (\%), \quad (3.1)$$

kde  $p$  je uvažovaný parametr,  $\sigma_p$  je směrodatná odchylka a  $\mu_p$  je aritmetický průměr.

Z knihovny Troparion [28] bylo také využito algoritmů pro získání parametrů jitter (PPQ) a shimmer (APQ). Hlasový signál nikdy není natolik dokonalý, aby produkoval stále stejně dlouhé a hlasité cykly (otevření a zavření hlasivek). Jitter a shimmer popisují tyto odchylky ve frekvenční a amplitudové oblasti [30]. Jsou vyjádřeny pomocí APQ (amplitude perturbation quotient) a PPQ (period perturbation quotient) a jsou to průměrné absolutní odchylky hodnot  $n$ -tého cyklu od průměru okolních (včetně  $n$ -tého cyklu) vydělené průměrnou hodnotou v celém signálu. Číslo za parametrem označuje počet uvažovaných cyklů (např. APQ3 počítá průměr z aktuálního a dvou okolních).

## Artikulační parametry

V této oblasti je analýza zaměřena na kvantifikaci tempa, rychlosti, rytmu a také na chování prvních dvou formantů, které odkazují na polohu a pohyb jazyka. Výpočty jsou aplikovány na nahrávku diadochokinetické (DDK) úlohy TSK7 (kromě  $relF_1SD$ ,  $relF_2SD$  a VAI, které se počítají pro TSK1–2).

VAI popisuje vztah mezi prvním a druhým formantem. U zdravých lidí se jeho hodnota pohybuje poblíž jedné [31], přičemž u lidí trpících HD je očekáván pokles této hodnoty. Platí zde vztah:

$$VAI = \frac{F_{1[a:]} + F_{2[i:]}}{F_{1[i:]} + F_{1[u:]} + F_{2[a:]} + F_{2[u:]}} \quad (3.2)$$

kde například  $F_{1[a:]}$  je první formant samohlásky [a:].

Parametry PR,  $COV_{4-10}$ , RI, PA a RA popisují výše zmíněné tempo, rychlost a rytmus. Jsou získány z úlohy TSK7. Jejich výpočet byl realizován pomocí počátečních časů každé slabiky [pa], [ta] a [ka]. Délka DDK cyklu je určena jako rozdíl počátečních časů po sobě jdoucích slabik [pa].

PR je tempo řeči určené z času potřebného pro vyslovení prvních 30 slabik.  $COV_{4-10}$  je koeficient variace, pro který platí vztah:

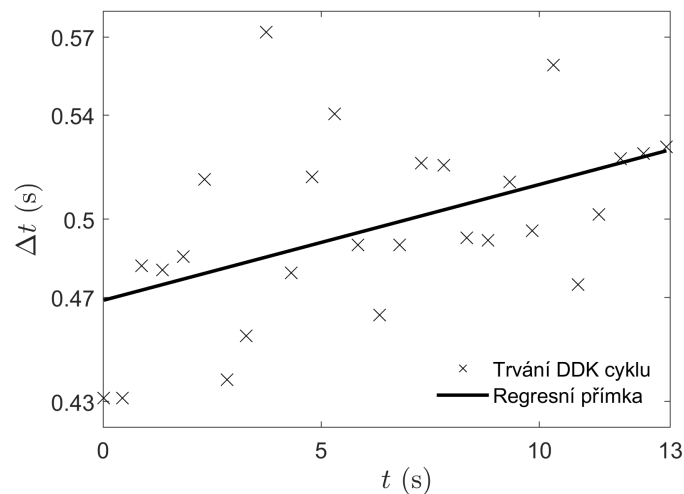
$$COV_{410} = \frac{\sigma_{C4-10}}{\mu_{C1-3}} \cdot 100, \quad (3.3)$$

kde  $\sigma_{C4-10}$  je směrodatná odchylka délek 4.–10. DDK cyklu a  $\mu_{C1-3}$  je průměr délek 1.–3. cyklu.

Nestabilita rytmu řeči (RI) je vyjádřena pomocí součtu absolutních odchylek od regresní přímky modelující délky DDK cyklů. Pro akceleraci tempa (PA) popisující jak se mění rychlost vyslovování slabik na začátku úlohy platí vztah:

$$PA = \frac{\mu_{C4-6} - \mu_{C7-9}}{\mu_{C1-3}} \cdot 100. \quad (3.4)$$

RA je parametr definovaný jako akcelerace rytmu a je vyjádřený jako směrnice regresní přímky modelující délky DDK cyklů, která je znázorněna na obr. č. 3.3.



Obr. 3.3: Příklad proložení délek DDK cyklů  $\Delta t$  regresní přímkou.

## Prozodické parametry

V této oblasti je pozornost věnována intenzitě, variabilitě základního tónu, nebo pauzám v řeči. Výpočty jsou aplikovány na nahrávky úloh TSK1–2. Energetické parametry jsou *relSEOSD*, *EEVOL* a popisují variabilitu hlasitosti řeči a její dlouhodobý trend v čase. Parametr *relSEOSD* je směrodatná odchylka energie po odebrání pauz delších než 50 ms vztažená k průměru. Vývoj energie popisuje *EEVOL*, který je určen jako směrnice regresní přímky modelující průměrnou energii v segmentech (délka segmentu je 200 ms s přesahem 100 ms) řečového signálu po odebrání pauz delších než 50 ms.

Variabilitu základního tónu popisuje *relF<sub>0</sub>SD*. Je vypočítán stejně jako v oblasti fonačních parametrů.

Zbýlé parametry jsou *SPIR*, *PPR*, *DurMED*, *DurMAD*, *AR* a jejich výsledky zhodnocují nadměrnost, nepřirozenost nebo nestejnoroďost pauz v řeči. Pro jejich

výpočet byly nalezeny začátky a konce řečové aktivity v nahrávce. Pomocí těchto časů je proveden výpočet podle protokolu CoBeN [10] viz tab. 1.1.

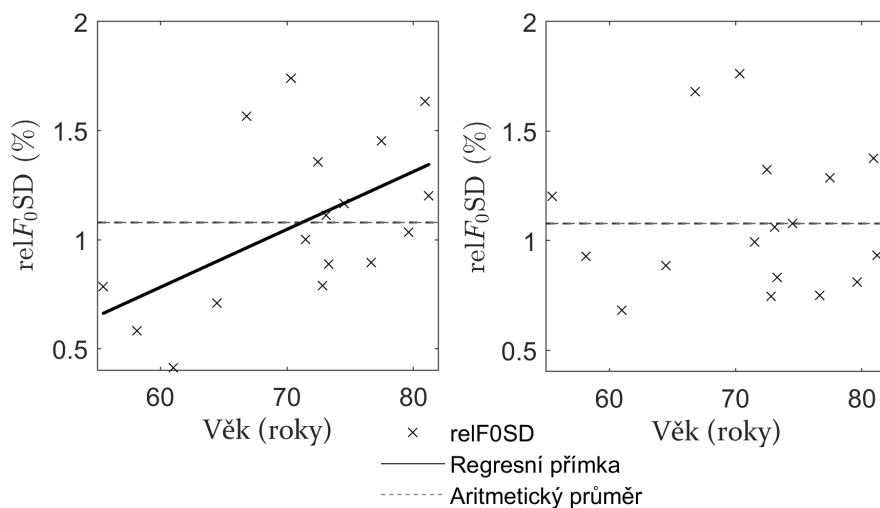
### 3.3 Statistická analýza

Cílem této studie je ověření efektů rTMS na řeč a hlas pacientů, které se projeví jako rozdíly v akustických parametrech spočítaných v jednotlivých časech T0, T1, T2, T3 a T4. Tyto rozdíly představují buďto zlepšení, nebo zhoršení stavu a snahou bude je najít a vyhodnotit.

Prvním krokem při statistické analýze bude odstranění vlivu věku, LED a případně pohlaví na akustické parametry. S přibývajícím věkem jsou příznaky HD u pacientů ve většině případů intenzivnější a výsledky analýz jsou horší než u mladších. Snahou je tento efekt odstranit. Grafické znázornění odstranění vlivu věku je vidět na obr. č. 3.4. Pro tento účel bude použito lineární regrese. Nový parametr se získá vypočítáním odchylek (reziduí) od regresní přímky a jejich přičtením k průměru původních dat jako:

$$y'(n) = R(n) + \mu_{y(n)}, \quad (3.5)$$

kde  $y'(n)$  jsou hodnoty upraveného parametru,  $R(n)$  jsou rezidua původních dat od regresní přímky a  $\mu_{y(n)}$  je aritmetický průměr původních dat.



Obr. 3.4: Příklad odstranění vlivu věku na parametr  $relF_0SD$  (spočítaný pro TSK5 a měřený v T0). Vlevo jsou původní data a vpravo jsou data po úpravě.

Pro statistické vyhodnocení bude využito skóre  $c_{ij}$ . Je potřeba pokaždé určit, zdali zlepšení parametru znamená poklesnutí či zvýšení jeho hodnoty. Například při

analýze poruchy monopitch pomocí  $relF_0SD$  je považováno za známku zlepšení zvýšení této hodnoty, tedy větší variabilita základního tónu řeči. Naopak je to například u parametru SPIR viz tab. 1.1. Toto skóre bude definováno jako:

$$c_{ij} = \frac{\xi_{ij} - \xi_{0j}}{\xi_{0j}} w_i, \quad (3.6)$$

kde  $\xi_{ij}$  je hodnota parametru  $j$ -tého pacienta  $j = \langle 0, J \rangle$  ( $J = 18$ ) pro jednotlivá nahrávací sezení  $i = \langle 1, I \rangle$  ( $I = 4$ ) [8],  $w_i$  je váhovací prvek, který lze vyjádřit pomocí rovnice:

$$w_i = \frac{d_i - d_0}{d_I - d_0}, \quad (3.7)$$

kde  $d_i$  je datum jednoho z post-stimulus sezení,  $d_0$  je datum pre-stimulus sezení,  $(d_I - d_0)$  je nejdelší časový úsek (mezi T0 a T4) vyjádřený ve dnech [8]. Pokud nastane zlepšení následkem aplikování rTMS, v případě  $relF_0SD$  zvýšení hodnoty, výsledná hodnota skóre bude kladná  $c_{ij} > 0$  [8]. V případě zlepšení parametru SPIR bude záporná.

## Výskyt zlepšení

Je důležité zjistit, zdali vůbec ke změně došlo, zdali je to změna k lepšímu a o jak výrazný rozdíl se jedná. Následující metrika popisuje kolikrát při post-stimulus měření došlo ke zlepšení vůči pre-stimulus stavu.

Výsledky skóre  $c_{ij}$  obsahují u každého pacienta čtyři hodnoty srovnání post-stimulus vzorků (T1, T2, T3, T4) s pre-stimulus vzorkem T0 podle vztahu 3.6. Jestli došlo ke zlepšení nebo ke zhoršení určuje znaménko. U každého parametru je určeno u kolika pacientů došlo ke zlepšení na základě čtyř různých situací.

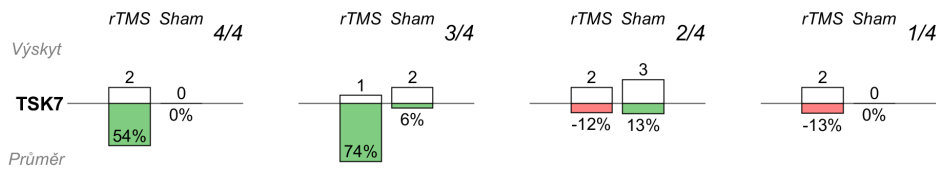
1. Čtyři ze čtyř (4/4) měření vykazují zlepšení.
2. Tři ze čtyř (3/4) měření vykazují zlepšení.
3. Dvě ze čtyř (2/4) měření vykazují zlepšení.
4. Jedno ze čtyř (1/4) měření vykazuje zlepšení.

Toto vyhodnocení ukazuje pouze zdali dochází k pozitivní změně parametru a jestli se tomu tak stalo ve více případech po absolvování rTMS. Není však jasné, k jak výraznému zlepšení došlo.

Tato metrika vyhodnocuje dlouhodobý efekt rTMS. Pokud u hodně pacientů nastává situace 4/4 nebo 3/4, lze usuzovat, že na konkrétní parametr má rTMS dlouhodobější vliv. Nutno ovšem poznamenat, že při této metrice není známo, v jakých přesně post-stimulus měření ke zlepšení došlo. Nelze tedy říci, že při situaci 3/4 měl pacient při sezeních T1–3 pozitivní výsledky a až při T4 se zhoršil. Negativní výsledek mohl nastat kdykoliv.

## Velikost zlepšení

Další způsob vyhodnocení zohledňuje, jak hodně se parametr zlepšil (nebo zhoršil). Tato metrika navazuje na předcházející. Pokud například vyšlo, že sedm lidí projevuje zlepšení ve všech čtyřech měření (situace 4/4), tak pro hodnoty odpovídající těmto pacientům se vypočítá průměrná hodnota skóre  $c_{ij}$  vyjádřená v procentech. Po vyhodnocení těchto dvou metrik dostáváme informaci o tom, že pro určitý počet lidí došlo k pozitivnímu účinku rTMS ve všech čtyřech měření a také jak velká tato zlepšení v průměru byla.



Obr. 3.5: Příklad vyhodnocení parametru.

Na obr. 3.5 je ukázka vyhodnocení určitého parametru pomocí výše popsaných metrik. Parametr je hodnocen na úloze TSK7. Například v prvním grafu (zleva) je možné pozorovat, že dva pacienti projevují zlepšení ve všech čtyřech post-stimulus měření a průměrné zlepšení u této skupiny činí 54 %. Data jsou uvedena pro aktivní (v grafu uvedeno jako *rTMS*) a sham skupiny pacientů. Nutno poznamenat, že není vyobrazena situace, při které pacient v žádném měření nezlepšil (situace 0/4).

V grafech je také pozorovatelný důležitý jev. 22 aktivních pacientů mělo pozitivní výsledky ve 2/4 měření, avšak průměr skóre  $c_{ij}$  vypočítaný z hodnot této skupiny pacientů vyjádřený v procentech je -12 %. To odhaluje skutečnost, že sice dochází k nějakému zlepšení, ale průměrně se pacienti v tomto případě zhoršili.

## 4 Výsledky

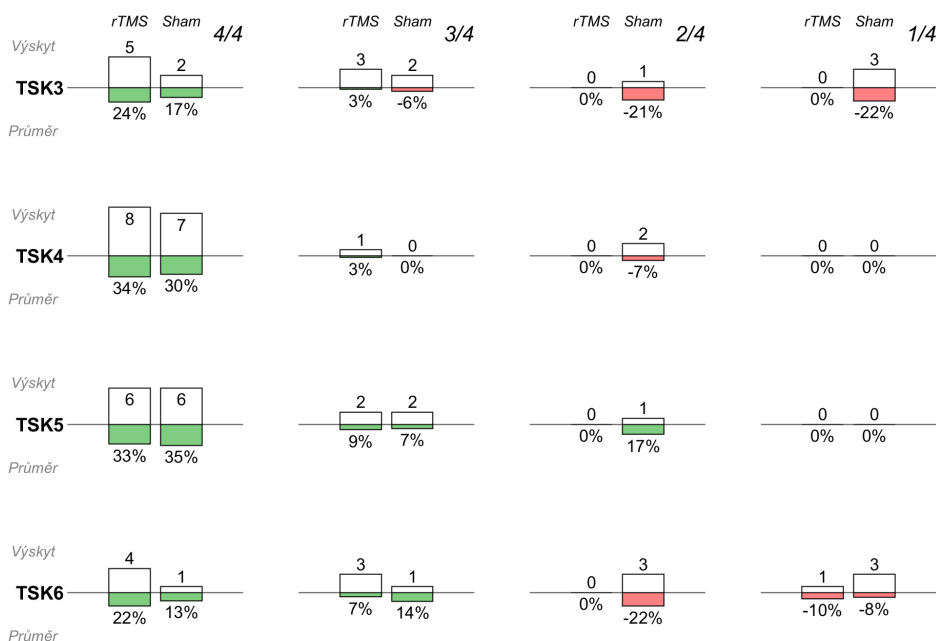
V této kapitole budou graficky a statisticky zprostředkovány, popsány a porovnány výsledky založené na akustických parametrech řeči. U každého parametru jsou grafy užitých statistických metrik a následný komentář.

Vzorek pacientů, na kterých je tato analýza provedená, je velmi malý. Ve výpočtech je zahrnuto 18 subjektů s PN, z nichž devět dokončilo rTMS a zbylých devět absolvovalo placebo (sham) léčbu. Efekt rTMS často není jasně pozorovatelný a pozitivní efekt se často vyskytuje i u sham pacientů. To může mít více příčin, které jsou konkrétně popsány níže.

### 4.1 Fonační parametry

#### Shimmer

Shimmer je parametr, který popisuje amplitudové odchylky jednotlivých hlasivkových cyklů. Je vyjádřen pomocí APQ (amplitude perturbation quotient) viz kapitola 3.2.



Obr. 4.1: Vyhodnocení parametru APQ5.

Z dat na obr. 4.1 je vidět, že v tomto případě lze pozorovat vysoké zastoupení v situacích 4/4 a 3/4 jak u aktivní, tak u sham skupiny. Jedná se především o úlohy TSK4 a TSK5 (vyslovení samohlásek [i] a [u]).

## Jitter

Jitter je podobně jako Shimmer parametr, který popisuje odchylky v jednotlivých vokálních cyklech. V tomto případě se jedná o odchylky v periodě. Parametr byl vyjádřen pomocí PPQ (period perturbation quotient) viz kapitola 3.2.



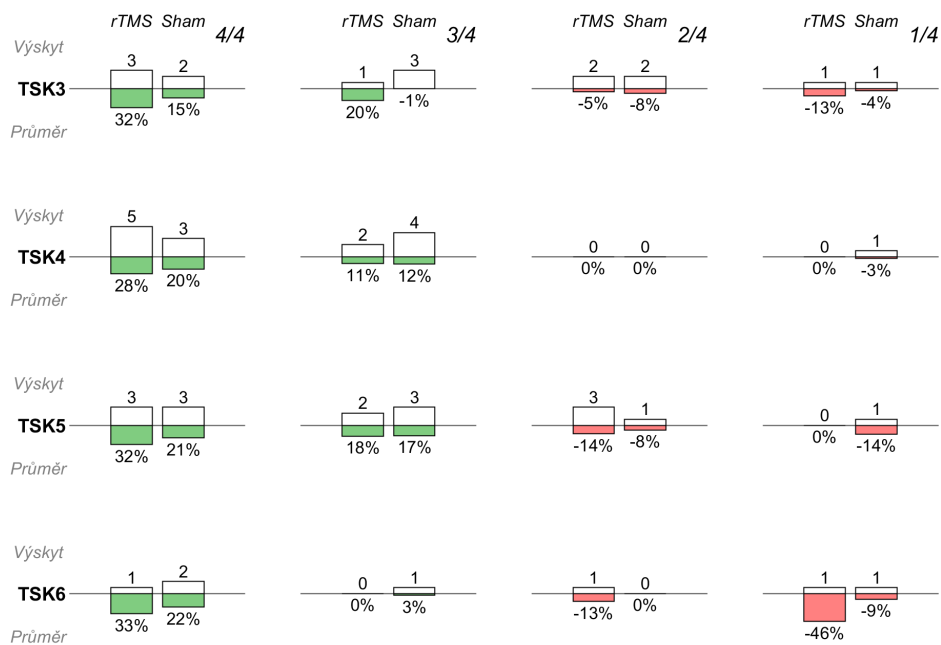
Obr. 4.2: Vyhodnocení parametru PPQ5.

Je možné pozorovat podobné výsledky jako v předchozím případě u parametru Shimmer. Jak u aktivní, tak u placebo skupiny lze vidět výrazné zastoupení v levé části grafů. Pouze pro úlohu TSK4 je zde ovšem vidět jasný výsledek ve prospěch aktivní skupiny, kde sedm pacientů z aktivní skupiny se nachází v situaci 4/4.



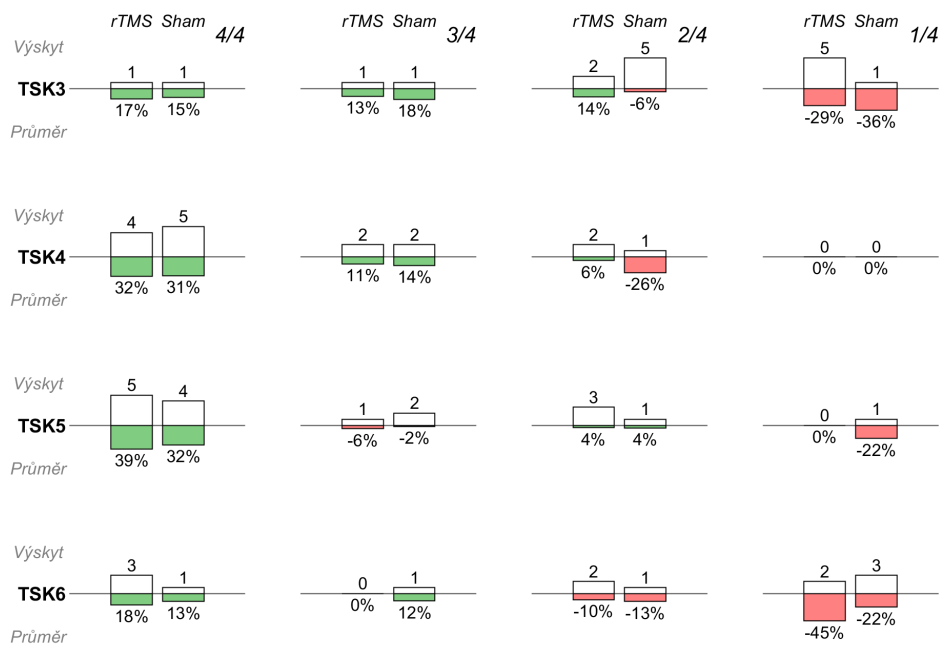
## relF<sub>0</sub>SD, relF<sub>1</sub>SD, relF<sub>2</sub>SD

Relativní směrodatná odchylka, vyjadřuje frekvenční změny v hlase. Pozornost je soustředěna na základní tón řeči a dále pak první a druhý formant.



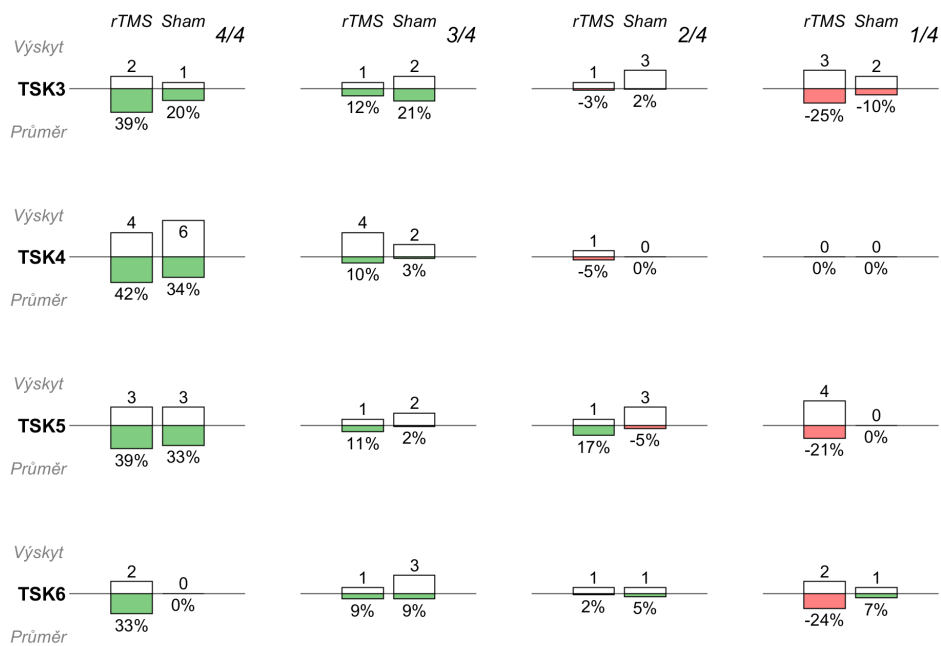
Obr. 4.3: Vyhodnocení parametru relF<sub>0</sub>SD.

U hodnot na obrázku 4.3 opět dominují dobré výsledky jak pro aktivní, tak pro placebo skupinu. Výsledky jsou opět lepší na straně aktivní skupiny, kterých je více v situaci 4/4.



Obr. 4.4: Vyhodnocení parametru  $relF_1SD$ .

Na obr. 4.4 je vyhodnocena relativní směrodatná odchylka frekvence prvního formantu. U vyslovení samohlásky [a:] (TSK3) dochází spíše k negativním výsledkům. Pro pět pacientů z aktivní skupiny došlo pouze jednou ke zlepšení. U samohlásek [i:] a [u:] (TSK4 a TSK5) jsou výsledky opět lepší oproti ostatním. Stále ovšem platí, že se hodnoty aktivní a sham skupiny podobají.

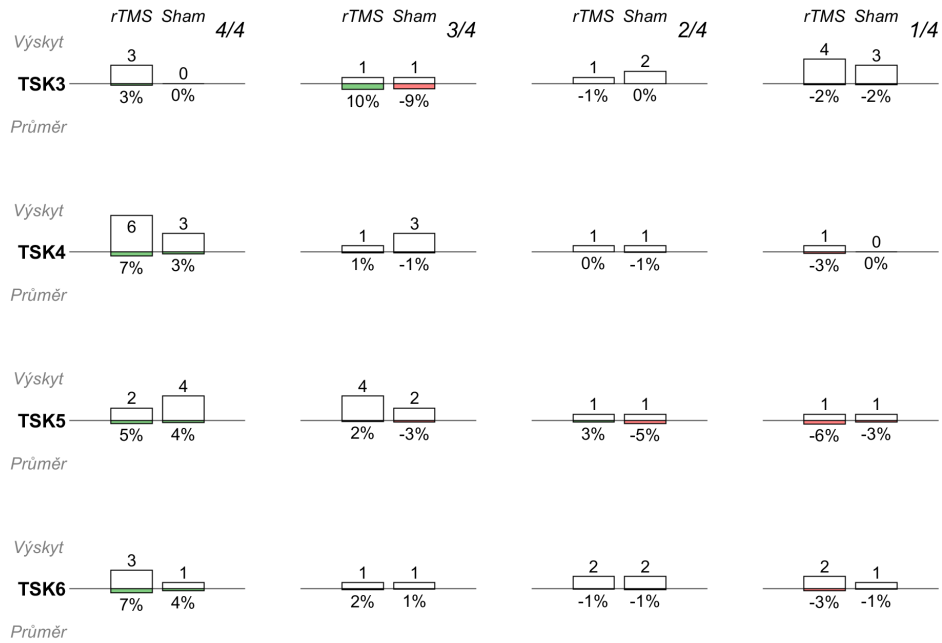


Obr. 4.5: Vyhodnocení parametru  $relF_2SD$ .

V případě  $relF_2SD$  (obr. 4.5) jsou výsledky lepší i v případě samohlásky [a:]. Ovšem stále lze najít velké zastoupení v situaci 1/4. Výrazným prvkem je zde i vysoký pozitivní výsledek v úloze TSK4 u sham skupiny.

# HNR

Parametr HNR je vyjádřen jako poměr energie harmonické části ku celkové energii audio signálu.

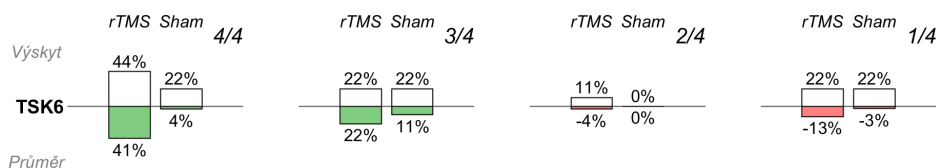


Obr. 4.6: Vyhodnocení parametru HNR.

Z hodnot jasně vyplývá, že průměrně nedochází skoro k žádnému zlepšení. Výsledky se pohybují okolo nulové hodnoty. Jestli tedy dochází k pozitivním změnám parametru, jsou malé a nevýrazné. Podle obrázku 4.6 lze usuzovat, že rTMS neměla na parametr HNR výrazný vliv.

## MPT

Maximální fonační čas měřený jako maximální délka vyslovení samohlásky.



Obr. 4.7: Vyhodnocení parametru MPT.

Více než polovina lidí (přesněji šest pacientů v situacích 4/4 a 3/4) z aktivní skupiny zde vykazuje velmi dobré výsledky, a to i se znatelným odstupem od skupiny sham. Ačkoliv tento parametr nelze považovat za přesný, lze zde usuzovat, že u pacientů se po absolvování léčby může projevovat lepší aerodynamická efektivita vokálního traktu.

U parametrů Shimmer a Jitter velká část pacientů vykazuje zlepšení ve všech čtyřech post-stimulus měření. Tato skutečnost by mohla poukazovat na to, že rTMS má dlouhodobý efekt na stabilitu hlasivek, které jsou schopné vytvářet amplitudově vyrovnané vokální cykly. Je ovšem nutné poukázat na fakt, že velmi podobné výsledky vykazují i hodnoty u pacientů podrobených placebo léčbě. Pravděpodobně se projevuje placebo efekt. Průměrné hodnoty zlepšení jsou u aktivních výsledků většinou nepatrně lepší, ale všeobecně se dá říct, že jsou srovnatelné s sham výsledky.

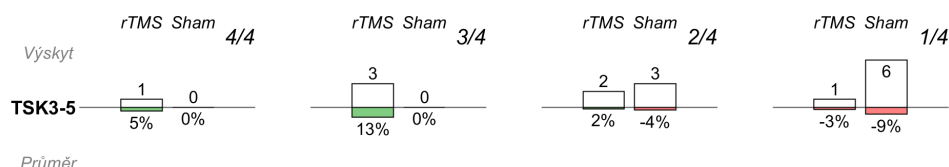
U relativních směrodatných odchylek ( $relF_0SD$ ,  $relF_1SD$  a  $relF_2SD$ ) jsou výsledné grafy podobné jako v případě parametrů Shimmer a Jitter. Rozdíl mezi aktivními a sham pacienty je zde ovšem větší.

U parametru HNR, jak už bylo zmíněno, se neprojevilo žádné výrazné zlepšení ani zhoršení. Výsledky HNR mohou být velmi citlivé na kvalitu nahrávek, okolního ruchu apod. Je možné, že případná nedokonalost pořízených vzorků má vliv na výsledné hodnoty. Jediné signifikantní zlepšení lze pozorovat u výsledků hodnot parametru MPT.

## 4.2 Artikulační parametry

### VAI

Jedná se o vztah mezi prvním a druhým formantem vypočítaný pomocí rohových samohlásek (podle polohy jazyka) [a:], [i:] a [u:]. U zdravých pacientů by se měl výsledek blížit k hodnotě 1. V přítomnosti HD následně často dochází k výraznějším poklesům.

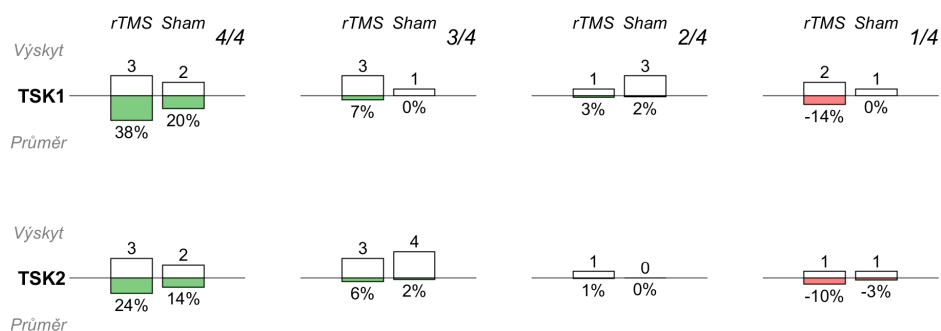


Obr. 4.8: Vyhodnocení parametru VAI.

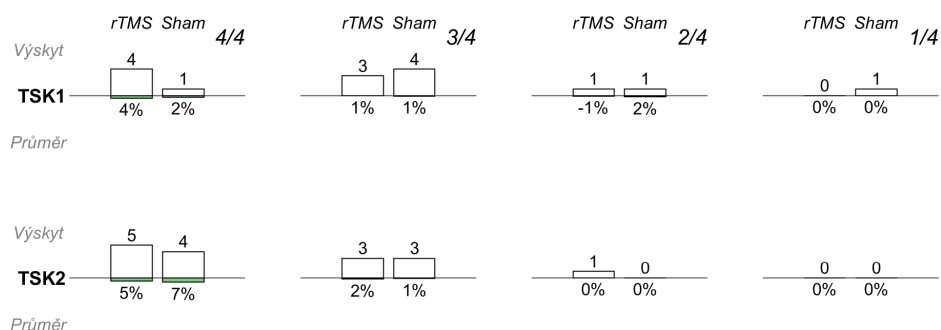
Ačkoliv by se na první pohled mohlo zdát, že výsledky parametru VAI (obr. 4.8) jsou spíše negativní, je zde vidět, že v situacích 4/4 a 3/4 se nenachází ani jeden pacient ze skupiny sham, která má většinové zastoupení (šest pacientů) v situaci 1/4 a zbytek (tři pacienti) je v situaci 2/4. To je rozdíl oproti doposud zobrazovaným výsledkům ve fonačních parametrech, kde sham pacienti měli v levé části obrázku často srovnatelné zastoupení jako lidé s aktivní léčbou.

### relF<sub>1</sub>SD, relF<sub>2</sub>SD

Podobně jako ve fonační části i zde jsou sledovány výsledky relativních směrodatných odchylek prvního a druhého formantu. V tomto případě jsou ovšem vypočítány pro úlohy TSK1–2. Pokles hodnot těchto parametrů, tedy pokles variability frekvencí formantů, je možné vysvětlit zvýšenou rigiditou jazyka a artikulačních orgánů.



Obr. 4.9: Vyhodnocení parametru  $relF_1SD$ .

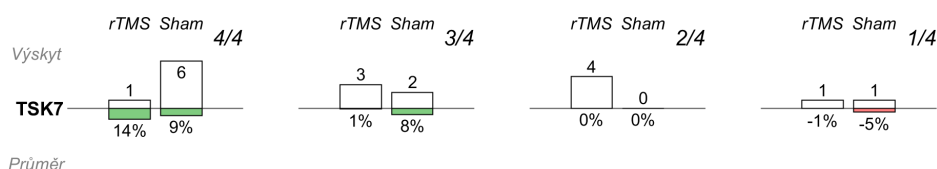


Obr. 4.10: Vyhodnocení parametru  $relF_2SD$ .

U relativních směrodatných odchylek pozorujeme dobré výsledky u aktivní skupiny pro první formant (obr. 4.9). Pro obě úlohy (TSK1 a TSK2) se nachází šest pacientů s aktivní rTMS léčbou v situacích 3/4 a 4/4 s výrazně lepším průměrným zlepšením skóre  $c_{ij}$ , které v úloze TSK1 dosahuje 38 %. V případě druhého formantu (obr. 4.10) došlo k velkému poklesu průměrného zlepšení u obou skupin a u obou úloh.

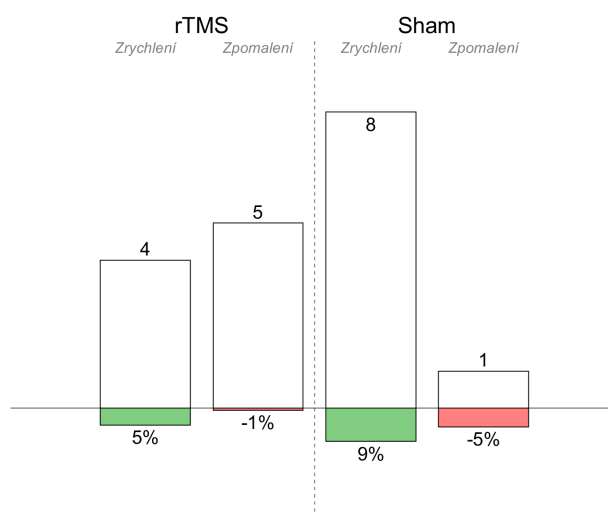
## PR

Následující parametry kvantifikují tempo při vykonávání diadochokinetické úlohy TSK7. Parametr PR je vypočítaný jako počet vyslovených slabik (pa, ta, ka) za sekundu. Je uvažováno prvních 30 vokalizací. Zvyšování parametru znamená více slabik za sekundu.



Obr. 4.11: Vyhodnocení parametru PR.

V tomto případě nelze popisovat vyloženě zlepšení parametru, ale zrychlení tempa. Je vidět, že pro sham skupinu jasně platí, že u velké části (šest pacientů) došlo ke zrychlení ve 4/4 případech. Všeobecně se dá říci, že pacienti ze skupiny sham po absolvování placebo léčby rTMS zrychlili při vykonávání úlohy TSK7. U aktivní skupiny nejsou výsledky tak jednoznačné.



Obr. 4.12: Vyhodnocení parametru PR. Ve vrchní části sloupcového grafu je procentuální zastoupení pacientů, kteří v průměru buďto zrychlili nebo zpomalili. Ve spodní části je vyhodnoceno, jak velké toto zrychlení průměrně bylo.

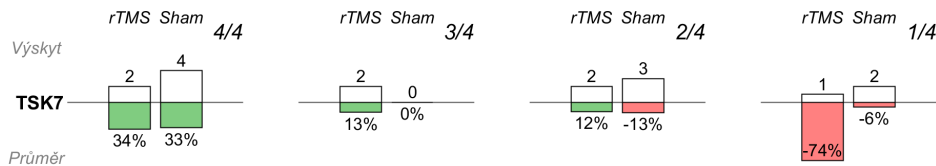
Pro názornost byl v tomto případě vygenerován upřesňující graf (obr. 4.12). Ve vrchní části grafu je vyjádřeno procentuální zastoupení pacientů, u kterých došlo v průměru ke zrychlení nebo zpomalení, tedy průměrná hodnota skóre  $c_{ij}$  každého pacienta v časech T1–4 je buďto větší, nebo menší než 0. A pro všechny skupiny (zrychlení/zpomalení a aktivní/sham) je v dolní části vyjádřena celková průměrná hodnota ze všech hodnot odpovídajících určité skupině. Například čtyři pacienti z aktivní skupiny vykazují zrychlení (tzn. průměr hodnot T1–4 je větší než 0).



Všeobecně tedy došlo u sham skupiny ke zrychlení u dvojnásobku pacientů než v aktivní skupině a zároveň bylo průměrně o 4 % větší.

## COV<sub>4-10</sub>

Tento parametr je vypočítaný z nahrávek diadochokinetické úlohy TSK7. Vyjadřuje variabilitu 4.–10. cyklu (pa-ta-ka). Zdravý člověk by měl být více schopný zachovat stejné tempo po celou dobu vykonávání této úlohy.

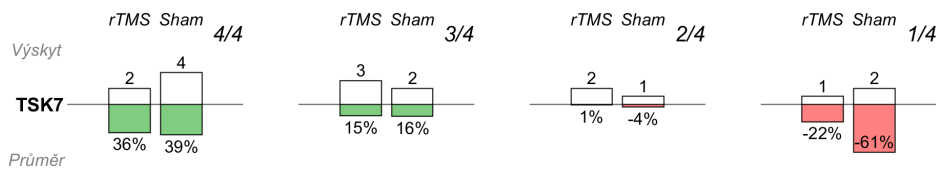


Obr. 4.13: Vyhodnocení parametru COV<sub>4-10</sub>.

V situaci 4/4 nachází čtyři pacienti z sham skupiny, dva pacienti z aktivní skupiny a dva z aktivních pacientů na obr. 4.13 úplně chybí (z celkového počtu devíti pacientů), to znamená, že u nich nedošlo ke zlepšení u žádného měření (situace 0/4). V situaci 1/4 je pozorovatelný velký výkyv u jednoho pacienta z aktivní skupiny. Jedná se spíše o náhodnou chybu způsobenou při pořizování nahrávky.

## RA

I tento artikulační parametr je vypočítán z úlohy TSK7. Vyjadřuje postupnou změnu tempa v celé řečové úloze. Jedná se o směrnici regresní přímky modelující délky časů jednotlivých diadochokinetických cyklů (pa, ta, ka). Bylo počítáno s absolutní hodnotou parametru, čímž se eliminovala informace o tom, zdali došlo k akceleraci, nebo ke zpomalení. Zmenšení parametru znamená menší zrychlení/zpomalení řeči.

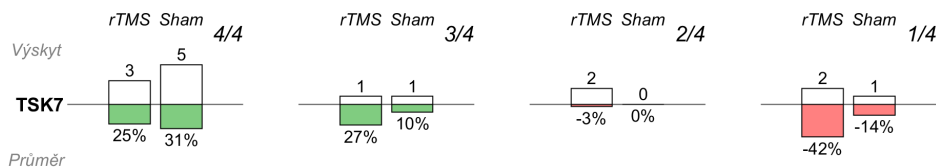


Obr. 4.14: Vyhodnocení parametru RA.

V tomto případě je možné pozorovat podobný průběh jako u parametru COV<sub>4-10</sub>. U sham skupiny jsou výsledky opět ještě nepatrně lepší (především situace 4/4).

## RI

Jedná se o sumu absolutních odchylek od regresní přímky modelující délky diadochokinetických cyklů. Je vyjádřeno jak hodně pacient mění tempo vzhledem k celkovému zrychlení.



Obr. 4.15: Vyhodnocení parametru RI.

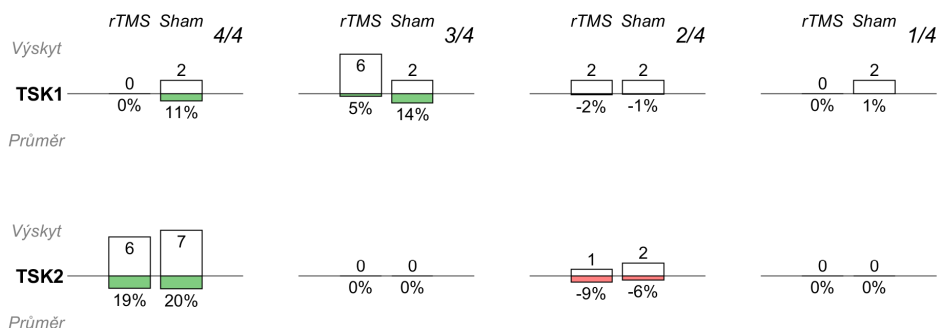
Opět zde dochází k lepším výsledkům u sham skupiny, u které se pět pacientů nachází v situaci 4/4. Všechny výsledky popisující tempo řeči mají podobný charakter (RI, RA,  $COV_{4-10}$  a PR) a sham skupina obecně vykazuje o něco lepší výsledky.

Artikulační parametry VAI,  $relF_1SD$  a  $relF_2SD$  kvantifikují schopnost pacienta artikulovat podle hodnot prvních dvou formantů, které souvisí s pohybem jazyka a úst. Z jejich výsledků lze vypožorovat dva zajímavé jevy. U parametru VAI se nenachází ani jeden pacient v situaci 3/4, nebo 4/4. To je unikátní jev vzhledem k vyhodnocení ostatních parametrů. U relativní směrodatné odchylky druhého formantu lze pozorovat výrazný pokles průměrného zlepšení oproti prvnímu formantu.

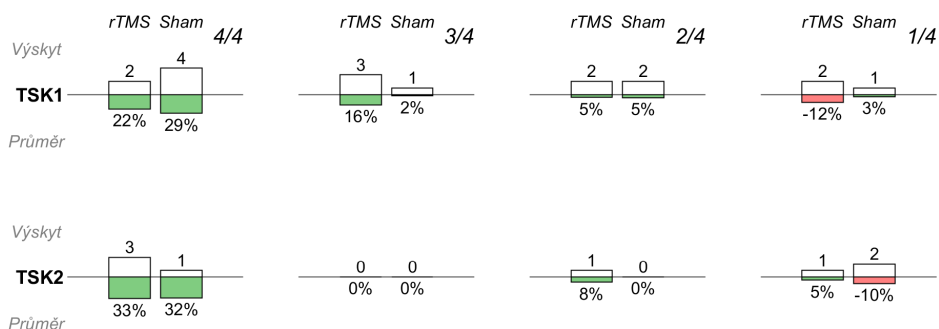
Artikulační parametry popisující tempo v úloze TSK7 jsou PR,  $COV_{4-10}$ , RA a RI. Skupina sham vykazuje po absolvování rTMS zrychlení tempa u většiny pacientů u všech čtyř měření viz obr. 4.11. Parametr PR popisuje pouze počet vyslovených slabik za sekundu, ale variabilita tempa může být rozdílná. Například ze začátku může pacient vyslovovat rychle a ke konci úlohy výrazně zpomalit. Změny v tempu popisují následující parametry ( $COV_{4-10}$ , RA a RI).

## 4.3 Prozodické parametry

### relF<sub>0</sub>SD, relSEOSD



Obr. 4.16: Vyhodnocení parametru relF<sub>0</sub>SD.

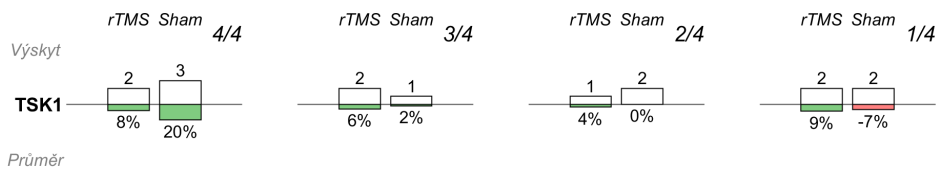


Obr. 4.17: Vyhodnocení parametru relSEOSD.

V případě vyhodnocení odchylky základního tónu (obr. 4.16) se nenachází ani jeden pacient z aktivní skupiny v situaci 4/4 (úloha TSK1). Velkou část (šest pacientů) jich lze nalézt v situaci 3/4, ale zde vykazují pouze malé (5 %) průměrné zlepšení. V další úloze TSK2 (čtení textu) je většina výsledků obsažena v situaci 4/4 a sham skupina tu má o jednoho pacienta větší zastoupení. V případě vyhodnocení odchylky energie řeči (obr. 4.17) jsou vidět dobré výsledky u aktivní skupiny, kde je pět pacientů v situacích 4/4 a 3/4. V úloze TSK2 je vidět malé procentuální zastoupení ve všech čtyřech situacích. To znamená, že mnoho pacientů se nezlepšilo v žádném ze čtyř měření a pouze u tří pacientů u aktivní skupiny a jednoho ze sham skupiny došlo k dobrým výsledkům.

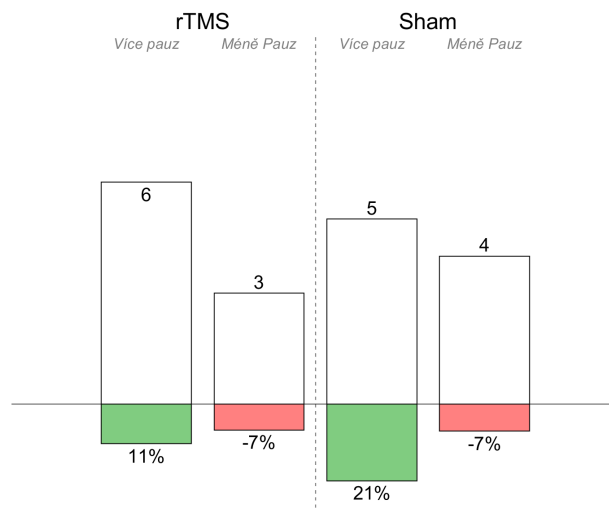
## SPIR

Následující parametry kvantifikují výskyt pauz v řeči. Prvním z nich je SPIR. Jedná se o počet pauz vztahený k celkové délce řeči.



Obr. 4.18: Vyhodnocení parametru SPIR.

Obrázek 4.18 tedy ukazuje jak dochází ke zvýšení počtu pauz v jednotlivých post-stimulus měření. V situacích 4/4 a 3/4 je v součtu stejné zastoupení pacientů z obou skupin.

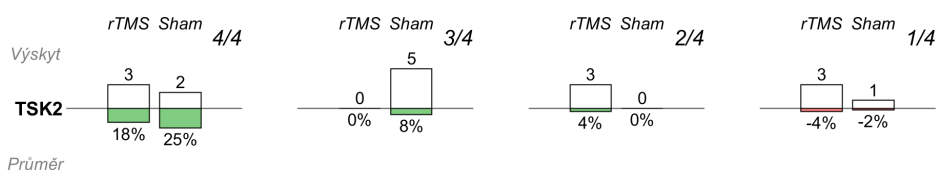


Obr. 4.19: Vyhodnocení parametru SPIR. Ve vrchní části sloupcového grafu je procentuální zastoupení pacientů, kteří mají v průměru větší nebo menší počet pauz. Ve spodní části je vyhodnoceno, o jak velkou změnu se v průměru jedná.

Na obr.4.19 je stejný princip vyhodnocení jako u parametru PR (obr. 4.12). Je vidět, že šest pacientů z aktivní skupiny dělalo v průměru více pauz po absolvování rTMS než před tím. U sham skupiny to bylo pět pacientů, u kterých ovšem docházelo v průměru k většímu zvýšení počtu pauz (21 %).

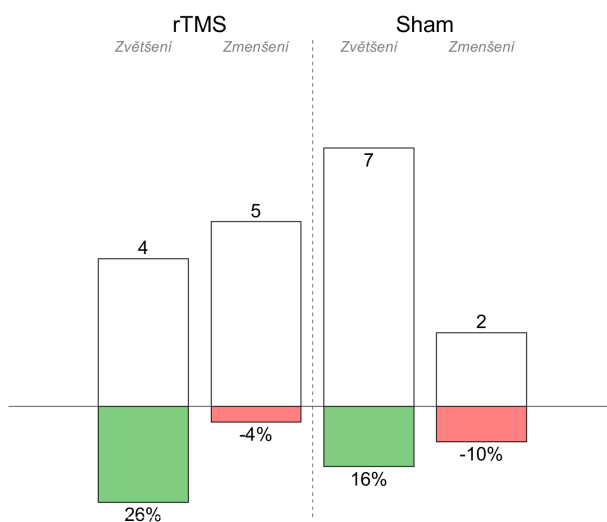
## PPR

V tomto případě se nejedná o počet, ale o délku všech pauz vztaženou k celkové době trvání řeči.



Obr. 4.20: Vyhodnocení parametru PPR.

Mnohem více pacientů z sham skupiny dělalo celkově delší pauzy. V situacích 4/4 a 3/4 se jich nachází celkem sedm. Oproti tomu v případě aktivní skupiny jsou zde pouze tři pacienti, nacházející se v situaci 4/4 viz obr. 4.20.

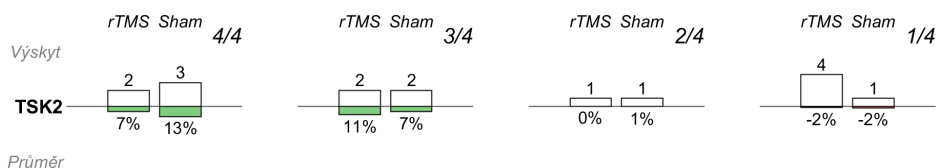


Obr. 4.21: Vyhodnocení parametru PPR. Ve vrchní části sloupcového grafu je procentuální zastoupení pacientů, kteří mají v průměru delší nebo kratší celkovou délku pauz. Ve spodní části je vyhodnoceno, o jak velkou změnu se v průměru jedná.

Celkově delší trvání pauz vychází pro sedm pacientů z sham skupiny. U aktivní skupiny mělo více pacientů v průměru kratší délku tichých míst viz obr. 4.21.

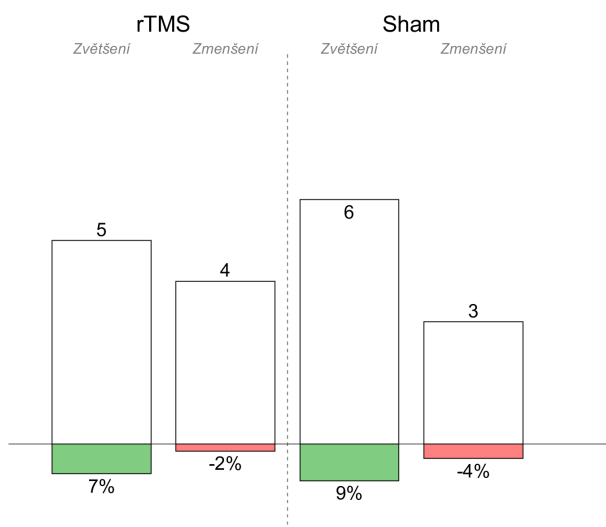
## AR

Tento parametr popisuje počet hlásek nebo slabik (speech sounds) vyslovených za sekundu.



Obr. 4.22: Vyhodnocení parametru AR.

Výsledky na obr. 4.22 jsou převážně vyrovnané, ale pacienti ze skupiny sham mají o něco pozitivnější výsledky než aktivní skupina. To znamená, že vyslovují více řečových prvků za sekundu. Například v situaci 4/4 se nachází tři pacienti ze skupiny sham s průměrným zlepšením 13 %. Oproti tomu aktivní skupina zde má pouze dva pacienty s průměrným zlepšením 7 %.



Obr. 4.23: Vyhodnocení parametru AR. Ve vrchní části sloupcového grafu je procentuální zastoupení pacientů, kteří vydali v průměru více nebo méně řečových prvků. Ve spodní části je vyhodnoceno, o jak velkou změnu se v průměru jedná.

Ke zvýšení počtu hlásek a slabik v řeči za sekundu došlo pro pět aktivních a šest sham pacientů. Průměrné navýšení hodnoty je o 2 % nižší u aktivní skupiny viz obr. 4.23.

Prosodické parametry  $relF_0SD$  a  $relSEOSD$  kvantifikují poruchy monotónnosti řeči. V obou případech se jedná o rozmanité výsledky. Opět je pozorovatelný možný placebo efekt a ani zde nelze nalézt žádný signifikantní jev poukazující na výraznější zlepšení aktivní skupiny.

U parametrů SPIR, PPR a AR je pozornost věnována řečové aktivitě, tedy vykonaným pauzám a vyloveným hláskám/slabikám. Podle výsledků SPIR na obr. 4.18 a 4.19 dělají pacienti z aktivní skupiny více pauz, ale pacienti z sham skupiny vykazují delší celkovou dobu trvání tichých míst podle parametru PPR viz obr. 4.20 a 4.21. Výsledky u parametru AR jsou více vyrovnané.

## 5 Diskuze

Všechny fonační parametry ukazují na alespoň částečné zlepšení po absolvování léčby rTMS. V ideálním případě by bylo možné pozorovat zlepšení ve všech čtyřech měření se znatelným rozdílem mezi aktivní a sham skupinou, což by potvrdilo dlouhodobý efekt rTMS a vyvrátilo vliv placebo efektu. Pacienti ze skupiny sham ovšem dosahují dobrých a někdy i srovnatelných výsledků, a to nejen u fonačních parametrů. V případě APQ5 je velká část pacientů v situaci 4/4 a výsledky obou skupin jsou velmi vyrovnané (obr. 4.1). U parametru PPQ5 už lze pozorovat lepší výsledky u aktivní skupiny (obr. 4.2). Podobně je tomu i u relativních odchylek základního tónu a prvních dvou formantů (obr. 4.3, 4.4 a 4.5). I zde lze pozorovat náznak placebo efektu. Nutno ovšem poznamenat, že v rámci parametrů (APQ5, PPQ5,  $relF_0SD$ ,  $relF_1SD$  a  $relF_2SD$ ) lze pozorovat podobný charakter průběhu grafů, ale u aktivní skupiny je často více pacientů v situacích 4/4 a 3/4 a především velice často zde mají o něco vyšší hodnotu průměrného zlepšení. Tento fakt alespoň trochu naznačuje, že pacienti s aktivní rTMS léčbou vykazují lepší výsledky.

Skutečnost, že sham skupina má v grafech dobré výsledky může souviset kromě již zmíněného placebo efektu také s tzv. kompenzatorním mechanismem a se skutečností, že pokud jsou pacienti s PN motivovaní, tak se u nich krátkodobě potlačí účinky nejen hypokinetické dysartrie.

U parametrů VAI,  $relF_1SD$  a  $relF_2SD$  je snahou číselně popsat chování prvních dvou formantů, které souvisí s pohybem jazyka a čelisti. Jsou aplikovány na úlohách TSK1 a TSK2. U pacientů s HD se projevují odchylky od běžných hodnot frekvencí prvních dvou formantů resp. tyto odchylky jsou malé a pacienti špatně artikulují. Dále pak PR,  $COV_{4-10}$ , RI, PA, RA popisují tempo a rytmus řeči.

U parametru VAI se žádný pacient z sham skupiny nenachází v situaci 4/4 ani 3/4 (obr. 4.8). Oproti ostatním výsledkům prezentovaným v této studii je to ojedinělý úkaz. Podle [31] jsou hodnoty parametru VAI nejvíce citlivé pro pacienty se středním stádiem PN. Podle skóre UPDRS III viz tab. 3.1, které se pohybuje mezi hodnotami 7–28, trpí pacienti spíše mírnými příznaky PN. Ani u velkého množství aktivních pacientů se neprojevilo zlepšení. Z aktivní skupiny se nachází pouze čtyři pacienti v situacích 4/4 a 3/4. Je možné, že pokud by databáze obsahovala pacienty se středním průběhem nemoci (vyšší hodnoty UPDRS III), objevily by se pozitivní výsledky u více pacientů.

U  $relF_1SD$  lze u některých pacientů pozorovat dobré výsledky a oproti tomu u  $relF_2SD$  dochází k výraznému poklesu průměrného zlepšení (obr. 4.9 a 4.10). Frekvence prvního formantu se mění při svislém pohybu jazyka (a čelisti). Při vodorovném pohybu je ovlivňován druhý formant. Lze tedy usuzovat, že po absolvování rTMS mohlo dojít u některých pacientů ke zlepšení svislého pohybu jazyka. Zmen-



šená rigidita jazyka ve svislém směru napovídá lepším schopnostem artikulovat po absolvování léčby.

Jak už bylo řečeno, tak v oblasti parametrů popisujících tempo řeči vyšlo u PR zrychlení tempa u většiny pacientů ze skupiny sham a mnohem méně u aktivní skupiny. Parametr PR popisuje počet slabik za sekundu (průměrné tempo za celý uvažovaný úsek). Následující parametry pak sledují změny v tempu během vykonávání úlohy. Pokud by sham skupina vykazovala větší PR a u dalších parametrů zhoršení (větší variabilita tempa), naznačovalo by to, že sice vyslovili více slabik, ale jejich přednes byl neustálený (zrychlování, zpomalování atd.). Tato situace ovšem nenastala. Sham skupina vykazuje všeobecně lepší výsledky ve všech artikulačních parametrech popisujících tempo diadochokinetické úlohy TSK7. V případě COV<sub>4-10</sub> jsou výsledky vyrovnané a u RA a RI je více kladných výsledků u sham skupiny.

Zkoumáním relativní směrodatné odchylky základního tónu je snaha kvantifikovat monotónnost v řeči. U lidí s HD je běžné, že se z jejich řeči vytrácí melodie a stává se monotónní. Růst hodnoty parametru  $relF_0SD$  tedy indikuje zlepšení. Relativní směrodatná odchylka energie řeči popisuje monotónnost v oblasti intenzity řeči. Stejně jako v případě  $relF_0SD$  platí, že zvýšení hodnoty parametru znamená zlepšení. Obdobně jako v oblasti artikulace u parametrů  $relF_1SD$  a  $relF_2SD$  se vyhodnocují úlohy TSK1 a TSK2.

Velké množství pacientů dosáhlo v úloze TSK2 dobrých výsledků u parametru  $relF_0SD$  oproti úloze TSK1 (obr. 4.16). Došlo ovšem opět ke zlepšení jak u aktivní, tak u sham skupiny. Je možné, že pacienti s PN mají větší sklony k monotónní řeči při monologu než u čtení předem daného textu. Tyto výsledky ale nevypovídají o žádném vlivu rTMS.

U výsledků parametrů popisujících pauzy v řeči (SPIR, PPR) lze pozorovat větší výskyt (podle SPIR) u aktivní skupiny (obr. 4.19). Oproti tomu pacienti z sham skupiny podle parametru PPR mají delší celkový čas těchto pauz v řeči (obr. 4.21). Podle výsledků AR mají obě skupiny vyrovnaný počet slabik v řeči (obr. 4.23). To by znamenalo, že po absolvování rTMS vyslovily obě skupiny podobné množství slov a řečových prvků. Aktivní skupina dělá více pauz, ale trvají celkově kratší dobu než u sham skupiny. Kratší pauzy poukazují na rychlejší zpracování procesu tvorby řeči od myšlenky k vyslovenému slovu. V této oblasti by bylo dobré ještě více analyzovat charakter těchto pauz a zaměřit se na chaotičnost jejich výskytu (například směrodatná odchylka délky pauzy).

Nejseměřrodatnější výsledky v této studii poukazující na zlepšení lze pozorovat ve fonační oblasti. To koresponduje například s výsledky v Eliasova et al. [17] (kde je možné pozorovat zlepšení parametru jitter nebo HNR) a v Gomez et al. [8], kde bylo dosaženo dobrých výsledků u některých pacientů při detailnějším zaměření na fonační oblast a parametr VFS.

Výsledky v této práci poukazují na sílu efektu placebo a vliv psychiky pacientů s PN na jejich schopnosti čelit příznakům HD. Už bylo zmíněno výše, že databáze pacientů použitá v této studii je velmi malá. Absolvování navrženého modelu rTMS léčby a následného sběru dat (v časech T1, T2, T3 a T4) trvá několik týdnů, a pokud nějaký pacient vynechá nějakou část tohoto procesu, jsou tyto výsledky nepoužitelné. Bylo vypočítáno velké množství parametrů z různých oblastí tvorby řeči. Žádná z analýz ovšem nezachází do detailů. Do budoucna by bylo dobré se spíše zaměřit na jednu oblast, kde jsou pozorovány dobré výsledky a provést zde detailnější výzkum, jako je tomu například v Gomez et al. [8].

# Závěr

Tato studie se zabývá popisem léčebné metody rTMS a návrhem akustické a statistické analýzy dlouhodobých efektů této metody na pacienty trpící PN. V úvodu je uvedena historie, metody léčby a příznaky PN a HD. Následuje stručný popis rTMS a dále je provedena rešerše studií, které se v minulosti tomuto tématu již věnovaly. Nechybí ani popis metodologie (použitá databáze, postup při akustické a statistické analýze).

Prvním cílem je výše zmíněná rešerše. Pro srovnání bylo nastudováno pět studií (viz. tab. 2.1) a jejich použité metody byly navzájem porovnány v textu a ve srovnávací tabulce 2.2.

Dalším cílem bylo navrhnout a implementovat postup pro akustickou analýzu poskytnuté databáze nahrávek. Pro splnění tohoto záměru byla popsána a graficky znázorněna demografická a klinická data databáze a byl důkladně nastudován protokol CoBeN [10] obsahující sadu parametrů pro analýzu oblastí tvorby řeči, jako jsou artikulace, fonace a prozódie. Tyto parametry byly vypočítány pomocí různých algoritmů v prostředí Matlab a uloženy do jednoho datového souboru pro budoucí statistické zpracování.

Je také popsán postup pro statistické zpracování získaných dat. Jsou zde popsány jednotlivé metriky. V následující kapitole jsou potom prezentovány výsledky pro jednotlivé parametry vypočítané při akustické analýze.

Výsledky této práce u některých parametrů poukazují na dlouhodobý efekt rTMS, a to nalezením pozitivních změn ve všech čtyřech měření po absolvování léčby. Nejvýraznější výsledky jsou vidět ve fonační oblasti. Paralelně dochází k pozitivním změnám i u sham skupiny a pravděpodobně se projevuje placebo efekt. Zlepšení u sham skupiny bylo často méně výrazné než u aktivní skupiny. Potenciál pro dlouhodobý efekt u rTMS tedy pozorovatelný je, ale zůstává otázka do jaké míry je pacient ovlivněn placebo efektem.

Limitujícím prvkem je malý počet pacientů ve využití databázi a v budoucnu by měla být provedena rozsáhlejší studie s větším počtem účastníků. Díky těmto rozsáhlejší analýzám by bylo možné prověřit, jakou roli hraje zjištěný placebo efekt i ve větších skupinách pacientů.

## Literatura

- [1] K. R. CHAUDHURI and V. FUNG. *Fast facts: Parkinson's disease*. Karger Medical and Scientific Publishers, 2016.
- [2] Z. J. DASKALAKIS, A. J. LEVINSON, and P. B. FITZGERALD. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 53(9):555–566, 2008.
- [3] J. KLEMPÍŘ, P. HAVRÁNKOVÁ, and R. JECH. Terapie parkinsonovy nemoci levodopou v kontinuální enterální infuzi. *Neurol. praxi*, 16(2):84–87, 2015.
- [4] G. ZAMIŠKOVÁ, P. RESSNER, J. DLOUHÁ, and D. ŠIGUTOVÁ. Poruchy řeči u parkinsonovy nemoci. *Neurol. praxi*, 11(2):112–116, 2010.
- [5] W. BIRKMAYER and O. HORNYKKIEWICZ. Der l-dioxyphenylalanin (= l-dopa)-effekt beim parkinson-syndrom des menschen: zur pathogenese und behandlung der parkinson-akinese. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, pages 560–574, 1962.
- [6] J. R. DUFFY. *Motor Speech disorders-E-Book: Substrates, differential diagnosis, and management*. Elsevier Health Sciences, 2012.
- [7] M. S. ATALAR, O. OGUZ, and G. GENC. Hypokinetic dysarthria in parkinson's disease: A narrative. 2023.
- [8] A. GOMEZ-RODELLAR, J. MEKYSKA, P. GOMEZ-VILDA, L. BRABENEK, P. SIMKO, and I. REKTOROVA. A pilot study on the functional stability of phonation in eeg bands after repetitive transcranial magnetic stimulation in parkinson's disease. *International Journal of Neural Systems*, 2023.
- [9] J. RUSZ, T. TYKALPOVA, M. NOVOTNY, D. ZOGALA, K. SONKA, E. RUZICKA, and P. DUSEK. Defining speech subtypes in de novo parkinson disease: response to long-term levodopa therapy. *Neurology*, pages e2124–e2135, 2021.
- [10] CoBeN. D2.2 standardized protocol for language and acoustic assessment and analysis, 2018. online. URL: <https://coben.ceitec.cz/download/154>.
- [11] P. A. MERTON and H. B. MORTON. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762):227–227, 1980.
- [12] CH. W. HESS, K. R. MILLS, and N. M. MURRAY. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *The Journal of physiology*, 388(1):397–419, 1987.

- [13] P. H. ELLAWAY, A. PROCHAZKA, M. CHAN, and M. J. GAUTHIER. The sense of movement elicited by transcranial magnetic stimulation in humans is due to sensory feedback. *The Journal of physiology*, 556(2):651–660, 2004.
- [14] M. HALLET. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2):187–199, 2007.
- [15] P. M. ROSSINI, D. BURKE, R. CHEN, L. G. COHEN, Z. DASKALAKIS, R. DI IORIO, V. DI LAZZARO, F. FERRERI, P. B. FITZGERALD, M. S. GEORGE, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. an updated report from an ifcn committee. *Clinical neurophysiology*, 126(6):1071–1107, 2015.
- [16] A. E. DIAS, E. R. BARBOSA, K. CORACINI, F. MAIA, M. A. MARCOLIN, and F. FREGNI. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in parkinson’s disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(2):92–99, 2006.
- [17] I. ELIASOVA, J. MEKYSKA, M. KOSTALOVA, R. MARECEK, Z. SMEKAL, and I. REKTOROVÁ. Acoustic evaluation of short-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor aspects of speech in parkinson’s disease. *Journal of Neural Transmission*, 120:597–605, 2013.
- [18] L. BRABENEC, P. KLOBUSIAKOVA, M. BARTON, J. MEKYSKA, Z. GALAZ, V. ZVONCAK, T. KISKA, J. MUCHA, Z. SMEKAL, M. KOSTALOVA, et al. Non-invasive stimulation of the auditory feedback area for improved articulation in parkinson’s disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2019.
- [19] L. BRABENCE, P. KLOBUSIAKOVA, P. SIMKO, M. KOSTALOVA, J. MEKYSKA, and I. REKTOROVA. Non-invasive brain stimulation for speech in parkinson’s disease: A randomized controlled trial. *Brain Stimulation*, 2021.
- [20] D. DIMITRADIS, A. POTAMIANOS, and P. MARAGOS. A comparison of the squared energy and teager-kaiser operators for short-term energy estimation in additive noise. *IEEE Transactions on signal processing*, 2009.
- [21] S. SKODDA, W. GRÖNHEIT, and U. SCHLEGEL. Intonation and speech rate in parkinson’s disease: General and dynamic aspects and responsiveness to levodopa admission. *Journal of Voice*, 2011.
- [22] D. MICHAELIS, M. FRÖHLICH, and H. W. STRUBE. Selection and combination of acoustic features for the description of pathologic voices. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 1998.

- [23] H. MOL. Lossfree twin-tube resonator and the vowel triangle of hellwag. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 1965.
- [24] The unified parkinson’s disease rating scale (updrs): status and recommendations. *Movement Disorders*, pages 738–750, 2003.
- [25] M. SKROVANEK, P. MARTINEZ-MARTIN, N. KOVACS, M. RODRIGUEZ-VIOLANTE, J. CH. CORVOL, P. TABA, K. SEPPI, O. LEVIN, A. SCHRAG, T. FOLTYNIE, et al. Differences in mds-updrs scores based on hoehn and yahr stage and disease duration. *Movement disorders clinical practice*, pages 536–544, 2017.
- [26] G. DEGOTTEX, J. KANE, T. DRUGMAN, T. RAITIO, and S. SCHERER. Covarep—a collaborative voice analysis repository for speech technologies. In *2014 ieee international conference on acoustics, speech and signal processing (icassp)*, pages 960–964. IEEE, 2014.
- [27] B. BOZKURT, B. DOVAL, CH. D’ALESSANDRO, and T. DUTOID. Improved differential phase spectrum processing for formant tracking. 2004.
- [28] M. VASHKEVICH, Y. RUSHKEVICH, and A. PETROVSKY. Troparion: Matlab tools for pathological voice analysis, 2019. online. URL: <https://github.com/Mak-Sim/Troparion/tree/master>.
- [29] M. VASHKEVICH, A. PETROVSKY, and Y. RUSHKEVICH. Bulbar als detection based on analysis of voice perturbation and vibrato. In *2019 Signal Processing: Algorithms, Architectures, Arrangements, and Applications (SPA)*, pages 267–272. IEEE, 2019.
- [30] J. P. TEIXEIRA, C. OLIVIERA, and C. LOPES. Vocal acoustic analysis—jitter, shimmer and hnr parameters. *Procedia Technology*, pages 1112–1122, 2013.
- [31] R. B. CONVEY, T. IHALAINEN, Y. LIU, O. RÄSÄNEN, S. YLIEN, and N. PENTTILÄ. A comparative study of automatic vowel articulation index and auditory-perceptual assessments of speech intelligibility in parkinson’s disease. *International Journal of Speech-Language Pathology*, pages 1–11, 2023.

## Seznam symbolů a zkratek

<b>ANOVA</b>	Analysis of Variance
<b>APQ</b>	Amplitude Perturbation Quotient
<b>AR</b>	Počet řečových prvků vyprodukovaných za sekundu
<b>COV</b>	Variační koeficient – Coefficient of Variation
<b>DBS</b>	Hluboká mozková stimulace – Deep Brain Stimulation
<b>DDK</b>	Diadochokinetické
<b>DUV</b>	Množství neznělých segmentů – Degree of Unvoiced
<b>DurMAD</b>	Medián absolutních odchylek délky tichých částí
<b>DurMED</b>	Medián délek tichých částí
<b>EEVOL</b>	Vývoj energie řeči – Energy Evolution
<b>fMRI</b>	Functional Magnetic Resonance Imaging
<b>GNE</b>	Glottal to Noise Excitation
<b>GS</b>	Glottal Source
<b>HD</b>	Hypokinetická dysartrie
<b>HNR</b>	Poměr harmonických složek k šumové složce řečového signálu – Harmonic to Noise Ratio
<b>LED</b>	Denní ekvivalentní dávka látky levodopa – Levodopa Equivalent Dose
<b>LLR</b>	Log-likelihood Ratio
<b>LMM</b>	Lineární smíšené modely – Linear Mixed Models
<b>MR</b>	Magnetická rezonance – Magnetic Resonance
<b>MPT</b>	Maximální délka vyslovení samohlásky – Maximum phonation time
<b>MWU</b>	Mann-Whitney U test
<b>NSR</b>	Rychlost řeči – Net to Speech Ratio
<b>PA</b>	Zrychlení tempa – Pace Acceleration

<b>PN</b>	Parkinsonova nemoc
<b>PPQ</b>	Period Perturbation Quotient
<b>PPR</b>	Poměr pauz v řeči k celkové délce – Percentual Pause Ratio
<b>PR</b>	Tempo řeči – Pace Rate
<b>RA</b>	Zrychlení rytmu – Rhythm Acceleration
<b>relFSD</b>	Relativní směrodatná odchylka základního tónu nebo prvních dvou formantů vztažená k průměru.
<b>relSEOSD</b>	Variabilita hlasitosti řeči určená pomocí směrodatné odchylky intenzity
<b>RI</b>	Nestabilita rytmu – Rhythm Instability
<b>rTMS</b>	Repetitivní transkraniální magnetická stimulace
<b>SPIR</b>	Počet pauz v řeči vztažený k celkové délce
<b>TES</b>	Transkraniální elektrická stimulace – Transcranial Electrical Stimulation
<b>TKEO</b>	Teager-Kaiser Energy Operator
<b>T0–4</b>	Označení pro jednotlivá posuzovací období, při kterých se získávaly nahrávky
<b>T3F</b>	Test 3F – Dysartrický profil
<b>TSK1–17</b>	Označení pro řečové úlohy
<b>TMS</b>	Transkraniální magnetická stimulace – Transcranial Magnetic Stimulation
<b>UPRDS</b>	Jednotná škála pro hodnocení Parkinsonovy nemoci – Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<b>VAI</b>	Artikulační oblast samohlásek – Vowel Articulation Index
<b>VFS</b>	Ztuhlost hlasivek – Vocal Fold Stiffness
<b>V-RQOL</b>	Voice-Related Quality of Life
<b>WM</b>	Waveform Matching