

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

**Patofyziologické mechanismy hluboké mozkové stimulace
vnitřního pallida
u dystonických syndromů**

**Pathophysiological mechanisms of the pallidal
deep brain stimulation
in dystonic syndromes**

MUDr. Anna Fečíková

Praha (2020)

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Neurologická klinika I. LF UK a VFN

Školitel: prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. Lékařské fakulty.

OBSAH

Abstrakt	4
Summary	5
1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	7
3. Studie č.1. - Souvislost klinického efektu DBS GPi s objemem mozečku a kortikální inhibicí u dystonických syndromů	8
3.1. Materiál a metodika	8
3.2. Výsledky	8
3.3. Diskuze	10
4. Studie č.2. - Abnormální interakce mezi somatosenzorickým a motorickým kortexem u dystonií nereagujících na DBS GPi	11
4.1. Materiál a metodika	11
4.2. Výsledky	11
4.3. Diskuze	11
5. Studie č. 3. - DBS GPi u dystonií ovlivňuje kortikální, nikoliv spinální inhibiční mechanismy	12
5.1. Materiál a metodika	12
5.2. Výsledky	13
5.3. Diskuze	13
6. Studie č. 4. - Dualistický efekt DBS GPi na motorickou poruchu řeči u dystonií	14
6.1. Materiál a metodika	14
6.2. Výsledky	14
6.3. Diskuze	14
7. Studie č. 5. - Akutní hyperkinetické syndromy léčené stereotaktickým neurochirurgickým zákrokem	15
8. Studie č. 6. - Vliv pallidální hluboké mozkové stimulace na artikulační rychlost u dystonií	15
8.1. Materiál a metodika	15
8.2. Výsledky	16
8.3. Diskuze	16
9. Závěry	17
10. Použitá literatura	18
11. Seznam publikací	20

Abstrakt

Hluboká mozková stimulace (DBS) vnitřního pallida (GPi) je považována za účinnou symptomatickou léčbu farmakorezistentních dystonických syndromů.

V první studii jsme analyzovali vztah mezi objemem šedé hmoty (GM) a intrakortikální inhibicí (SICI) primárního motorického kortexu (MI) u dystonií s ohledem na klinický efekt a stav DBS GPi (ON/OFF). Prokázali jsme hypertrofii suplementární motorické oblasti (SMA) a vermis mozečku u pacientů s lepším klinickým efektem DBS GPi. Lokální objem šedé hmoty hemisfér mozečku pozitivně koreloval se zlepšením SICI, která byla u pacientů méně efektivní, a to bez ohledu na stav DBS. Navíc u dobrých respondérů jsme prokázali podobnou úroveň SICI jako u zdravých kontrol, zatímco u non-respondérů byla SICI abnormálně snížena.

Ve druhé studii jsme pomocí párové asociativní stimulace (PAS) primární somatosenzorické kůry (SI) vyšetřili vliv SI na excitabilitu MI u pacientů s dystonií ve vztahu k efektivitě DBS GPi. PAS SI vedla ke snížení excitability MI, přičemž vypnutí DBS GPi snížilo inhibiční vliv SI na excitabilitu MI. U non-respondérů zůstala excitabilita MI po PAS abnormálně zvýšena bez ohledu na stav DBS GPi. Tato dysfunkce senzomotorické interakce mezi SI a MI může být příčinou nedostatečné klinické odpovědi na léčbu DBS GPi.

Cílem třetí studie bylo pomocí neurofyziologických metod prokázat efekt DBS GPi u dystonií na míšní a kortikální úrovni. DBS GPi vedla k normalizaci zkráceného začátku, trvání a konce kortikální periody útlumu, což potvrzuje hypotézu, že DBS GPi moduluje kortikální inhibiční mechanismy. Vyšetřením kožní periody útlumu a H-reflexu jsme neprokázali vliv DBS GPi na míšní inhibici.

Čtvrtá a šestá studie byla zaměřena na vliv DBS GPi na motorickou poruchu řeči u dystonií. Ve čtvrté studii jsme prokázali, že DBS GPi vedla u dystonií k indukci hypokinetické dysartrie, ale také ke zlepšení hyperkinetické dysartrie, která je typickým dystonickým projevem. V šesté studii jsme nenalezli rozdíly v artikulační rychlosti mezi oběma stavy DBS GPi (ON/OFF); tento parametr proto zřejmě nejde použít jako ukazatel vedlejších účinků spojených s DBS.

V páté studii jsme uvedli naše dosavadní zkušenosti s léčbou pacientů se status dystonicus, u kterých léčba pomocí DBS GPi vedla k výrazné redukci dystonických příznaků.

Klíčová slova: dystonie, hluboká mozková stimulace, transkraniální magnetická stimulace, „voxel-based“ morfometrie, míšní reflexy, dysartrie, status dystonicus, artikulační rychlost

Summary

Deep brain stimulation (DBS) of the globus pallidus internus (GPi) is an effective symptomatic treatment for pharmacoresistant dystonic syndromes. The relationship between grey matter volume and intracortical inhibition of the primary motor cortex (MI) in regard to the effectiveness and the state (ON/OFF) of GPi DBS was analysed in the first study. The grey matter of chronically treated patients showed hypertrophy of the supplementary motor area and cerebellar vermis whereas this difference was more significant in patients with a better clinical outcome. The grey matter of the cerebellar hemispheres of the patients showed positive correlation with the improvement of an intracortical inhibition which was generally less effective in patients regardless of the GPi DBS state. Moreover, we showed the same level of SICI in the good responders as in the healthy controls, while in non-responders was the SICI decreased.

In the second study, by using paired associative stimulation (PAS) we studied the influence of primary somatosensory cortex (SI) on the MI excitability in dystonia in regards to the effectiveness of GPi DBS. SI PAS decreased the MI excitability in the GPi DBS ON state while switching the stimulation off decreased an inhibitory effect of SI on MI excitability. Non-responders showed a persistently increased level of MI excitability regardless of the GPi DBS state. This dysfunction of the sensorimotor interaction between the SI and MI could be the reason of the poor clinical improvement after GPi DBS surgery.

The aim of the third study was to detect GPi DBS-related effects on spinal and cortical inhibitory circuitry in dystonia. The GPi DBS normalised the shortened cortical silent period onset latency, duration and end suggesting the effect at cortical level. Cutaneous silent period and H-reflex did not differ between groups, so the GPi DBS did not affect the spinal inhibitory circuitry.

The influence of GPi DBS on speech in dystonia was analysed in the fourth and sixth study, where the GPi DBS induced the worsening of the hypokinetic dysarthria, but improved the hyperkinetic dysarthria, which is the characteristic sign of the dystonic symptom.

In the sixth study, we did not find any difference in articulation rate between both GPi DBS states, so this parameter should not be used a marker of GPi DBS –induced side effects. In the fifth study, we report our experience with the treatment of patients in status dystonicus, who underwent GPi DBS with a significant reduction of dystonia.

Keywords: dystonia, deep brain stimulation, transcranial magnetic stimulation, voxel-based morfometry, spinal reflexes, dysarthria, status dystonicus, articulation rate

1. Úvod

Dystonie je syndrom projevující se trvalými, nebo intermitentními svalovými kontrakcemi vedoucími k abnormálním, často repetitivním pohybům, držení těla, nebo obojím (Albanese A., Bhatia K. et al., 2013). Přesné patofyziologické mechanismy a etiologie vzniku dystonie nejsou doposud známy. U dystonických syndromů byla na všech úrovních CNS zjištěna abnormálně snížená krátkolatentní inhibice (SICI), porušená senzomotorická integrace a abnormálně zvýšená plasticita primárního motorického (MI) a somatosenzorického kortexu (SI) (Quartarone A. Hallett M., 2013). Tyto funkční změny jsou u dystonií doprovázeny různými strukturálními abnormitami, zahrnujícími především senzomotorický kortex, bazální ganglia, thalamus a mozeček (Zheng Z. Z., Pan P. L. et al., 2012).

Hluboká mozková stimulace (DBS) vnitřního pallida (GPi) se používá jako metoda volby v terapii farmakorezistentních dystonických syndromů s invalidizující mírou postižení (včetně status dystonicus), její mechanismy účinku ale nejsou doposud objasněny. Předpokládá se ale, že DBS GPi u dystonií pravděpodobně indukuje prudké snížení abnormálně zvýšené plasticity motorického kortexu, která vede k zahájení postupné změny již uložených dystonických vzorců pohybu, k pomalé normalizaci SICI a tím ke zlepšení dystonických pohybů (Tisch S., Rothwell J. C. et al., 2007; Ruge D., Tisch S. et al., 2011).

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neurofyziologickou metodou, založenou na principu elektromagnetické indukce, která se využívá k funkčnímu vyšetření plasticity a excitability MI. K vyšetření intrakortikální excitability MI lze použít metodu krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI) a kortikální periody útlumu (CoSP). Plasticitu senzomotorického kortexu lze zkoumat metodou párové asociativní stimulace (PAS) (Wassermann E., Epstein C. et al., 2008).

Možné strukturální abnormity mozku lze u dystonií detekovat metodu „voxel-based“ morfometrie (VBM), která srovnává lokální koncentrace šedé hmoty mezi skupinami subjektů (Ashburner J. Friston K. J., 2000).

Kromě pozitivních účinků DBS GPi na redukci dystonických projevů, může vést také k výskytu významných nežádoucích účinků, jako jsou hypokinetická dysartrie a kocktavost (Kupsch A., Benecke R. et al., 2006; Nebel A., Reese R. et al., 2009), které mohou souviset s parametry stimulace a lokalizací aktivního kontaktu.

2. Hypotézy a cíle práce

A. Prokázat vliv DBS GPi na strukturu a funkci sensorimotorické sítě u dystonií na kortikální a subkortikální úrovni.

Hypotéza:

I. *Abnormální snížení intrakortikální inhibice (SICI) motorické kůry u dystonií léčených DBS GPi souvisí s morfologií mozku, analyzovanou pomocí „voxel-based“ morfometrie a souvisí s klinickým efektem DBS GPi.*

B. Pomocí protokolu PAS SI prokázat sensorimotorickou interakci u dystonií ve vztahu ke stavu DBS GPi (ON/OFF) a jejímu klinickému efektu.

Hypotéza:

II. *PAS SI ovlivňuje excitabilitu MI u pacientů s dystonií léčených DBS GPi.*

III. *DBS GPi u dystonií moduluje sensorimotorickou interakci indukovanou protokolem PAS SI v závislosti na stavu (ON/OFF) a jejím klinickém efektu.*

C. Pomocí fyziologických metod prokázat efekt DBS GPi u dystonií na míšni a kortikální úrovni.

Hypotéza:

IV. *DBS GPi u dystonií normalizuje abnormálně sníženou inhibici na kortikální úrovni, detekovanou pomocí kortikální periody útlumu (CoSP) a doprovázenou redukcí dystonických příznaků.*

V. *DBS GPi je u dystonií schopna ovlivnit míšni inhibiční mechanismy, detekované pomocí kožní periody útlumu (CuSP) a H-reflexu.*

D. Pomocí objektivní akustické analýzy zjistit vliv DBS GPi u pacientů s dystonií na řečové parametry.

Hypotéza:

VI. *Nežádoucím účinkem DBS GPi u pacientů s dystonií je zhoršení hypokinetické dysartrie.*

VII. *Chronická DBS GPi vede ke zlepšení hyperkinetické dysartrie a ostatních dystonických příznaků.*

E. Ovlivnit status dystonicus pomocí DBS GPi.

Hypotéza:

VIII. *Hluboká mozková stimulace (DBS) GPi a pallidotomie jsou účinné a bezpečné metody v terapii status dystonicus a akutního kvadrubalistického syndromu.*

3. Studie č. 1. Souvislost klinického efektu DBS GPi s objemem mozečku a kortikální inhibicí u dystonických syndromů

3.1. Materiál a metoda

Do studie bylo zařazeno 21 pacientů (12Ž, průměrný věk 50 ± 17 (SD) let) s dystonií různé distribuce a etiologie, léčených DBS GPi a 21 věkově a pohlavím vázaných zdravých kontrol. Míra klinického zlepšení (KE) byla hodnocena na začátku každého sezení pomocí dystonických škál, které byly srovnávány s předoperačním stavem. Excitabilita motorického kortexu byla vyšetřena za použití párové TMS aplikované na primární motorický kortex (MI), která vedla k vyvolání krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI); k vyšetření byl použit protokol dle Kujirai (Kujirai T., Caramia M. D. et al., 1993). Párové pulzy se od sebe lišily intenzitou podmiňovacího podnětu (CS) (70%, 80%, 90% AMT). Velikost SICI byla vyjádřena v procentech nepodmíněného motorického evokovaného potenciálu (MEP). Latence MEP byla měřena jako čas od aplikace párového/jednoduchého pulzu ke vzniku iniciální deflexe MEP. Vyšetření magnetickou rezonancí bylo provedeno na 1,5 T přístroji Siemens Symphony (Erlangen, Německo). Za využití techniky „rapid acquisition gradient echo“ (MP – RAGE) byly získány T1-vážené sekvence. „Voxel-based“ morfometrie (VBM) byla provedena za použití obecného lineárního modelu a srovnávala rozdíly v denzitě šedé hmoty (GM) mezi zdravými kontrolami a pacienty s dystonií.

3.2. Výsledky

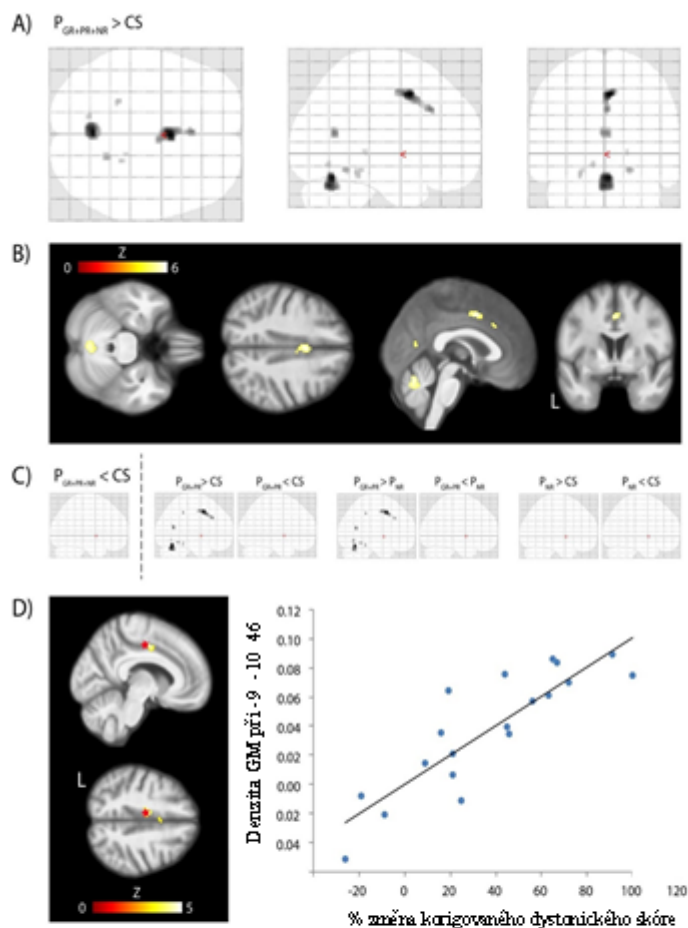
SICI byla vyhodnocena za použití lineárního regresního modelu se smíšenými efekty. Statistické významnosti dosáhly fixní faktory: „stav DBS“ ($F=11,43$; $p<0,001$), „intenzita“ podmiňovacího TMS podnětu ($F=7,58$; $p<0,001$) a „efekt DBS“ ($F= 5,42$; $p <0,05$). Signifikantní interakce byla prokázána pro „stav DBS“ x „efekt DBS“ ($F = 12,19$; $p <0,001$) a „stav DBS“ x „efekt DBS“ ($F = 0,03$; $p <0,05$).

Post hoc analýzy prokázali méně efektivní SICI u pacientů, než u kontrol ($F = 4,93$; $p < 0,001$), a to bez ohledu na stav DBS GPi (ON/OFF). Dobří respondéři na terapii DBS GPi měli více efektivní SICI, než kontroly ($F = 3,25$; $p < 0,01$), zatímco non-respondéři měli SICI méně efektivní než kontrolní subjekty ($F = 5,83$, $p < 0,001$). Navíc pacienti s dystonií měli méně efektivní SICI než kontrolní subjekty pouze při intenzitě podmiňovacího podnětu rovnající se 80-90% AMT v obou DBS GPi stavech, zatímco při intenzitě podmiňovacího podnětu rovnající se 70% AMT nebyly mezi pacienty a kontrolami nalezeny rozdíly.

Pacienti s dystonií měli delší latenci MEP v obou DBS GPi stavech ve srovnání

s kontrolní skupinou (OFF: $F = 32,67$; $p < 0,001$); ON: $22,66$; $p < 0,001$). Latence MEP byla ve stavu DBS GPi ON průměrně o $0,57 \pm 1,21$ (SD) ms kratší než ve stavu DBS GPi OFF. Nejdelší latence MEP byla nalezena u dobrých respondérů, kratší u parciálních respondérů a nejkratší u non-respondérů.

Pacienti s dystonií vykazovali ve srovnání s kontrolní skupinou zvýšenou densitu GM v klastru zahrnujícím ventrální část doplňkové motorické arey (pre-SMA), střední gyrus cinguli a vermis mozečku (Obrázek 1A, B). Podobný vzrůst denzity GM byl detekován u respondérů (dobrých a parciálních), u non-respondérů ale přítomen nebyl (Obrázek 2C). Korelace denzity GM s relativní změnou dystonického skóre vykazovala podobný klaster zahrnující střední část gyrus cinguli a ventrální SMA (Obrázek 2D). Densita GM ve ventrálních částech obou mozečkových hemisfér (lobulus VIIb, VIII, IX, crus II) korelovala se zlepšením SICI.



Obrázek 1. Srovnání denzity GM mezi pacienty s dystonií léčených pomocí DBS GPi a kontrolními subjekty. Věk a celkový intrakraniální objem byly použity jako „nuisance“ vektory. „Sklizený“ mozek (A) a kolmá projekce (B) průměrných T1 – vážených snímků MRI mozku vykazují vyšší densitu šedé hmoty v klastrech zahrnujících SMA a přední střední cingulum a vermis cerebella, a to u všech pacientů ($P_{\text{DBS-ON}} > \text{NR}$) ve srovnání s kontrolami (CS) ($p < 0,05$ FWE korekce). (C) Klaster podobné kontrastu $P_{\text{DBS-ON}} > \text{CS}$ byly také získané při kontrastu $P_{\text{DBS-ON}} > \text{CS}$ a $P_{\text{DBS-ON}} > \text{NR}$, což nás vedlo k závěru, že densita GM byla selektivně zvýšena u dobrých respondérů (GR) a parciálních respondérů (PR) ve srovnání s non-respondéry (NR) nebo kontrolními subjekty (CS) ($p < 0,05$ FWE korekce). (D) Korelace denzity GM s procentuální změnou adjustovaného dystonického skóre při voxelch $x = -9$, $y = 10$, $z = 46$ (červená hvězda) byla signifikantní ($r = 0,87$, $p < 0,000001$) ve středním cingulu a ventrální SMA, kde byla prokázána zvýšená densita GM korelující se zvýšenou změnou adjustovaného dystonického skóre ($p < 0,05$ FWE korekce na úrovni klastrů).

3.3. Diskuze

SICI byla v naší studii u pacientů a dystonií méně efektivní a byla nezávislá na stavu DBS GPi (ON/OFF), což je v souladu s předchozími studiemi (Ridding M. C., Sheean G. et al., 1995; Di Lazzaro V., Oliviero A. et al., 2009). V naší studii jsme prokázali také odlišné chování SICI u dystonií v závislosti na intenzitě CS. Dobří respondéři vykazovali velmi vysokou senzitivitu MI na CS, na druhé straně non-respondéři reagovali pouze minimálně, z čehož vyplývá, že pravděpodobně pouze dobří respondéři jsou dostatečně vybavení k efektivnímu potlačení podnětů přicházejících z jiných oblastí motorického kortexu. Velikost SICI navíc pozitivně korelovala se šedou hmotou cerebelárních hemisfér, a to bez ohledu na stav DBS GPi. Tento výsledek potvrzuje rozhodující úlohu cerebello-thalamo-kortikálních projekcí v kontrole excitability MI.

V naší studii jsme poprvé popsali změny objemu GM u pacientů s dystonií léčených DBS GPi. Dobří a parciální respondéři vykazovali vyšší lokální objem GM vermis mozečku ve srovnání s kontrolní skupinou a s non-respondéry. U těchto respondérů byla také pozorována hypertrofie GM ve ventrální části SMA a ve středním cingulu, kde objem GM pozitivně koreloval s postoperačním klinickým zlepšením (Obrázek 1). Pozorování vyplývající ze studie jsou v souladu s předchozí literaturou, která poukazuje na kritickou úlohu SMA (Shibasaki H., 2012) a mozečku (Jinnah H. A. Hess E. J., 2018) v patofyziologii dystonie. Navíc jsme u pacientů ve stavu DBS GPi ON prokázali zkrácení latence MEP ve srovnání s OFF stavem, což naznačuje okamžitou změnu ve funkční aktivitě motorického kortexu spojenou se zrychlením kortikálního zpracování a facilitací motorické odpovědi.

Naše studie prokázala blízký vztah mezi kortikální excitabilitou motorického kortexu, objemem šedé hmoty a klinickým efektem DBS GPi u různých dystonických syndromů. Zatímco akutní efekt stimulace byl asociován se zkrácením motorické odpovědi bez ohledu na klinický efekt, pacienti s dobrou klinickou odpovědí měli intrakortikální inhibici více efektivní, než parciální respondéři nebo non-respondéři. Tato schopnost inhibovat abnormálně dráždivý motorický kortex byla kvantitativně asociována s rostoucím objemem cerebellárních hemisfér, což podporuje účast cerebello-thalamo-kortikální dráhy, která spolu s vzrůstem objemu GM může přispět k lepšímu antidystonickému efektu pallidální stimulace.

4. Studie č. 2. - Abnormální interakce mezi somatosenzorickým a motorickým kortexem u dystonií nereagujících na DBS GPi

4.1. Materiál a metodika

Do studie jsme zařadili 21 pacientů (průměrný věk 51 ± 17 (SD) let) s dystonií variabilní etiologie léčených DBS GPi bilaterálně. Klinický efekt (KE) byl vyjádřen jako procentuální změna dystonického skóre mezi stavem DBS GPi ON a stavem před operací. Neurofyziologické vyšetření začínalo nejdříve stanovením individuálního klidového motorického prahu (RMT) a pokračovalo vyšetřením „stimulus-response“ (SR) křivky (Tpre). SR křivka byla vytvořena spojením průměrných amplitud MEP vybavených pomocí TMS motorické oblasti ruky, za použití různých intenzit TMS. Po získání SR křivek byla TMS cívka přesunutá nad SI. PAS spočívala v elektrické stimulaci nervus medianus v oblasti zápěstí (intenzita stimulu 200% individuálního senzorkého prahu, trvání podnětu 0,2 ms) následovaného jedním pulzem TMS (intenzita stimulace 90% individuálního klidového motorického prahu) aplikovaným nad SI pro ruku. Efekt PAS SI byl definován jako poměr amplitudy MEP v čase ihned po PAS (T0), 15 (T15) a 30 (T30) minut po ukončení PAS k amplitudě MEP vyšetřené před PAS (Tpre).

4.2. Výsledky

Efekt PAS SI na excitabilitu MI byl hodnocen za použití lineárního regresního modelu se smíšenými efekty a byl signifikantní pro faktor „čas“ ($p < 0,01$), „stav“ ($p < 0,001$), „aktivace“ ($p < 0,001$) a interakce „čas“ x „stav“ ($p < 0,05$), „efekt“ x „stav“ ($p < 0,05$) a „čas“ x „efekt“ x „stav“ ($p < 0,05$). Po skončení PAS SI byly amplitudy MEP ve stavu DBS GPi ON významně nižší než ve stavu DBS GPi OFF ($p < 0,001$) i ve srovnání s kontrolami ($p < 0,05$). Tento rozdíl mezi oběma DBS GPi stavy byl prokázán pro všechny časy po ukončení PAS, tj. v čase T0 ($p < 0,001$), T15 ($p < 0,001$) a T30 ($p < 0,05$). Vypnutí DBS GPi vedlo u non-respondérů k nárůstu amplitudy MEP po ukončení PAS ($p < 0,001$), přičemž u respondérů rozdíl ve velikosti amplitudy MEP mezi stavy DBS GPi (ON/OFF) a ani mezi skupinami subjektů nebyl prokázán.

4.3. Diskuze

V naší studii jsme poprvé testovali reaktivitu MI jako odpovědi na modulaci SI pomocí PAS. U pacientů s dystonií léčených DBS GPi jsme prokázali signifikantní změny v reaktivitě MI vyvolané PAS SI. Pacienti se po skončení PAS bez ohledu na stav DBS GPi lišili od

zdravých kontrol nižší excitabilitou MI. Následné *post-hoc* analýzy prokázaly, že u pacientů s dystonií ve stavu zapnuté DBS GPi je reaktivita MI významně nižší než u kontrol, vypnutí DBS GPi ale vede k významnému nárůstu amplitudy MEP. Změny reaktivity MI na stimulační protokol PAS v závislosti na stav DBS GPi byly prokázány v některých studiích, kde vypnutá DBS GPi ve srovnání se zapnutou vedla po PAS MI ke zvýšení excitability MI (Tisch S., Rothwell J. C. et al., 2007), závěry těchto studií jsou v souladu s našimi výsledky, které navíc prokázaly, že změny synaptické plasticity MI mohou záviset na interakci s SI modulované prostřednictvím DBS GPi.

Ve studii jsme prokázali také souvislost sensorimotorické interakce s klinickým efektem DBS GPi. U respondérů jsme sice neprokázali akutní efekt vypnutí DBS GPi, avšak excitabilita MI u nich zůstala v obou DBS GPi stavech snižená, a to ve srovnání s non-respondéry i s kontrolní skupinou. U non-respondérů jsme naopak zaznamenali, že vypnutí DBS GPi u nich vedlo k nárůstu amplitudy MEP přetrvávající 15 minut po skončení PAS. Předpokládáme proto, že u non-respondérů existují odlišnosti v sensorimotorické interakci, které vedou k neuspokojivé redukci dystonických projevů.

Chronická DBS GPi u dystonií má modulační efekt na sensorimotorickou interakci a vede k zesílení inhibičního efektu SI na excitabilitu MI. Nedostatečně redukovaná sensorimotorická plasticita může u non-respondérů vést k přetrvávání již vytvořených abnormálních motorických vzorců a také k nedostatečnému zvýšení intrakortikální inhibice. Abnormální sensorimotorická interakce u dystonií pravděpodobně souvisí s rozsahem klinického efektu terapie DBS GPi s perspektivou jejího použití jako prediktoru úspěšnosti léčby DBS GPi.

6. Studie č. 3. - DBS GPi u dystonií ovlivňuje kortikální, nikoliv spinální inhibiční mechanismy

6.2. Materiál a metodika

Do studie bylo zařazeno 16 pacientů (9Ž, průměrný věk 54 ± 16 (SD) let) s dystonií různé distribuce a etiologie léčených DBS GPi bilaterálně. Pomocí kortikální periody útlumu (CoSP) jsme u pacientů a zdravých kontrol vyšetřili inhibici na kortikální úrovni a pomocí kožní periody útlumu (CuSP) a H-reflexu jsme vyšetřili míšňní inhibici. Všechny vyšetření byly provedeny v obou stavech DBS GPi (ON/OFF). CoSP byla vyvolána aplikací TMS nad motorickou reprezentaci ruky a byla snímána pomocí povrchových kožních elektrod z maximálně izometricky kontrahovaného abductor pollicis brevis (APB) při stimulaci o

intenzitě 140% klidového motorického prahu (RMT). CuSP byla vyvolána bolestivou stimulací pravého ukazováku o intenzitě 20x senzorycký práh (celkově 50x). Začátek a konec kožní CuSP byl určen jako pokles elektromyografické aktivity pod 80% základní EMG křivky a její vzestup nad 80% základní EMG křivky snímané z kontrahovaného svalu thenaru. H – reflex jsme vyvolali elektrickou stimulací nervus tibialis posterior ve fossa poplitea a nervus medianus v oblasti ramene (přibližně 15 cm nad loktem), délka trvání elektrického pulzu byl 1 ms a frekvence 0,5 Hz. Intenzita stimulace byla postupně zvyšována o 0,3 mA za účelem získání maximální „peak-to-peak“ amplitudy H – reflexu (H_{max}) a M vlny (M_{max}).

5.2. Výsledky

Ve stavu DBS ON začala CoSP dříve (od $21,9 \pm 4,6$ (SD) ms do $21,1 \pm 4,0$ ms; $p < 0,05$ korigováno), trvala déle ($98,7 \pm 41,2$ ms do $112,5 \pm 51,9$; $p < 0,01$ korigováno) a končila později (od $120,6 \pm 41$ ms do $133,6 \pm 52,5$ ms, $p < 0,01$ korigováno) než ve stavu DBS OFF. Pacienti s generalizovanou dystonií vykazovali větší zpoždění konce CoSP ($p = 0,0013$) a delší trvání CoSP ($p = 0,0018$) ve stavu vypnuté DBS ve srovnání s pacienty s cervikální dystonií. Dále jsme prokázali, že pacienti s fázickým typem měli ve stavu vypnuté DBS delší trvání CoSP ($p < 0,0001$) než pacienti s tonickým typem. Hodnoty H-reflexu a CuSP se mezi pacienty s dystonií a zdravými kontrolami nelišili a neprokázali jsme u nich ani žádný efekt DBS GPi.

5.3. Diskuze

V naší studii jsme prokázali zkrácení začátku, trvání a konce CoSP u pacientů s dystonií a normalizaci těchto parametrů vlivem DBS GPi. Tento fenomén jsme pozorovali i přes klinickou variabilitu, odlišnou etiologii dystonií a možný částečně přetrvávající efekt DBS GPi v důsledku relativně krátkého přerušení stimulace. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi (Rona S., Berardelli A. et al., 1998) a tento fenomén společně s jinými elektrofyzilogickými nálezy pravděpodobně odpovídá abnormálně redukované intrakortikální inhibici, kterou lze pomocí DBS GPi normalizovat (Ruge D., Tisch S. et al., 2011). Změny CoSP vyvolané prostřednictvím DBS GPi se projeví zejména u generalizované dystonie a u fázického typu dystonie, což podporuje koncept odlišného vlivu DBS v závislosti na fenotypu dystonie. Studie podporuje hypotézu o rozhodujícím vlivu kortikálních, a nikoliv spinálních inhibičních mechanismů u dystonií.

7. Studie č. 4. - Dualistický efekt DBS GPi na motorickou poruchu řeči u dystonií

6.4. Materiál a metodika

Řeč byla hodnocena u 19 pacientů s dystonií léčených DBS GPi. Každý pacient byl vyšetřen dvakrát v průběhu jednoho dne v obou stavech DBS GPi (ON/OFF). Všichni účastníci byli instruováni k provedení tři hlasových úkolů: (i) prodloužená fonace samohlásky /a/ během jednoho nádechu tak dlouho a nepřetržitě, jak je možné, (ii) rychlé opakování slabik /pa/-/ta/-/ka/ nejméně sedmkrát na jeden nádech a (iii) monolog v trvání přibližně 90 s na volné téma. Tyto tři řečové úkoly byly vybrány, protože zajišťují nejvíc informací potřebných k objektivnímu popsání a interpretaci motorických onemocnění řeči (Duffy JR, 2013). K lokalizaci pozice aktivního kontaktu jsme využili polohu distálního artefaktu stimulační elektrody, odečtené z T1 – vážených sekvencí MRI, získaných na 1,5 T přístroji Siemens Symphony (Erlangen, Německo).

6.2. Výsledky

Ve studii jsme prokázali pokles srozumitelnosti řeči ($p = 0,04$) a vzestup indexu hypokinetické dysartrie ($p = 0,03$) u pacientů ve stavu DBS GPi ON ve srovnání se zdravými kontrolami. Pokles srozumitelnosti řeči ($p = 0,01$) a vzestup indexu hyperkinetické dysartrie ($p = 0,003$) byl pozorován u pacientů ve stavu DBS GPi OFF a u zdravých kontrol. Ve stavu DBS GPi ON ve srovnání se stavem DBS GPi OFF byla signifikantně zhoršená pouze plynulost řeči ($p = 0,001$). U pěti pacientů, u kterých se hypokinetická dysartrie zhoršila ve stavu DBS GPi ON, jsme našli vyšší stimulační parametry. Ve studii jsme pozorovali inverzní korelaci mezi slovní dysfluencí ve stavu DBS GPi ON a průměrnou $x -$ koordinátou pravého a levého aktivního kontaktu ($r = - 0,70$, $p = 0,005$).

6.3. Diskuze

Ve studii jsme prokázali, že DBS GPi může mít dva opačné vlivy na motorickou poruchu řeči u dystonií, na jedné straně vede pravděpodobně ke vzniku hypokinetické poruchy řeči, která je dle několika studií považována za následek šíření elektrického proudu kortikospinální dráhou (Kupsch A., Benecke R. et al., 2006) a na druhé straně vede také zlepšení hyperkinetické poruchy řeči, která je typickým dystonickým projevem. U našich pacientů s hypokinetickou dysartrií jsme pozorovali přítomnost vyšších stimulačních parametrů než u ostatních pacientů, což bylo v souladu s předchozími studii, ve které stimulaci indukovaná dysartrie limitovala terapii DBS GPi (Woehrle J. C., Blahak C. et al., 2009). Výsledky studie

proto podporují používání nižších stimulačních parametrů, nebo implantaci směřových elektrod s cílem snížit riziko zhoršení hypokinetické dysartrie. Prokázali jsme také negativní korelaci poruchy plynulosti řeči s pozicí aktivního kontaktu stimulační elektrody podél medio-laterální osy.

7. Studie č. 5. - Akutní hyperkinetické syndromy léčené stereotaktickým neurochirurgickým zákrokem

Dyskinetické extrapyramidové syndromy mohou vzácně vést k akutnímu zhoršení do život ohrožujícího stavu, který si vyžádá hospitalizaci na jednotce intenzivní péče, hlubokou analgosedaci a umělou plicní ventilaci. V případě neúspěšnosti symptomatické farmakologické léčby lze uvažovat o stereotaktickém neurochirurgickém výkonu (pallidotomii nebo hluboké mozkové stimulaci). Ve studii uvádíme naše dosavadní zkušenosti se třemi pacienty, kteří v akutní fázi dyskinetického syndromu takový výkon podstoupili. U dvou dětských pacientů (12 a 6 let) pro status dystonicus s geneticky verifikovanou hereditární generalizovanou dystonií (DYT- 6 a DYT- 1) byla provedena hluboká mozková stimulace vnitřního pallida a u jedné pacientky (21 let) s Huntingtonovou nemocí byla provedena pallidotomie pro akutní zhoršení generalizované chorey s rozvojem balizmu. Přes počáteční kritický stav došlo u všech tří pacientů v odstupu 1–6 týdnů od výkonu k významnému potlačení mimovolných pohybů. Stereotaktická neurochirurgická léčba by proto měla být zvažována jako metoda volby v terapii akutních, život ohrožujících hyperkinetických stavů, kde farmakologická terapie selhala.

8. Studie č. 6. - Vliv pallidální hluboké mozkové stimulace na artikulační rychlost u dystonií

8.1. Materiál a metodika

Ve studii bylo vyšetřeno 18 pacientů s dystonií léčených DBS GPi a 18 zdravých kontrol. Každý pacient byl vyšetřen v obou DBS GPi stavech (ON/OFF). Všichni účastníci byli instruováni k provedení rychlého diadochokinetického opakování slabik /pa/-/ta/-/ka/ na jeden nádech, a to tak rychle, vytrvale a přesně, jak je možné a dále přečíst krátký odstavec standardizovaného textu o 80 slovech. Diadochokinetické skóre bylo vypočítáno jako počet vyslovených slabik za sekundu (Rusz J., Megrelishvili M. et al., 2014). Hodnota artikulační rychlosti byla stanovena jako počet vyslovených slabik za sekundu po odstranění pauz

přesahujících 60 ms (Rusz J., Megrelishvili M. et al., 2014). K lokalizaci pozice aktivního kontaktu jsme využili polohu distálního artefaktu stimulační elektrody, odečtené z T1 – vážených sekvencí MRI, získaných na 1,5 T přístroji Siemens Symphony (Erlangen, Německo).

8.2. Výsledky

U pacientů s dystonií v obou stavech DBS GPi (ON/OFF) jsme prokázali zpomalení diadochokinetické a artikulační rychlosti ($p < 0,001$). Nenalezli jsme žádný signifikantní rozdíl v diadochokinetické ($p = 0,71$) a v artikulační ($p = 0,06$) rychlosti mezi stavy DBS GPi ON a OFF. Také jsme nenalezli žádnou korelaci mezi řečovými parametry, lokalizací aktivního kontaktu (nativní/upravené hodnoty) a intenzitou stimulace.

8.3. Diskuze

Naše studie prokázala, že vyšetření artikulační rychlosti není vhodným ukazatelem DBS GPi indukovaných změn řeči u dystonií. Ve studii jsme v obou DBS GPi stavech prokázali sníženou diadochokinetickou a artikulační rychlost, což je charakteristickým znakem poruchy řeči u dystonií (Duffy JR, 2013; Rusz J., Megrelishvili M. et al., 2014). Nenalezli jsme žádný signifikantní rozdíl v diadochokinetické a artikulační rychlosti mezi oběma DBS GPi stavy (ON/ OFF) a žádnou korelaci s lokalizací kontaktu a intenzitou stimulace. I když se naší studie zúčastnilo téměř dvojnásobek pacientů ($N = 18$), nebyli jsme schopni reprodukovat korelaci mezi DBS GPi indukovaným zpomalením řeči a posteriorně lokalizovaným aktivním kontaktem, která byla popsána dříve (Pauls K. A. M., Brockelmann P. J. et al., 2018).

9. Závěry

- A.** Šedá hmota hemisfér mozečku pozitivně korelovala se zlepšením intrakortikální inhibice, která byla u pacientů s dystonií méně efektivní, a to bez ohledu na stav DBS GPi (ON/OFF). Šedá hmota chronicky léčených pacientů s dystonií s lepším klinickým efektem DBS GPi vykazovala hypertrofii v doplňkové motorické oblasti a ve vermis cerebella. Navíc u dobrých respondérů na terapii DBS GPi byla prokázána podobná úroveň krátkolatenční intrakortikální inhibice (SICI) motorického kortexu jako u zdravých kontrol, zatímco u non-respondérů byla SICI abnormálně snižena.
- B.** Protokol PAS SI vyvolal u pacientů s dystonií léčených DBS GPi snížení excitability MI. Chronická DBS GPi u dystonií vedla k zesílení inhibičního vlivu SI na MI, což je pravděpodobně způsob jakým DBS uplatňuje antidystonický efekt na kortikální úrovni. Vypnutí DBS GPi inhibiční vliv SI na excitabilitu MI naopak snížilo. U non-respondérů však zůstala excitabilita po PAS abnormálně zvýšená, a to bez ohledu na stav DBS GPi. Tato dysfunkce sensorimotorické interakce mezi SI a MI tak může být příčinou nedostatečné klinické odpovědi na léčbu DBS GPi.
- C.** DBS GPi u dystonií vedla ve stavu zapnuté stimulace k normalizaci zkráceného začátku, trvání a konce CoSP, což potvrzuje hypotézu, že DBS GPi moduluje kortikální inhibiční mechanismy. Změny CoSP vyvolané prostřednictvím DBS GPi se projeví zejména u generalizované dystonie a u fázického typu dystonie, což podporuje koncept odlišného vlivu DBS GPi v závislosti na fenotypu dystonie. Vyšetřením CuSP a H-reflexu jsme neprokázali poruchu inhibice na míšní úrovni.
- D.** Chronická DBS GPi u pacientů s dystonií vedla k indukci hypokinetické dysartrie, a to zejména při použití vyšších stimulačních parametrů. Na druhé straně chronická DBS GPi vedla ke zlepšení hyperkinetické dysartrie, která je typickým dystonickým projevem. Porucha plynulosti řeči (dysfluence) negativně korelovala s pozicí aktivního kontaktu stimulační elektrody podél medio-laterální osy. Artikulační rychlost byla u pacientů s dystonií za obou stavů DBS GPi (ON/OFF) snižena ve srovnání se zdravými kontrolami a mezi jednotlivými stavy se významně nelišila. Tento parametr proto zřejmě nelze použít jako marker vedlejších účinků spojených s DBS.
- E.** Léčba DBS GPi vedla u pacientů se status dystonicus k výrazné redukci dystonických příznaků. U pacientky s akutním kvadrubalistickým syndromem vedla bilaterální pallidotomie k významnému potlačení choreatických dyskinezií.

10. Použitá literatura

1. Albanese A., Bhatia K., Bressman S. B., DeLong M. R., Fahn S., Fung V. S., Hallett M., Jankovic J., Jinnah H. A., Klein C., Lang A. E., Mink J. W., Teller J. K. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28: 863-73.
2. Ashburner J., Friston K. J. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805-21.
3. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., Dileone M., Pilato F., Insola A., Della Marca G., Tonali P. A., Mazzone P. Reduced cerebral cortex inhibition in dystonia: direct evidence in humans. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 834-9.
4. Duffy J. (2013). Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis and management St.Luis: Mosby.
5. Jinnah H. A., Hess E. J. Evolving concepts in the pathogenesis of dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 46 Suppl 1: S62-S65.
6. Kujirai T., Caramia M. D., Rothwell J. C., Day B. L., Thompson P. D., Ferbert A., Wroe S., Asselman P., Marsden C. D. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501-19.
7. Kupsch A., Benecke R., Muller J., Trottenberg T., Schneider G. H., Poewe W., Eisner W., Wolters A., Muller J. U., Deuschl G., Pinsker M. O., Skogseid I. M., Roeste G. K., Vollmer-Haase J., Brentrup A., Krause M., Tronnier V., Schnitzler A., Voges J., Nikkhah G., Vesper J., Naumann M., Volkmann J., Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study G. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1978-90.
8. Nebel A., Reese R., Deuschl G., Mehdorn H. M., Volkmann J. Acquired stuttering after pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 2009; 116: 167-9.
9. Pauls K. A. M., Brockelmann P. J., Hammesfahr S., Becker J., Hellerbach A., Visser-Vandewalle V., Dembek T. A., Meister I. G., Timmermann L. Dysarthria in pallidal Deep Brain Stimulation in dystonia depends on the posterior location of active electrode contacts: a pilot study. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 47: 71-75.
10. Quartarone A., Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord* 2013; 28: 958-67.

11. Ridding M. C., Sheean G., Rothwell J. C., Inzelberg R., Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 493-8.
12. Rona S., Berardelli A., Vacca L., Inghilleri M., Manfredi M. Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Mov Disord* 1998; 13: 118-24.
13. Ruge D., Tisch S., Hariz M. I., Zrinzo L., Bhatia K. P., Quinn N. P., Jahanshahi M., Limousin P., Rothwell J. C. Deep brain stimulation effects in dystonia: time course of electrophysiological changes in early treatment. *Mov Disord* 2011; 26: 1913-21.
14. Rusz J., Megrelishvili M., Bonnet C., Okujava M., Brozova H., Khatiashvili I., Sekhniashvili M., Janelidze M., Tolosa E., Ruzicka E. A distinct variant of mixed dysarthria reflects parkinsonism and dystonia due to ephedrone abuse. *J Neural Transm (Vienna)* 2014; 121: 655-64.
15. Shibasaki H. Cortical activities associated with voluntary movements and involuntary movements. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 229-43.
16. Tisch S., Rothwell J. C., Bhatia K. P., Quinn N., Zrinzo L., Jahanshahi M., Ashkan K., Hariz M., Limousin P. Pallidal stimulation modifies after-effects of paired associative stimulation on motor cortex excitability in primary generalised dystonia. *Exp Neurol* 2007; 206: 80-5.
17. Wassermann E., Epstein C., Ziemann U., Walsh V., Paus T., Lisanby S. (2008). Oxford Handbook of Transcranial Stimulation, OUP Oxford.
18. Woehrle J. C., Blahak C., Kekelia K., Capelle H. H., Baezner H., Grips E., Weigel R., Krauss J. K. Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 379-84.
19. Zheng Z. Z., Pan P. L., Wang W., Shang H. F. Neural network of primary focal dystonia by an anatomic likelihood estimation meta-analysis of gray matter abnormalities. *J Neurol Sci* 2012; 316: 51-55.

11. Seznam publikací (souhrný IF = 46,759)

Původní práce související s dizertační prací:

1. **Fecikova A**, Jech R, Cejka V, Capek V, Stastna D, Stetkarova I, Mueller K, Schroeter ML, Ruzicka F, Urgosik D, **Benefits of pallidal stimulation in dystonia are linked to cerebellar volume and cortical inhibition**, Sci Rep, 2018; 8(1):17218-17218, **IF = 4,122**
2. Bocek V, Stetkarova I, **Fecikova A**, Cejka V, Urgosik D, Jech R, **Pallidal stimulation in dystonia affects cortical but not spinal inhibitory mechanisms**, J Neurol Sci, 2016; 369:19-2, **IF = 2,295**
3. Rusz J, Tykalova T, **Fecikova A**, Stastna D, Urgosik D, Jech R, **Dualistic effect of pallidal deep brain stimulation on motor speech disorders in dystonia**, Brain Stimul, 2018; 11(4): 896–903, **IF = 6,120**
4. **Fečíková A**, Jech R, Roth J, Bareš M, Černá O, Libá Z, Kemlink D, Fiksa J, Křepelová A, Urgošík D, **Akutní hyperkinetické syndromy léčené stereotaktickým neurochirurgickým zákrokem – tři kazuistiky**, Čes a Slov Neurol Neurochir, 2015; 78/111(5): 591-596, **IF = 0,209**
5. Rusz J, **Fecikova A**, Tykalova T, Jech R, **Effect of pallidal deep brain stimulation on articulation rate in dystonia**, Neurol Sci, 2019; 40(4): 869-873, **IF = 2,484**

Ostatní původní práce související s tématem dystonie:

1. Khan K, Zech M, Morgan AT, Amor DJ, Skorvanek M, Khan TN, Hildebrand MS, Jackson VE, Scerri TS, Coleman M, Rigbye KA, Scheffer IE, Bahlo M, Wagner M, Lam DD, Berutti R, Havrankova P, **Fecikova A**, Strom TM, Han V, Dosekova P, Gdovinova Z, Laccone F, Jameel M, Mooney MR, Baig SM, Jech R, Davis EE, Katsanis N, Winkelmann J, **Recessive variants in ZNF142 cause a complex neurodevelopmental disorder with intellectual disability, speech impairment, seizures, and dystonia**, Genet Med, 2019; Epub Apr 30, **IF = 8,683**

2. Zech M, Jech R, Wagner M, Mantel T, Boesch S, Nocker M, Jochim A, Berutti R, Havrankova P, **Fecikova A**, Kemlink D, Roth J, Strom TM, Poewe W, Ruzicka E, Haslinger B, Winkelmann J, **Molecular diversity of combined and complex dystonia: insights from diagnostic exome sequencing**, Neurogenetics, 2017; 18(4): 195–205, **IF = 3,09**
3. Zech M, Lam DD, Weber S, Berutti R, Polakova K, Havrankova P, **Fecikova A**, Strom TM, Ruzicka E, Jech R, Winkelmann J, **A unique *de novo* gain-of-function variant in *CAMK4* associated with intellectual disability and hyperkinetic movement disorder**, Cold Spring Harbor Molecular Case Studies, 2018; 4(6): 1-16, **IF = 1,75**
4. Zech M, Jech R, Havrankova P, **Fecikova A**, Berutti R, Urgosik D, Kemlink D, Strom TM, Roth J, Ruzicka E, Winkelmann J, **KMT2B rare missense variants in generalized dystonia**, Mov Disord, 2017; 32(7): 1087-1091, **IF = 8,324**
5. Necpal J, Zech M, Skorvanek M, Havrankova P, **Fecikova A**, Winkelmann J, Jech R, **Ataxia telangiectasia gene mutation in isolated segmental dystonia without ataxia and telangiectasia**, Movement Disorders Clinical Practice, 2018; 5(1): 89-91,

Ostatní publikace autorky:

1. Hanzlikova Z, Kofler M, Slovak M, Vechetova G, **Fecikova A**, Kemlink D, Sieger T, Ruzicka E, Valls-Solle J, Edwards MJ, Serranova T, **Prepulse inhibition of the blink reflex is abnormal in functional movement disorders**, Mov Disord, 2019; 34(7): 1022-1030, **IF = 8,061**
2. Kollar B, Klobucnikova K, **Fecikova A**, Borovska J, **Difficulties in diagnosis of solitary and sporadic epileptic seizures**, Neuro Endocrinol Lett, 2010; 31(6): 814–817, **IF = 1,621**