

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicině

Studijní obor: Neurovědy



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

MUDr. Anna Fečíková

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

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

Disertační práce

Vedoucí disertační práce/Školitel: prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

Praha, 2020

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, dne 23.04.2020

MUDr. Anna Fečíková

Podpis

**Identifikační záznam:**

**FEČÍKOVÁ, Anna.** *Patofyziologické mechanismy hluboké mozkové stimulace vnitřního pallida u dystonických syndromů. [Pathophysiological mechanisms of the pallidal deep brain stimulation in dystonic syndromes].*

Praha, 2020.

Počet stran: 183

Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika.

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

## **Poděkování**

Mé poděkování patří zejména mému školiteli prof. MUDr. Robertu Jechovi, Ph.D. Tato práce by nikdy nevznikla bez významného odborného přispění ostatních spoluautorů, a to zejména Ing. Václava Čejky, RNDr. Václava Čapka, Ph.D. Chtěla bych také vyzdvihnout podnětné prostředí kliniky, vedené prof. MUDr. Evženem Růžičkou, DrSc., FCMA, FEAN, na které práce vznikla. Mé velké poděkování patří také MUDr. Mgr. Jindřichu Šmídovi, Ph.D. a MUDr. Teodore Víchové, Ph.D.



## Abstrakt

Hluboká mozková stimulace (DBS) vnitřního pallida (GPi) je považovaná za účinnou symptomatickou léčbu farmakorezistentních dystonických syndromů. V první studii jsme analyzovali vztah mezi objemem šedé hmoty (GM) a intrakortikální inhibicí primárního motorického kortexu (MI) u dystonií. Šedá hmota pacientů vykazovala větší objem doplňkové motorické oblasti a vermis mozečku, přičemž u pacientů s dobrým klinickým efektem DBS GPi byl tento rozdíl významnější. Navíc objem hemisfér mozečku koreloval se zlepšením krátkolatení intrakortikální inhibice, která byla u pacientů méně efektivní, a to bez ohledu na stav DBS. Ve druhé studii jsme u pacientů s dystonií za použití párové asociativní stimulace (PAS) vyšetřili vliv primární somatosenzorické kůry (SI) na excitabilitu MI. PAS SI vedla u pacientů ke snížení excitability MI ve stavu DBS GPi ON, vypnutí stimulace vedlo naopak ke snížení tohoto inhibičního efektu na MI, což bylo patrné u non-respondérů. DBS GPi pravděpodobně působí zesílením inhibičního efektu SI na excitabilitu MI. Cílem třetí studie bylo zjistit vliv DBS GPi u dystonií na míšní a kortikální inhibiční okruhy. DBS GPi vedla k normalizaci abnormálně snížené kortikální inhibice. Míšní inhibiční okruhy nebyly pomocí DBS GPi ovlivněny. Čtvrtá a šestá studie byla zaměřená na vliv DBS GPi na řečové parametry u dystonií, přičemž kromě pozitivního efektu na hyperkinetickou dysartrii jsme prokázali také negativní vliv na hypokinetickou dysartrii. V šesté studii jsme nenalezli rozdíly v artikulační rychlosti mezi oběma stavy se zapnutou a vypnutou DBS. V páté studii jsme uvedli naše dosavadní zkušenosti s léčbou tří pacientů, kteří v akutní fázi hyperkinetického syndromu podstoupili stereotaktický neurochirurgický výkon na GPi.

**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) were analysed in a 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. In addition, the volume of the cerebellar hemispheres of patients correlated with the improvement of intracortical inhibition which was generally less effective in patients regardless of the DBS states. In the second study we examined the influence of primary somatosensory cortex (SI) on the MI excitability by using paired associative stimulation (PAS). SI PAS decreased the MI excitability in the GPi DBS ON state, while switching the stimulation off conversely decreased an inhibitory effect of SI on MI excitability, which was the most evident in non-responders. GPi DBS probably acts by strengthening of the inhibitory effect of SI on MI excitability. The aim of the third study was to detect GPi DBS-related effects on spinal and cortical inhibitory circuitry in dystonia by testing the H-reflex, cutaneous and cortical and cortical silent period. GPi DBS normalised the abnormally low intracortical inhibition in dystonia patients. The pallidal 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, whereas except of positive effect on hyperkinetic dysarthria we also showed the negative effect on hypokinetic dysarthria. In the sixth study we did not find any difference in articulation rate between both GPi DBS states. In the fifth study we report our experience with three patients who underwent stereotactic neurosurgery on GPi due to acute dyskinetic syndrome.

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

## Obsah

### A) OBECNÁ ČÁST

<b>1. Úvod</b>	<b>10</b>
1.1. Dystonie	10
1.1.1. Definice a diagnostika dystonie	10
1.1.2. Klasifikace dystonií	11
1.1.3. Patofyziologické mechanismy vzniku dystonie	13
1.1.4. Elektrofyziologické abnormality u dystonií	14
1.1.4.1. EMG nálezy	14
1.1.4.2. Míšň reflexy	14
1.1.4.3. Kmenové reflexy	15
1.1.4.4. Abnormality kortikálních funkcí	15
1.1.5. Léčba dystonií	18
1.1.5.1. Farmakologická léčba	18
1.1.5.2. Chirurgická léčba	20
1.1.5.2.1. Hluboká mozková stimulace vnitřního pallida (DBS GPi) a její mechanismy účinku u dystonií	20
1.1.5.2.2. Indikace DBS GPi u dystonií	22
1.1.5.3. Léčba status dystonicus	23
1.2. Transkraniální magnetická stimulace (TMS)	24
1.2.1. Principy TMS	24
1.2.2. Metodika TMS	24
1.2.3. Kontraindikace použití TMS	25
1.2.4. Párová transkraniální magnetická stimulace	26
1.2.4.1. Principy párové TMS	26
1.2.4.2. Metodika krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI)	27
1.2.5. Principy modulace kortikální plasticity	28
1.2.5.1. Přehled TMS metod modulujících kortikální plasticity	29
1.2.5.2. Párová asociativní stimulace (PAS)	29
1.2.5.2.1. Principy a metodika provedení PAS	29
1.3. Voxel – based morfometrická (VBM) analýza	31
1.3.1. Metodika VBM analýzy	31
1.3.2. Přehled výsledků VBM analýz u dystonických pacientů	31

<b>2. Cíle práce a hypotézy</b>	<b>34</b>
<b>B) VÝZKUMNÁ ČÁST</b>	
<b>3. Studie č. 1.: Souvislost klinického efektu DBS GPi s objemem mozečku a kortikální inhibicí u dystonických syndromů</b>	<b>36</b>
3.1. Úvod a hypotézy	36
3.2. Metodika	38
3.3. Výsledky	44
3.4. Diskuze	49
3.5. Závěr	56
<b>4. Studie č. 2.: Abnormální interakce mezi somatosenzorickým a motorickým kortexem u dystonií nereagujících na DBS GPi</b>	<b>58</b>
4.1. Úvod a hypotézy	58
4.2. Metodika	60
4.3. Výsledky	65
4.4. Diskuze	66
4.5. Závěr	70
<b>5. Studie č. 3.: DBS GPi u dystonií ovlivňuje kortikální, nikoliv spinální inhibiční mechanismy</b>	<b>71</b>
5.1. Úvod a hypotézy	71
5.2. Metodika	73
5.3. Výsledky	78
5.4. Diskuze	81
5.5. Závěr	84
<b>6. Studie č. 4.: Dualistický efekt DBS GPi na motorickou poruchu řeči u dystonií</b>	<b>85</b>
6.1. Úvod a hypotézy	85
6.2. Metodika	87
6.3. Výsledky	92
6.4. Diskuze	95
6.5. Závěr	97
<b>7. Studie č. 5.: Akutní hyperkinetické syndromy léčené stereotaktickým neurochirurgickým zákrokem</b>	<b>98</b>
7.1. Úvod a hypotézy	98
7.2. Popis kazuistiky	100
7.3. Diskuze	106

<b>8. Studie č. 6.: Vliv pallidální hluboké mozkové stimulace na artikulační rychlost u dystonií</b>	<b>108</b>
8.1. Úvod a hypotézy	108
8.2. Metodika	109
8.3. Výsledky	111
8.4. Diskuze	111
8.5. Závěr	113
<b>9. Závěry</b>	<b>114</b>
<b>10. Seznam zkratk použitých v textu</b>	<b>116</b>
<b>11. Seznam publikací</b>	<b>120</b>
<b>12. Publikace in extenso</b>	<b>122</b>
<b>13. Použitá literatura</b>	<b>163</b>

## A) OBECNÁ ČÁST

### 1. Úvod

#### 1.1. Dystonie

##### 1.1.1. Definice a diagnostika dystonie

Dystonie je syndrom projevující se trvalými, nebo intermitentními svalovými kontrakcemi vedoucími k abnormálním, často repetitivním pohybům, držení těla, nebo obojím. Pro dystonické pohyby je typický identický vzorec, jsou kroutivé a mohou být také doprovázené tremorem (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 prokázána abnormálně snížená krátkolatentní inhibice, porušená sensorimotorická integrace a abnormálně zvýšená synaptická plasticita sensorimotorického kortexu (Baumer T., Demiralay C. et al., 2007; Quartarone A. Hallett M., 2013).

Diagnózu dystonie podle tzv. osy 1 lze stanovit na základě klinického obrazu. Elektromyografické vyšetření (EMG) se používá jako komplementární metoda, a to pouze v případě, pokud nebyla naplněna všechna klinická fenomenologická kritéria (Albanese A. Lalli S., 2009). Dystonie bývá doprovázená pravidelnými tremulózními pohyby, které nazýváme dystonickým tremorem (Jedynak C. P., Bonnet A. M. et al., 1991; Deuschl G., 2003). Dystonie může vést k dystonické postuře jednotlivých částí těla (tonická složka), nebo k charakteristickým dystonickým pohybům (fázická složka) (Albanese A., 2003). Dalšími součástmi dystonického fenotypu jsou tři rozdílné aktivační/deaktivační jevy, a to sensorický trik („geste antagoniste“), „mirror“ dystonie a „overflow“ fenomén. Sensorický trik je specifický taktilní nebo proprioceptivní podnět vedoucí k redukci, nebo úplnému, avšak přechodnému vymizení dystonie. Je charakteristický pro pacienty s cervikální dystonií (Muller J., Wissel J. et al., 2001). „Mirror“ dystonie se objevuje na postižené části těla, pokud je specifický pohyb prováděn nepostiženou končetinou (např. psaním nepostiženou rukou u písárecké křeče se „mirror“ dystonie objeví u postižené ruky) (Jedynak P. C., Tranchant C. et al., 2001). „Overflow“ fenomén je neúmyslná svalová kontrakce sousedních nepostižených svalů, kterou lze obvykle pozorovat na vrcholu dystonického pohybu (Sitburana O. Jankovic J., 2008). Při nenaplnění výše zmíněných fenomenologických kritérií lze použít EMG jako vyšetření, které by mělo prokázat trvalé simultánní stahy agonistických a antagonistických

svalů.

### 1.1.2. Klasifikace dystonií

Od roku 2013 byla panelem expertů (Albanese A., Bhatia K. et al., 2013) zavedena nová klasifikace dystonických syndromů. Tato klasifikace rozděluje dystonii na základě dvou rozdílných os, a to na klinickou charakteristiku (osa 1) a etiologii (osa 2). Kombinace těchto dvou os je schopna poskytnout důležitou informaci o dystonii a slouží také jako základ pro odhad vývoje onemocnění a strategii léčby (Albanese A., Bhatia K. et al., 2013).

Osa 1 (klinická charakteristika) popisuje fenomenologii dystonie. Využívají se tyto základní deskriptory: věk nástupu dystonie, tělesná distribuce, časový vzorec, přítomnost dalšího extrapyramidového příznaku a jiná neurologická či systémová manifestace.

Klasifikace dystonií dle věku nástupu onemocnění:

- rané dětství (věk do 2 let)
- dětství (3–12 let)
- dospívání (13–20 let)
- raná dospělost (21–40 let)
- pozdní dospělost (> 40 let)

Dle tělesné distribuce dělíme dystonii na:

- fokální (postižení pouze jedné části těla)
- segmentální (postižení dvou a více sousedících částí těla)
- multifokální (postižení dvou nesousedících, nebo více částí těla)
- generalizovaná (postižení trupu a obou stran těla)
- hemidystonie (postižení více částí těla pouze na jedné straně)

Další důležitou klinickou charakteristikou je časový vzorec, který rozděluje dystonii na:

- statickou
- progresivní

Dle variability výskytu dystonie v průběhu dne ji lze dělit na:

- perzistentní
- vázanou na specifickou akci
- s diurnálním kolísáním
- paroxyzmální

Dystonie může být asociovaná s jedním nebo s více extrapyramidovými příznaky,

v takovém případě jí označujeme za kombinovanou (kombinace např. s myoklonem, nebo parkinsonizmem). U izolované formy je dystonie jedinou motorickou poruchou, tedy mimo dystonického třesu. Posledním kritériem hodnocení podle osy 1 je výskyt jiného neurologického, nebo systémového příznaku spolu s dystonií. Patří sem zejména non-motorické příznaky, jakým je např. kognitivní deficit, který je charakteristický pro degenerativní a rychle progredující dystonie (Evatt M. L., Freeman A. et al., 2011; Stamelou M., Edwards M. J. et al., 2012).

Osa 2 klasifikuje dystonii podle etiologie jejího vzniku. Identifikuje zejména anatomické změny mozku a vzorce dědičnosti. Současné strukturální a funkční zobrazovací metody prokázaly u dystonií drobné abnormality v různých částech mozku, zahrnujících bazální ganglia, mozeček, sensorimotorický kortex, mozkový kmen a thalamus (Geyer H. L. Bressman S. B., 2006; Zoons E., Booij J. et al., 2011; Prudente C. N., Hess E. J. et al., 2014). U pacientů s DYT 1 generalizovanou dystonií byly nalezeny také histopatologické změny mozku, a to přítomnost inkluzních tělísek nebo zvětšených dopaminergních neuronů v oblasti mozkového kmene (McNaught K. S., Kapustin A. et al., 2004).

Přítomnost neurodegenerace, a to buď na mikroskopické, nebo molekulární úrovni, rozděluje dystonie na:

- degenerativní (progresivní strukturální abnormality, např. ztráta neuronů)
- non-degenerativní povahy
  - statické léze (non-progresivní vývojové abnormality, získané léze)
  - bez degenerace nebo bez strukturálních změn

Dle etiologie vzniku rozdělujeme dystonie na:

- hereditární (mutace prokázána genetickým testováním)
- získané (na základě konkrétní příčiny)
- idiopatické (neznámá příčina)
  - sporadické
  - familiární

Vrozené formy dystonie se dělí na autosomálně dominantní, autosomálně recesivní, mitochondriální a recesivní X-vázané. Širokou skupinou dystonií jsou také získané formy, u kterých nejčastějšími příčinami vzniku jsou perinatální trauma hlavy, léky, infekce, toxické, vaskulární nebo neoplastické postižení mozku (Albanese A., Bhatia K. et al., 2013).



### 1.1.3. Patofyziologické mechanismy vzniku dystonie

Dystonie je charakteristická velkým množstvím odlišných fenotypických projevů, jejichž pravděpodobnou příčinou je rozsáhlá etiologická heterogenita onemocnění (Fung V. S., Jinnah H. A. et al., 2013). Téměř u všech forem dystonie však nalézáme několik společných patofyziologických abnormalit (Hallett M., 2009; Quartarone A. Hallett M., 2013; Quartarone A. Ruge D., 2018). Patří sem ztráta inhibice na úrovni míchy, mozkového kmene a motorického kortexu, která vede pravděpodobně k nadměrným pohybům a k „overflow“ fenoménu (Berardelli A., Rothwell J. C. et al., 1998; Hallett M., 2009). Sensorická dysfunkce vede u pacientů k mírným senzitivním příznakům, k abnormální časové a prostorové diskriminaci (Bara-Jimenez W., Shelton P. et al., 2000) a také k poruše sensorimotorické integrace (Abbruzzese G., Marchese R. et al., 2001; Abbruzzese G. Berardelli A., 2003). Další významnou patologií u dystonií je alterace synaptické plasticity, která je charakterizovaná abnormálně zvýšenou facilitací, či naopak inhibicí synaptických potenciálů (Quartarone A., Rizzo V. et al., 2005; Quartarone A., Siebner H. R. et al., 2006).

Cholinergní dysfunkce má také podíl v patofyziologii dystonie, vezmeme-li v úvahu parciální zlepšení dystonie při použití anticholinergik (Fahn S., 1983).

U mozečku zatím neexistují přesvědčivé důkazy o jeho příčinné úloze v patofyziologii dystonie. Nicméně, na rozdíl od bazálních ganglií, přijímá přímé sensorické vstupy z míchy a ovlivňuje somatosenzorickou kůru a tím i časovou a prostorovou diskriminaci, která je u dystonií abnormální. Repetitivní somatosenzorická stimulace mozečku je schopna také ovlivnit excitabilitu motorické kůry (Daskalakis Z. J., Paradiso G. O. et al., 2004; Nordeyn O. B. T., Mario M. et al., 2005). Recentní animální studie dokazují také těsné obousměrné spojení mezi mozečkem a striatem (Hoshi E., Tremblay L. et al., 2005).

Původně se u dystonií předpokládal patologický deficit pouze na jedné úrovni motorické dráhy. Dle novějších studií ale dochází k postupnému šíření patologie i do dalších vzdálených okruhů, přičemž může jít o kompenzaci, ale také o exacerbaci primárního deficitu (Quartarone A. Hallett M., 2013). Tradiční patofyziologický model dystonie předpokládal, že bazální ganglia jsou jedinou klíčovou strukturou při rozvoji dystonie. Nové modely ale již berou v úvahu i zapojení jiných mozkových regionů, a to zejména thalamu, mozečku, sensorimotorické kůry a mozkového kmene. Dystonie tedy může vzniknout z patologické dysfunkce jednoho, nebo více okruhů nebo z aberantní komunikace mezi těmito okruhy (Jinnah H. A. Hess E. J., 2006; Carbon M. Eidelberg D., 2009). Je tedy nově spíše považována za onemocnění sítě („network disorder“), zahrnující také mozeček.

#### 1.1.4. Elektrofyzilogické abnormity u dystonií

##### 1.1.4.1. EMG nálezy

U dystonických pacientů je jednoduchý rychlý volní pohyb segmentu postiženého dystonií provázen charakteristickými di- nebo trifázickými vzorci aktivace agonistických a inhibiční antagonistických svalů, které se projeví abnormálně prodlouženými výboji EMG aktivity. Jednoduché volní pohyby jsou u dystonií pomalé (bradykinetické), charakterizované excesivními nebo překrývajícími se stahy skupiny svalů spolu s „overflow“ aktivitou svalů normálně se neúčastnících daného pohybu (Berardelli A., Rothwell J. C. et al., 1998).

##### 1.1.4.2. Míšň reflexy

Dlouholatentní napínací reflexy jsou monosynaptické reflexy, jejichž receptorem je svalové vřetenko. Aferentace reflexu končí na alfa motoneuronech předních rohů míchy a eferentace vede k motorické ploténce. U dystonických pacientů jsou dlouholatentní napínací reflexy déle trvající než u norm. Natažení svalu často evokuje reflexní aktivitu ve vzdálených svalech, které normálně touto změnou nejsou ovlivněny, což je dalším příkladem „overflow“ fenoménu (Rothwell J. C., Obeso J. A. et al., 1983; Tatton W. G., Bedingham W. et al., 1984). Reciproční inhibice je charakterizována inhibičním účinkem na motoneurony antagonistických svalů. U pacientů s písářskou křečí byla prokázána její redukce v časné i pozdní fázi (Panizza M., Lelli S. et al., 1990; Chen R. S., Tsai C. H. et al., 1995), nebo jen v pozdní fázi (Nakashima K., Rothwell J. C. et al., 1989). Kožní perioda útlumu (CuSP) je masivní kožně-svalový reflex, projevující se krátkou pauzou elektromyografické aktivity v průběhu volní izometrické svalové kontrakce. Je reakcí na bolestivý stimul, který byl aplikován na kožní nerv. CuSP je považována za spinální inhibiční reflex, který je zprostředkován senzoryickými vlákny o malém průměru, vstupujícími do zadních rohů míšňích rohů k potlačení aktivity míšňích motorických jader v sousedících myotomech (Caccia M. R., McComas A. J. et al., 1973; Uncini A., Kujirai T. et al., 1991; Leis A. A., Kofler M. et al., 1992). CuSP je dle některých studií u dystonií abnormálně prodloužená, nebo jeví trend k prodloužení, a to v postižených i nepostižených svalech. Nicméně, počátek periody útlumu, stupeň potlačení EMG aktivity v jejím průběhu a také v průběhu tzv. „rebound“ fenoménu u dystonií léčených DBS GPi, jsou dle některých studií identické s nálezy u zdravých kontrol (Bocek V., Stetkarova I. et al., 2016).

#### 1.1.4.3. Kmenové reflexy

Aferentní část mrkacího (blink) trigeminofaciálního reflexu je vedena horní větví trojklanného nervu (stimulován je supraorbitální nerv v místě jeho výstupu z lebky), vlákna následně vstupují do pontu a končí v hlavním jádře trojklanného nervu, odkud se šíří do stejnostranného lícního nervu. Dojde pak k podráždění musculus orbicularis oculi a povrchovými EMG elektrodami lze zaznamenat tzv. R1 odpověď. Další aferentní vlákna trigeminu přicházejí do jeho spinálního jádra, odkud pokračuje polysynaptická dráha do stejnostranného i druhostranného jádra lícního nervu, registrujeme pak pozdější komponentu R2 reflexu, která je oboustranná. U idiopatické kraniální dystonie je R1 odpověď normální, ale pozdější bilaterální R2 komponenta je prodloužena, déletrvající a její „recovery” cyklus, vznikající párováním stimulů supraorbitálního nervu je výrazně prodloužen (Berardelli A., Rothwell J. C. et al., 1985; Tolosa E., Montserrat L. et al., 1988). Motorická dráha mrkacího reflexu je u dystonie intaktní, ale excitabilita kmenové motorické dráhy, zprostředkovaná R2 komponentou odpovědi, je zvýšena, což souvisí se ztrátou inhibice na kmenové úrovni (Berardelli A., Rothwell J. C. et al., 1998). V protokolu testujícím „prepulse” inhibici (PPI) blink reflexu byly také nalezeny abnormality. „Prepulse” inhibice je definována jako reflexní odpověď vyvolaná aplikováním podprahového periferního elektrického stimulu před testovacím stimulem, což vede k jeho následné inhibici. U pacientů s písářskou křečí je PPI výrazně redukována, což také odpovídá abnormálně snížené inhibici mozkového kmene (Ozturk O., Gunduz A. et al., 2016; Choudhury S., Singh R. et al., 2018). Masseterový reflex je čistě trigeminový proprioceptivní reflex. Aferentní impulzy, pocházejí ze svalových vřetének žvýkacích svalů, vedou do motorického jádra trigeminu a vyvolávají klonickou elevaci dolní čelisti. Je charakterizován časnou a pozdní fází inhibice volní aktivity. U pacientů s idiopatickou kraniální dystonií vede testování elektrickými párovými pulzy ke zvýšení pozdní fáze inhibice „recovery” cyklu, což je také v souladu s abnormální excitabilitou kmenových inhibičních interneuronů (Cruccu G., Pauletti G. et al., 1991).

#### 1.1.4.4. Abnormality kortikálních funkcí

Přípravný potenciál („Bereitschaftspotential”), neboli pomalu narůstající negativní EEG vlna před provedením zamýšleného pohybu, patří k dlouholatentním potenciálům, které mají vztah ke kognitivním procesům. Je tvořena iniciální komponentou (NS 1), začínající 1,5 ms před začátkem pohybu a je následovaná druhou ostřejší komponentou (NS 2), objevující se 650 ms před objevením se pohybu. NS 1 komponenta vzniká v důsledku bilaterální aktivity primárního motorického kortexu (MI) a doplňkové motorické oblasti (SMA), zatímco NS2

komponenta již odpovídá pouze aktivaci kontralaterálního motorického kortexu (Ikeda A., Luders H. O. et al., 1992). U pacientů s rozdílným typem a etiologií dystonie byla popsána redukce rozličných komponent přípravného potenciálu (Fève A., Bathien N. et al., 1994; Deuschl G., Toro C. et al., 1995; Van der Kamp W., Rothwell J. C. et al., 1995). Z toho plyne, že u pacientů s dystonií je příprava na pohyb jiná než u zdravých subjektů, což pravděpodobně vede k abnormální kontrole svalového napětí, které se zhoršuje při samotném vykonání pohybu (Berardelli A., Rothwell J. C. et al., 1998).

Somatosenzorické evokované potenciály (SSEP) snímané v klidu jsou u dystonií považované za normální (Tinazzi M., Priori A. et al., 2000; Abbruzzese G., Marchese R. et al., 2001; Frasson E., Priori A. et al., 2001). Na druhé straně jsou SSEP vhodným funkčním vyšetřením ke zhodnocení centrálního zpracování sensorických vstupů (Abbruzzese G. Berardelli A., 2003). Pomocí SSEP byla u dystonií potvrzena porucha časové a prostorové diskriminace, která odpovídá abnormálnímu zpracování sensorických vstupů na centrální (kortikální a spinální) úrovni. K tomuto zpracování vedou pravděpodobně defektní inhibiční mechanismy, které jsou pro dystonii typické, a projevují se pak tzv. sensorickým „overflow“ fenoménem (Tinazzi M., Priori A. et al., 2000; Frasson E., Priori A. et al., 2001). Další abnormalitou u fokální dystonie je také porušená modulace sensorických kortikálních odpovědí v průběhu přípravy na daný pohyb, což bylo prokázáno tím, že frontální N30 komponenta SSEP (sloužící jako funkční marker kortiko-subkortiko-kortikálního okruhu) je u zdravých kontrol před vykonáním pohybu inhibovaná, ale u dystonií je přítomná (Murase N., Kaji R. et al., 2000). Tato redukovaná inhibice, neboli somatosenzorický „gating“ odpovídá defektnímu centrálnímu zpracování sensorických vstupů a pravděpodobně vede k nadměrné a zkreslené aferentní informaci a tvorbě fixních abnormálních motorických engramů typických pro dystonii (Kaji R., Shibasaki H. et al., 1995). Pacienti s písářskou křečí selhávají v sensorickém „gatingu“ vlny N30, ale mají normální „gating“ frontální komponenty vlny N22 (Abbruzzese G. Berardelli A., 2003). Jiná studie také potvrzuje signifikantní redukcii „gatingu“ P14/N20 SSEP komplexu a trend ztráty „gatingu“ komplexu N30 na začátku pohybu u pacientů s fokální a segmentální dystonií (Macerollo A., Chen J. C. et al., 2016).

Kortikální periodu útlumu (CoSP) lze vyvolat transkraniální magnetickou stimulací (TMS) motorického kortexu v průběhu volné kontrakce cílového svalu. CoSP má dvě fáze, první je míšňní a druhá kortikální. Kortikální fáze je pravděpodobně ovlivněna GABA<sub>B</sub> receptorovou inhibicí (Haug B. A., Schonle P. W. et al., 1992). V několika studiích bylo u dystonií popsáno zkrácení trvání CoSP, které naznačuje přítomnou abnormitu kortikálních inhibičních neuronů, a to pravděpodobně v důsledku nedostatečné kontroly frontálního

premotorického kortexu nad primární motorickou kůrou (Filipovic S. R., Ljubisavljevic M. et al., 1997; Rona S., Berardelli A. et al., 1998; Murase N., Rothwell J. C. et al., 2005).

Studie mapující kortikální oblasti pomocí transkraniální magnetické stimulace (TMS) motorického kortexu prokázaly větší velikost korové reprezentace ruky u fokální dystonie, což může souviset s abnormální senzoryckou aferentací z dystonických svalů (Byrnes M. L., Thickbroom G. W. et al., 1998; Thickbroom G. W., Byrnes M. L. et al., 2003). V experimentálních studiích testujících efekt periferní stimulace na kortikální excitabilitu, bylo zjištěno, že normální inhibiční efekt indukovaný podmíněnou stimulací periferního nervu není u pacientů s fokální dystonií ruky přítomen (Abbruzzese G., Marchese R. et al., 2001). Stimulace sousedící nebo vzdálené kůže od místa snímání svalů vede také k abnormálnímu somatotopickému uspořádání senzorymotorické integrace, a to na míšni i kortikální úrovni (Tamburin S., Manganotti P. et al., 2002).

Sníženou kortikální excitabilitu lze u dystonií prokázat pomocí párové TMS motorického kortexu. Při krátkém interstimulačním intervalu (ISI) podprahový podmiňovací stimulus inhibuje nadprahový testovací stimulus (Kujirai T., Caramia M. D. et al., 1993). U dystonií je tato schopnost inhibice redukována (Ridding M. C., Sheean G. et al., 1995; Sommer M., Ruge D. et al., 2002; Trompetto C., Avanzino L. et al., 2012). Navíc toto snížení krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI) bylo pozorováno i u klinicky nepostižených nosičů mutace genu DYT 1 (Edwards M. J., Huang Y. Z. et al., 2003). Také „surround“ inhibice, tedy inhibice v okolních kortikálních oblastech, je u dystonických pacientů abnormálně snížena a lze ji považovat za jeden z patofyziologických podkladů onemocnění, protože její nedostatek predisponuje pacienty k aberantním pohybům (Berardelli A., Rothwell J. C. et al., 1998; Sohn Y. H., Jung H. Y. et al., 2003; Sohn Y. H., Hallett M., 2004).

K transkalozální (interhemisferální) inhibici (IHI) dochází při stimulaci ipsilaterálního primárního motorického kortexu pomocí TMS. K inhibici MEP vybaveného magnetickou stimulací kontralaterální motorické kůry dochází při interstimulačním intervalu 10 ms (Ferber A., Priori A. et al., 1992). Lze ji také testovat před vykonáním volního pohybu. U zdravých kontrol na straně kontralaterální k místu stimulace dochází před aktivním pohybem ruky k postupnému nárůstu velikosti MEP a k poklesu intrakortikální inhibice. U pacientů s dystonií ruky velikost MEP zůstává stejná a interhemisferální inhibice klesá pod úroveň pozorovanou u normálních (Gilio F., Curra A. et al., 2003), což vede k abnormálně zvýšené excitabilitě motorického kortexu v přípravné fázi pohybu a k následným aberantním pohybům pozorovaných u dystonií.

Studie používající metodu párové asociativní stimulace (PAS) prokázaly u dystonických

pacientů abnormálně zvýšenou plasticitu motorických a senzorických kortikálních oblastí (Quartarone A., Bagnato S. et al., 2003; Quartarone A., Rizzo V. et al., 2009; Tamura Y., Ueki Y. et al., 2009; Belvisi D., Suppa A. et al., 2013). Konvenční vysoko – i nízkofrekvenční PAS s nadprahovou, nebo téměř prahovou intenzitou TMS pulzu aplikovaného nad MI, párovanou s periferní podprahovou stimulací nervus medianus v oblasti zápěstí s interstimulačním intervalem 25 ms, vede u pacientů s dystonií k abnormálnímu zvýšení motorických evokovaných potenciálů (Quartarone A., Bagnato S. et al., 2003; Quartarone A., Rizzo V. et al., 2006). Nadprahový nízkofrekvenční PAS párující magnetickou stimulaci primárního somatosensorického kortexu (SI) s nadprahovou elektrickou stimulací senzitivního nervu vykazuje u fokálních dystonií také zvýšenou plasticitu senzorického okruhu (vyšší amplituda korové vlny P27) (Tamura Y., Ueki Y. et al., 2009). Tato zvýšená plasticita SI vede u dystonií pravděpodobně k tvorbě nevhodných spojení mezi vstupy a výstupy v senzomotorickém systému a k akumulaci excesivních mimovolních pohybů (Quartarone A., Bagnato S. et al., 2003; Ruge D., Cif L. et al., 2011). Abnormální kortikální plasticita u dystonií je přítomná i při pouhé představě pohybu, tedy bez nutnosti pohybů aktuálně provést (Quartarone A., Bagnato S. et al., 2005).

### 1.1.5. Léčba dystonií

#### 1.1.5.1. Farmakologická léčba

Perorální medikace je většinou úspěšná pouze u malého počtu pacientů s dystonií. Pokud se nemoc objeví před 30 rokem věku, měla by se vždy vyzkoušet terapie L-Dopou a to z důvodu, že může jít o dopa-responsivní dystonií (DYT 5, „Segawa disease“), u které vede dlouhodobé užívání již nižších dávek L-Dopy k vymizení dystonických příznaků.

Dalšími léky, používanými u dystonií, jsou anticholinergika, benzodiazepiny, baklofen, tetrabenazin a klozapin (Dressler D., Altenmueller E. et al., 2016). U těžce postižených nemocných, nebo při akutní exacerbaci generalizované dystonie, je indikována kombinace anticholinergik, benzodiazepinů a tetrabenazinu (Marsden C. D., Marion M. H. et al., 1984).

Anticholinergika patří mezi léky s nejlepším antidystonickým efektem (Brans J. W. M., Lindeboom R. et al., 1996; Maltese M., Martella G. et al., 2014). U nás dostupný biperiden a procyklidin se pro velké množství nežádoucích účinků nasazují postupně, a to až do nástupu efektu terapie a tolerovatelných nežádoucích účinků, kterými jsou zejména sucho v ústech, rozostřený vizus, poruchy paměti, nervozita, ospalost, močová retence a obstipace. Děti tolerují vyšší dávky anticholinergik lépe než dospělí, častěji proto dosahují výraznějšího

terapeutického efektu.

Benzodiazepiny, např. klonazepam nebo diazepam, jsou GABA<sub>A</sub> agonisté a mají také výrazný antidystonický efekt. Jejich anxiolytický efekt však může vést k nekontrolovatelnému nadužívání léků a vzniku lékové závislosti. Mezi akutní nežádoucí účinky benzodiazepinů patří zkrácení reakčního času, poruchy paměti, apatie a ospalost (Dressler D., Altenmueller E. et al., 2016).

Baklofen je GABA<sub>B</sub> agonista, který má především antispastické účinky. Má také malý antidystonický efekt, jeho nežádoucími účinky jsou zejména únava a nauzea. Baklofen lze u dystonií aplikovat i pomocí intratekální baklofenové pumpy.

Mírné antidystonické účinky mají i některé antidopaminergní léky. Klozapin jako atypický blokátor dopaminových receptorů má částečný antidystonický efekt a nevede ke vzniku tardivní dystonie. Tetrabenazin je výborným depletem dopaminu, jeho antidystonický efekt je relativně malý a nepředvídatelný, nežádoucími účinky jsou parkinsonismus a deprese.

Paroxysmální kinezigenní dystonie se může zlepšit po užívání karbamazepinu, u paroxysmálních non-kinezigenních dystonií je však jeho efekt menší. U neurodegenerace asociované s deficitem pantotenát kinázy (PKAN), jejíž hlavním klinickým projevem je těžká progredující generalizovaná dystonie, se kromě typické antidystonické terapie používá i vitamin B5 (pantotenát), který zvyšuje hladinu koenzymu A, což může vést k obnovení mitochondriální dysfunkce (Razmeh S., Habibi A. H. et al., 2018). V terapii PKAN se recentně zkouší i chelatační léky např. deferipron, který prochází hematoencefalickou bariérou, odstraňuje nadměrné množství železa a zabraňuje tak jeho akumulaci v bazálních gangliích (Zorzi G., Zibordi F. et al., 2011; Cossu G., Abbruzzese G. et al., 2014; Rohani M., Razmeh S. et al., 2017).

Terapie botulotoxinem je dnes považována za standardní léčbu u pacientů s dystonií, a to zejména u cervikální dystonie (Albanese A., Romito L. M. et al., 2015). Dva kvalitní přehledové články dospěly k závěru, že botulotoxin typu A a B jsou stejně efektivní a bezpečné pro léčbu cervikální dystonie (Costa J., Borges A. et al., 2005; Costa J., Espirito-Santo C. et al., 2005). Botulotoxin typu A je také vysoce efektivní a bezpečný v terapii blefarospasmu (Costa J., Espirito-Santo C. et al., 2005). Botulotoxin působí přímo na redukci svalové hyperaktivity přítomné u dystonií. Jeho efekt většinou nastupuje několik dnů po aplikaci a trvá přibližně 8-12 týdnů. Některá dlouhodobá sledování pacientů prokázala, že ani po 25 letech používání tohoto toxinu se jeho účinnost nesnižuje a nedochází k vzniku nežádoucích účinků, kterými mohou být zejména snížení svalové síly aplikovaného svalu,

lokální hematomy a chřipkové příznaky (Dressler D., Altenmueller E. et al., 2016). Potenciálním problémem může být primární nebo sekundární neodpovídavost na terapii botuloxinem. Primární forma je často spojena s chybnou selekcí svalů, nízkou aplikovanou dávkou, nebo také vzácnou primární imunorezistencí. Použití elektromyografie a ultrazvuku terapeutickou odpověď botulotoxinu zvyšuje (Nijmeijer S. W. R., Koelman J. H. T. M. et al., 2012; Skogseid I. M., 2014). Sekundární neodpovídavost je nejčastěji způsobená tvorbou neutralizačních protilátek proti používanému typu botulotoxinu (Jankovic J., Vuong K. D. et al., 2003).

#### 1.1.5.2. Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je indikována u pacientů s generalizovanou dystonií, u kterých nemoc výrazně snižuje kvalitu života, ovlivňuje jejich běžné denní aktivity a farmakoterapie je bez efektu. Indikována je také u pacientů s fokálními formami dystonie (zejména cervikální), kteří jsou refrakterní na všechny typy botulotoxinu a mají výrazné funkční omezení. Ablativní procedury jako thalamotomie a pallidotomie byly postupně nahrazeny hlubokou mozkovou stimulací (DBS). Intratekální baklofenové pumpy se používají zejména k terapii dystonie a spasticity predominantně postihující dolní končetiny.

V léčbě dystonie byly uvedeny do praxe také periferní chirurgické zákroky, a to myotomie (svalová disekce), myektomie (svalové resekcce) a periferní denervace dystonických svalů. Výsledky těchto operací jsou však velmi kontroverzní, a to zejména z důvodu sporného klinického efektu a častých nežádoucích účinků (např. paréza disekovaných svalů). Denervační zákroky u cervikální dystonie zahrnují extra i intradurální techniky nervových sekcí (Bertrand C. M., 1993). Intradurální sekce horních předních nervových kořenů se nazývá rizotomie (Friedman A. H., Nashold B. S., Jr. et al., 1993). Extradurální denervace zahrnuje sekci zadních primárních oblastí krčních nervových kořenů a větví spinálního nervu až k musculus sternocleidomastoideus (Fabinyi G. Dutton J., 1980; Bertrand C. M., 1993). U dystonií se také zkoušela sekce kořenů a nervů pouze jednotlivých dystonických svalů, která se nazývá selektivní periferní denervace (Bertrand C. M., 1993). Po denervacích se také bohužel často objevují dlouhotrvající bolestivé syndromy, proto se již dnes používají jen omezeně.



#### 1.1.5.2.1. Hluboká mozková stimulace vnitřního pallida (DBS GPi) a její mechanismy účinku

DBS byla prvně použita k léčbě cervikální dystonie v roce 1999, kdy byla stimulována obě subthalamická jádra (STN) (Krauss J. K., Pohle T. et al., 1999). O rok později byla DBS poprvé implantovaná do obou vnitřních pallid (GPi) s cílem zmírnit dystonické příznaky u pacientů s DYT 1 generalizovanou dystonií (Coubes P., Roubertie A. et al., 2000). Od té doby již bylo publikováno několik přehledových článků a metaanalýz, které prokázaly signifikantní zlepšení motorických funkcí a schopností vykonávat aktivity denního života u pacientů s idiopatickou i hereditární dystonií (Holloway K. L., Baron M. S. et al., 2006; Andrews C., Aviles-Olmos I. et al., 2010; Vidailhet M., Jutras M. F. et al., 2013; Meoni S., Fraix V. et al., 2017; Elkaim L. M., Alotaibi N. M. et al., 2019). Klinické zlepšení motorických funkcí lze u generalizovaných a segmentálních dystonií vyjádřit pomocí motorické části dystonického skóre BFMDS (Burke-Fahn-Marsden dystonická škála) u generalizované, segmentální a fokální dystonie (kromě izolovaného postižení krčních svalů) a u cervikálních dystonií pomocí TWSTRS (Toronto-Western škála pro spasmodickou cervikální dystonií). V jedné z nejrozsáhlejších metaanalýz byla u pacientů s dystonií léčených DBS GPi prokázaná průměrná změna BFMDS pohybového skóre v rozmezí 46,0 - 91,6% a průměrná změna BFMDS skóre postižení dosáhla 37,3 – 79,1% (Moro E., LeReun C. et al., 2017). U DBS GPi byl také prokázán pozitivní vliv na cervikální dystonii, a to s více než 40-70% zlepšením absolutního TWSTRS dystonického skóre (Moro E., LeReun C. et al., 2017).

DBS GPi je v medicíně založené na důkazech (Evidence Based Medicine) vedena a používána jako chirurgická metoda první volby u farmakorezistentních dystonických syndromů. DBS STN se jeví momentálně jako vhodná alternativa u pacientů, u kterých není možné provést DBS GPi, nebo u kterých došlo k selhání této léčby (Moro E., Gross R. E. et al., 2013). V literatuře byly publikovány výsledky u 74 pacientů s dystonií léčených DBS STN, ale ne všechny publikace zahrnovaly vyhodnocení míry postižení dystonií pomocí dystonických škál BFMDS nebo TWSTRS. U většiny pacientů léčených DBS STN byly výsledky dobré (Ostrem J. L., Racine C. A. et al., 2011; Schjerling L., Hjermind L. E. et al., 2013), největší počet subjektů byl zaznamenán ve studii s 27 pacienty s idiopatickou dystonií (Cao C. Y., Pan Y. X. et al., 2013) se zlepšením BFMDS skóre po prvním měsíci od zahájení stimulace o 55%, po prvním roce o 77% a mezi 3-10 rokem o 79% ve srovnání s předoperačním skóre.

Ve srovnání s téměř okamžitým efektem DBS u Parkinsonovy nemoci, u dystonií trvá dosažení maximálního klinického efektu několik týdnů až měsíců od zahájení stimulace

(Coubes P., Cif L. et al., 2004; Vidailhet M., Vercueil L. et al., 2005), což koreluje s pomalou normalizací krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI) primárního motorického kortexu (MI) (Tisch S., Limousin P. et al., 2006; Ruge D., Tisch S. et al., 2011). SICI je markerem excitability GABA-ergních intrakortikálních neuronů a je u dystonií redukována (Ridding M. C., Sheean G. et al., 1995; Sommer M., Ruge D. et al., 2002). SICI koreluje s pomalou redukcí dystonických projevů (Ruge D., Cif L. et al., 2011; Ruge D., Tisch S. et al., 2011). DBS GPi vede také ke snížení abnormálně zvýšené synaptické plasticity senzomotorické kůry, která pak v průběhu několika měsíců dosahuje stejných hodnot jako u zdravých kontrol (Tisch S., Rothwell J. C. et al., 2007; Ruge D., Cif L. et al., 2011; Ruge D., Tisch S. et al., 2011). Abnormální senzická aferentace a její chybné zpracování na úrovni senzomotorického kortexu z důvodu zvýšené synaptické plasticity vede u dystonií k tvorbě silných aberantních paměťových stop dystonických vzorců (Quartarone A., Bagnato S. et al., 2003; Weise D., Schramm A. et al., 2006). DBS GPi indukuje prudké snížení synaptické plasticity senzomotorického kortexu, což vede k zahájení postupné úpravy již uložených abnormálních motorických vzorců a také k postupné normalizaci snížené intrakortikální inhibice, která koreluje s redukcí dystonických příznaků (Tisch S., Rothwell J. C. et al., 2007; Ruge D., Tisch S. et al., 2011).

#### 1.1.2.5.2. Indikace DBS GPi u dystonií

Při zvažování léčby pomocí DBS by měl být klasifikován typ dystonie. K upřesnění diagnózy a etiologie nemoci vedou informace o věku nástupu dystonie, její distribuci, časovém vzorci, přidružených příznacích, okolnostech počátku dystonie a o přítomnosti neurodegenerativního onemocnění (Albanese A., Di Giovanni M. et al., 2019).

DBS GPi je považována za metodu volby u farmakorezistentních hereditárních a idiopatických generalizovaných a segmentálních dystonií (level A) (Kupsch A., Benecke R. et al., 2006; Moro E., LeReun C. et al., 2017). U cervikální dystonie může být doporučena u pacientů rezistentních na všechny typy botulotoxinu, pokud míra jejich postižení je invalidizující (level B) (Krauss J. K., Pohle T. et al., 1999; Kiss Z. H., Doig-Beyaert K. et al., 2007; Volkmann J., Mueller J. et al., 2014). V současnosti roste počet prací, které potvrzují dobrý efekt DBS také u refrakterní izolované idiopatické nebo hereditární fokální dystonie (Doshi P. K., Ramdasi R. V. et al., 2017; Albanese A., Di Giovanni M. et al., 2019). U získané dystonie může být terapie DBS zvažována, efektivita léčby je však sporná (Vidailhet M., Yelnik J. et al., 2009). Výjimkou jsou pacienti s tardivní dystonií, kteří na terapii DBS GPi odpovídají velmi dobře (Trottenberg T., Volkmann J. et al., 2005).

Jednoznačné klinické prediktory pooperačního benefitu DBS GPi u dystonií nebyly zatím definovány. Dle některých metaanalýz lze mezi ně řadit mladší věk pacientů (Andrews C., Aviles-Olmos I. et al., 2010; Vidailhet M., Jutras M. F. et al., 2013; Moro E., LeReun C. et al., 2017), větší postižení před operací (vyjádřeno hodnotou BFMDS dystonického skóre) (Andrews C., Aviles-Olmos I. et al., 2010; Moro E., LeReun C. et al., 2017) přítomnost DYT 1 mutace, která koreluje s pooperačním zlepšením kvality života pacientů (PLD) (Moro E., LeReun C. et al., 2017) a pooperačním pohybovým BFMDS skóre (Andrews C., Aviles-Olmos I. et al., 2010; Vidailhet M., Jutras M. F. et al., 2013; Elkaim L. M., Alotaibi N. M. et al., 2019).

V jiné studií byla za možný prediktivní faktor efektu DBS GPi označena nepřítomnost laterálního shiftu u pacientů s cervikální dystonií (Witt J. L., Moro E. et al., 2013). Nízká efektivita DBS GPi u některých pacientů je často následkem suboptimální pozice elektrod, intraoperační nebo postoperační infekce, hemoragií nebo dislokací elektrod. Nevýhodami DBS GPi jsou vysoké náklady, potřeba vysoce specializovaného neurochirurgického týmu a časově náročné postoperační programování (Dressler D., Altenmueller E. et al., 2016).

#### 1.1.5.3. Léčba status dystonicus

Status dystonicus neboli dystonická „bouře“ je život ohrožující stav, který je charakterizován náhlým zvýšením mimovolných svalových kontrakcí nebo výskytem tonických či fázických generalizovaných křečí, které mohou vzniknout vzácně u kteréhokoliv dystonického syndromu bez ohledu na jeho etiologii. Stav byl prvně popsán Jankovicem a Pennem v roce 1982 u osmiletého pacienta s hereditární generalizovanou dystonií (Jankovic J. Penn A. S., 1982). Status dystonicus může nastoupit na konci kontinuálního zhoršování se dystonických projevů. Pacienti by měli být hospitalizováni na jednotce intenzivní péče, a to pro riziko respiračních komplikací, rhabdomyolýzy a následného renálního selhání. Publikace doporučují začít léčbu dystonického stavu pomocí farmakoterapie (biperiden, tetrabenazin a haloperidol) (Fasano A., Ricciardi L. et al., 2012; Ruiz-Lopez M. Fasano A., 2017). U většiny pacientů si však klinický stav vyžádá myorelaxaci, hlubokou analgosedaci propofolem, barbituráty a umělou plicní ventilaci. U pacientů s těžkým subakutním horšením dystonie nebo u predystonické krize bývá doporučováno tlumení chloralhydrátem v kombinaci s klonidinem (Allen N. M., Lin J. P. et al., 2014). Při nedostatečném efektu je nutná další eskalace léčby, včetně podání benzodiazepinů (nejčastěji midazolamu), případně propofolové kóma. Podání jiných benzodiazepinů (diazepam, klonazepam) může vést rovněž ke zlepšení (Teive H. A. G., Munhoz R. P. et al., 2005), častěji je však bez efektu (Franzini

A., Cordella R. et al., 2014). S ojedinělým úspěchem byl v léčbě status dystonicus použit perorální baklofen a levodopa (Teive H. A. G., Munhoz R. P. et al., 2005). V případě selhání medikamentózní léčby je vhodné uvažovat o indikaci DBS GPi (Jech R., Bareš M. et al., 2011; Allen N. M., Lin J. P. et al., 2014; Franzini A., Cordella R. et al., 2014; Lobato-Polo J., Ospina-Delgado D. et al., 2018), pallidotomii (Teive H. A. G., Munhoz R. P. et al., 2005), nebo intratekální aplikací baklofenu pomocí pumpy (Dalvi A., Fahn S. et al., 1998). Neurochirurgický zákrok je považován za nejúspěšnější strategii v terapii farmakorezistentního status dystonicus (efektivní byl v 33,7% epizod) (Fasano A., Ricciardi L. et al., 2012; Fecikova A., Jech R. et al., 2015).

## 1.2. Transkraniální magnetická stimulace (TMS)

### 1.2.1. Principy TMS

Transkraniální magnetická stimulace je založená na základních principech elektromagnetické indukce. Elektrický proud ve stimulační cívce vytváří měnící se magnetické pole, které v okolní tkáni indukuje elektrický proud. Účinnost TMS závisí zejména od tvaru pulzu a směru jeho působení. Bifázický tvar pulzu na rozdíl od monofázického se po indukci napětí neuronální membrány vrací zpátky do kondenzátoru, dále ho nabíjí, ale s opačnou polaritou. Monofázický tvar pulzu se nevrací zpátky do kondenzátoru, ale je následně rozptýlen (Niehaus L., Meyer B. U. et al., 2000; Corthout E., Barker A. T. et al., 2001). Epidurálním snímáním in vivo bylo prokázáno, že bifázické pulzy stimulují interneurony z odlišné strany než monofázické a je také možné, že aktivují odlišnou skupinu interneuronů (Di Lazzaro V., Oliviero A. et al., 2004). Při fokální stimulaci motorického kortexu osmičkovou TMS cívkou rozlišujeme tři možné směry její orientace; nejčastěji je používán postero-anteriorní (P-A), dále obrácený antero-posteriorní (A-P) a na oba kolmý latero-mediální směr (L-M). Různá orientace indukovaného proudu vede k preferenční aktivaci odlišných axonů kortikospinální dráhy a k různému ovlivnění latence motorických evokovaných potenciálů (Di Lazzaro V., Oliviero A. et al., 2004).

Tvar a orientace indukovaného proudu ovlivňuje také motorický práh, trvání periody útlumu motorického kortexu a práh k vybavení fosfenu u okcipitální stimulace. Ty také ovlivňují míru inhibice a facilitace při párové TMS (Wassermann E., Epstein C. et al., 2008).

### 1.2.2. Metodika TMS

Motorické evokované potenciály (MEP) jsou odpovědi svalu na elektrický nebo magnetický podnět aplikovaný na motorickou kůru a jsou rutinně snímány povrchovými elektrodami z kůže nad cílovým svalem, v oblasti břiška svalu a příslušné šlachy. Nastavení filtru při snímání MEP má být otevřeno, přibližně v intervalu ~1-2000 Hz (Rossini P. M., Barker A. T. et al., 1994). K zajištění přesné lokalizace a reprodukovatelnosti stimulačního místa nad kortexem se používají stereotaktické navigační systémy (např.Brainsight Frameless). Komerčně jsou v současnosti dostupné tři typy magnetických stimulátorů, které se liší tvarem pulzů, a to monofázický (např. Magstim 200), bifázický (BiStim), nebo polyfázický stimulátor (např. Cadwell).

Pro rutinní diagnostické TMS studie se používají kruhové cívky (průměr 8-12 cm), u kterých je nejefektivnější intenzita stimulace cirkulárně pod cívkou s minimem v jejím centru. Pokud je kruhová cívka položena tangenciálně na skalp, místo stimulace pokrývá rozsáhlou oblast mozku. Šířka penetrace do hloubky je však malá (Mills K. R., Murray N. M. et al., 1987). Intenzivnější fokální stimulace lze dosáhnout pomocí osmičkové cívky, která se skládá ze dvou malých opačně navinutých kruhových cívek, indukujících maximum elektrického napětí v místě spojení cívek. Stimulace osmičkovou cívkou je více selektivní, dosahuje hlubší penetrace, a tím i vyšší intenzity indukovaného proudu. Používá se zejména při výzkumné nebo terapeutické aplikaci repetitivní TMS (rTMS) (Ueno S. Matsuda T., 1992).

### 1.2.3. Kontraindikace použití TMS

Použití TMS je považováno za bezpečné, pokud jsou dodržena základní bezpečnostní pravidla. Kontraindikace použití TMS odpovídají rizikům jako při vyšetření magnetickou rezonancí (MRI), které může zasáhnout pacienta i vyšetřujícího. Silný magnetický pulz může také poškodit okolní elektronická zařízení a způsobit zahřátí kovových objektů.

Vyšetřované osoby musí být před provedením magnetické stimulace tázány na následující vylučovací kritéria:

- přítomnost implantovaných feromagnetických zařízení, např. kardiostimulátor, defibrilátor, intratekální infusní pumpy, nebo vagový stimulátor
- naslouchací zařízení (kochleární implantáty)
- přítomnost feromagnetického zařízení intrakraniálně, např. klipy po operaci aneurysmat
- přítomnost epileptických záchvatů v minulosti

Použití TMS u pacientů s implantovanou DBS při dodržení doporučených bezpečnostních postupů je považované za bezpečné. K minimalizaci možného rizika vystavení se nadměrné expozici magnetického pole se doporučuje udržovat bezpečnou vzdálenost minimálně 20 cm mezi implantovaným pulzním generátorem (stimulátor) a TMS cívkou (Chen R., Garg R. R. et al., 2001; Kuhn A. A., Meyer B. U. et al., 2003; Kuhn A. A. Huebl J., 2011).

Za tolerovatelné nežádoucí účinky TMS lze považovat zvukový artefakt, který je spojen zejména s pulzy o vysoké intenzitě stimulace. Dále se u subjektů může objevit přechodný lokální diskomfort v důsledku kontrakce svalů skalpu na stimulované straně. U sensitivních subjektů se může objevit mírná bolest hlavy. TMS motorického kortexu může také vyvolat parestézie na kontralaterální straně v blízkosti cílového svalu (Amassian V. E., Somasundaram M. et al., 1991; Rossini P. M. Rossi S., 1998).

#### 1.2.4. Párová transkraniální magnetická stimulace (TMS)

##### 1.2.4.1. Principy párové TMS

Párová TMS se využívá k testování různých intrakortikálních okruhů, vycházejících z primárního motorického kortexu (viz Tabulka 1). Jejím principem je indukce inhibice, nebo facilitace motorického evokovaného potenciálu vyvolaného nadprahovým testovacím stimulem (TS), kterému předchází podprahový podmiňovací stimul (CS). Oba stimuly mohou být aplikované s různou intenzitou magnetické stimulace a rozdílným interstimulačním intervalem, od kterého pak závisí, zdali dojde k vyvolání intrakortikální inhibice, nebo facilitace. Párové stimuly aplikované na primární motorický kortex vyvolávají MEP v cílových svalech a jsou následně snímány povrchovými elektrodami. Amplituda MEP, který byl vyvolán párovým TMS pulzem, je srovnávána s amplitudou MEP, který byl vyvolán jednoduchým TMS pulzem (o intenzitě rovnající se testovacímu stimulu) jako referenčním (baseline/kontrolním) stavem (Rossini P. M., Burke D. et al., 2015). Intenzita podmiňovacího a testovacího stimulu je většinou určována dle individuálního motorického prahu (MT) každého subjektu. Motorický práh je definován jako nejnižší intenzita TMS pulzu schopná vyvolat zaznamatelný MEP v cílovém svalu. Ten bývá obvykle stanoven během svalové relaxace; jde tedy o tzv. klidový motorický práh (RMT), který je definován jako minimální intenzita TMS pulzu schopná vyvolat prahovou hodnotu MEP (kolem 50  $\mu$ V) v 50% z 10 pokusů. Aktivní motorický práh (AMT) lze určit jako minimální stimulační intenzitu

schopnou vyvolat MEP o velikosti 200 $\mu$ V v 50% z 10 pokusů během 10% izometrické kontrakce vyšetřovaného svalu (Rossini P. M., Barker A. T. et al., 1994; Groppa S., Oliviero A. et al., 2012).

**Tabulka 1.** Přehled metod párové transkraniální magnetické stimulace (TMS)

Metody	Kortikální okruh									
	SICI	LICI	SICF	ICF	SIHI	LIHI	SAI	LAI	CBI	
<b>Podmiňovací /první stimulus</b>	pod- prahový TMS	nad- prahový TMS	nad- prahový TMS	pod- prahový TMS	nad- prahový TMS	nad- prahový TMS – kontra M1	nad- prahový TMS – kontra M1	n. medianus ES	n. medianus ES	pod- prahový TMS – kontra cerebellum
<b>Testovací stimulus /druhý stimulus na MI</b>	nad- prahový	nad- prahový	pod- prahový	nad- prahový	nad- prahový	nad- prahový	nad- prahový	nad- prahový	nad- prahový	nadpra- hový
<b>Interstimulační interval (ms)</b>	1-6	50-200	1,0-1,5; 2,3-3,0; 4,1-5,0	8-30	8-12	40-50	~20-25	~200	5-8	
<b>Předpokládaný neurotransmitter/receptor</b>	GABA <sub>A</sub> DA	GABA <sub>B</sub>	GLU GABA <sub>A</sub>	GLU NE	neznámý	GABA <sub>B</sub>	ACh GABA <sub>B</sub>	neznámý	neznámý	

**Zkratky:** Ach = acetylcholin, CBI = cerebellární inhibice, kontra = kontralaterální, DA = dopamin, ES = elektrická stimulace, GABA = kyselina gama-aminomáselná, GLU = glutamát, ICF = intrakortikální facilitace, LAI = dlouholatentní aferentní inhibice, LICI = dlouholatentní intrakortikální inhibice, M1 = primární motorický kortex, NE = norepinefrin, SAI = krátkolatentní aferentní inhibice, SICF = krátkolatentní intrakortikální facilitace, SICI = krátkolatentní intrakortikální inhibice, SIHI = krátkolatentní interhemisféralní inhibice, LIHI = dlouholatentní interhemisféralní inhibice

Převzato z (Rossini P. M., Burke D. et al., 2015)

#### 1.2.4.2. Metodika krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI)

Krátkolatentní intrakortikální inhibice odráží GABA<sub>A</sub> – ergní excitabilitu inhibičních interneuronů primární motorické kůry. Metoda párové TMS je při ní založena na aplikaci podprahového podmiňovacího a nadprahového testovacího magnetického stimulu cívkou umístěnou nad M1. Interstimulační interval (ISI) mezi jednotlivými stimuly bývá nastaven na 1-6 ms. Podprahový podmiňovací stimul je schopen potlačit velikost MEP vyvolaného testovacím stimulem o nadprahové intenzitě. Velikost SICI pak vyjadřujeme jako procento inhibice velikosti MEP při stimulaci jednoduchým pulzem, jehož intenzita se rovná testovacímu pulzu (Kujirai T., Caramia M. D. et al., 1993; Ridding M. C., Sheean G. et al., 1995). Intenzita jednotlivých stimulů je v SICI protokolech vztažena k intenzitě klidového (RMT), nebo aktivního motorického prahu (AMT). Práh intrakortikální inhibice koreluje s velikostí AMT a vybavíme ho při individuální intenzitě AMT kolem 70% (Orth M., Snijders

A. H. et al., 2003). Pokud je intenzita podmiňovacího stimulu odvozená od AMT, maximální SICI nastane při intenzitách kolem 90-100% AMT (Orth M., Snijders A. H. et al., 2003). Velikost SICI závisí také od intenzity napětí cílového svalu, jelikož při jeho minimální volní kontrakci dochází k signifikantní redukci SICI (Ridding M. C., Sheean G. et al., 1995).

SICI byla také studována invazivně, a to přímou stimulací motorického kortexu jednoduchým a párovým TMS pulzem a epidurálním snímáním descendních kortikospinálních výbojů v oblasti krční míchy (Di Lazzaro V., Restuccia D. et al., 1998). Intenzita podmiňovacího stimulu byla ve studii nastavená pod aktivní motorický práh, aby nevyvolávala žádné kortikospinální výboje. Testovací stimul byl nadprahový a vedl k vyvolání D – vlny, vznikající přímou aktivací kortikospinálních axonů a nepřímých I – vln (číslované dle latence vzniku na I1-, I2-, I3-, I4-vlny), produkovaných excitací presynaptických excitačních interneuronů. Podmiňovací stimul redukoval amplitudu pozdních I – vln (I2-, I3-, I4-vlny), a to zejména vlny I3 (Sakai K., Ugawa Y. et al., 1997; Hanajima R., Ugawa Y. et al., 1998). První I-vlna, která se objevuje ~1,5 ms po D-vlně zůstala nezměněná. V animálních studiích bylo prokázáno, že délka trvání inhibice I3 vlny odpovídá trvání postsynaptické inhibice zprostředkované receptory typu GABA<sub>A</sub> (Connors B. W., Malenka R. C. et al., 1988).

#### 1.2.5. Principy modulace kortikální plasticity

Plasticita mozku je obecně schopnost neuronální tkáně modifikovat svou strukturu a funkcí jako odpověď na různé podněty. Tyto plastické změny mozku musí trvat déle, než samotná délka trvání podnětu (Butler A. J. Wolf S. L., 2007) a zahrnují veškeré mechanismy neuronální reorganizace. Patří sem i perzistentní změny synaptické efektivity (Hebb D. O., Martinez J. L. et al., 1994), jako je dlouholatentní potenciace (LTP), nazývaná asociativní. LTP vzniká, pokud vstupu na postsynaptický neuron předchází (i) souběžná a synchronní aktivace jiného vstupu na stejný neuron, nebo (ii) souběžná a synchronní postsynaptická depolarizace (Buonomano D. V. Merzenich M. M., 1998), která vede ke konvergenci vstupu z různých zdrojů, včetně lokálních intrakortikálních vláken, kortikokortikálních a thalamokortikálních aferentů a může touto interakcí změnit lokální kortikální vzorce (Donoghue J. P., Hess G. et al., 1996; Asanuma H. Pavlides C., 1997). LTP je obecně definována jako dlouhotrvající, ne však nezbytně ireverzibilní nárůst pevnosti synapsí. Dlouholatentní deprese (LTD) je naproti tomu definována jako pokles synaptické aktivity (Malenka R. C. Bear M. F., 2004). Asociativní LTP byla experimentálně indukována kromě



hippokampu i v různých neokortikálních oblastech, např. sluchový kortex (Cruikshank S. J. Weinberger N. M., 1996), somatosenzorický kortex (Bindman L. J., Murphy K. P. S. J. et al., 1988) a vizuální kortex (Hirsch J. A. Gilbert C. D., 1993). Zvláštní pozornost byla věnována zejména asociativní LTP indukované v primárním motorickém kortexu, a to in vitro i in vivo, za použití různých párových protokolů (Baranyi A. Feher O., 1981; Hess G. Donoghue J. P., 1994; Hess G., Aizenman C. D. et al., 1996). Indukce LTP a LTD závisí na aktivaci N-methyl D-aspartát (NMDA) receptoru a postsynaptickém influxu kalcia (Massey P. V. Bashir Z. I., 2007). Prudké zvýšení postsynaptické koncentrace kalcia vede k vazbě C-terminálního zakončení kalmodulinu a spouští aktivaci kinázy, která zvyšuje denzitu a vodivost povrchových receptorů kyseliny  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5methyl-4-isoxazol-propionové (AMPA) vedoucí k LTP. Na druhé straně, pomalejší nárůst koncentrace kalcia vede k vazbě N-terminálního zakončení kalmodulinu, který působí aktivaci fosfatázy a má opačný efekt na povrchové AMPA receptory vedoucí k LTD (Thickbroom G. W., 2007).

#### 1.2.5.1. Přehled TMS metod modulujících kortikální plasticitu

K indukci LTP – a LTD – změn motorického kortexu se dnes používají rozličné TMS protokoly (Tabulka 2). Některé z nich mají i terapeutický efekt u rozličných neurologických a psychiatrických onemocnění (Chen R. Udupa K., 2009).

#### 1.2.5.2. Párová asociativní stimulace (PAS)

##### 1.2.5.2.1. Principy a metodika provedení párové asociativní stimulace (PAS)

Metoda PAS je validovanou experimentální intervencí indukující LTP – nebo LTD – změny senzomotorické kůry (Stefan K., Kunesch E. et al., 2000; Wolters A., Sandbrink F. et al., 2003; Wolters A., Schmidt A. et al., 2005). Pojem asociativní je zde používán z důvodu společné stimulace kortikálních neuronů dvěma různými cestami (Hebb D. O., Martinez J. L. et al., 1994). Konkrétně jde o přesně načasované spojení elektrické stimulace periferního somatosenzorického neuronu s jeho propojením ve ventrolaterálním thalamu, odkud je veden thalamokortikální dráhou do SI a kortikokortikální dráhou na neuron primární motorické kůry s magnetickou stimulací MI, vedoucí k aktivaci postsynaptických pyramidových buněk, a to buď přímo, nebo po propojení v kortikálních vrstvách II/III (Stefan K., Kunesch E. et al., 2000).

**Tabulka 2.** TMS metody modulující kortikální plasticitu u lidí

Protokol	Zkrácený popis postupu
<i>Typické LTP indukční protokoly</i>	
<u>PAS 25</u>	stimulace n.medianus na zápěstí 3-násobkem senzomotorického prahu párovaného s TMS kontralaterální M1 aplikované 25 ms později, při frekvenci 0,1 Hz po dobu 30 minut (celkově 180 pulzů)
<u>Vysokofrekvenční rTMS</u>	rTMS aplikovaná na kortikální oblast, frekvence stimulace mezi 5 a 25 Hz (aktuální parametry se liší mezi jednotlivými studii)
<u>Intermitentní TBS</u>	3 TMS pulzy s AMT 80 % jsou aplikovány s frekvencí 50 Hz, s „bursty“ opakujícími se s frekvencí 5 Hz. Dva 2 - sekundové průběhy TBS aplikované každých 10 s pro celkem 190 pulzů (celkově 600 pulzů)
<i>Typické LTD indukční protokoly</i>	
<u>PAS 10</u>	stimulační paradigma identické s PAS 25 až na interval mezi stimulací n.medianus a TMS, který je 10 ms místo 25 ms
<u>Nízkofrekvenční rTMS</u>	rTMS aplikovaná na kortikální oblasti zájmu s frekvencí 1 Hz nebo nižší
<u>cTBS</u>	podobná stimulace jako iTBS, až na to, že TBS je aplikovaná kontinuálně po dobu 40 s (celkově 600 pulzů)

**Zkratky:** TMS = transkraniální magnetická stimulace, cTBS = kontinuální „theta burst“ stimulace, iTBS = intermitentní „theta burst“ stimulace, LTP = dlouhotatentní potenciace, LTD = dlouhotatentní deprese, AMT = aktivní motorický práh, PAS = párová asociativní stimulace, rTMS = repetitivní transkraniální magnetická stimulace, M1 = primární motorický kortex  
Převzato z (Chen R. Udupa K., 2009).

PAS se využívá zejména v experimentálních studiích s cílem indukovat plastické změny mozku. K aktivaci neuronů somatosenzorické kůry se využívá rychlá nadprahová elektrická stimulace nervus medianus v oblasti zápěstí trvající cca 20 ms. Následná integrace informace, šířící se z SI do primární motorické kůry, trvá cca 2-5 ms (Chen R. Udupa K., 2009). Pokud je TMS aplikována ~ 25 ms (PAS 25) po stimulaci nervus medianus na motorický kortex odpovídající korové reprezentaci ruky, dojde k synchronní aktivaci neuronů MI, a to aferentními vstupy z SI a přímou aktivací pomocí magnetického pulzu. Opakovaná aplikace PAS 25 vede k nárůstu efektivity sítě a tím ke zvýšení excitability MI, kterou lze měřit parametry MEP vyvolané pomocí TMS, jako jsou snížený motorický práh, zvýšená amplituda MEP, nebo zkrácené trvání periody útlumu. Na druhé straně, pokud je magnetický pulz aplikován na MI již ~ 10 ms po stimulaci nervus medianus dochází k redukci excitability MI, protože postsynaptická aktivace (TMS) předchází presynaptickou aktivitu (Wolters A.,

Sandbrink F. et al., 2003). Změny synaptické plasticity indukované PAS nastanou ihned po intervenci, trvají nejméně 60 minut a specificky topograficky nastávají ve svalech inervovaných nervus medianus (Stefan K., Kunesch E. et al., 2000). Metodou PAS lze ovlivnit také plasticitu primární somatosenzorické kůry (SI). Periferní elektrická stimulace nervus medianus je v tomto případě párována s TMS pulzy nad korovou somatosenzorickou reprezentací ruky a vede ke změně excitability SI, měřitelnou pomocí kortikálních odpovědí (vlna P25) somatosenzorických evokovaných potenciálů (SSEP) (Wolters A., Schmidt A. et al., 2005).

### 1.3. Voxel – based morfometrická (VBM) analýza

#### 1.3.1. Metodika VBM analýzy

Voxel-based morfometrie (VBM) spočívá ve „voxel-wise“ detekci srovnání lokálních koncentrací šedé hmoty na T1 vážených obrazech MRI. Tato metoda zahrnuje prostorovou normalizaci obrazu do standardizovaného stereotaktického prostoru obvykle s 1 mm rozlišením. To je následováno segmentací šedé, bílé hmoty a likvorového prostoru následováno 3D vyhlazením pomocí prostorového filtru. „Voxel-wise“ analýza následně spočívá ve statistickém srovnávání (např. obecným lineárním modelem) mezi dvěma skupinami subjektů, nebo v korekci s libovolným parametrem. Skupinový výsledek je nakonec korigován na mnohočetné srovnání (Ashburner J. Friston K. J., 2000). Výsledkem analýzy je statistická parametrická mapa zobrazující oblasti, kde se koncentrace šedé hmoty mezi skupinami signifikantně liší.

#### 1.3.2. Přehled výsledků VBM analýz u dystonických pacientů

Pacienti s dystonií mají variabilní objem šedé hmoty (GM), který zřejmě souvisí s odlišnou etiologií a distribucí dystonie (viz Tabulka 3). Zvýšený objem šedé hmoty v obou putaminech byl prokázán v několika studiích u pacientů s fokální a segmentální dystonií, ale také u nepostížených příbuzných společně s abnormální časovou diskriminací (Black K. J., Ongur D. et al., 1998; Etgen T., Muhlau M. et al., 2006; Bradley D., Whelan R. et al., 2009). U pacientů s myoklonickou dystonií (DYT 11) nebyl oproti zdravým kontrolám prokázán žádný rozdíl v objemu šedé hmoty, závažnost dystonie, avšak korelovala s objemem GM v obou putaminech (Beukers R. J., van der Meer J. N. et al., 2011).

**Tabulka 3. Přehled výsledků VBM analýz u pacientů s dystonií**

Studie	N	Typ dystonie	Zvýšený objem GM	Snížený objem GM
Black (1998)	13	kraniální a fokální dystonie ruky	putamina bilat.	
Draganski (2003)	10	cervikální	MI bilat., cerebelární flokulus bilat., pravé GPi	pravá SMA, pravý DLPC, zrakový k.
Garroux (2004)	36	fokální dystonie ruky	SI a MI bilat.	
Bono (2005)	25	cervikální		MI a PM bilat.
Etgen (2006)	16	blefarospasmus	putamina bilat.	levý parietální l.
Egger (2007)	31	general. (9), cervikální (11), fokální dystonie ruky (11)	GPi, ncl. akumbens, PFC bilat. a unilat. levý dolní parietální lalok	
Delmaire (2007)	30	písařská křeč		levý SI a MI, lobuly IV – VI cerebela bilat., thalamus bilat.
Obermann (2007)	20	cervikální (9), blefarospasmus (11)	<u>cervikální dystonie</u> – thalamus, hlava kaudáta bilat., temporální l., levé cerebelum <u>blefarospasmus</u> – hlava kaudáta, cerebelum bilat.	<u>cervikální dystonie</u> – putamina bilat. <u>blefarospasmus</u> – putamen a thalamus bilat.
Bradley (2009)	35	cervikální (20), fokální dystonie ruky (13), spastická dysfonie (1), hudební křeč (1) + nepostížení příbuzní	putamina bilat. u dystonických pacientů a u nepostížených příbuzných s abnormálním TDT	
Draganski (2009)	51	DYT1 sympt. (11), DYT1 asympt. (11), DYT1 – sympt. s pozitivní rodinnou anamnézou (15), DYT1 – s negativní rodinnou anamnézou (14)	<u>asympt. DYT1 + obě skupiny non-DYT 1 pacientů</u> – větší objem putamen bilat. než u normálních subjektů nebo sympt. DYT 1; <u>asympt. DYT1 nosiči</u> – větší objem putamen než u sympt. DYT 1, nonDYT 1 sympt. – větší objem putamen a pallidum bilat. než u kontrol; <u>asympt. DYT1</u> – větší objem SI bilat. než u kontrol	
Walsh (2009)	52	nepostížení příbuzní pacientů s familiární cervikální dystonií (28), nepostížení příbuzní pacientů a se sporadickou cervikální dystonií (24)	familiární příbuzní – SI bilat. větší než u nepostížených kontrol	<u>nepostížení familiární příbuzní + abnormální SDT</u> - kaudátum bilat. ve srovnání s normálním SDT <u>nepostížení příbuzní pacientů se sporadickou cervikální dystonií s abnormálním SDT</u> - putamina bilat. ve srovnání s téma s normálním SDT
Suzuki (2011)	32	blefarospasmus	SI a MI bilat., cingulární g.	
Simonyan (2011)	40	spastická dysfonie	levá laryngeální SI a MI, pravý dolní frontální g., levý supramarginální g., levé putamen, cerebelum	
Pantano (2011)	19	cervikální		levé kaudátum, putamen, PM, SI a MI bilat.
Martino (2011)	24	blefarospasmus	pravý frontální g.	levý postcentrální g. a levý tempor. g.
Granert (2011)	11	křeč hudebníků	pravé putamen	
Beukers (2011)	25	myoklonická dystonie (DYT 11+)	bez signifikantních změn, závažnost dystonie korelovala s vyšším objemem GM v obou putaminech	
Zheng (2012)	199	fokální	pravé kaudátum, levý postcentrální g., pravý MI	levý thalamus, levé putamen
Prell (2013)	24	cervikální	levé GPi, pravé klaustrum, pravý putamen, levé FEF, pravý temporální g., sekundární vizuální k. bilat.	levý precentrální g., levý frontální g., pravý parietální lalok, prekuneus, levý temporální g.
Rodriguez-Raecke (2014)	29	PKAN (13 dospělých, 16 dětí)	děti – putamen a kaudátum bilat.; dospělí – přední cingulátový k.	
Ramdhani (2014)	45	TSD (písařská křeč (12), laryngeální (12)), NTSD (cervikální (11), blefarospasmus (10))	TSD – SI, frontální g., temporální g., cingulát. c, okcipitální c., striatum, cerebelum (lobuly IV-VIa), NTSD – levé cerebelum (lobulus VIIa)	
Piccinin (2014)	35	kranio-cervikální	levé cerebelární lobuly (I-IV), pons	cerebelum (levý lob. VI, crus I bilat., pravý lob. VIIIb)
Cerasa (2014)	12	dystonický tremor	levý SI a MI	
Zeuner (2015)	22	písařská křeč	putamen a GP bilat.	
Piccinin (2015)	27	kranio-cervikální		vermis cerebela IV/V, frontální g. bilat., prekuneus, cingulum a paracingulum, insulární k., vlevo: SMA, frontální a pariet. g., temporální pole, supramarginál g., okcipitální a temporální g., cerebelár. lob. IV/V vpravo: cingulum, precentrální g.
Delnooz (2015)	23	cervikální		levý PMv
Waugh (2016)	24	cervikální (17) a laryngeální (7)		thalamus jenom u 2 pacientů
Jhunjhunwala (2016)	10	písařská křeč		kulmen bilat., levý dekliv, pravý frontální g., přední cingulum bilat., parahipokampus
Gallea (2016)	12	písařská křeč		levý precentrální g. a levý PMv

**Zkratky:** N = počet pacientů, GM = šedá hmota, bilat. = bilaterálně, MI = primární motorický kortex, GPi = globus pallidus internus, SMA = suplementární motorická korová oblast, DLPC = dorsolaterální prefrontální kortex, k. = kortex, SI = primární somatosenzorický kortex, PM = premotorický kortex, l. = lalok, general. = generalizovaná, ncl. = nucleus, jádro, PFC = prefrontální kortex, unilat. = unilaterální, TDT = práh časové diskriminace, sympt. = symptomatický, asympt. = asymptomatický, SDT = práh prostorové diskriminace, g. = gyrus, FEF = frontální okohybné pole, PKAN = neurodegenerace asociovaná s deficitem pantotenát-kinázy, TSD = dystonie vázaná specificky na daný úkol, NTSD = dystonie nevázaná na daný úkol, lob. = lobulus, PMv = ventrální premotorická oblast

Nárůst objemu šedé hmoty putamen v jedné hemisféře byl zjištěn u pacientů se spastickou dysfonií (Simonyan K. Ludlow C. L., 2012), s profesionální dystonií hudebníků (Granert O., Peller M. et al., 2011) ale také u pacientů s cervikální dystonií (Prell T., Peschel T. et al., 2013).

U pacientů s fokální dystonií již byly popsány také variabilní změny objemu šedé hmoty doplňkové motorické korové oblasti (SMA) (Draganski B., Thun-Hohenstein C. et al., 2003; Egger K., Mueller J. et al., 2007) a mozečku (Draganski B., Thun-Hohenstein C. et al., 2003; Ramdhani R. A., Kumar V. et al., 2014). U dětských pacientů s generalizovanou dystonií v důsledku PKAN byl popsán zvýšený objem šedé hmoty v bazálních gangliích a u dospělých ve ventrální části přední cingulátové kůry (Rodriguez-Raecke R., Roa-Sanchez P. et al., 2014). Také symptomatictí nosiči DYT 1 mutace a non-DYT 1 dospělí pacienti vykazují rozdíly v objemu putamen, což je pravděpodobně podmíněno specifickou remodelací motorické sítě (Draganski B., Schneider S. A. et al., 2009).

## 2. Cíle práce a hypotézy

### A. Prokázat vliv DBS GPi na strukturu a funkci sensorimotorické sítě u dystonií, a to 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 k 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 klinickým efektem.*

### C. Pomocí neurofyzilogických 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:

*IX. DBS GPi a pallidotomie jsou účinné a bezpečné metody v terapii status dystonicus a akutního kvadrubalistického syndromu.*

## B) VÝZKUMNÁ ČÁST

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

#### Souhrn

Klinický efekt DBS GPi nastupuje u dystonií relativně pomalu, a to pravděpodobně v důsledku navození postupných plastických procesů motorické sítě. U 22 pacientů s dystonií různé distribuce a etiologie, léčených chronickou DBS GPi a u 22 zdravých subjektů byla pomocí transkraniální magnetické stimulace (TMS) primárního motorického kortexu (MI) vyšetřena intrakortikální inhibice. Ve studii byly analyzovány vztahy mezi objemem šedé hmoty a intrakortikální inhibicí s ohledem na klinický efekt a stav DBS GPi (ON/OFF). Akutní efekt DBS GPi se projevil zkrácením latence motorické odpovědi, zatímco šedá hmota chronicky léčených pacientů s lepším klinickým efektem vykazovala hypertrofii SMA a vermis cerebella. Objem hemisfér mozečku koreloval se zlepšením intrakortikální inhibice, která byla u pacientů méně efektivní, a to bez ohledu na stav DBS. Respondéři vykazovali podobnou úroveň krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI) motorického kortexu jako zdravé kontroly, zatímco non-respondéři jí nebyli schopni zvýšit. Všechny uvedené výsledky podporují víceúrovňový vliv efektivní DBS GPi na motorickou síť u dystonií a naznačují, že by mohlo jít o potenciální biomarkery odpovědávosti na tuto terapii.

#### 3.1. Úvod a hypotézy

DBS GPi je považována za efektivní symptomatickou léčbu farmakorezistentních dystonických syndromů (Vidailhet M., Vercueil L. et al., 2005; Holloway K. L., Baron M. S. et al., 2006; Moro E., LeReun C. et al., 2017). Přesné patofyziologické mechanismy jejího účinku nejsou zatím zcela objasněny. Ve srovnání s rychlým nástupem efektu DBS u Parkinsonovy nemoci, u dystonií dochází ke klinickému zlepšení obvykle za několik týdnů až měsíců po zahájení stimulace (Coubes P., Cif L. et al., 2004). To u dystonie naznačuje indukci pomalých plastických procesů. Účinek DBS GPi se může propagovat podél anatomických drah, a kromě akutního vlivu na okamžitý stav motorické sítě může iniciovat chronickou přestavbu „hardwaru“ ve vzdálených kortikálních a subkortikálních oblastech včetně mozečku. Variabilita klinického zlepšení dystonie při terapii DBS GPi je velmi vysoká (Volkman J. Benecke R., 2002; Holloway K. L., Baron M. S. et al., 2006). Je známo pouze



několik možných příznivých faktorů spojovaných s dobrým klinickým efektem DBS GPi, které jsou odvozené od fenotypu, věku nástupu dystonie, objemu GPi nebo od elektrofyziologických nálezů (Vasques X., Cif L. et al., 2009; Andrews C., Aviles-Olmos I. et al., 2010; Chung M. Huh R., 2016; McClelland V. M., Valentin A. et al., 2016).

Kortikální a subkortikální motorické sítě u dystonií vykazují abnormality s dopadem na elektrofyziologické a morfologické vlastnosti mozku. U dystonií byla prokázána alterace inhibičních motorických okruhů na kortikální, kmenové i míšní úrovni (Berardelli A., Rothwell J. C. et al., 1998; Hallett M., 2011), včetně porušené senzomotorické integrace (Abbruzzese G., Marchese R. et al., 2001; Abbruzzese G. Berardelli A., 2003). Tyto funkční změny jsou u dystonií doprovázeny různými strukturálními abnormitami (Zheng Z. Z., Pan P. L. et al., 2012) zejména v oblastech mozku zahrnujících primární senzomotorický kortex, bazální ganglia, thalamus a mozeček (Garraux G., Bauer A. et al., 2004; Egger K., Mueller J. et al., 2007; Obermann M., Yaldizli O. et al., 2007; Zheng Z. Z., Pan P. L. et al., 2012).

Vzhledem k tomu, že DBS GPi má pozitivní efekt na řízení hybnosti, lze očekávat její vliv na strukturu a funkci senzomotorické sítě na kortikální a subkortikální úrovni. V naší studii jsme srovnávali pacienty s dystonií a zdravé kontroly s cílem prozkoumat vztah mezi excitabilitou motorického kortexu a morfologií mozku.

Excitabilita MI byla vyšetřena za použití párové TMS vyvolávající krátkolatentní intrakortikální inhibici (SICI) primárního motorického kortexu (MI), přičemž motorické evokované potenciály (MEP) byly snímány z relaxovaných svalů kontralaterální ruky (Kujirai T., Caramia M. D. et al., 1993; Ziemann U., Rothwell J. C. et al., 1996). Touto metodou byla již dříve prokázána abnormálně nízká intrakortikální inhibice u pacientů s dystonií (Ridding M. C., Sheean G. et al., 1995; Sommer M., Ruge D. et al., 2002). Žádný akutní efekt DBS GPi na SICI zatím nebyl zjištěn (Kuhn A. A., Meyer B. U. et al., 2003; Ruge D., Cif L. et al., 2011; Ruge D., Cif L. et al., 2014). Na druhé straně vliv dlouhotrvající expozice DBS GPi na morfologii mozku rovněž nebyl doposud prokázán. Ve studii jsme očekávali, že DBS GPi bude indukovat lokální změny denzity šedé hmoty (GM) zejména v senzomotorických v oblastech.

Místo zaměření se na specifický typ dystonie jsme záměrně vyšetřili heterogenní skupinu pacientů s cervikální a generalizovanou dystonií, a to bez ohledu na její etiologii, protože jsme očekávali společný mechanismus účinku DBS GPi u všech pacientů. Pacienty jsme rozdělili podle klinického efektu chronické léčby DBS GPi, který jsme vyhodnotili pomocí dystonického skóre vyšetřeného před operací a po operaci při zapnutí DBS GPi. Pacienty jsme rozdělili do tří skupin: non-respondéři, parciální respondéři a dobří respondéři.

Testovali jsme hypotézu, zdali abnormálně snížená intrakortikální inhibice MI a morfologie mozku se bude u non-respondérů lišit od pacientů s parciální nebo dobrou odpovědí na DBS GPi, u kterých by se výsledky měly podobat nálezům u zdravých osob.

### 3.2. Metodika

Do studie bylo zařazeno 22 pacientů (13 Ž, věk 51 (průměr)  $\pm$  17 (SD) let) s různou distribucí (15 generalizovaných, 7 cervikálních) a etiologií dystonie (14 idiopatických, 2 PKAN, 2 DYT 1, 2 postanoxické, 1 mutace PINK 1, 1 mutace KMT2B) s délkou trvání nemoci  $16 \pm 6$  let. Pro srovnání byly do studie zahrnuty 22 věkově a pohlavím vázané kontroly (13 Ž, věk  $51 \pm 17$  let) bez anamnézy neurologického nebo psychiatrického onemocnění. Všichni pacienti byli léčeni chronickou bilaterální DBS GPi a byli vyšetřeni po dobu 1-9 let (nebo  $4 \pm 2$  roky) od zahájení stimulace (Tabulka 1). Všechny subjekty podepsaly informovaný souhlas s účastí ve studii schválené etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

#### Experimentální design studie

Studie proběhla jako otevřená se dvěma nezaslepenými rameny provedenými ve stejný den. Vyšetření začínalo buď: (i) nejméně dvě hodiny po zapnutí DBS GPi, nebo (ii) nejméně dvě hodiny po vypnutí stimulace, pořadí vyšetření bylo randomizováno. Klinické hodnocení a elektrofyziologické testování bylo provedeno v každém rameni, s výjimkou dvou pacientů, u kterých proběhlo vyšetření pouze v jednom stavu. Pacient 11 s generalizovanou dystonií nebyl po vypnutí DBS GPi vyšetřen z důvodu akutního zhoršení dystonie. Pacient 9 odmítl pokračovat dále ve studii se zapnutým stimulátorem, a to z důvodu subjektivní intolerance studijní procedury. Oba pacienti byli ponecháni v kohortě pacientů, jelikož jejich vyloučení neovlivnilo význam výsledků. Zdravé kontroly byly vyšetřeny pouze v jednom rameni. MRI mozku bylo provedeno jiný den, a to u všech subjektů, s výjimkou tří pacientů, kteří byli vyloučeni z VBM části studie (pacient 1 a pacient 11 z důvodu těžkých pohybových artefaktů na T1-vážených snímcích MRI mozku a pacient 9, u kterého nebyla MRI provedena z důvodu jeho další neúčasti ve studii).

**Tabulka 1.** Demografické data pacientů s dystonií léčených DBS GPi

Nástup dystonie	Věk operace (roky)	Etiologie	Distribuce	Trvání dystonie (roky)	Trvání DBS GPi (roky)	BFMDS předop.	BFMDS DBS GPi ON	BFMDS DBS GPi OFF	Medikace (denní dávka)
dospělost	56	idiopatická	generaliz.	12	4	39	28,5	28,5	biperiden 16 mg
dětství	20	DYT 1	generaliz.	25	6	27	2,5	4,5	0
dospělost	51	PINK 1	generaliz.	28	3	50	22,5	32	escitalopram 10 mg, botulotoxin A
dětství	26	postanoxic.	generaliz.	16	1	47,5	46	51	klonazepam 2,5 mg, baklofen 20 mg, biperiden 3 mg, valproát 600 mg, venlafaxin 150 mg, botulotoxin A
dětství	13	DYT 1	generaliz.	11	5	28,5	14	21	0
dětství	18	PKAN	generaliz.	18	9	77,5	55	61	klonazepam 1,5 mg, biperiden 3 mg, pantotenát 500 mg, botulotoxin A
dětství	16	PKAN	generaliz.	16	8	70,5	80	82	biperiden 18 mg, klonazepam 3,75 mg, baklofen 30 mg, panthotenát 500 mg, citalopram 40 mg, botulotoxin A
rané dětství	30	postanoxic.	generaliz.	32	3	50,5	47,5	47,5	0
dospělost	65	idiopatická	generaliz.	11	4	15	x	12	mirtazapin 30 mg
dospělost	69	idiopatická	generaliz.	13	3	8	0	0	0
dospělost	53	KMT 2B	generaliz.	15	5	20,5	7	x	0
dospělost	36	idiopatická	generaliz.	18	6	29	24,5	24,5	klonazepam 1 mg, amitriptylin 50 mg, citalopram 40 mg, gabapentin 1800 mg
dospělost	52	idiopatická	generaliz.	11	2	33	13,5	15,5	trazodon 150 mg, venlafaxin 150 mg,
dospělost	61	idiopatická	generaliz.	11	3	21	12,5	15,5	bromazepam 2,25 mg, venlafaxin 150 mg
dospělost	73	idiopatická	generaliz.	8	1	16	15,5	18,5	levodopa 1250 mg, karbidopa 125 mg, klonazepam 0,75 mg, sertralin 100 mg
						TWSTRS předop.	TWSTRS DBS GPi ON	TWSTRS DBS GPi OFF	
dospělost	41	idiopatická	cervikální	23	4	24	17	19	alprazolam 0,5 mg, citalopram 60 mg, botulotoxin A
dospělost	48	idiopatická	cervikální	18	4	20	16	19	baklofen 30 mg, venlafaxin 150 mg, promethazin 25 mg
dospělost	47	idiopatická	cervikální	10	1	26	22	22	klonazepam 1 mg, primidon 500 mg, citalopram 20 mg, botulotoxin A
dospělost	38	idiopatická	cervikální	12	5	24	5	19	0
dospělost	74	idiopatická	cervikální	13	3	25	22	22	klonazepam 0,25 mg, citalopram 10 mg, botulotoxin A
dětství	52	idiopatická	cervikální	11	4	29	6	13	0
dospělost	51	idiopatická	cervikální	16	7	24	14	22	biperiden 2 mg, klonazepam 0,5 mg,

**Zkratky:** DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida, BFMDS = Burke-Fahn-Marsden dystonická škála, předop. = předoperační, DBS GPi ON = zapnutá stimulace, DBS GPi OFF = vypnutá stimulace, general. = generalizovaná, DYT 1 = idiopatická torzní dystonie typ 1, PTEN = homolog fosfatázy a tensinu, PINK 1 = PTEN indukovaná kináza 1, PKAN = neurodegenerace asociovaná s deficitem pantotenát kinázy, KMT2B = lysin specifická metyl transferáza typu 2B, TWSTRS = Toronto Western škála pro spasmodickou cervikální dystonii

### Specifikace DBS GPi

U všech pacientů proběhla implantace quadripolárních elektrod do posteroventrolaterální části GPi bilaterálně, a to dle již dříve popsané procedury (Deogaonkar M. & Vitek J. L. , 2009) za použití anatomického cíle: 17-21 mm laterálně od střední čáry, 2-3 mm anteriorně od středu spojnic mezi přední (AC) a zadní komisurou (PC) a 4-5 mm pod spojnici AC a PC, přímo nad optickým traktem. Ve stavu zapnuté DBS GPi byli pacienti vyšetřeni při svých optimálních DBS parametrech (Tabulka 2).

### Klinické vyšetření

Míra klinického zlepšení byla hodnocená na začátku každého sezení za pomoci škál doporučených pro dystonii (Pietracupa S., Bruno E. et al., 2015). Pacienti s generalizovanou dystonií byli skórováni za použití motorické části Burke-Fahn-Marsden dystonické škály (BFMDS – před implantací: 36 (průměr)  $\pm$  20 (SD), BFMDS – po implantaci: DBS ON 26  $\pm$  23, DBS OFF 30  $\pm$  23) a pacienti s cervikální dystonií byli hodnoceni dle skóre závažnosti dystonie, které je součástí Toronto Western škály pro spasmodickou cervikální dystonii (TWSTRS – před implantací: 25  $\pm$  3, TWSTRS po implantaci: DBS ON 15  $\pm$  7, DBS OFF 19  $\pm$  3). Dlouhodobý efekt léčby DBS GPi byl vyjádřen jako relativní změna adjustovaného dystonického skóre (BFMDS nebo TWSTRS) ve stavu zapnuté DBS GPi ve srovnání se stavem před implantací.

Ve studii jsme provedli kontrolu, zdali klinické zlepšení závisí na délce trvání chronické DBS, a to korelací uplynulého časového intervalu od implantace DBS s relativní předoperační/pooperační změnou adjustovaného dystonického skóre a s relativní změnou upraveného dystonického skóre ve stavu DBS GPi ON/OFF. Pacienti s klinickým zlepšením > 50% byli považováni za dobré respondéry, se zlepšením o 25–50% za parciální respondéry a se zlepšením < 25% za non-respondéry.

### TMS

Každý subjekt byl vyšetřen vsedě, s bradou a čelem zapřenými o rám a s rukama volně položenými na klíně. TMS MI byla provedena za použití magnetického stimulátoru BiStim (Magstim Co., Dyfed, UK) propojeného s osmičkovou cívkou. Rukojeť cívky směřovala posteriorně a laterálně cca 45° k sagitální linii hlavy. Stereotaktický navigační systém (Brainsight Frameless, Roque Research, Canada) byl použit s cílem zajistit správnou lokalizaci a konstantní umístění „hot spotu“ mezi jednotlivými sezeními.

**Tabulka 2. Parametry nastavení DBS GPi**

Pacient	Pravá DBS GPi			Levá DBS GPi			Implantovaný generátor	Elektrody
	Amplituda	Šířka pulzu (μs)	Frekvence (Hz)	Amplituda	Šířka pulzu (μs)	Frekvence (Hz)		
1	2,6 mA	400	70	1,9 mA	400	70	Brio, St.Jude	6148
2	1,5 V	450	100	1,5 V	450	100	RC Activa, Medtronic	3389
3	1,65 mA	212	130	1,35 mA	212	130	Brio, St.Jude	6148
4	0,9 mA	162	50	1,2 mA	162	50	Brio, St.Jude	6148
5	2,0 V	240	130	2,6 V	240	130	RC Activa, Medtronic	3389
6	1,8 V	450	130	1,8 V	450	130	RC Activa, Medtronic	3389
7	1,4 V	450	130	1,3 V	450	130	RC Activa, Medtronic	3389
8	1,6 mA	170	90	1,9 mA	180	90	RC Activa, Medtronic	3389
9	1,0 V	450	200	1,0 V	450	200	RC Activa, Medtronic	3389
10	2,5 V	180	130	2,5 V	180	130	Kinetra, Medtronic	3389
11	1,8 V	210	130	1,8 V	210	130	RC Activa, Medtronic	3389
12	2,4 V	450	130	2,4 V	450	130	RC Activa, Medtronic	3389
13	3,0 mA	300	130	3,0 mA	300	130	Brio, St.Jude	6148
14	1,9 mA	360	50	1,9 mA	360	50	RC Activa, Medtronic	3389
15	1,5 mA	208	190	1,5 mA	208	190	Libra, St.Jude	6148
16	1,5 mA	180	100	1,6 mA	180	100	RC Activa, Medtronic	3389
17	1,8 V	360	60	1,8 V	360	60	RC Activa, Medtronic	3389
18	1,4 mA	212	130	1,5 mA	212	130	Brio, St.Jude	6148
19	1,8 V	180	130	1,6 V	180	130	RC Activa, Medtronic	3389
20	2,2 V	240	60	2,2 V	240	60	Kinetra, Medtronic	3389
21	1,8 V	180	130	1,8 V	180	130	RC Activa, Medtronic	3389
22	1,4 V	300	130	1,4 V	300	130	Kinetra, Medtronic	3389

V napětovém režimu stimulace je amplituda vyjádřena ve voltech (V), při proudovém režimu v miliampérech (mA).

**Zkratky:** DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida

Magnetické pulzy byly aplikované na MI do optimální pozice k vyvolání motorického evokovaného potenciálu (MEP) v kontralaterálním musculus abductor pollicis brevis (APB). MEP byl zároveň snímán z musculus abductor digiti minimi (ADM) téže končetiny. Povrchové EMG elektrody s montáží na břicho svalu a příslušnou šlachu byly použité ke snímání elektrické aktivity z obou svalů (APB a ADM). Nativní EMG signál byl zesílen a filtrován v pásmu od 5 Hz až 2 kHz (zesilovač CED 1902 Quad-system, Cambridge, UK).

TMS motorického kortexu je považována za bezpečnou metodu k testování excitability MI u pacientů s implantovanou DBS (Chen R., Garg R. R. et al., 2001; Kuhn A. A., Meyer B. U. et al., 2003; Kuhn A. A. Huebl J., 2011). K minimalizování možného rizika indukce magnetického pole v DBS systému byla použita nejméně 20 cm vzdálenost mezi implantovaným pulzním generátorem a TMS cívkou.

*Motorické prahy:* Klidový motorický práh (RMT) byl definován jako minimální intenzita TMS pulzu, vyvolávající MEP o minimální velikosti 50  $\mu$ V v 50% z 10 pokusů u relaxovaného svalu. Aktivní motorický práh (AMT) byl definován jako minimální intenzita stimulace, která vyvolá MEP o velikosti minimálně 200  $\mu$ V v 50% z 10 pokusů v průběhu maximálně 10% izometrické kontrakce vyšetřovaného svalu.

*Krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI):* K vyšetření byl použit párový TMS protokol dle Kujirai (Kujirai T., Caramia M. D. et al., 1993), ve kterém je podprahový podmiňovací podnět následován nadprahovým testovacím podnětem. Interstimulační interval mezi jednotlivými podněty byl nastaven na 2,5 ms. Při každém sezení proběhly tři po sobě následující bloky měření, přičemž každý z nich pozůstával z 15 párových TMS pulzů randomizovaně promíchaných s 15 jednoduchými TMS pulzy. Intenzita podmiňovacího podnětu byla v prvním bloku nastavena na 70% AMT, ve druhém bloku na 80% AMT a ve třetím bloku na 90% AMT. Intenzita testovacího podnětu se ve všech blocích rovnala 130% RMT. V každém bloku byla hodnocená „peak-to-peak“ amplituda průměrného MEP vyvolaného párovým TMS pulzem a průměrného MEP vyvolaného jednoduchým TMS pulzem. Velikost SICI byla vyjádřena v procentech amplitudy nepodmiňovaného MEP.

*Latence MEP:* Odečtení latencí proběhlo manuálně, a to zkušeným hodnotitelem, který neznal aktuální stav DBS. Latence MEP byla měřena jako čas od aplikace testovacího stimulu v párovém TMS protokolu k objevení se iniciální deflexe MEP nebo jako čas od aplikace jednoduchého pulzu k iniciální deflexi vyvolaného MEP, a to v každém ze tří bloků. Latence MEP, odečtené u každého z 15 MEP vyvolaných párovým pulzem a 15 MEP vyvolaných jednoduchým pulzem, byly následně zprůměrněny. Vzhledem k tomu, že u každého subjektu byly vyšetřeny tři bloky o rozdílné intenzitě podmiňovacího podnětu, získali jsme jednu průměrnou hodnotu latence pro MEP, který byl vyvolán jednoduchým pulzem a tři průměrné hodnoty pro MEP vyvolaný párovým pulzem, a to zvlášť pro tři různé intenzity AMT (70%, 80% a 90%).

### *Spontánní svalová aktivita*

Každý subjekt byl na začátku experimentu požádán o relaxaci svalů ruky. K vyloučení ovlivnění svalového tonu dystonickou aktivitou a k prokázání jeho stability v obou DBS GPi stavech (ON/OFF) byla po celou dobu studie snímána EMG aktivita z APB a ADM, a to ve dvou intervalech: (i) začínajících -10 ms před TMS pulzem a trvajících 10 ms a (ii) začínajících 80 ms po TMS pulzu a trvajících 20 ms. Tyto intervaly byly vybrány, protože jejich průběh byl bez stimulačních artefaktů a bez kontaminace MEP. Dle předchozích studií

(Hodges P. W. Bui B. H., 1996; Micera S., Vannozzi G. et al., 2001) jsme u každého subjektu stanovili práh preaktivace svalové aktivity, který byl definován jako průměr  $\pm 3$  SD velikosti amplitudy spontánní EMG aktivity, který byl určen zvláště pro stav DBS GPi ON a DBS GPi OFF. Následně jsme sečetli počet průběhů přesahujících tento práh. Ve studii jsme stanovili i velikost plochy pod křivkou rektifikované EMG aktivity, a to u každého z uvedených intervalů pro oba svaly a oba DBS stavy.

### MRI

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. Strukturální snímky byly získány ze 176 sagitálních řezů za použití rozlišení  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  a FOV 238 mm zahrnující celý mozek včetně mozečku (TR = 2060 ms; TE = 3,93 ms; úhel sklonu = stupně; T1 = 1100 ms). Zobrazování bylo provedeno dle předchozích definovaných technických opatření s ohledem na potenciální riziko u pacientů s intracerebrálními elektrodami (Rezai A. R., Phillips M. et al., 2004; Kahan J., Papadaki A. et al., 2015). Předzpracování obrazu bylo provedeno za použití CAT 12 toolboxu ([www.neuro.uni-jena.de/cat12](http://www.neuro.uni-jena.de/cat12)) a SPM12 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) s MATLAB 2016b (MathWorks, Nattick, MA). T1 – vážené snímky byly prostorově normalizovány do MNI prostoru za použití DARTEL algoritmu (Ashburner J., 2007). V průběhu normalizace byla denzita šedé hmoty (GM) v každém voxelu modulována za pomoci non-lineární deformace. Snímky byly rozostřeny za použití filtru s jádrem o velikosti 8 mm.

### Statistická analýza

Nativní data (SICI a latence MEP) byly logaritmicky transformována k dosažení normálního rozložení. SICI a latence MEP byly analyzovány za použití lineárního regresního modelu se smíšenými efekty a fixními faktory: „stav DBS“, „intenzita“ podmiňovacího podnětu, „sval“, „efekt DBS“ a „typ dystonie“. Vzhledem k zjištění, že faktor „typ dystonie“ byl nesignifikantní, byl z finálního modelu vynechán. Statistický software R verze 3.2.3. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, [www.R-project.org](http://www.R-project.org)) byl použit ke statistické analýze. P-hodnoty menší než 0,05 byly považované za statisticky signifikantní.

„Voxel-based“ morfometrie (VBM) byla provedena za použití obecného lineárního modelu, věk a celkový intrakraniální objem byly považovány za náhodné faktory. Rozdíly v denzitě GM mezi zdravými kontrolami a pacienty s dystonií byly testovány pomocí ANOVY, přičemž za nezávislý faktor byl považován klinický efekt DBS GPi. Denzita GM

byla dále korelována s efektem SICI (průměr SICI získané při intenzitě podmiňovacího podnětu 70%, 80% a 90% AMT podmiňovacího stimulu, průměr z obou svalů (APB a ADM), bez ohledu na stav DBS GPi (ON/OFF)). Denzita GM byla korelována s počátkem nástupu MEP, vyvolaného jednoduchým nebo párovým TMS pulzem (průměr získaný při intenzitě podmiňovacího podnětu 70%, 80% a 90% AMT, sval APB ve stavu OFF).

Ve všech analýzách byla použita maska tvaru cylindru s průměrem 30 mm kolem každé elektrody s cílem distorze susceptibilním artefaktem generovaným implantovanými elektrodami. V analýzách s fixními faktory byla použita „family – wise error“ (FWE) korekce pro každou  $p < 0,05$ . Korelační analýzy byly korigovány méně konzervativně za použití nekorigovaného práhu pro voxel s  $p < 0,001$  a s FWE korekci na úrovni klastru s práhem  $p < 0,05$ . Oblast pod křivkou a počet průběhu přesahujících práh preaktivace svalové aktivity byly srovnávány pro oba analyzované intervaly a oba stavy DBS GPi za použití Wilcoxonova párového testu.

### 3.3. Výsledky

TMS části studie se zúčastnilo 22 pacientů s dystonií a u 19 z nich byla získána T1-vážená MRI mozku. Elektrofyzilogické a morfologické parametry mozku pacientů s dystonií byly následně srovnány s daty 22 odpovídajících zdravých kontrol.

Dlouhodobý klinický efekt léčby DBS GPi vyjádřený jako relativní změna adjustovaného dystonického skóre mezi stavem DBS GPi ON a předoperačním stavem a dosáhla zlepšení o  $38,5 \pm 31,1$  (SD) % ( $p < 0,001$ ). Za dobré respondéry bylo považováno osm pacientů s klinickým zlepšením  $> 50\%$ , pět pacientů se zlepšením o 25-50% bylo považováno za parciální respondéry (PR) a devět pacientů se zlepšením  $< 25\%$  bylo považováno za non-respondéry (NR). Přerušení DBS GPi na dvě hodiny způsobilo zhoršení adjustovaného klinického skóre o  $18,4 \pm 20,3$  (SD) % ( $p < 0,001$ ).

Mezi relativní předoperační/postoperační změnou adjustovaného dystonického skóre ve stavu DBS GPi ON a trváním chronické DBS GPi ( $p = 0,73$ ) jsme nezjistili žádnou korelaci. Žádnou korelaci jsme nenalezli ani mezi pooperační relativní změnou adjustovaného dystonického skóre mezi stavy DBS GPi ON a DBS GPi OFF a délkou trvání chronické DBS GPi ( $p = 0,41$ ).



### Motorické prahy

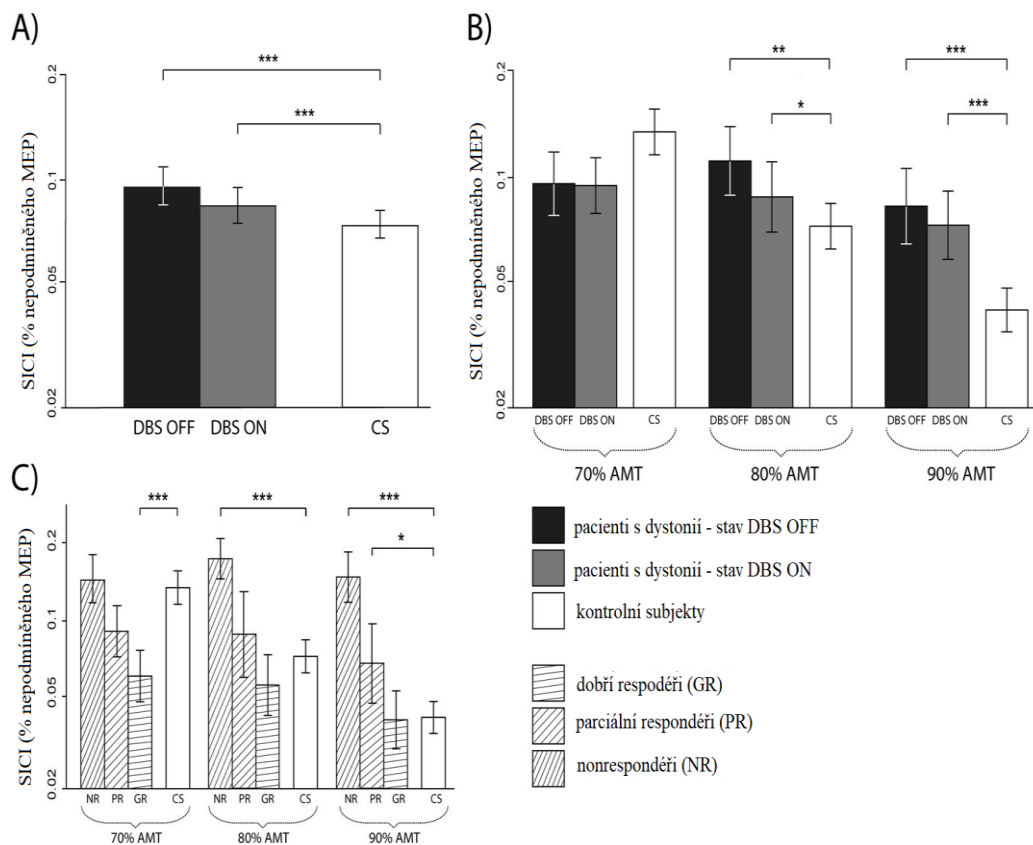
Klidový a aktivní motorický práh se mezi kontrolními subjekty a pacienty nelišily, a to pro žádný z faktorů „stav DBS“ nebo klinický „efekt DBS“.

### SICI

SICI (vyjádřená jako % amplitudy MEP, vyvolaného jednoduchým TMS pulzem) byla vyhodnocena za použití lineárního regresního modelu se smíšenými efekty. Statistickou významnost 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 „intenzita“ ( $F = 3,03$ ;  $p < 0,05$ ). Vzhledem k tomu, že faktor „sval“ nebyl statisticky významný, MEP z obou svalů byly zprůměrněny.

*Post hoc* analýzy prokázaly, že pacienti s dystonií mají méně efektivní SICI (= větší % nepodmíněného MEP) než kontrolní subjekty ( $F = 4,93$ ;  $p < 0,001$ ), a to bez signifikantního rozdílu mezi stavem DBS GPi ON a OFF. Rozdíly mezi kontrolními subjekty a pacienty byly přítomny ve stavu vypnuté DBS GPi ( $F = 7,49$ ;  $p < 0,001$ ) a také po jejím zapnutí ( $F = 7,00$ ;  $p < 0,001$ ) (Obrázek 1A). Interakce „stav DBS“ x „efekt DBS“ navíc prokázala, že velikost SICI postupně poklesla (= % nepodmíněného MEP postupně vzrostlo) v závislosti na klinickém efektu DBS GPi. Dobří respondéři měli více efektivní SICI (= nižší % nepodmíněného MEP) než kontrolní skupina ( $F = 3,25$ ;  $p < 0,01$ ), zatímco non-respondéři měli SICI méně efektivní (= vyšší % nepodmíněného MEP) než kontrolní subjekty ( $F = 5,83$ ;  $p < 0,001$ ).

Z interakce „stav DBS“ x „intenzita“ podmiňovacího pulzu vyplynulo, že pacienti s dystonií měli méně efektivní SICI (= vyšší % nepodmíněného MEP) než kontrolní subjekty, a to pouze při intenzitě podmiňovacího podnětu rovnající se 80-90% AMT ve stavu DBS GPi OFF (intenzita 80% AMT:  $z = 3,596$ ;  $p < 0,01$ ; intenzita 90% AMT:  $z = 4,511$ ;  $p < 0,001$ ) i DBS GPi ON (intenzita 80% AMT:  $z = 3,197$ ,  $p < 0,05$ ; intenzita 90% AMT:  $z = 4,486$ ;  $p < 0,001$ ), zatímco při intenzitě podmiňovacího podnětu rovnající se 70% AMT nebyly mezi pacienty a kontrolami nalezeny žádné rozdíly (Obrázek 1B).



**Obrázek 1.** Krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI) u pacientů s dystonií v obou stavech (DBS GPi ON a OFF) a u kontrolních subjektů (CS).

SICI bylo vyjádřeno jako % amplitudy MEP ( $\pm$ SEM), vyvolaného jednoduchým nepodmíněným TMS pulzem.

(A) Pacienti s dystonií v obou DBS stavech (OFF a ON) měli méně efektivní SICI (= vyšší % nepodmíněného MEP) než kontroly, rozdíl mezi oběma stavy nebyl prokázán. SICI bylo zprůměrněno z obou svalů (APB a ADM) a ze všech třech intenzit podmiňovacího stimulu rovnající se 70 %, 80 % a 90 % AMT v paradigmatu párové TMS.

(B) SICI bylo u kontrolních subjektů více efektivní s rostoucí intenzitou podmiňovacího stimulu. Pacienti s dystonií v obou DBS stavech měli méně efektivní SICI (= vyšší % nepodmíněného MEP) při intenzitě podmiňovacího stimulu rovnající se 80 % a 90 % AMT. Velikost SICI byla zprůměrněno z obou svalů (APB a ADM). (C) Non-respondéři a parciální respondéři měli méně efektivní SICI (= vyšší % nepodmíněného MEP) při intenzitě nepodmíněného stimulu rovnající se 90 % AMT ve srovnání s kontrolními subjekty. Dobří respondéři měli méně efektivní SICI (= nižší % nepodmíněného MEP) při intenzitě podmiňovacího stimulu rovnající se 70 % AMT. Velikost SICI byla zprůměrněná z APB a ADM svalu a z obou DBS stavů.

**Zkratky:** APB = musculus abductor pollicis brevis, ADM = musculus abductor digiti minimi, AMT = aktivní motorický práh, GR = dobří respondéři (>50 % efekt DBS), PR = parciální respondéři (25-50 % efekt DBS), NR = non-respondéři (<25 % efekt DBS), CS = kontrolní subjekty, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ .

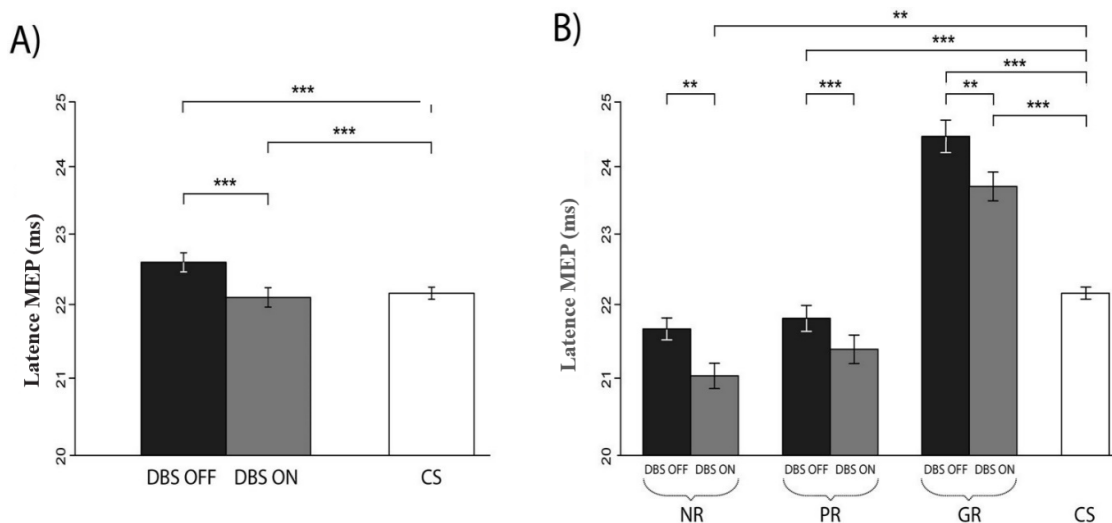
*Post hoc* analýza interakce „efekt DBS“ x „intenzita“ prokázala, že při použití intenzity podmiňovacího stimulu rovnajícímu se 80% a 90% AMT se velikost SICI u dobrých respondérů nelišila od kontrolních subjektů, ale při intenzitě 70% AMT byla SICI u dobrých respondérů signifikantně efektivnější než u kontrol (F = 8,73;  $p < 0,001$ ) (Obrázek 1C).

### Latence MEP

Začátek latence MEP byl testován také za použití lineárního regresního modelu se smíšenými efekty. Z fixních faktorů dosáhl statistické významnosti faktor „stav DBS“ (F = 15,86;  $p < 0,001$ ), „efekt DBS“ (F = 14,05;  $p < 0,01$ ) a „sval“ (F = 11,57;  $p < 0,001$ ). Pouze

interakce „stav DBS“ x „efekt DBS“ ( $F = 30,22$ ;  $p < 0,001$ ) byla signifikantní. Intenzita podmiňovacího podnětu neměla na latenci MEP žádný vliv.

*Post hoc* analýza faktoru „stav DBS“ prokázala, že pacienti s dystonií mají delší latenci MEP v obou DBS GPi stavech ve srovnání s kontrolní skupinou (OFF:  $F = 32,67$ ;  $p < 0,001$ ; ON:  $F = 22,66$ ;  $p < 0,001$ ) (Obrázek 2A). Latence MEP byla ve stavu DBS GPi ON průměrně o  $0,57 \text{ ms} \pm 1,21(\text{SD}) \text{ ms}$  kratší než ve stavu DBS GPi OFF, což platilo pro oba svaly (APB a ADM) i pro MEP vyvolané jednoduchým i párovým TMS pulzem ( $F = 16,72$ ,  $p < 0,001$ ).



**Obrázek 2.** Latence MEP u dystonických pacientů v obou DBS stavech (ON a OFF) ve srovnání s kontrolními subjekty. Počátek MEP byl vyjádřen jako průměr ( $\pm$ SEM) hodnot odečtených z MEP vyvolaných jednoduchým a párovým TMS pulzem z obou svalů (APB a ADM). (A) Kontrolní subjekty měli kratší počátek MEP než pacienti s dystonií, a to v obou stavech DBS. Zapnutí stimulační (DBS ON) vedlo ke zkrácení počátku MEP ve srovnání s OFF stavem. (B) Počátek MEP se lišil dle klinického efektu léčby DBS GPi ve srovnání se stavem před operací, hodnocených za pomoci dystonického skóre (BFMDS/TWSTRS). Zatímco dobří respondéři měli začátek latence MEP delší než kontrolní subjekty, partiální respondéři a non-respondéři ho měli kratší než kontrolní skupina.

**Zkratky:** MEP = motorický evokovaný potenciál, SEM = standardní odchylka od průměru, APB = musculus abductor pollicis brevis, ADM = musculus abductor digiti minimi, GR = dobří respondéři (>50% efekt DBS), PR = partiální respondéři (25-50% efekt DBS), NR = non-respondéři (<25% efekt DBS), CS = kontrolní subjekty, \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ .

Zkrácení latence MEP ve stavu DBS GPi ON bylo pozorováno u dobrých respondérů ( $z = -3,70$ ;  $p < 0,01$ ), partiálních respondérů ( $z = -5,78$ ;  $p < 0,001$ ) a také u non-respondérů ( $z = -3,89$ ;  $p < 0,01$ ). Nejdelší latence MEP byla nalezená u dobrých respondérů, kratší u partiálních respondérů a nejkratší u non-respondérů (Obrázek 2B). Delší latence MEP byla u dobrých respondérů prokázána v obou DBS GPi stavech (OFF:  $z = 8,06$ ;  $p < 0,001$ ; ON:  $z = 4,55$ ;  $p < 0,001$ ).

### Spontánní svalová aktivita

Aktivita obou vyšetřovaných svalů (APB a ADM), která byla snímána v době před a v krátkém časovém intervalu po objevení se MEP, se mezi oběma DBS GPi stavy (ON/OFF)

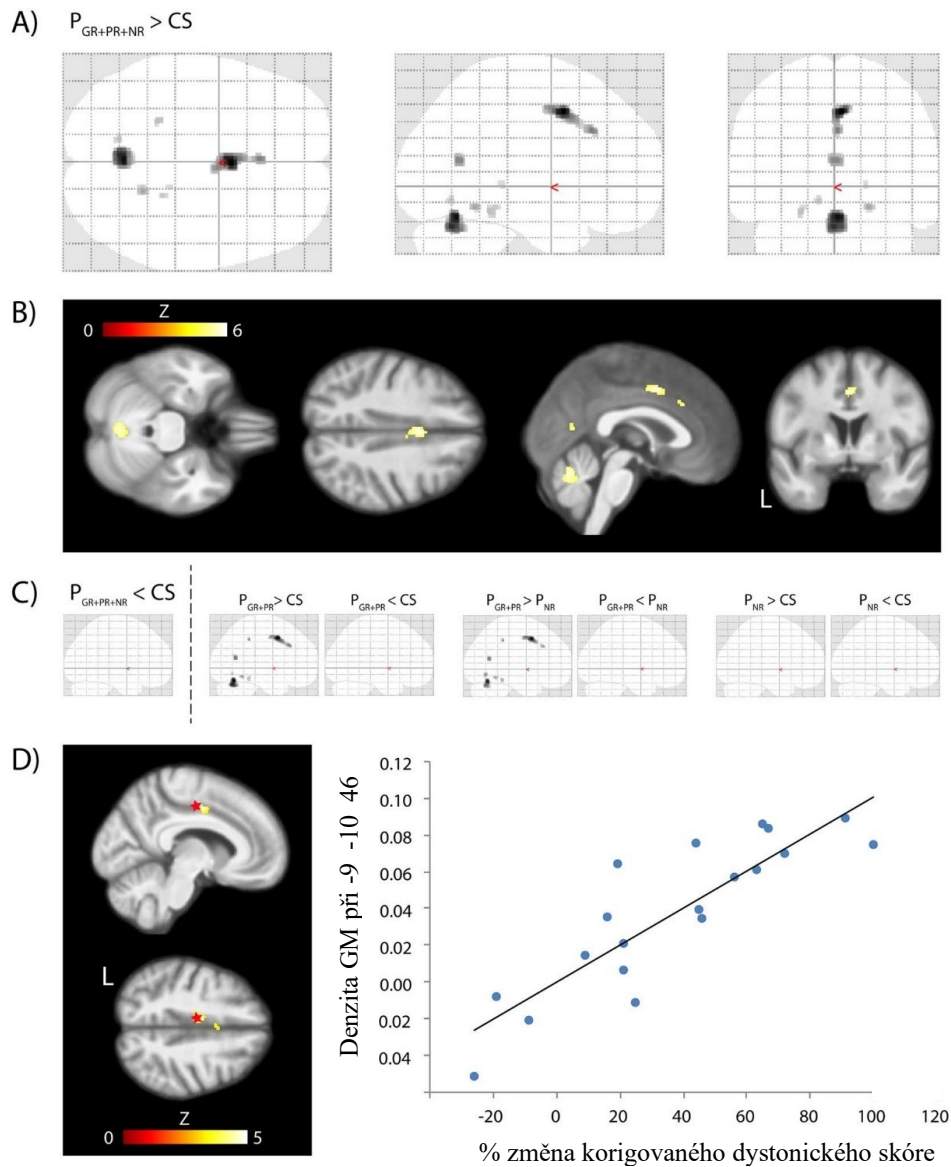
nelišila. Neproklázali jsme rozdíl v počtu průběhů, které překročili individuálně stanovený práh svalové preaktivace, mezi oběma DBS GPi stavy pro 10 ms interval (i) předcházející testovacímu podnětu (APB: OFF vs. ON: 3,4 vs. 6,3;  $p = 0,175$ , ADM: OFF vs. ON: 6,0 vs. 11,5;  $p = 0,060$ ), ani pro 20 ms interval, (ii) následující 80 ms po testovacím podnětu (vyvolaný párovým/ jednoduchým TMS pulzem) (APB: OFF vs. ON: 6,5 vs. 9,7,  $p = 0,265$ ; ADM: OFF vs. ON: 9,5 vs. 13,7,  $p = 0,094$ ). Plocha pod křivkou rektifikovaného EMG záznamu byla v obou analyzovaných intervalech ((i) začínající -10 ms před TMS pulzem a trvající 10 ms a (ii) začínající 80 ms po TMS pulzu a trvající 20 ms) stejná pro oba DBS GPi stavy (interval i:  $p = 0,275$ ; interval ii:  $p = 0,339$ ).

### VBM

Pacienti s dystonií vykazovali ve srovnání s kontrolními subjekty zvýšenou denzitu GM v klastru zahrnujícím ventrální část doplňkové motorické arey (pre-SMA), střední gyrus cinguli a vermis mozečku (Obrázek 3A,B). Podobný nárůst denzity GM byl detekován u respondérů (dobrých a parciálních). U non-respondérů ani u kontrolní skupiny však pozorován nebyl (Obrázek 3C). Korelace denzity GM s relativní změnou adjustovaného dystonického skóre vykazovala podobný klastr zahrnující střední gyrus cinguli a ventrální SMA (Obrázek 3D).

Ve studii byl také prokázán signifikantní vztah mezi hodnotou SICI a denzitou GM, a to symetricky ve ventrálních částech obou mozečkových hemisfér (VIIb, VIII, IX, crus II), kde denzita GM korelovala inverzně s průměrnou SICI, a to bez ohledu na intenzitu podmiňovacího podnětu, vyšetřené svaly nebo stav DBS GPi (Obrázek 4A,B). U zdravých kontrol nebyla prokázána žádná korelace mezi SICI a denzitou GM.

Korelace mezi latencí MEP a denzitou GM nedosáhla u obou skupin subjektů statistické významnosti. Při použití méně konzervativního přístupu, kdy korekce objemu GM byla limitovaná pouze na mozeček (oblast, u které předchozí analýzy vykazovaly významné nálezy), byl výsledek již významný. Proklázali jsme pozitivní korelaci latencí MEP a GM u obou skupin subjektů v okolí vermis mozečku (Obrázek 5).



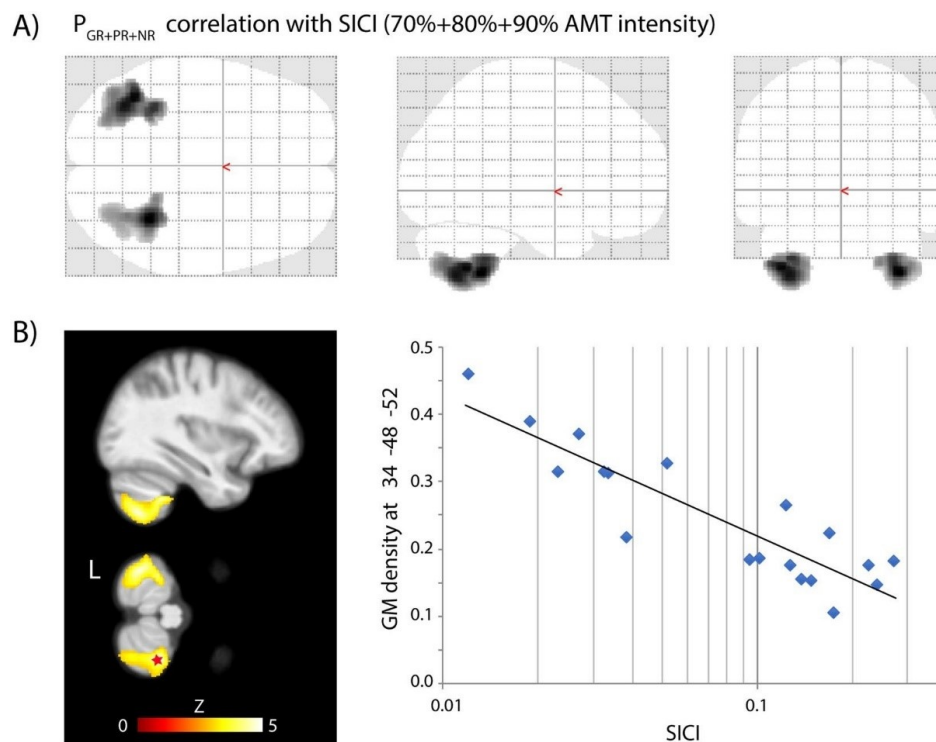
**Obrázek 3.** Srovnání denzity GM mezi pacienty s dystonií léčených pomocí DBS GPi a kontrolními subjekty. Věk a celkový intrakraniální objem byly použity jako „nuisance“ vektory. „Skleněný“ mozek (A) a kolmá projekce (B) průměrných T1 – vážených snímcích MRI mozku vykazují vyšší denzitu šedé hmoty v klastrech zahrnujících SMA a přední/střední cingulum a vermis cerebella, a to u všech pacientů ( $P_{GR+PR+NR} > CS$ ) ve srovnání s kontrolami (CS) ( $p < 0,05$  FWE korekce). (C) Klastry podobné kontrastu  $P_{GR+PR+NR} > CS$  byly také získané při kontrastu  $P_{GP+PR} > CS$  a  $P_{GP+PR} > P_N$ , což nás vedlo k závěru, že denzita 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 voxlech  $x = -9, y = 10, z = 46$  (červená hvězda) byla signifikantní ( $r = 0,87, p < 0,000001$ ) ve středním cingulu a ventrální SMA, kde byla prokázána zvýšená denzita GM korelující se zvýšenou změnou adjustovaného dystonického skóre ( $p < 0,05$  FWE korekce na úroveň klastřů).

### 3.4. Diskuze

U pacientů s dystonií léčených DBS GPi jsme prokázali abnormality v krátkolatenční intrakortikální inhibici (SICI) a v latencích MEP, přičemž oba tyto parametry byly doprovázeny signifikantními změnami morfologie mozku. SICI byla v naší studii u pacientů

méně efektivní ve srovnání s kontrolními subjekty, což je v souladu s předchozími studiemi (Ridding M. C., Sheean G. et al., 1995; Di Lazzaro V., Oliviero A. et al., 2009), přičemž abnormálně snížená SICI byla přítomná u všech našich pacientů i přes heterogenitu dystonických syndromů a byla nezávislá na stavu DBS GPi (ON/OFF) (Obrázek 1A).

U pacientů s dystonií jsme zjistili také úzký vztah mezi SICI a morfologií mozku, která vykazovala zvýšený objem GM mozečkových hemisfér, který koreloval s poklesem amplitudy MEP (Obrázek 4). Tento výsledek potvrzuje rozhodující úlohu cerebello-thalamo-kortikálních projekcí v kontrole excitability motorického kortexu.

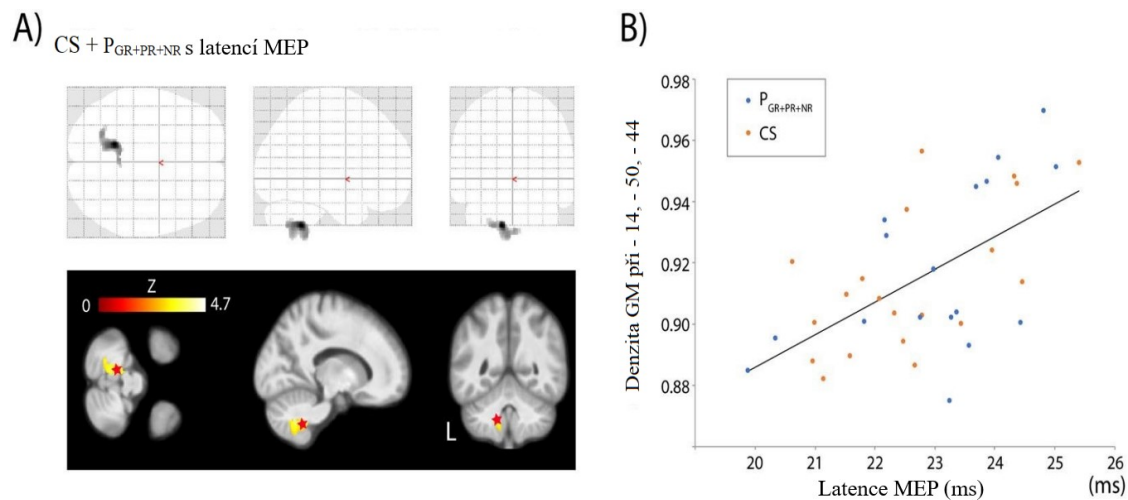


**Obrázek 4.** Inverzní korelace SICI s denzitou GM u pacientů s dystonií léčených DBS GPi.

Věk a totální intrakraniální objem byly použity jako „nuisance“ vektory. V modelu byla použita hodnota průměrné SICI, vyvolávané intenzitou podmiňovacího stimulu rovnající se 70 %, 80 %, 90 % AMT v paradigmatu párové TMS v obou svalech (APB a ADM) a obou DBS stavech (ON/OFF) (A) „Skleněný“ mozek a dvě projekce (B) na průměrných T1 vážených snímcích MRI vykazovali klastry v cerebelárních hemisférách ( $p < 0,05$  FWE korekce na úroveň klastrů), jejichž denzita GM inverzně korelovala se SICI. Na obrázku je zobrazená lineární regrese voxelu s maximální korelací  $x = 34, y = -48, z = -52$  ( $r = -0,77; p < 0,001$ ). (C). Tři různé výsledky *post hoc* analýz vykazují kontrast mezi denzitou GM u dobrých respondérů (GR) a kontrolních subjektů (CS) dle různé intenzity podmiňovacího stimulu rovnající se 70 %, 80 % a 90 % AMT ( $p < 0,001$ ). Kontrast GM byl nejvíce vyjádřen při 70 % intenzitě, nejméně při 80 % intenzitě a žádný rozdíl nebyl vyjádřen při intenzitě 90 %. Tyto postupné rozdíly v denzitě GM jsou podobné kontrastům SICI mezi dobrými respondéři (GR) a kontrolními subjekty (CS).

Kromě chronického efektu DBS GPi byl u všech pacientů s dystonií pozorován její akutní efekt, manifestující se zkrácením latencí MEP, které byly vyvolané jednoduchým nebo párovým TMS pulzem (Obrázek 2). Pacienti s dobrým klinickým efektem DBS GPi měli překvapivě opožděný nástup MEP v obou DBS GPi stavech (ON/OFF) ve srovnání

s parciálními respondéry, non-respondéry a kontrolními subjekty, což pravděpodobně souvisí s komplexnější přestavbou motorického kortexu u dobrých respondérů. V úvahu jsme vzali také možnou závislost reaktivity MI na trvání chronické DBS GPi, která může souviset s odlišnou úrovní synaptické plasticity. Ve studii jsme však žádnou korelaci mezi klinickým efektem DBS GPi, stavem DBS GPi (ON/OFF) a délkou trvání chronické DBS GPi nenalezli.



**Obrázek 5.** Korelace latence MEP s denzitou GM v obou skupinách subjektů.

MEP byl vyvolán jednoduchým TMS pulzem ve svalu APB u kontrolních subjektů a u pacientů s dystonií léčených DBS GPi ve stavu OFF. (A) „Skleněný“ mozek a tři projekce průměrných T1 vážených MRI snímků s klastrem s pozitivní korelací v levém cerebellu (9, crus 1) ( $p < 0,05$  FWE korekce na objem cerebella). (B) Regresní přímka mezi začátkem latence MEP a denzitou GM voxelu s maximální korelací (-14, -50, -44) ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ).

V naší studii jsme prokázali, že pacienti s dystonií vykazovali porušenou intrakortikální inhibici motorického kortexu ve srovnání s kontrolními subjekty, která však nebyla ovlivněna krátkodobým přerušením DBS GPi (Obrázek 1A). SICI je pravděpodobně generována synaptickými inhibičními mechanismy, zprostředkovanými interneurony primárního motorického kortexu, zahrnujícími receptory kyseliny gamma – aminomáselné typu A (GABA<sub>A</sub>) (Kujirai T., Caramia M. D. et al., 1993; Wassermann E., Epstein C. et al., 2008). Zvýšení kortikální excitability detekované pomocí SICI již bylo dříve popsáno u pacientů s fokální (Ridding M. C., Sheean G. et al., 1995; Beck S., Richardson S. P. et al., 2008) i generalizovanou dystonií (Ruge D., Cif L. et al., 2011; Trompetto C., Avanzino L. et al., 2012). Snížená SICI bývá u dystonií spojována s tzv. „overflow“ fenoménem a s porušenou schopností potlačit mimovolní pohyby na kortikální úrovni (Ridding M. C., Sheean G. et al., 1995). Je tedy pravděpodobné, že snížená SICI u dystonií reflektuje spíše obecnou abnormalitu motorického kortexu, nikoli přímý vliv DBS GPi. Předchozí studie prokázaly, že DBS GPi u dystonií vede k postupné normalizaci snížené SICI, a to v průběhu několika měsíců po její



iniciaci (Ruge D., Tisch S. et al., 2011), zatímco přerušení DBS GPi na několik hodin (Kuhn A. A., Meyer B. U. et al., 2003), na 2 dny (Ruge D., Cif L. et al., 2011) nebo týdnů (Ruge D., Cif L. et al., 2014) SICI nemění.

Velikost SICI závisí kriticky na intenzitě podmiňovacího a testovacího podnětu (Wassermann E., Epstein C. et al., 2008). Při intenzitě podmiňovacího podnětu odvozené od individuální hodnoty AMT nastává maximum SICI obvykle při intenzitách 90-100% AMT, které klesá se snižováním intenzity podmiňovacího podnětu (Orth M., Snijders A. H. et al., 2003). Tuto závislost jsme pozorovali pouze u kontrolních subjektů, nikoli však u pacientů (Obrázek 1B). Ti dosáhli stejné úrovně SICI jako zdravé kontroly pouze při nižší intenzitě podmiňovacího podnětu (70% AMT), přičemž jejich schopnost inhibice při vyšších intenzitách (80-90% AMT) byla signifikantně porušena (Obrázek 1B).

Odlíšné chování SICI bylo prokázáno za pomoci stratifikace pacientů dle klinického efektu stimulace, který byl vztažen k předoperačnímu dystonickému skóre a také s ohledem na dlouhotrvající efekt DBS GPi (Obrázek 1C). U non-respondérů (klinický efekt (KE)  $\leq$  25%) jsme pozorovali abnormálně sníženou SICI při použití vyšších intenzit podmiňovacího stimulu (80% a 90% AMT). Na druhé straně dobří respondéři (KE  $\geq$  50%) měli při vyšších intenzitách podmiňovacího podnětu (80 a 90% AMT) podobnou kortikální excitabilitu jako zdravé kontroly. Nižší intenzity podmiňovacího podnětu (70% AMT) u nich dokonce vedly k vyšší intrakortikální inhibici než u zdravých kontrol. Míra kortikální excitability parciálních respondérů se nacházela mezi dobrými respondéry a non-respondéry a vykazovala nedostatečně vysokou SICI pouze při vyšších intenzitách podmiňovacího stimulu (Obrázek 1C). Tyto nálezy naznačují podstatné rozdíly v excitabilitě motorického kortexu v závislosti na klinické odpovědi na léčbu DBS GPi doprovázené velmi vysokou senzitivitou motorického kortexu na podmiňovací stimulus u dobrých respondérů a malou reaktivitou u non-respondérů. Výsledky naznačují, že pouze dobří respondéři jsou dostatečně vybaveni k efektivnímu potlačení podnětů, přicházejících z jiných oblastí motorického kortexu, které by jinak vedly k dystonickým pohybům. Naše studie však byla pouze průřezová, proto můžeme jen obtížně rozhodnout, zdali u dobrých respondérů došlo k reorganizaci zapojení, které indukovala chronická DBS GPi nebo zda motorický kortex již měl tyto vlastnosti před implantací DBS.

Variabilní změny objemu GM doplňkové motorické oblasti (Draganski B., Thun-Hohenstein C. et al., 2003; Egger K., Mueller J. et al., 2007) a mozečku (Sommer M., Ruge D. et al., 2002; Obermann M., Yaldizli O. et al., 2007) byly již u pacientů s fokální dystonií popsány dříve. V naší studii jsme však prvně popsali změny objemu GM u pacientů s dystonií



lěčených DBS GPi. VBM analýza prokázala, že dlouhotrvající klinický efekt DBS GPi a úroveň excitability MI vyšetřené pomocí SICI souvisí se strukturálními změnami oblastí mozku patřících k motorické síti (Obrázek 3). Dobří a parciální respondéři vykazovali vyšší lokální objem GM vermis mozečku ve srovnání s kontrolní skupinou a s non-repondéry. 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. Zdá se tedy, že mozek pacientů s dystonií, léčených pomocí DBS GPi vykazuje společné znaky vyjádřené v lokálním objemu kortexu, a to i přes etiologickou heterogenitu. Na druhé straně různá etiologie může být důvodem, proč se morfologie mozku u pacientů s dystonií liší z jiných hledisek. Například u pacientů s generalizovanou dystonií podmíněnou neurodegenerací v důsledku deficitu pantothenát kinázy (PKAN) byl popsán snížený objem GM v bazálních gangliích a SMA (Rodriguez-Raecke R., Roa-Sanchez P. et al., 2014). Symptomatictí nosiči mutace DYT 1 a non-DYT 1 dospělí pacienti vykazovali rozdíly v objemu šedé hmoty putamen (Egger K., Mueller J. et al., 2007), což zřejmě vede k možnosti specifické remodelace motorické sítě v závislosti na etiologii dystonie.

Naše výsledky jsou v souladu s předchozí literaturou, která poukazuje na kritickou úlohu SMA (Guehl D., Cuny E. et al., 2009; Shibasaki H., 2012) a mozečku (Filip P., Lungu O. V. et al., 2013; Jinnah H. A. Hess E. J., 2018) v patofyziologii dystonie. SMA je zapojena do procesu motorického učení a kognitivní kontroly pohybu (Nachev P., Kennard C. et al., 2008) nebo dokonce do potlačení nežádoucích motorických vzorců (Dinomais M., Minassian A. T. et al., 2009). Funkční zobrazování ukázalo, že SMA je u fokální dystonie většinou hypoaktivní (Oga T., Honda M. et al., 2002), zatímco její aktivace se objevuje jako následek úspěšné léčby (Havrankova P., Jech R. et al., 2010). Naše výsledky potvrzují důležitou roli SMA, protože její objem je kvantitativně asociován se schopností potlačit mimovolní pohyby, což dále potvrzuje kompenzační úlohu SMA u pacientů s dystonií léčených pomocí DBS GPi.

Klinické zlepšení a zvýšení SICI souviselo s morfometrií různých částí mozečku. Zatímco hypertrofie horní části vermis mozečku byla prokázána u dystoniků s dobrou nebo parciální odpovědí na DBS GPi (Obrázek 3A-C), SICI závisela na objemu mozečkových hemisfér (Obrázek 4). Vzhledem k tomu, že vermis patří k motorickým částem mozečku (Coffman K. A., Dum R. P. et al., 2011) můžeme předpokládat, že pozitivní efekt chronické DBS GPi byl asociován s větším zapojením mozečku do „motorické“ dentato-thalamo-kortikální dráhy (Allen G. I. Tsukahara N., 1974). Dysfunkce této dráhy zjištěná metodou pravděpodobnostní traktografie, již byla popsána ve vztahu k vyšší penetranci dystonie (Argyelan M., Carbon M. et al., 2009). Aktivací dentato-thalamo-kortikální dráhy mohou být

vysvětleny některé z inhibičních nebo excitačních mechanismů motorického kortexu zdravých subjektů, což dokazují některé studie, ve kterých TMS mozečku vedla k významnému ovlivnění excitability MI (Fierro B., Giglia G. et al., 2007; Harrington A. Hammond-Tooke G. D., 2015). Tyto účinky jsou nicméně variabilní a závisí především na metodice TMS (Fierro B., Giglia G. et al., 2007; Koch G., Schneider S. et al., 2008; Langguth B., Eichhammer P. et al., 2008).

Na základě těchto výsledků, které prokazují vzdálený efekt mozečku na excitabilitu motorického kortexu, není překvapivé, že jsme našli vztah mezi změnou morfologie mozečku a SICI motorického kortexu. Ze všech oblastí šedé hmoty mozku byla prokázána inverzní korelace jen mezi objemem GM a SICI v dolní části obou mozečkových hemisfér (Obrázek 4). U pacientů s dystonií korelovala vyšší efektivita SICI s větším objemem lobulu VIII, který je propojen s motorickým kortexem, a s větším objemem crus cerebelli II a lobulu VIIb, který je propojen s prefrontální nebo parietální kůrou.

Pacienti s dystonií ve stavu DBS GPi ON vykazovali ve studii zkrácení latence MEP ve srovnání s OFF stavem (Obrázek 2A), což naznačuje okamžitou změnu aktivity motorického kortexu spojenou se zrychlením kortikálního zpracování a facilitací motorické odpovědi. Ve srovnání se SICI bylo zkrácení latence MEP přítomno u všech pacientů (Obrázek 2B), což podporuje univerzální efekt nesouvisející s klinickým efektem DBS GPi.

Pozorované zkrácení latence MEP by mohlo být důsledkem svalové preaktivace způsobené dystonickou aktivitou svalů ruky. Ovšem volní prekontrakce může také facilitovat MEP odpověď, což vede ke zkrácení jejího počátku (Hess C. W., Mills K. R. et al., 1987). Jsme přesvědčeni, že žádný z obou mechanismů nebyl v naší studii významný, protože ve spontánní svalové aktivitě v obou DBS GPi stavech jsme neprokázali žádné rozdíly.

Zkrácení latence MEP po zapnutí DBS již bylo popsáno v předchozích studiích, a to u pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených pomocí DBS subthalamických jader (STN), kde ve srovnání s předoperačním stavem bylo pozorováno zkrácení latence MEP časně po implantaci, kdy neurostimulátor byl ještě vypnutý (Hidding U., Baumer T. et al., 2006) a dále u pacientů s dystonií v obou DBS GPi stavech (ON/OFF) ve srovnání se zdravými kontrolami (Kuhn A. A., Meyer B. U. et al., 2003). Nicméně zkrácení latence ve studii bylo přítomno bez ohledu na stav DBS GPi, což naznačuje, že šlo spíše o metodologický artefakt, který byl během TMS způsobený indukovanými proudy v implantované elektrodě nebo ve spojovacím kablíku (Kuhn A. A., Trottenberg T. et al., 2002) než samotným efektem DBS. K vyloučení tohoto metodologického artefaktu jsme TMS cívku umístili dostatečně daleko od spojovacího kablíku a v přiměřené vzdálenosti od DBS elektrod. Pozorované změny v latencích MEP tedy

nelze vysvětlit indukci proudů v DBS elektrodách, protože indukované proudy by se mezi oběma DBS stavy neměly lišit.

Začátek MEP závisí na prostorové organizaci neuronální sítě s ohledem na směr proudu indukovaného TMS cívkou, který selektivně aktivuje určitou populaci interneuronů nebo pyramidových buněk (Burke D., Hicks R. et al., 1993). V naší studii byla použita pouze postero-anteriorní orientace stimulační cívky a tudíž jen jeden směr stimulace, proto nelze určit, která neuronální populace motorického kortexu byla preferenčně aktivována. Dle předchozích studií jsou v postero-anteriorním směru nejspíše aktivované kortikální interneurony (Beck S., Richardson S. P. et al., 2008; Wassermann E., Epstein C. et al., 2008). Akutní DBS GPi - indukované zkrácení latence MEP by tedy mohlo souviset s pre-excitací těchto kortikálních interneuronů v důsledku modulační vstupní projekce z GPi přes thalamus (Parent A. Hazrati L. N., 1995).

Může existovat i jiné vysvětlení, které naznačuje možnost zapojení dvou rozdílných motorických sítí s různým trváním zpracování informace, které mohou být aktivovány nezávisle v každém z DBS GPi stavů. Tato hypotéza je založená na předpokladu, že doba trvání zpracování informace v motorickém kortexu závisí na komplexitě neuronální sítě. Chudá síť s malým počtem interneuronů (nebo synapsí) by měla zpracovávat informaci rychleji než komplexní síť, obsahující větší počet interneuronů, a to z důvodu mnohonásobného synaptického zdržení. Navíc komplexní síť může být asociovaná s větším objemem GM než chudá síť. V souladu s touto hypotézou je i naše zjištění, že objem mediální části mozečku (crus I, lobulus I; Obrázek 5A) postupně narůstal s prodlužováním latence MEP (Obrázek 5B). Crus I mozečku je predominantně spojen s prefrontální kůrou, ale i s kontralaterálním motorickým kortexem (O'Reilly J. X., Beckmann C. F. et al., 2010; Buckner R. L., Krienen F. M. et al., 2011), což dále zdůrazňuje inhibiční úlohu cerebello-thalamo-kortikálních projekcí.

Předpokládáme, že vyšší komplexita neuronálních sítí je odpovědná za rozdíly v latencích MEP mezi pacienty, a to s ohledem na klinický efekt DBS GPi. Nejkratší latence MEP byla pozorována u non-responderů, následovaných respondéry a dobrými respondéry (Obrázek 2B). Non-respondéři mají pravděpodobně nedostatek „dobré“ plasticity k přestavbě motorického kortexu, kterou by měla chronická DBS GPi normalizovat. Motorická síť non-respondérů je pravděpodobně chudá, což mělo za následek rychlé zpracování a kratší latenci MEP. Na druhé straně dobří respondéři byli schopni indukovat plastické změny vytvořením více komplexní motorické sítě s mnohočetnými synapsi, což vedlo k lepší supresi

dystonického pohybu, avšak k většímu prodloužení zpracování informace, které bylo dokonce delší než u kontrolních subjektů.

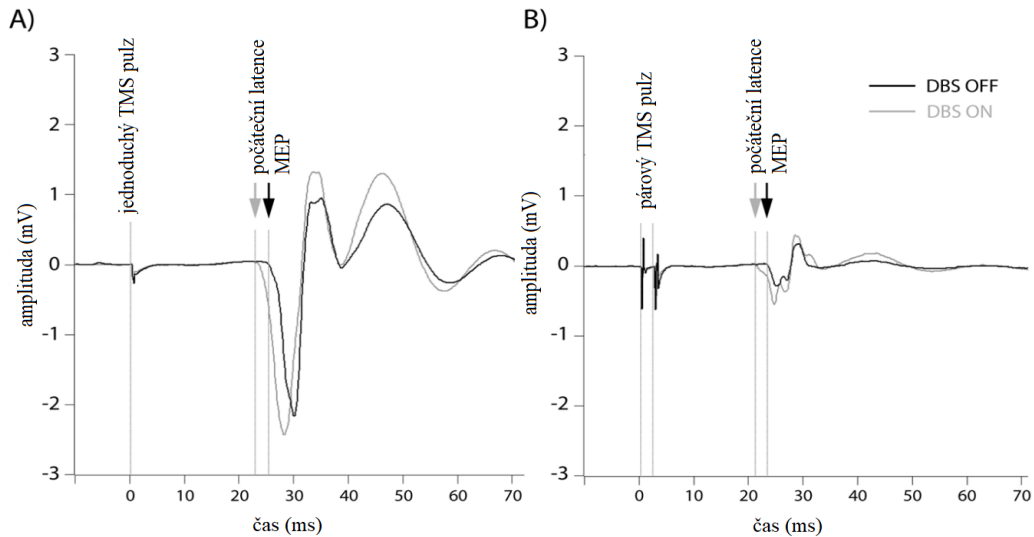
Hypotéza s rozličnými komplexními sítěmi je v souladu s předcházejícími studiemi, které naznačují, že latence MEP může sloužit jako biomarker plasticity (Hamada M., Murase N. et al., 2013; Huang G. Mouraux A., 2015). Tyto studie prokázaly, že efekt kontinuální „theta-burst“ TMS stimulace aplikované na motorický kortex závisí na trvání latence MEP, vyšetřené ještě před kontinuální TMS stimulací. Zdravé subjekty s delší počáteční latencí MEP reagují na zmíněný protokol lepší inhibicí, což se shoduje s nálezy u pacientů s dystonií. Pacienti s prodlouženým začátkem latence MEP měli vyšší intrakortikální inhibici a lepší klinický efekt DBS GPi.

*Naše studie má několik limitací.* Vzhledem k tomu, že studie byla koncipována jako průřezová, nemáme k dispozici předoperační elektrofyziologické ani zobrazovací nálezy. Není proto možné odlišit, zdali šlo o předoperační nálezy nebo o indukcii plastických změn vyvolanými chronickou DBS GPi. Heterogenita pacientů s různou medikamentózní terapií byla ve studii výhodná pro hledání společných mechanismů DBS GPi, ale na druhé straně nevýhodná pro detekci změn specifických pro konkrétní dystonický syndrom. V budoucích studiích bude nutné lépe zohlednit úroveň spontánní svalové aktivity na pozadí z důvodu možné pre-excitace motorického kortexu v důsledku volní nebo dystonické aktivity, protože délka intervalu použitá v naší studii mohla být nedostatečná. Dvouhodinové přerušení DBS GPi doporučené také v jiných studiích (Kuhn A. A., Meyer B. U. et al., 2003) nemuselo být dostatečně dlouhé na to, abychom mohli vyloučit doznívání efektu předchozí DBS GPi. To však zřejmě nebyl případ naší studie, protože změny adjustovaného klinického skóre mezi stavy DBS GPi OFF a ON, ani změny mezi předoperačním a pooperačním klinickým postižením nesouvisely s dobou, která uplynula od implantace.

### 3.5. Závěr

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, u kterých dosahovala podobné úrovně jako u zdravých kontrol. Tato schopnost inhibovat abnormálně dráždivý motorický kortex byla kvantitativně asociována s rostoucím objemem cerebellárních hemisfér, což

podporuje účast cerebello-thalamo-kortikálních okruhů, které spolu s nárůstem objemu šedé hmoty SMA může přispět k lepšímu antidystonickému efektu pallidální stimulace. Zbývá objasnit, zda tato excitabilita a morfometrické parametry mohou u dystonií sloužit jako biomarker budoucí klinické odpovědi DBS GPI, nebo zdali byly tyto změny indukované až během léčby.



**Doplňující obrázek.**

Obrázek ukazuje motorický evokovaný potenciál (MEP), který byl vyvolán jednoduchým TMS pulzem snímaným z relaxovaného APB u pacienta 10 (Obrázek A) a párovým TMS pulzem (Obrázek B), a to v průběhu stavu DBS OFF a ON. Počáteční latence MEP byla měřena mezi TMS pulzem a iniciální deflexí vyvolaného MEP z každé jednotlivé křivky.

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

Souhrn

Východisko: Hluboká mozková stimulace (DBS) vnitřního pallida (GPi) je efektivní symptomatickou léčbou farmakorezistentních dystonických syndromů.

Cíl: Analyzovat vliv primární somatosenzorické kůry (SI) na primární motorický kortex (MI) u pacientů s dystonií ve vztahu k efektivitě DBS GPi.

Metody: Vyšetřili jsme 21 pacientů (průměrný věk  $51 \pm 17$  (SD) let) s dystonií variabilní etiologie, léčených pomocí DBS GPi. Primární somatosenzorická kůra (SI) byla modulována ve stavu DBS GPi ON a DBS GPi OFF, a to dvouminutovou sérií párové asociativní stimulace (PAS) o frekvenci 5 Hz spočívající z elektrické stimulace nervus medianus v oblasti zápěstí, následované TMS pulzem aplikovaným nad SI. Excitabilita primární motorické kůry (MI) byla testována pomocí motorických evokovaných potenciálů (MEP) vyšetřených před a po PAS. Klinický efekt (KE) byl vyjádřen jako procentuální změna dystonického skóre mezi stavem DBS GPi ON a stavem před operací.

Výsledky: Pacienti léčení DBS GPi vykazovali sníženou excitabilitu MI po PAS SI ve srovnání se zdravými kontrolami ( $p < 0,001$ ). Po vypnutí DBS GPi došlo ke zvýšení excitability MI ve srovnání se stavem DBS GPi ON i ve srovnání se zdravými kontrolami. Ve stavu DBS GPi ON vedla PAS SI k poklesu amplitudy MEP u respondérů ( $N = 13, \geq 25\%$  KE), a to na úroveň pozorovanou u kontrolních osob. U non-respondérů ( $N = 8, < 25\%$  KE) byla amplituda MEP po PAS SI ve stavu DBS GPi OFF vyšší než ve stavu DBS GPi ON ( $p < 0,001$ ).

Závěr: Vlivem PAS SI došlo k modulaci aktivace MI kortexu pacientů s dystonií, která se manifestovala poklesem amplitudy MEP při zapnutí DBS GPi a zvýšením amplitudy MEP po jejím vypnutí. Non-respondéři přitom vykazovali vyhasnutí inhibičního efektu PAS. Naše výsledky naznačují, že DBS GPi vede u dobrých respondérů k zesílení inhibičního efektu SI na excitabilitu MI, což následně vede k redukci dystonických pohybů.

##### 4.1. Úvod a hypotézy

Plasticita lidského mozku je obecně definována jako schopnost neuronální tkáně modifikovat svou strukturu a funkci jako reakce na různé podněty. Plastické změny mozku musí přitom trvat déle než délka trvání podnětu (Butler A. J. Wolf S. L., 2007). Párová

asociativní stimulace (PAS), která kombinuje elektrickou stimulaci periferního nervu a transkraniální magnetickou stimulaci (TMS) primární motorické kůry (MI), indukuje dlouhotrvající, reverzibilní a topograficky specifické změny synaptické efektivity neuronů MI (Stefan K., Kunesch E. et al., 2000; Stefan K., Kunesch E. et al., 2002; Wolters A., Sandbrink F. et al., 2003; Quartarone A., Rizzo V. et al., 2006). Plastické změny MI lze měřit pomocí TMS, které se manifestují změnou motorického práhu, kortikální periody útlumu, nebo změnou amplitudy motorických evokovaných potenciálů (MEP) vyšetřených před a po PAS. Pokud interstimulační interval (ISI) mezi periferním a magnetickým stimulem přesahuje 25 ms, PAS indukuje zesílení synaptických spojení (dlouholatentní potenciace), které vede ke zvýšení excitability MI spojené se vzestupem amplitudy MEP. Při použití  $ISI \leq 10$  ms je indukováno oslabení synapsí (dlouholatentní deprese) vedoucí ke snížení excitability MI a k poklesu amplitudy MEP (Wolters A., Sandbrink F. et al., 2003; Ziemann U., 2004; Quartarone A., Rizzo V. et al., 2006).

Metodou PAS lze ovlivnit také plasticitu primární somatosenzorické kůry (SI). Periferní stimulace nervus medianus je v tomhle případě asociována s TMS pulzy nad korovou somatosenzorickou reprezentací ruky a podle délky interstimulačního intervalu indukuje zvýšení, nebo rozvolnění synaptických spojení neuronů SI, které se projeví změnou somatosenzorických evokovaných potenciálů (SSEP) (Wolters A., Schmidt A. et al., 2005).

Dosavadní studie prokázaly, že pacienti s fokální dystonií ruky, cervikální dystonií a DYT 1 generalizovanou dystonií vykazují větší excitabilitu primární motorické kůry indukovanou pomocí PAS než zdravé kontroly (Weise D., Schramm A. et al., 2006; Quartarone A., Morgante F. et al., 2008; Belvisi D., Suppa A. et al., 2013; Kojovic M., Parees I. et al., 2013). Tato zvýšená reaktivita na PAS je nepřímým důkazem zvýšené plasticity MI u dystonií. U pacientů s fokální dystonií ruky byla prokázána také zvýšená plasticita SI, což se projevilo nárůstem amplitudy vlny P25 SSEP (Tamura Y., Ueki Y. et al., 2009). Repetitivní TMS aplikovaná nad SI redukuje u pacientů s fokální dystonií ruky krátkolatentní aferentní inhibici (SAI), což je zřejmě projevem maladaptivní plasticity (Baumer T., Demiralay C. et al., 2007), která pravděpodobně vede k formaci neadekvátních spojení uvnitř motorického systému a k akumulaci excesivních mimovolných pohybů (Quartarone A., Bagnato S. et al., 2003; Peller M., Zeuner K. E. et al., 2006; Ruge D., Cif L. et al., 2011). Abnormálně zvýšená plasticita není u dystonií omezena pouze na motorické okruhy, ale postihuje celý sensorimotorický systém (Quartarone A., Morgante F. et al., 2008). Sensorimotorická integrace, která je projevem interakce sensorického a motorického systému, je u dystonií také

abnormální a pravděpodobně souvisí s abnormálně zvýšenou senzomotorickou plasticitou (Abbruzzese G., Marchese R. et al., 2001).

Hluboká mozková stimulace (DBS) vnitřního pallida (GPi) je efektivní symptomatickou léčbou farmakorezistentních dystonických syndromů (Vidailhet M., Vercueil L. et al., 2005; Holloway K. L., Baron M. S. et al., 2006; Andrews C., Aviles-Olmos I. et al., 2010; Moro E., LeReun C. et al., 2017). Je známo, že po zahájení DBS GPi dochází u dystonických pacientů k rychlému snížení a až k vymizení synaptické plasticity MI, která pak v průběhu léčby nakonec dosáhne úrovně jako u zdravých kontrol. Při snížení plasticity MI dochází k postupnému přepisování uložených abnormálních motorických vzorců, k pomalé normalizaci nadměrně snížené intrakortikální inhibice (Tisch S., Rothwell J. C. et al., 2007; Ruge D., Cif L. et al., 2011; Ruge D., Tisch S. et al., 2011) a pravděpodobně také k redukci dystonických příznaků. Abnormálně zvýšená plasticita MI asociovaná s těžšími symptomy dystonie by proto mohla sloužit jako neurofyziologický marker predikující klinický efekt DBS GPi (Kroneberg D., Plettig P. et al., 2017).

V naší studii jsme u pacientů s dystonií léčených pomocí DBS GPi analyzovali interakci mezi SI a MI pomocí PAS ve srovnání se zapnutou a vypnutou DBS GPi a ve srovnání se zdravými kontrolami. Očekávali jsme, že DBS GPi bude inhibiční efekt PAS SI na excitabilitu MI zvyšovat a že bude souviset s mírou klinického efektu.

## 4.2. Metodika

Do studie bylo zařazeno 21 pacientů (12 Ž, průměrný věk  $50 \pm 17$  (SD) let) s dystonií různé distribuce (15 generalizovaných, 6 cervikálních) a etiologie (13 idiopatických, 2 PKAN, 2 DYT-1, 2 postanoxické, 1 PINK1, 1 KMT2B) s trváním onemocnění  $16 \pm 6$  let a 21 věkově a pohlavím vázaných zdravých kontrol (12 Ž, věk  $51 \pm 17$  let). Všichni pacienti byli léčeni bilaterální DBS GPi. Vyšetření podstoupili v časovém období 1–9 let ( $4 \pm 2$  roky) od implantace DBS. Jedenáct pacientů bylo na stabilní perorální antidystonické medikaci (biperiden, baklofen nebo benzodiazepiny) a šest z nich bylo léčeno botulotoxinem typu A, a to v průběhu posledních šesti měsíců, naposled měsíc před provedením experimentu (Tabulka 1).



**Tabulka 1.** Demografická data pacientů s dystonií léčených DBS GPi

N	Věk	Období začátku dystonie	Etiologie	Distribuce	Trvání dystonie (roky)	Trvání DBS GPi (roky)	BFMDS předop.	BFMDS DBS GPi ON	BFMDS DBS GPi OFF	Medikace (dávka/den)
1	63	dospělost	idiopatická	general.	12	4	39	28,5	28,5	biperiden 16 mg
2	35	dětství	DYT 1	general.	25	6	27	2,5	4,5	x
3	54	dospělost	PINK 1	general.	28	3	50	22,5	32	escitalopram 10 mg, BoNT
4	28	dětství	postanox.	general.	16	1	47,5	46	51	klonazepam 2,5 mg, baklofen 20 mg, biperiden 3 mg, valproát 600 mg, venlafaxin 150 mg, BoNT
5	19	dětství	DYT 1	general.	11	5	28,5	14	21	0
6	27	dětství	PKAN	general.	18	9	77,5	55	61	klonazepam 1,5 mg, biperiden 3 mg, pantotenát 500 mg, BoNT
7	25	dětství	PKAN	general.	16	8	70,5	80	82	biperiden 18 mg, klonazepam 3,75 mg, baklofen 30 mg, pantotenát 500 mg, citalopram 40 mg, BoNT
8	33	rané dětství	postanox.	general.	32	3	50,5	47,5	47,5	0
9	70	dospělost	idiopatická	general.	11	4	15	x	12	mirtazapin 30 mg
10	75	dospělost	idiopatická	general.	13	3	8	0	0	0
11	58	dospělost	KMT2B	general.	15	5	20,5	7	x	0
12	44	dospělost	idiopatická	general.	18	6	29	24,5	24,5	klonazepam 1 mg, amitriptylin 50 mg, citalopram 40 mg, gabapentin 1800 mg
13	55	dospělost	idiopatická	general.	11	2	33	13,5	15,5	trazodon 150 mg, venlafaxin 150 mg
14	64	dospělost	idiopatická	general.	11	3	21	12,5	15,5	bromazepam 2,25 mg, venlafaxin 150 mg
15	74	dospělost	idiopatická	general.	8	1	16,6	15,5	18,5	levodopa 1250 mg, karbidopa 125 mg, klonazepam 0,75 mg, sertralin 100 mg
							<b>TWSTRS předop.</b>	<b>TWSTRS DBS GPi ON</b>	<b>TWSTRS DBS GPi OFF</b>	
16	45	dospělost	idiopatická	cervikální	23	4	24	17	19	alprazolam 0,5 mg, citalopram 60 mg, BoNT
17	52	dospělost	idiopatická	cervikální	18	4	20	16	19	baklofen 30 mg, venlafaxin 150 mg, prometazin 25 mg
18	43	dospělost	idiopatická	cervikální	12	5	24	5	19	0
19	77	dospělost	idiopatická	cervikální	13	3	25	22	22	klonazepam 0,25 mg, citalopram 10 mg, BoNT
20	57	dětství	idiopatická	cervikální	11	4	29	6	13	0
21	59	dospělost	idiopatická	cervikální	16	7	24	14	22	biperiden 2 mg, klonazepam 0,5 mg, sertralin 100 mg

**Zkratky:** N = číslo pacienta, DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida, DBS GPi ON = zapnutá stimulace, DBS GPi OFF = vypnutá stimulace, BFMDS = Burke-Fahn-Marsdenova dystonická škála, TWSTRS = Toronto Western škála pro spastickou cervikální dystonii, DYT 1 = idiopatická torsní dystonie typu 1, PINK 1 = PTEN (homolog fosfatázy a tensinu) indukovaná kináza 1, KMT 2B = lysin specifická metyltransferáza typu B, PKAN = neurodegenerace spojená s deficitem pantotenátkinázy, BoNT = botulotoxin, generaliz. = generalizovaná, postanoxic. = postanoxická, předop. = předoperační

Studie byla koncipována jako otevřená se dvěma nezaslepenými rameny probíhajícími za sebou v průběhu jednoho dne. Rameno 1 začalo nejméně dvě hodiny po zapnutí DBS GPi. Rameno 2 nejméně dvě hodiny po vypnutí DBS GPi, přičemž jejich pořadí bylo randomizováno. Pacienti 11 a 8 nebyli testováni po vypnutí stimulační, a to z důvodu rizika akutního zhoršení generalizované dystonie. Pacient 9 odmítl pokračovat ve studii ve stavu DBS GPi ON z důvodu subjektivní intolerance procedury. Zdravé kontroly byly vyšetřeny pouze jednou.

*Specifikace DBS GPi:* Všem pacientů byly implantovány quadripolární elektrody do posteroventrolaterálních částí obou GPi dle metodiky popsané dříve (Coubes P., Echenne B. et al., 1999). Ve stavu DBS GPi ON byli pacienti vyšetřeni za použití optimálních parametrů DBS nejčastěji s distálním aktivním kontaktem v pseudomonopolárním zapojení (13 pacientů v napěťovém režimu, 8 pacientů v proudovém režimu) (Tabulka 2).

**Tabulka 2.** Parametry nastavení DBS GPi

N	Pravá DBS GPi			Levá DBS GPi			Implantovaný generátor	Elektrody
	Amplituda	Šířka pulzu (μs)	Frekvence (Hz)	Amplituda	Šířka pulzu (μs)	Frekvence (Hz)		
1	2,60 mA	400	70	1,90 mA	400	70	Brio, St.Jude	6148
2	1,50 V	450	100	1,50 V	450	100	RC Activa, Medtronic	3389
3	1,65 mA	212	130	1,35 mA	212	130	Brio, St.Jude	6148
4	0,90 mA	162	50	1,20 mA	162	50	Brio, St. Jude	6148
5	2,00 V	240	130	2,60 V	240	130	RC Activa, Medtronic	3389
6	1,80 V	450	130	1,80 V	450	130	RC Activa, Medtronic	3389
7	1,40 V	450	130	1,30 V	450	130	RC Activa, Medtronic	3389
8	1,60 mA	170	90	1,90 mA	180	90	RC Activa, Medtronic	3389
9	1,00 V	450	200	1,00 V	450	200	RC Activa, Medtronic	3389
10	2,50 V	180	130	2,50 V	180	130	Kinetra, Medtronic	3389
11	1,80 V	210	130	1,80 V	210	130	RC Activa, Medtronic	3389
12	2,40 V	450	130	2,40 V	450	130	RC Activa, Medtronic	3389
13	3,00 mA	300	130	3,00 mA	300	130	Brio, St.Jude	6148
14	1,90 mA	360	50	1,90 mA	360	50	RC Activa, Medtronic	3389
15	1,50 mA	208	190	1,50 mA	208	190	Libra, St.Jude	6148
16	1,50 mA	180	100	1,60 mA	180	100	RC Activa, Medtronic	3389
17	1,80 V	360	60	1,80 V	360	60	RC Activa, Medtronic	3389
18	1,80 V	180	130	1,60 V	180	130	RC Activa, Medtronic	3389
19	2,20 V	240	60	2,20 V	240	60	Kinetra, Medtronic	3389
20	1,80 V	180	130	1,80 V	180	130	RC Activa, Medtronic	3389
21	1,40 V	300	130	1,40 V	300	130	Kinetra, Medtronic	3389

V napěťovém režimu stimulace je amplituda vyjádřena ve voltech (V), při proudovém režimu v miliampérech (mA).  
**Zkratky:** N= číslo pacienta, DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida

Klinické vyšetření: Závažnost klinických symptomů byla hodnocená za použití standartních dystonických škál (Pietracupa S., Bruno E. et al., 2015). Pacienti s generalizovanou dystonií byli vyšetřeni pomocí motorické části Burke-Fahn-Marsden dystonické škály (BFMDS – před implantací:  $36$  (průměr)  $\pm 20$  (SD), BFMDS – po implantaci: DBS ON  $26 \pm 23$ , DBS OFF  $30 \pm 23$ ). Pacienti s cervikální dystonií byli vyšetřeni pomocí Toronto Western škály pro spasmoidickou cervikální dystonii (TWSTRS – před implantací:  $24 \pm 3$ , TWSTRS – po implantaci: DBS ON  $13 \pm 7$ , DBS OFF  $19 \pm 3$ ). DBS GPi vedla ke zlepšení adjustovaného dystonického skóre BFMDS/TWSTRS v průměru o  $30,6 \pm 21,7\%$  ( $p < 0,001$ ) ve srovnání s předoperačním stavem. Pacienti s klinickým zlepšením (KE)  $\geq 25\%$  byli považováni za respondéry (R; N = 13) a pacienti s klinickým zlepšením (KE)  $< 25\%$  za non-respondéry (NR; N = 8). Dvouhodinové přerušení DBS GPi vedlo v průměru o  $14,9 \pm 19,9\%$  ( $p < 0,001$ ) zhoršení adjustovaného dystonického skóre BFMDS/TWSTRS.

TMS: Ke stimulaci jsme použili magnetický stimulátor Magstim Rapid (Magstim Co., Dyfed, UK) a vzduchem chlazenou osmičkovou cívku o průměru 70 mm. Stereotaktický navigační systém (Brainsight Frameless, Roque Research, Kanada) byl použit k lokalizaci a zajištění navigace na „hot spot“ během vyšetření. Rukojeť cívky byla umístěna nad MI v uhlu  $\sim 45^\circ$  postero-laterálně k sagitální linii hlavy každého subjektu. K vyšetření byla použita bifázická stimulace, která indukovala postero-anteriorní a antero-posteriorní (PA-AP) směr elektrického proudu.

TMS pulzy byly aplikovány nad MI v optimální pozici pro vybavení motorických evokovaných potenciálů (MEP) v kontralaterálním abductor pollicis brevis (APB). Zároveň byl MEP snímán také ze svalu abductor digiti minimi (ADM). Povrchové EMG elektrody s montáží bříska svalu - přilehlá šlacha snímaly signály z obou svalů. Nativní EMG signál byl zesílen (CED 1902 Quad-system amplifier, Cambridge, UK), filtrován v pásmu 5 Hz - 2 kHz (3-pole Butterworth filter), vzorkován při frekvenci 5 kHz (CED Power1401 mkII interface, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) a uložen pro další analýzu. Nervus medianus byl stimulován za použití konstantního proudového generátoru (MedelecSynergy, Viasys Health Care, UK) v oblasti zápěstí. Intenzita elektrického stimulu tvajícího 0,2 ms byla nastavená na 200% individuálního sensorického prahu.

Klidový motorický práh: RMT byl definován jako minimální stimulační intenzita TMS pulzu vyvolávající v relaxovaném svalu MEP o velikosti 50  $\mu$ V v 50% z 10 pokusů.

Po stanovení individuálního klidového motorického prahu (RMT) se pokračovalo vyšetřením „stimulus-response“ (SR) křivky při různých intenzitách TMS pulzu.

„Stimulus-response“ (SR) křivka: Jde o křivku vytvořenou spojením průměrných amplitud MEP vybavených pomocí TMS v motorické oblasti ruky za použití různých intenzit TMS. Stimulační intenzity byly odvozeny od RMT každého vyšetřovaného subjektu. Po určení individuální hodnoty RMT u každého subjektů byly zvoleny intenzity TMS s cílem získat MEP o velikosti  $\geq 50 \mu\text{V}$ . U pacientů s RMT  $< 70\%$  bylo použito šest různých intenzit stimulace (hodnoty intenzit v rozmezí 30 – 80% stimulačního výkonu magnetického stimulatoru), s RMT  $\geq 70\%$  bylo použito šest intenzit stimulace (v rozmezí 75-100% stimulačního výkonu). Interstimulační interval mezi jednotlivými TMS pulzy byl nastaven na 5 s. Pro každou intenzitu stimulace bylo provedeno pět měření v pseudorandomizovaném pořadí. Data byla analyzována off-line za použití softwaru Signal (verze 5.09, CED Software). Amplituda MEP byla hodnocena metodou „peak-to-peak“ z 6 zprůměrněných křivek MEP o rozdílné intenzitě TMS. MEP byly snímány z relaxovaných svalů ruky (APB a ADM), z kontrahovaného APB (10% izometrická kontrakce) a z pseudokontrahovaného ADM (podmíněné preaktivací ADM při 10% izometrické kontrakci APB). Testování excitability MI za pomoci SR křivek proběhlo v obou stavech APB (relaxovaný a kontrahovaný) následujících po sobě.

PAS SI: Po získání SR křivek byla TMS cívka přesunuta nad SI, a to 2 cm posteriorně a 1 cm laterálně z původní pozice nad MI (Wolters A., Schmidt A. et al., 2005; Baumer T., Demiralay C. et al., 2007). PAS spočívala v elektrické stimulaci nervus medianus aplikované na zápěstí (intenzita stimulu 200% individuálního sensorického prahu, trvání stimulu 0,2 ms) následované jedním pulzem TMS (intenzita stimulace 90% individuálního RMT) aplikovaným nad SI pro ruku. Interstimulační interval mezi periferním elektrickým stimulem a korovým TMS pulzem byl nastaven na 20 ms, což přibližně odpovídá době přenosu informace z periferního nervu do SI (Okamoto M., Dan H. et al., 2004; Wolters A., Schmidt A. et al., 2005; Baumer T., Demiralay C. et al., 2007) s cílem zajistit časovou kolizi obou stimulů v neuronální populaci SI. K PAS SI bylo celkově použito 600 párových pulzů o frekvenci 5 Hz.

### Analýza dat

Efekt PAS SI byl vyšetřen v čase bezprostředně po ukončení PAS (T0) a dále s časovým odstupem 15 minut (T15) a 30 minut (T30) po ukončení PAS a byl definován jako poměr amplitudy MEP v časech T0, T15 a T30 k amplitudě MEP měřené v čase před PAS (Tpre). Pro analýzu byly použity pouze amplitudy MEP vyvolané 100-125% intenzitou

individuálního RMT. Efekt PAS SI byl hodnocen pomocí lineárního regresního modelu se smíšenými efekty a fixními faktory: „stav“ (DBS GPi ON, DBS GPi OFF, kontrolní subjekty), „čas“ (T0, T15 a T30), „sval“ (APB, ADM), „aktivace“ (relaxovaný APB + ADM, kontrahovaný APB + pseudokontrahovaný ADM) a „efekt“ (R, NR). Efekt „sval“ nebyl významný, proto byl tento faktor z hlavního modelu následně vynechán. Některé proměnné byly za účelem získání normálního rozložení dat transformovány za pomoci Box-Cox transformace. K analýze dat byl použit statistický balíček R, verze 3.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, [www.R-project.org](http://www.R-project.org)). Za statisticky signifikantní byly považovány hodnoty  $p < 5\%$ .

### 4.3. Výsledky

Pacient 9 dokončil studii pouze ve stavu DBS GPi OFF, po zapnutí stimulace odmítl pokračovat ve vyšetření z důvodu subjektivní intolerance protokolu. U pacientky 8 došlo v průběhu vyšetření k přechodnému zhoršení generalizované dystonie, pacientka celou studii přesto dokončila.

Klidový motorický práh: RMT se mezi kontrolními subjekty a pacienty nelišil pro žádný z faktorů „stav“ nebo „efekt“.

Efekt PAS SI: Lineární regresní model se smíšenými efekty pro vliv PAS SI na excitabilitu MI 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“ ( $p < 0,05$ ). Mezi svaly APB a ADM nebyl prokázán signifikantní rozdíl.

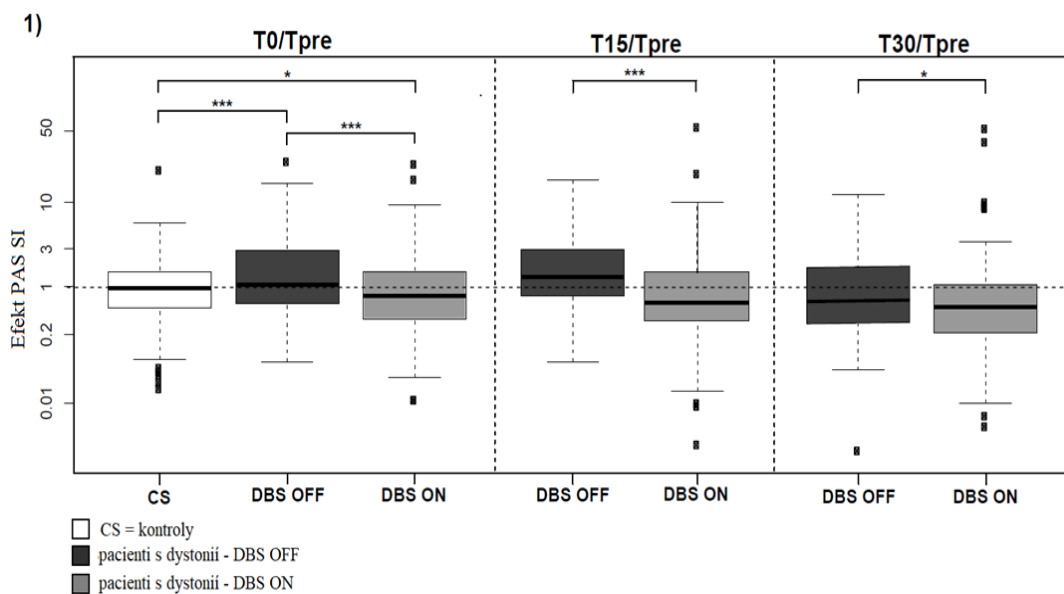
Následující *post hoc* analýzy prokázaly, že po skončení PAS SI byly amplitudy MEP ve stavu DBS GPi ON významně nižší ve srovnání se stavem DBS GPi OFF ( $p < 0,001$ ) i ve srovnání se zdravými kontrolami ( $p < 0,05$ ). Pro faktor „aktivace“ nebyla prokázána žádná interakce s ostatními faktory, proto *post-hoc* analýzy zahrnují všechny stavy aktivace.

*Post hoc* analýza interakce „čas“ x „stav“ prokázala rozdíly mezi oběma DBS GPi stavy (ON/OFF) pro všechny časy vyšetření po ukončení PAS, t.j. pro T0 ( $p < 0,001$ ), T15 ( $p < 0,001$ ) a T30 ( $p < 0,05$ ) (Obrázek 1), přičemž amplituda MEP byla po vypnutí DBS GPi zvýšená ve srovnání s DBS GPi ON během všech tří měření.

*Post-hoc* analýza interakce „efekt“ x „stav“ prokázala vyšší amplitudu MEP u non-respondérů ve stavu DBS GPi OFF i ON, a to i ve srovnání se zdravými kontrolami ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ). Vypnutí DBS GPi vedlo po ukončení PAS u non-respondérů k nárůstům amplitudy MEP ( $p < 0,001$ ) (Obrázek 2). U respondérů rozdíl ve velikosti amplitudy MEP

mezi stavy DBS GPi ON/OFF a ani mezi skupinami subjektů nebyl prokázán (Obrázek 2). Vypnutí stimulační u respondérů naproti tomu vedlo k poklesu amplitudy MEP ve srovnání se zdravými kontrolami ( $p > 0,01$ ).

*Post hoc* analýza interakce „čas“ x „efekt“ x „stav“ prokázala rozdíl mezi stavy DBS GPi ON a OFF u non-respondérů bezprostředně po PAS (T0) ( $p < 0,001$ ) a po 15 minutách od ukončení PAS (T15) ( $p < 0,001$ ). V čase 30 minut po PAS (T30) již tento rozdíl nebyl patrný. U respondérů se žádný efekt DBS na excitabilitu MI neprojevil v žádném z časů od ukončení PAS (Obrázek 2).



**Obrázek 1.:** Efekt PAS SI na excitabilitu MI u zdravých kontrol a pacientů s dystonií v obou DBS stavech (DBS GPi ON a OFF) a u zdravých kontrol ve třech po sobě sebou následujících časech (T0, T15, T30)

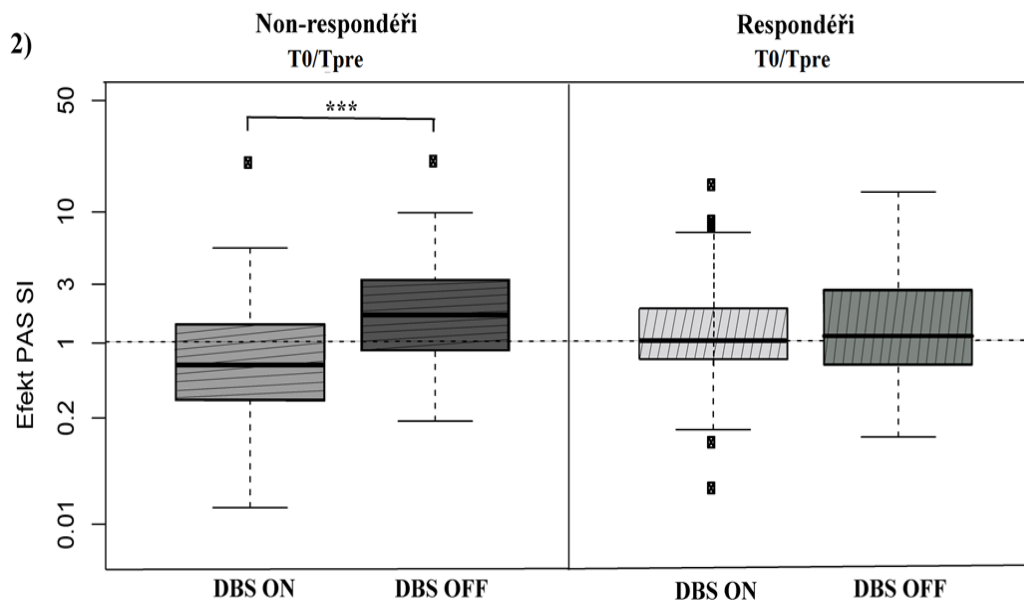
Efekt PAS SI byl vyjádřen jako poměr amplitudy MEP v čase T0, T15 a T30 po PAS k amplitudě MEP před PAS (Tpre). Za vzata byla pouze měření s intenzitou TMS 100% - 125% individuálního klidového motorického prahu (RMT) každého subjektu. Pacienti v obou stavech (DBS GPi ON a DBS GPi OFF) se lišili od kontrol ( $p < 0,001$ ), a to zvýšením amplitudy MEP ve stavu DBS GPi OFF ( $p < 0,001$ ) a snížením ve stavu DBS GPi ON ( $p < 0,05$ ). Signifikantní rozdíly v excitabilitě MI mezi stavy DBS (ON/OFF) se týkaly snížení amplitudy MEP ve stavu DBS GPi ON ve srovnání s OFF stavem ( $p < 0,001$ ). Tyto nálezy byly prokázány v čase T0 a T15, přičemž v čase T30 se tento rozdíl mezi DBS GPi ON a OFF zmenšil ( $p < 0,05$ ). Na obrázku jsou uvedeny průměrné amplitudy MEP získané z obou svalů v relaxovaném stavu.

**Zkratky:** PAS = párová asociativní stimulace, SI = primární somatosenzorický kortex, MI = primární motorický kortex, DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida, MEP = motorický evokovaný potenciál, Tpre = čas před zahájením PAS, T0 = čas ihned po ukončení PAS, T15 = 15 minut po ukončení PAS, T30 = 30 minut po ukončení PAS, APB = sval abduktor pollicis brevis, ADM = sval abduktor digiti minimi, \* $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$

#### 4.4. Diskuze

U pacientů s dystonií léčených DBS GPi jsme prokázali signifikantní rozdíly v reaktivitě MI vyvolané párovou asociativní stimulací 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 dystonií byla ve stavu zapnuté DBS GPi reaktivita MI významně nižší než u kontrol. Vypnutí DBS GPi pak následně vedlo k významnému nárůstu amplitudy MEP, a to ve srovnání se stavem DBS GPi ON i ve srovnání s kontrolami (Obrázek 1). Tento rozdíl v reaktivitě MI po skončení PAS postupně vyhasínal. Po rozdělení pacientů na respondéry a non-respondéry jsme v reaktivitě MI na PAS SI pozorovali významné rozdíly. Non-respondéři vykazovali významný nárůst amplitudy MEP po vypnutí DBS GPi ve srovnání s DBS GPi ON, který trval pouze 15 minut po skončení PAS SI. Po 30 minutách již nebyl přítomen. U respondérů rozdíl mezi oběma DBS GPi stavy nebyl prokázán (Obrázek 2). Kontroly však rozdíly v excitabilitě MI po PAS SI nevykazovaly.



**Obrázek 2.** Efekt PAS SI na excitabilitu MI u pacientů s dystonií, rozdělených dle efektu DBS GPi na non-respondéry a respondéry v obou DBS stavech (DBS GPi ON a OFF), výsledky uvedené pouze pro časový interval T0.

Efekt PAS SI byl vyjádřen jako poměr amplitudy MEP po PAS v čase T0 k amplitudě MEP ihned po PAS v čase Tpre. Do statistiky byla zahrnutá pouze měření s intenzitou stimulace TMS v rozmezí 100% - 125% individuálního RMT každého subjektu. U non-respondérů vzrostla po vypnutí DBS GPi amplituda MEP ve srovnání s DBS GPi ON ( $p < 0,001$ ). Tento efekt byl přítomen v čase po PAS (T0) a 15 minut po PAS (T15). MEP amplitudy byly zprůměrněné z obou relaxovaných svalů (APB a ADM).

**Zkratky:** PAS= párová asociativní stimulace, SI = primární somatosenzorická kůra, DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida, MEP = motorický evokovaný potenciál, MI = primární motorická kůra, Tpre = čas před zahájením PAS T0 = čas ihned po ukončení PAS, T15 = 15 minut po ukončení PAS, T30 = 30 minut po ukončení PAS, APB = sval abduktor pollicis brevis sval, ADM = sval abduktor digiti minimi, \*\*\* $p < 0,001$

Ve studii jsme potvrdili hypotézu, že stimulací SI pomocí PAS lze u pacientů s dystonií léčených DBS GPi indukovat změny excitability MI, a to ve smyslu jejího snížení ve stavu DBS GPi ON a jejího zvýšení ve stavu OFF. Efekt PAS SI na MI se lišil v závislosti na klinickém efektu DBS GPi, přičemž u respondérů DBS GPi vedla k indukci inhibiční

interakce mezi SI a MI, což pravděpodobně souvisí se schopností respondérů redukovat dystonické příznaky. Naopak, u non-respondérů sensorimotorická interakce vedla ke zvýšení excitability MI, a to bez ohledu na stav DBS GPi. Tato nedostatečná inhibice MI u non-respondérů jako odpověď na stimulaci SI pravděpodobně souvisela s jejich nedostatečnou klinickou odpovědí na DBS GPi a perzistencí aberantních dystonických projevů.

U pacientů s dystonií léčených DBS GPi tedy došlo díky PAS SI k ovlivnění kortikální excitability, což zřejmě odpovídá zvýšené plasticitě MI. Abnormálně zvýšená reaktivita MI na repetitivní TMS indukující změny synaptické plasticity byla u dystonií potvrzená již v předchozích studiích (Quartarone A., Bagnato S. et al., 2003; Stinear C. M. Byblow W. D., 2004; Edwards M. J., Huang Y. Z. et al., 2006; Weise D., Schramm A. et al., 2006; Quartarone A., Morgante F. et al., 2008).

Z TMS modulačních protokolů byl k výzkumu patofyziologických mechanismů u dystonií použita PAS, „theta-burst“ stimulace (Edwards M. J., Huang Y. Z. et al., 2006; Belvisi D., Suppa A. et al., 2013; Conte A., Rocchi L. et al., 2014) a rTMS (Stinear C. M. Byblow W. D., 2004; Gilio F., Suppa A. et al., 2007; Borich M., Arora S. et al., 2009). Vysokofrekvenční i nízkofrekvenční PAS MI vedla k indukci abnormální plasticity MI u pacientů s písářskou křečí, cervikální, segmentální, fokální dystonií nebo DYT 1 generalizovanou dystonií (Quartarone A., Bagnato S. et al., 2003; Weise D., Schramm A. et al., 2006; Quartarone A., Rizzo V. et al., 2009; Kojovic M., Caronni A. et al., 2011; Weise D., Schramm A. et al., 2011).

Kromě abnormální plasticity MI byla u pacientů s dystonií prokázána i zvýšená reaktivita SI, která byla v předchozích studiích studována za použití nízkofrekvenční PAS aplikované nad SI, jejíž efekt byl hodnocen pomocí amplitudy kortikálních SSEP (Baumer T., Demiralay C. et al., 2007; Tamura Y., Ueki Y. et al., 2009). V naší studii byla použita vysokofrekvenční PAS s podprahovou intenzitou periferního elektrického stimulu párovaného s podprahovou TMS o vysoké frekvenci stimulace (5 Hz), nazývána tzv. „5 Hz rPAS“, která je schopná modulovat kortikální plasticitu MI (Quartarone A., Rizzo V. et al., 2006). Protokol „5 Hz rPAS“ byl námi zatím použit k modulaci SI poprvé.

Protokol PAS SI vedl u našich pacientů ke snížení excitability MI. Tento efekt byl závislý na stavu DBS GPi (ON/OFF). Ve stavu DBS GPi ON došlo ke snížení excitability MI, což bylo v souladu s očekávaným efektem dříve pozorovaným u zdravých kontrol (Brown M. J. N., Weissbach A. et al., 2019). Ten jsme však u zdravých kontrol po PAS SI nezaznamenali, tendence ke snížení excitability nedosáhla prahu významnosti. Vypnutí DBS GPi naopak vedlo ke zvýšení excitability MI ve srovnání se stavem DBS GPi ON a s



kontrolami. Výsledky naší studie nás tedy vedou k závěru, že u dystonií lze ovlivnit excitabilitu MI prostřednictvím SI jinak než u zdravých osob. Abnormálně zvýšená plasticita SI po PAS již byla u dystonií v předchozích studiích prokázána, i když pouze za použití nízkofrekvenční PAS (Baumer T., Demiralay C. et al., 2007; Tamura Y., Ueki Y. et al., 2009). Abnormity SI, zjištěné pomocí SSEP, lze u dětských pacientů s dystonií považovat dokonce za prediktivní faktor klinického benefitu léčby DBS GPi (McClelland V. M., Fialho D. et al., 2018).

Změny reaktivity MI na stimulační protokol PAS v závislosti stavu DBS GPi byly prokázány v některých studiích, kde vypnutá ve srovnání se zapnutou DBS GPi vedla po PAS ke zvýšení excitability MI (Tisch S., Rothwell J. C. et al., 2007). Tato modulace excitability byla prokázána v časně (1 měsíc) i pozdní fázi ( $\geq 4,5$  let) po zahájení DBS GPi (Ruge D., Cif L. et al., 2011; Ruge D., Tisch S. et al., 2011). Závěry těchto studií jsou tedy 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 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 vedlo k nárůstu amplitudy MEP přetrvávající 15 minut po skončení PAS. Předpokládáme proto, že u respondérů existují odlišnosti v sensorimotorické interakci, které vedou k redukci dystonických projevů. Snižování kortikální plasticity MI společně s pomalu se zvyšující krátkolatenční intrakortikální inhibicí je dle některých studií považováno za možný mechanismus účinků DBS GPi (Ruge D., Tisch S. et al., 2011; Kroneberg D., Plettig P. et al., 2018). Abnormálně zvýšená kortikální plasticita MI vyšetřená před operací tak může potenciálně sloužit jako prediktor možného klinického efektu DBS GPi (Kroneberg D., Plettig P. et al., 2018).

V naší studii jsme také pozorovali ztrátu topografické specifity, která je u dystonií charakteristickou vlastností (Quartarone A., Morgante F. et al., 2008; Weise D., Schramm A. et al., 2011) a která nebyla pomocí DBS GPi ovlivněna. Indukovaná změna kortikální excitability MI prostřednictvím PAS SI byla pozorovaná nejen u cílového APB, nýbrž i u sousedního ADM bez ohledu na míru aktivace příslušných svalů. Ztráta topografické specifity pravděpodobně souvisí s reorganizací sensorimotorického kortexu u dystonií (Meunier S., Garnero L. et al., 2001; Rosenkranz K., Butler K. et al., 2009).

Chronická DBS GPi u dystonií pravděpodobně indukuje redukci synaptické plasticity sensorimotorického kortexu, a to ortodromní aktivací pallido-thalamo-kortikálních projekcí a tím vede ke snížení abnormálně zvýšené excitability MI a k navození trvalých inhibičních mechanismů. Pacienti s dystonií mají kromě abnormálně zvýšené sensorimotorické plasticity také redukovanou intrakortikální inhibici (Ridding M. C., Sheean G. et al., 1995; Beck S., Richardson S. P. et al., 2008) a porušenou sensorimotorickou integraci (Abbruzzese G., Marchese R. et al., 2001; Butterworth S., Francis S. et al., 2003; Avanzino L., Tinazzi M. et al., 2015), které mohou přispívat k již zmíněné abnormální plasticitě neadekvátní selekci synaptických vstupů do sensorimotorického kortexu.

#### 4.5. Závěr

Chronická DBS GPi u dystonií má modulační efekt na sensorimotorickou interakci a vede k zesílení inhibičního efektu SI na excitabilitu primární motorické kůry. U pacientů s malým nebo nedostatečným klinickým efektem DBS GPi (non-respondéři) však tento typ modulace nebyl prokázán, a to pravděpodobně z důvodu perzistentně zvýšené plasticity primárního sensorimotorického kortexu, kterou DBS GPi neovlivnila, což u non-respondérů zřejmě souviselo s insuficientní redukcí dystonických projevů. Nedostatečně redukováná sensorimotorická plasticita může u dystonií vést k uchovávaní již vytvořených abnormálních motorických vzorců spojené s nedostatečným zvýšením 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. K tomuto však bude potřeba adekvátní longitudinální studie.

## 5. Studie č. 3.: DBS GPI u dystonií ovlivňuje kortikální, nikoliv spinální inhibiční mechanismy

Souhrn

Východisko: Hluboká mozková stimulace (DBS) vnitřního pallida (GPi) je efektivní symptomatickou léčbou farmakorezistentních dystonických syndromů.

Cíl: Pomocí kortikální periody útlumu (CoSP) jsme vyšetřili inhibici na kortikální úrovni a pomocí kožní periody útlumu (CuSP) a H-reflexu jsme vyšetřili míšňní inhibici.

Metody: CoSP, CuSP a H-reflex byly detekovány ze svalů horní končetiny u 16 pacientů (9 Ž, věk  $54 \pm 16$  (SD) let) s generalizovanou (N = 9) a cervikální (N = 7) dystonií léčených DBS GPi bilaterálně. Vyšetření proběhlo nejméně dvě hodiny po zapnutí DBS GPi, nebo nejméně dvě hodiny po vypnutí stimulace, pořadí vyšetření bylo randomizováno. Výsledky byly srovnány s hodnotami u zdravých kontrol.

Výsledky: Neprokázali jsme žádné rozdíly v hodnotách CuSP a H-reflexu mezi zdravými kontrolami a pacienty. Pacienti ve stavu DBS OFF se lišili od zdravých kontrol kratším začátkem CoSP a kratší délkou trvání CoSP. Ve srovnání se zdravými kontrolami byl ve stavu zapnuté DBS GPi začátek CoSP kratší ( $p < 0,05$  korigováno) a trvání CoSP delší ( $p < 0,01$ , korigováno). Tento efekt byl větší u generalizované dystonie a fázického typu dystonie.

Závěr: DBS GPi u dystonií nevedla k ovlivnění míšňních inhibičních mechanismů, vedla však k normalizaci abnormálně snížené kortikální inhibice, což pravděpodobně vedlo k efektivnějšímu potlačení aberantních dystonických pohybů.

### 5.1. Úvod a hypotézy

Dystonie je syndrom charakterizovaný mimovolnými svalovými kontrakcemi vedoucími ke krouživým pohybům a abnormálním posturám podle relativně neměnného vzorce (Tarsy D. Simon D. K., 2006; Albanese A., Bhatia K. et al., 2013). Tyto příznaky mohou být redukovány terapií hlubokou mozkovou stimulací (DBS) vnitřního pallida (GPi) (Tarsy D., 2001; Holloway K. L., Baron M. S. et al., 2006; Andrews C., Aviles-Olmos I. et al., 2010).

Dystonické syndromy jsou heterogenní skupinou onemocnění, liší se etiologií, distribucí příznaků a také věkem nástupu onemocnění (Klein C. Ozelius L. J., 2002; Albanese A., Bhatia K. et al., 2013; Balint B. Bhatia K. P., 2014). Přesné patofyziologické mechanismy vzniku dystonie zatím nebyly prokázány. Jsou ale známy některé abnormity, které jsou pro dystonie charakteristické (Hallett M., 2009; Quartarone A. Hallett M., 2013). Lze jsem zařadit

sníženou inhibicí na míšňí, kmenové a kortikální úrovni, která je pravděpodobně zodpovědná za nadbytek pohybů u dystonií a tzv. „overflow“ fenomén (Quartarone A., Rizzo V. et al., 2008; Hallett M., 2011; Quartarone A. Hallett M., 2013). U dystonií byla prokázána také porušená sensorimotorická integrace na různých úrovních CNS (prodloužená mícha, mozkový kmen, bazální ganglia a kortex) (Abbruzzese G. Berardelli A., 2003; Hallett M., 2009; Havrankova P., Jech R. et al., 2010; Serranova T., Jech R. et al., 2012), která se projevuje nesprávnou detekcí a interpretací sensorických podnětů, což vede k četným funkčním změnám sensorimotorického kortexu a vzniku aberantních, zejména komplexních vzorců pohybu (Kanovsky P., Bares M. et al., 2003; Havrankova P., Walker N. D. et al., 2012). Dále byla u dystonií popsána abnormální plasticita sensorimotorické kůry vedoucí k tvorbě nevhodných spojení mezi vstupy a výstupy a k akumulaci excesivních mimovolních pohybů (Quartarone A., Siebner H. R. et al., 2006; Quartarone A. Pisani A., 2011). Dystonii lze na základě těchto abnormalit charakterizovat jako onemocnění s tvorbou aberantních neuroanatomických spojení a redukovanou inhibicí mimovolních pohybů.

Patofyziologické mechanismy vedoucí k manifestaci dystonie zahrnují možnou patologii na různých úrovních celé sensorimotorické sítě. Účinky DBS GPi u dystonií tedy pravděpodobně nejsou omezené pouze na stimulované jádro, ale šíří se daleko za hranice bazálních ganglií. Mechanizmy účinku DBS na kortikální a subkortikální úrovni již byly zkoumány pomocí transkraniální magnetické stimulace (TMS) a funkčního mapování. Většina výsledků je však odvozena od DBS subthalamických jader (STN) u pacientů s jinými extrapyramidovými syndromy (Jech R., Urgosik D. et al., 2001; Cunic D., Roshan L. et al., 2002; Jech R., Ruzicka E. et al., 2006; Mueller K., Jech R. et al., 2013). K prokázaným mechnizmům DBS GPi patří vliv na kortikální inhibici (Ruge D., Tisch S. et al., 2011) a na motorický práh (Kuhn A. A., Meyer B. U. et al., 2003). Podrobnější důkazy o působení DBS GPi u dystonií na kortikální a spinální inhibiční mechanismy doposud stále chybějí.

V naší studii jsme pomocí neurofyziologických metod chtěli prokázat efekt DBS GPi u dystonií na centrální a periferní úrovni. Vyšetřením kortikální periody útlumu (CoSP) jsme zkoumali účinek DBS GPi na kortikální inhibiční mechanismy. Vyšetřením kožní periody útlumu (CuSP) a H-reflexu jsme zkoumali efekt DBS GPi na míšňí inhibiční mechanismy.

CoSP lze definovat jako přechodný útlum motorické aktivity izometricky kontrahovaného svalu, který je vyvolán TMS primární motorické kůry (MI) příslušného svalu (Haug B. A., Schonle P. W. et al., 1992). CoSP má spinální a kortikální fázi, která je pod vlivem inhibice zprostředkované GABA<sub>B</sub> systémem (Wassermann E., Epstein C. et al., 2008).

CuSP je kožně-svalový reflex vyvolaný bolestivou stimulací kožního nervu během volní izometrické kontrakce svalu. Projeví se krátkým přerušением EMG aktivity snímané z cílového svalu. Je považována za spinální inhibiční reflex (Uncini A., Kujirai T. et al., 1991; Leis A. A., Kofler M. et al., 1992; Floeter M. K., 2003; Svilpauskaite J., Truffert A. et al., 2006) a je zprostředkována senzoryckými vlákny o malém průměru vstupujícími do zadních míšních rohů, které inhibují aktivitu spinálních motorických neuronů v sousedních myotomech (Caccia M. R., McComas A. J. et al., 1973; Uncini A., Kujirai T. et al., 1991; Floeter M. K., 2003; Kofler M., Kumru H. et al., 2007).

H-reflex je monosynaptický míšní reflex vybavený elektrickou stimulací periferních senzoryckých vláken během svalové kontrakce, který je zprostředkován senzoryckými aferentními a motorickými eferentními vlákny periferních nervů a kořenů (McNeil C. J., Butler J. E. et al., 2013). Nárůstem intenzity elektrického podnětu velikost H-reflexu postupně klesá, jako důsledek silného regulačního vlivu míchy. Využitelnost vyšetření H-reflexu byla zdokumentována na inhibičním efektu neuromodulační léčby intratekálním baklofenem u pacientů se spastickými syndromy (Kumru H., Stetkarova I. et al., 2011).

Cílem naší studie bylo zjistit vliv DBS GPi u dystonií na míšní a kortikální inhibiční mechanismy. Vyšetřili jsme CoSP, CuSP a H-reflex v obou DBS GPi stavech (ON/OFF) s dvouhodinovým přerušением stimulační. Předpokládali jsme že, DBS GPi u dystonií vede k normalizaci dysfunkční inhibice, a to zejména na kortikální úrovni.

## 5.2. Metodika

Do studie bylo zařazeno 16 pacientů (9 žen, průměrný věk  $54 \pm 16$  (SD) let, pouze praváci) s různou distribucí (7 cervikálních, 9 generalizovaných), etiologií (14 idiopatických, 1 DYT 1, 1 postanoxické) a délkou trvání dystonie  $14 \pm 5$  (SD) let (Tabulka 1). Všichni pacienti byli léčeni chronickou bilaterální DBS GPi po dobu 23-96 měsíců a užívali stabilní antidystonickou perorální medikaci. Do studie bylo zařazeno devět zdravých dobrovolníků (2 ženy, průměrný věk  $48 \pm 18$  (SD) let, pouze praváci), kteří byli bez anamnézy neurologického nebo psychiatrického onemocnění. Všechny subjekty podepsaly informovaný souhlas s účastí ve studii schválené etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

**Tabulka 1. Demografická data pacientů s dystonií léčených DBS GPi**

N	Věk	Etiologie	Distribuce	Tonická/ fázická	Trvání dystonie (roky)	Trvání DBS GPi (roky)	BFMDS předop.	BFMDS DBS GPi ON	BFMDS DBS GPi OFF	Medikace (dávka/den)
1	71	idiopatická	generaliz.	tonická	10	4	15	12	12	mirtazapin 15 mg
2	61	idiopatická	generaliz.	fázická	12	5	39	21,5	30	biperiden 16 mg
3	64	idiopatická	generaliz.	tonická	10	4	21	15	19,5	bromazepam 2,25 mg, tramadol 200 mg, venlafaxin 150mg
4	56	idiopatická	generaliz.	tonická	10	4	33	14	14	trazodon 150 mg, venlafaxin 150 mg, alprazolam 0,25mg
5	20	DYT1	generaliz.	fázická	10	7	28,5	11	17	-
6	44	idiopatická	generaliz.	tonická	17	8	29	29	29	klonazepam 1 mg, citalopram 40 mg, biperiden 3mg, hydromorfon 32 mg
7	53	idiopatická	generaliz.	tonická	27	4	50	18,5	27	escitalopram 10 mg
8	28	postanox.	generaliz.	fázická	16	2	51	51	51	klonazepam 3,5 mg, biperiden 3 mg, baklofen 20 mg, venlafaxin 225mg, valproát 600mg
9	75	idiopatická	generaliz.	tonická	12	4	8	1	1	x
							TWSTRS předop.	TWSTRS DBS GPi ON	TWSTRS DBS GPi OFF	
10	58	idiopatická	cervikální	tonická	10	6	29	15	25	alprazolam 1 mg
11	60	idiopatická	cervikální	tonická	15	9	24	15	22	biperiden 2 mg, klonazepam 0,75 mg, sertralin 100mg
12	78	idiopatická	cervikální	tonická	12	4	25	24	24	escitalopram 10 mg, biperiden 2 mg, gabapentin 300mg, klonazepam 0,5mg
13	53	idiopatická	cervikální	tonická	17	5	20	16	17	baklofen 20 mg, venlafaxin 150 mg, amisulpirid 50 mg
14	46	idiopatická	cervikální	tonická	22	5	24	18	19	agomelatoin 50 mg, citalopram 30 mg, alprazolam 0,5 mg, quetiapin 50 mg
15	58	idiopatická	cervikální	tonická	9	2	26	21	22	klonazepam 1 mg, primidon 325 mg, citalopram 20mg
16	44	idiopatická	cervikální	tonická	12	6	24	6	21	-

**Zkratky:** DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida, DBS GPi ON = zapnutá stimulace, DBS GPi OF = vypnutá stimulace, předop. = předoperační, BFMDS = Burke-Fahn-Marsdenova dystonická škála, generaliz. = generalizovaná, TWSTRS = Toronto Western dystonická škála pro spasmodickou cervikální dystonii

Studie byla koncipována jako otevřená se dvěma nezaslepenými rameny (každé trávající jednu hodinu) probíhajícími za sebou v průběhu jednoho dne. Rameno 1 začalo nejméně dvě hodiny po zapnutí DBS GPi, rameno 2 nejméně dvě hodiny po jejím vypnutí, přičemž jejich pořadí bylo randomizováno. Zdravé kontroly byly vyšetřeny pouze jednou. Neurofyziologické vyšetření bylo provedeno za použití rutinního EMG zařízení (EMG Medelec Synergy, verze 15.0.).

Specifikace DBS GPi: Všem pacientům byly implantovány quadripolární elektrody (8 pacientů: elektrody 3358, generátor RC, Medtronic, MN; 3 pacienti: elektrody 7428, generátor Kinetra, Medtronic, MN; 5 pacientů: elektrody 6788, generátor Brio, St. Jude, MN) do posteroventrolaterálních částí obou GPi dle metodiky popsané dříve (Deogaonkar M. &

Vitek J. L. , 2009; Nowacki A., Fiechter M. et al., 2015; Tolleson C., Pallavaram S. et al., 2015) za použití anatomického cíle: 17-21 mm laterálně od střední čáry, 2-3 mm anteriorně od středu spojnic mezi přední (AC) a zadní komisurou (PC) a 4-5 mm pod spojnici AC a PC přímo nad optickým traktem. Ve stavu DBS GPi ON byli pacienti vyšetřeni za použití optimálních parametrů DBS (Tabulka 2).

**Tabulka 2.** Parametry nastavení DBS GPi

Pacient	Pravá DBS GPi			Levá DBS GPi			Stimulátor	Elektroda
	Amplituda	Šířka pulzu (μs)	Frekvence (Hz)	Amplituda	Šířka pulzu (μs)	Frekvence (Hz)		
1	1,0 V	450	200	1,0 V	450	200	RC Activa, Medtronic	3389
2	1,9 mA	400	70	2,6 mA	400	70	Brio, St. Jude	6148
3	1,8 V	180	130	1,8 V	180	130	RC Activa, Medtronic	3389
4	1,6 V	300	130	1,6 V	300	130	Kinetra, Medtronic	3389
5	2,1 mA	360	50	2,1 mA	360	50	RC Activa, Medtronic	3389
6	2,2 V	240	60	2,2 V	240	60	Kinetra, Medtronic	3389
7	3,0 mA	300	130	3,0 mA	300	130	Brio, St. Jude	6148
8	2,6 V	240	130	2,0 V	240	130	RC Activa, Medtronic	3389
9	1,8 mA	360	60	1,8 mA	360	60	RC Activa, Medtronic	3389
10	2,4 V	450	130	2,4 V	450	130	RC Activa, Medtronic	3389
11	1,35 mA	212	130	1,65 mA	212	130	Brio, St. Jude	6148
12	1,4 mA	180	100	1,4 mA	180	100	RC Activa, Medtronic	3389
13	1,5 mA	212	130	1,4 mA	212	130	Brio, St. Jude	6148
14	1,9 V	180	130	2,0 V	180	130	RC Activa, Medtronic	3389
15	1,2 mA	162	50	0,9 mA	162	50	Brio, St. Jude	6148
16	2,5 V	180	130	2,5 V	180	130	Kinetra, Medtronic	3389

V napěťovém režimu stimulace je amplituda vyjádřena ve voltech (V), při proudovém režimu v miliampérech (mA).

**Zkratky:** DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida

*Klinické hodnocení:* Míra klinického zlepšení na začátku každého sezení byla hodnocena pomocí obecně používaných dystonických škál. Pacienti s generalizovanou dystonií byli skórováni pomocí motorické části Burke–Fahn–Marsdenově dystonické škály (BFMDS) (před implantací:  $27 \pm 13$  (SD), DBS ON:  $19 \pm 14$ , DBS OFF:  $22 \pm 14$ ) a pacienti s cervikální dystonií byli hodnoceni dle skóre závažnosti dystonie, které je součástí Toronto Western škály pro spasmodickou cervikální dystonii (TWSTRS) (před implantací:  $24 \pm 3$ , DBS ON:  $16 \pm 6$ , DBS OFF:  $21 \pm 3$ ). Dlouhodobé klinické zlepšení pomocí léčby DBS GPi vyjádřené

relativní změnou adjustovaného dystonického skóre mezi stavem DBS GPi ON a předoperačním stavem dosáhlo  $32,4 \pm 31,5$  (SD) % ( $p < 0,001$ ) a mezi stavem DBS GPi OFF a předoperačním stavem dosáhlo  $17,6 \pm 30,4\%$  ( $p < 0,05$ ). Přerušování DBS GPi na dvě hodiny způsobilo zhoršení adjustovaného dystonického skóre v průměru o  $17,3 \pm 20,9\%$  ( $p < 0,01$ ).

Kortikální perioda útlumu (CoSP): K stimulaci byl použit magnetický stimulátor Magstim 200<sup>2</sup> UK, který byl propojen s kruhovou TMS cívkou o průměru 14 cm. TMS cívka byla umístěna přibližně 2 cm laterálně od vertexu v oblasti kortikální motorické reprezentace ruky. Tok proudů v kruhové cívce byl v protisměru hodinových ručiček. Stimulační cívka byla dále umístěná do pozice, ve které byl vyvolán motorický evokovaný potenciál (MEP) o největší amplitudě za použití nejmenší intenzity stimulace. CoSP byla snímána pomocí povrchových kožních elektrod z maximálně izometricky kontrahovaného abductor pollicis brevis (APB) při stimulaci o intenzitě 140% klidového motorického prahu (RMT). Parametry CoSP byly odečítány manuálně na každé z osmi rektifikovaných křivek jako trvání EMG aktivity měřené od prvního vrcholu TMS indukované aktivace APB až po návrat k nejméně 50% EMG aktivitě snímání před TMS (Kimberley T. J., Borich M. R. et al., 2009). „Prestimulus baseline“ byla definována jako plocha pod křivkou rektifikovaného záznamu měřená v časovém intervalu od -100 ms až -0,5 ms před TMS pulzem. Amplituda MEP byla odečtena metodou „peak-to-peak“ ve vztahu k nejvyššímu vrcholu MEP, který nastal 18-25 ms po TMS.

TMS je u pacientů léčených DBS považována za bezpečnou za podmínek dodržení několika doporučení (Kuhn A. A., Meyer B. U. et al., 2003; Deng Z. D., Lisanby S. H. et al., 2010; Shimojima Y., Morita H. et al., 2010). Ke snížení rizika indukce magnetického pole v oblasti DBS systému jsme TMS cívkou udržovali v bezpečné vzdálenosti od implantovaného generátoru, přičemž jsme stimulovali pouze motorickou kůru hemisféry kontralaterální ke straně hrudníku, kde byl stimulátor implantován (u 15 pacientů byla TMS cívka umístěná nad pravou hemisférou, u 1 pacienta nad levou).

Kožní perioda útlumu (CuSP): Měření proběhlo v obou DBS GPi stavech (ON/OFF). Každý subjekt byl vyšetřen vsedě, EMG aktivita byla snímána z relaxovaných svalů horní končetiny. U každého subjektu byla nejdříve stanovena hodnota senzorického prahu (ST), který byl určen za použití elektrických pulzů s konstantním proudem v trvání 0,5 ms a frekvenci 0,5 Hz (Kofler M., Kumru H. et al., 2007; Kofler M., Valls-Sole J. et al., 2014). Elektrické podněty (čtvercové pulzy o trvání 0,2 ms a dvacetinásobné intenzity individuálního ST) byly aplikovány pomocí prstencových elektrod na pravý ukazovák. Subjekty byly



v průběhu vyšetření požádány o provedení abdukce palce s použitím 25 % maximální svalové síly odvozené od 100% síly detekované elektromyograficky. Je známo, že při použití 10 až 50% maximální svalové síly zůstávají parametry CuSP stabilní (Kofler M., Kumru H. et al., 2007; Rodi Z. Springer C., 2011). EMG aktivita svalů thenaru byla snímána pomocí povrchových elektrod. Nativní EMG signál byl zesílen a filtrován v pásmu 30–10 000 Hz. CuSP byla vyvolána relativní bolestivou stimulací pravého ukazováku o intenzitě 20xST (celkově 50x). EMG aktivita byla snímána v celkovém rozsahu 500 ms, přičemž prvních 100 ms představovala „prestimulus baseline“. Začátek CuSP byl určen jako pokles rektifikované EMG aktivity pod 80% průměrné amplitudy rektifikovaného EMG a její konec jako vzestup aktivity nad 80% průměrné EMG snímané z kontrahovaného thenaru. Začátek a konec CuSP byl odečten manuálně. Trvání CuSP bylo vypočteno z rozdílu mezi koncem a začátkem CuSP.

H – reflex: H – reflex byl vyšetřen v poloze vleže na břicho, EMG aktivita byla snímána povrchovými elektrodami umístěnými nad břicho svalu a příslušnou šlachou z pravého m. soleus a pravého m. flexor carpi radialis v obou DBS GPi stavech. Elektrickou stimulací nervus tibialis posterior ve fossa poplitea a nervus medianus v oblasti ramene (přibližně 15 cm nad loktem) byl vyvolán motorický akční potenciál (M vlna) a H – reflex. Trvání elektrického pulzu bylo 1 ms s frekvencí 0,5 Hz. Intenzita stimulace byla postupně zvyšována po 0,3 mA za účelem vybavení maximální „peak-to-peak“ amplitudy H – reflexu ( $H_{max}$ ) a M vlny ( $M_{max}$ ). Pásmová propust byla nastavena na interval 2 Hz až 10 kHz.

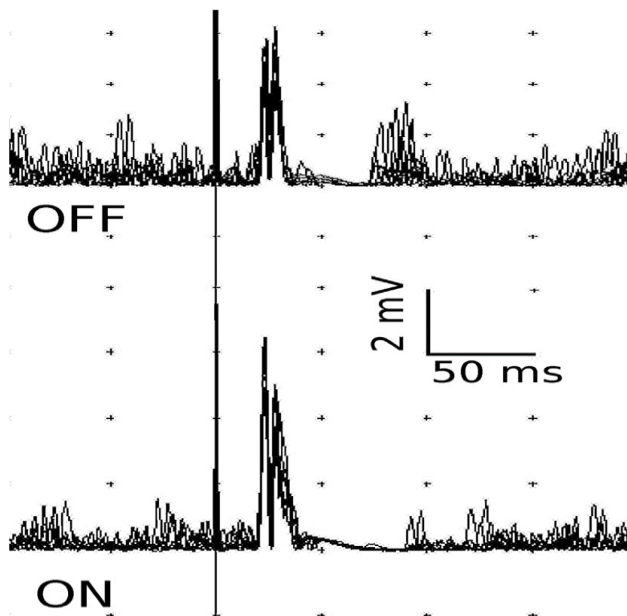
Statistická analýza dat: U CoSP a CuSP jsme stanovili jejich začátek, trvání a konec. Maximální amplitudy H-reflexu a M-odpovědi byly vyjádřeny jako jejich vzájemný poměr. Ke zjištění vlivu stavu DBS GPi (ON/OFF) na CuSP, CoSP, MEP a H-reflex byl použit lineární smíšený regresní model, který byl použit také ke srovnání kontrolní skupiny s pacienty. Statistická analýza byla přepočítána s použitím kovariát zahrnující distribuci (cervikální/generalizovaná) a typ dystonie (fázický/tonický).

Úroveň statistické významnosti byla upravena za použití Bonferroniho korekce, zahrnující 15 parametrů primární analýzy, která testovala rozdíl mezi oběma stavy DBS GPi. Úroveň statistické významnosti tak byly sníženy na hodnotu  $p < 0,00333$  respektive  $p < 0,00067$  k dosažení korigované významnosti  $p < 0,05$  respektive  $p < 0,01$ . *Post-hoc* analýzy srovnávaly pacienty v každém z DBS GPi stavů s kontrolami a dále srovnávaly rozdíly mezi oběma DBS GPi stavy. Tyto výsledky jsme uvedli jako nekorigované. Analýza byla provedena za použití statistického balíčku R verze 3.2.2.

### 5.3. Výsledky

Všichni pacienti ukončili studii bez obtíží. Žádný z pacientů nezaznamenal v průběhu/po experimentu nepříjemný diskomfort nebo nežádoucí účinky.

Kortikální perioda útlumu (CoSP): 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. Zatímco začátek CoSP se u pacientů v obou DBS stavech nelišil od zdravých kontrol, trvání CoSP ve stavu DBS OFF bylo kratší ( $p = 0,0056$ ) a CoSP končila později ( $p = 0,0064$ ) než u zdravých kontrol (Tabulka 3, Obrázek 1).



**Obrázek č. 1.** Kortikální perioda útlumu (CoSP) snímaná z levého musculus abduktor pollicis brevis: prodloužení jejího trvání ve stavu DBS GPi ON ve srovnání se stavem OFF (pacient 10).

**Tabulka 3.** Průměrné hodnoty parametrů CuSP a CoSP u pacientů (N = 16) a kontrol (N = 9)

Parametr	Pacienti (No = 16)			Kontroly (No = 9)	Pacienti ve stavu DBS OFF vs. kontroly	Pacienti ve stavu DBS ON vs. kontroly
	DBS OFF	DBS ON	ON vs. OFF			
	(ms)	(ms)	p			
CoSP začátek (ms)	21,9 (4,6)	21,1 (4,0)	<b>0,0024*</b>	21,6 (1,6)	0,8453	0,6643
CoSP konec (ms)	120,6 (41,9)	133,6 (52,5)	<b>0,0003**</b>	164,7 (25,4)	0,0064	0,1020
CoSP trvání (ms)	98,7 (41,2)	112,5 (51,9)	<b>0,0001**</b>	143,0 (26,0)	0,0056	0,1052
CuSP začátek (ms)	78,0 (7,3)	78,4 (9,1)	0,8068	69,6 (9,4)	0,0136	0,0215
CuSP konec (ms)	133,8 (17,8)	134,5 (19,9)	0,5510	133,5 (15,5)	0,9663	0,8970
CuSP trvání (ms)	55,8 (16,3)	56,1 (21,9)	0,8063	64,0 (15,3)	0,2370	0,3891

Data jsou uvedena jako průměry se směrodatnou odchylkou (SD).

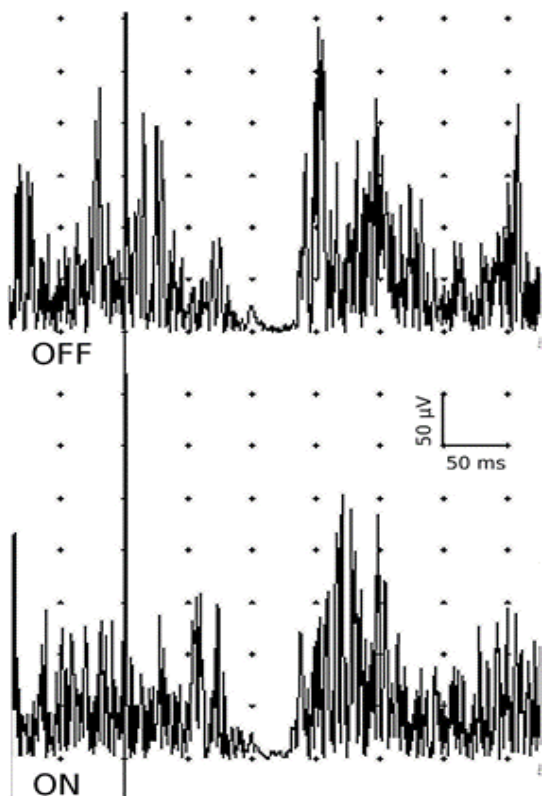
**Zkratky:** CuSP = kožní perioda útlumu, CoSP = kortikální perioda útlumu, DBS = hluboká mozková stimulace, DBS ON = zapnutá stimulace, DBS OFF = vypnutá stimulace, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  s Bonferroniho korekcí

V *post-hoc* analýzách jsme prokázali signifikantní interakci mezi distribucí dystonie a stavem DBS GPi (ON/OFF). Ve stavu vypnuté DBS vykazovali pacienti s generalizovanou dystonií větší zpoždění konce CoSP ( $p = 0,0013$ ) a delší trvání CoSP ( $p = 0,0018$ ) ve srovnání s pacienty s cervikální dystonií. Dále jsme prokázali, že pacienti s fázickým typem dystonie měli ve stavu vypnuté DBS delší trvání CoSP ( $p < 0,0001$ ) než pacienti s tonickým typem. Interakce velikosti plochy pod křivkou v intervalu „prestimulus baseline“ ve vztahu k DBS GPi a velikosti RMT ve vztahu k DBS GPi ztratily po jejich korekci pro mnohočetná srovnávání statistickou významnost. Dále jsme prokázali závislost velikosti amplitudy MEP na stavu DBS GPi. Její velikost byla ve stavu DBS ON menší než v OFF ( $p < 0,05$  korigováno) (Tabulka 4).

**Tabulka 4.** Motorické evokované potenciály (MEP) předcházející začátku kortikální periody útlumu (CoSP)

Parametry	Pacienti (N = 16)			Kontroly (N = 9)	OFF vs.	ON vs.
	DBS ON	DBS OFF	ON vs. OFF		kontroly p	kontroly p
AUC v intervalu „prestimulus baseline“ (mV/ms)	37,68 (19,29)	39,99 (21,31)	0,0110	27,67 (14,32)	0,0894	0,1498
Klidový motorický práh (%)	36,5 (10,6)	36,5 (10,3)	0,0515	34,8 (4,7)	0,0010	0,9597
Amplituda MEP (mV)	2,93 (1,66)	3,24 (1,58)	0,0010*	3,12 (0,92)	0,7996	0,6818

Data jsou uvedena jako průměry se směrodatnou odchylkou (SD). AUC = area under curve – plocha pod křivkou. AUC v intervalu „prestimulus baseline“ – definována jako oblast pod křivkou měřená v intervalu -100 ms až -0,5 ms před TMS. Klidový motorický práh (RMT) - % maximálního výkonu stimulatoru vyvolávající MEP o amplitudě dosahující 50  $\mu$ V ve 4 z 8 MEP snímaných z APB. Amplituda MEP – nejvyšší amplituda rektifikovaného MEP předcházející začátku CoSP v průběhu maximální kontrakce APB vyvolaných TMS pulzem o intenzitě 140% RMT. Hodnota p pro srovnání mezi stavem DBS ON a OFF \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$  s Bonferroniho korekcí stanoveno pro 15 opakovaných srovnání mezi stavem ON a OFF.



**Obrázek 2.** Kožní perioda útlumu (CuSP) snímaná z levého APB bez zjevného rozdílu (pacient 6).

H – reflex: H – reflex byl snímán z m. flexor carpi radialis u 15 z 16 pacientů a z m. soleus u všech pacientů. Stav DBS GPi (ON/OFF) neměl na H-reflex žádný vliv, a to bez ohledu na sval (Tabulka 5).

**Tabulka 5.** Průměrné hodnoty H-reflexu u pacientů s dystonií (N = 16)

Parametry	Horní končetina		Dolní končetina	
	DBS OFF	DBS ON	DBS OFF	DBS ON
H max (mV)	0,79 (0,41)	0,75 (0,57)	3,58 (3,09)	3,95 (3,27)
M max (m)	7,1 (4,3)	6,9 (3,5)	11,3 (5,7)	12,0 (5,3)
Poměr H/M	0,16 (0,18)	0,11 (0,06)	0,28 (0,22)	0,33 (0,31)

Žádný statisticky významný rozdíl mezi stavem DBS ON a OFF nebyl prokázán.

#### 5.4. Diskuze

V naší studii jsme prokázali modulační efekt DBS GPi na kortikální inhibiční mechanismy, který se projevil časnějším nástupem, delším trváním a opožděným koncem CoSP ve stavu zapnuté ve srovnání s vypnutou DBS GPi. Získaná pozorování naznačují, že DBS GPi normalizuje deficientní inhibici u dystonií, což vede k potlačení rozdílu parametrů CoSP mezi ON stavem a zdravými kontrolami. Abnormity CoSP u dystonií jsou zřejmě důsledkem porušené inhibice primárního motorického kortexu (Rona S., Berardelli A. et al., 1998; Hallett M., 2011), která byla popsána za použití metody krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI) již dříve (Ridding M. C., Sheean G. et al., 1995; Ikoma K., Samii A. et al., 1996; Trompetto C., Avanzino L. et al., 2012). V naší studii DBS GPi tuto dysfunkci normalizovala, což bylo spojeno s větší redukcí dystonických projevů. Prodloužený konec a trvání CoSP byly více vyjádřeny u pacientů s generalizovanou dystonií a u pacientů s fázickým typem dystonie. Tento výsledek naznačuje možné patofyziologické rozdíly spojené se specifickým fenotypem dystonie.

Na druhé straně jsme nepozorovali žádné rozdíly v hodnotách CuSP a H-reflexu mezi zdravými kontrolami a pacienty, což nás vedlo k závěru, že DBS GPi u pacientů s dystonií neměla vliv na míšň motorické mechanismy. Nenalezli jsme ani žádnou interakci mezi klidovým motorickým práhem a stavem DBS GPi. Velikost plochy pod křivkou během „prestimulus baseline“, která odráží spontánní svalovou aktivitu, vykazovala ve stavu DBS ON tendenci ke zmenšení, což naznačuje možné potlačení dystonické aktivity horní končetiny v důsledku DBS GPi. Možnou normalizaci kortikální inhibice ve stavu zapnuté DBS GPi naznačuje i pokles amplitudy MEP.

DBS GPi má silné antidystonické účinky, které se manifestují s časovým odstupem několika týdnů až měsíců od zahájení chronické stimulace (Coubes P., Cif L. et al., 2004; Isaias I. U., Alterman R. L. et al., 2009; Speelman J. D., Contarino M. F. et al., 2010). Tyto změny jsou pravděpodobně projevem dlouhodobých neuroplastických změn, spíše než důsledkem akutního efektu DBS GPi. To je značně odlišné od terapeutického efektu DBS GPi a DBS STN u Parkinsonovy nemoci, kde účinek začíná krátce po zahájení stimulace (Machado A., Rezai A. R. et al., 2006; Papapetropoulos S., Jagid J. R. et al., 2008; Groiss S. J., Wojtecki L. et al., 2009). Dvuhodinové přerušení DBS GPi již dříve použité v jiné studii (Kuhn A. A., Meyer B. U. et al., 2003) nemuselo být dostatečně dlouhé na to, abychom mohli vyloučit doznívání efektu předchozí DBS GPi. Klinický efekt DBS GPi na redukcii dystonických projevů se může projevit za několik dnů, měsíců nebo dokonce až za rok od zahájení stimulace, což naznačuje indukci pomalých dlouhodobých neuroplastických změn (Ruge D., Cif L. et al., 2011; Ruge D., Cif L. et al., 2014). V souladu s tím je námi pozorované zlepšení adjustovaného dystonického skóre ve stavu vypnuté DBS GPi o 17,6% ve srovnání s předoperačním skóre. Signifikantní zkrácení CoSP a zhoršení klinického efektu po tak krátkém přerušení DBS GPi bylo patrné i přes relativně malý počet subjektů, což je nepřímým důkazem akutního efektu DBS GPi, který se přičetl k preexistujícím chronickým neuroplastickým změnám motorické sítě.

Zkrácení CoSP u dystonií již bylo prokázáno v předchozích studiích (Rona S., Berardelli A. et al., 1998; Amadio S., Panizza M. et al., 2000; Trompetto C., Avanzino L. et al., 2012; Pirio Richardson S., 2014; Samargia S., Schmidt R. et al., 2014), kde byl tento fenomén společně s jinými neurofyziologickými nálezy připisován abnormálně redukované intrakortikální inhibici (Defazio G., Berardelli A. et al., 2007), kterou lze pomocí DBS GPi normalizovat (Tisch S., Rothwell J. C. et al., 2007; Ruge D., Cif L. et al., 2011; Ruge D., Tisch S. et al., 2011). Prodloužení zkrácené CoSP jako projev „normalizace“ lze navodit také pomocí repetitivní TMS premotorického kortexu, což bylo prokázáno v malé skupině šesti pacientů s fokální dystonií ruky, u kterých tento efekt vydržel pět dní (Borich M., Arora S. et al., 2009). Jiná studie naopak nepotvrdila u dystonií léčených DBS GPi žádné rozdíly v CoSP (Kuhn A. A., Meyer B. U. et al., 2003), a to ani ve srovnání se zdravými kontrolami (Kojovic M., Parees I. et al., 2013). V souladu s hypotézou kortikální dysfunkce byly u dystonií prokázány také abnormity ve funkčním zobrazování v podobě zvětšených nebo překrývajících se polí sensorimotorické kůry, změněnou somatotopií nebo aberantní reaktivitou premotorické a motorické kůry v průběhu vykonávání volných pohybů (Butterworth S.,

Francis S. et al., 2003; Defazio G., Berardelli A. et al., 2007; Havrankova P., Walker N. D. et al., 2012).

I přes užívání medikace (benzodiazepiny, baklofen) s GABA-ergním inhibičním efektem (Tabulka 1), která může potenciálně ovlivnit kortikální a spinální excitabilitu (Stetkarova I. Kofler M., 2013), nelze výsledky naší studie přisuzovat pouze vlivu farmak, protože pacienti byli v průběhu vyšetření pod vlivem užívané medikace v obou stavech DBS GPi (ON/OFF). Při GABA-ergní medikaci bychom očekávali spíše prodloužení a nikoliv zkrácení latence CoSP, které jsme u pacientů pozorovali v OFF stavu.

Vzhledem k tomu, že parametry CuSP a H-reflexu vykazovaly mezi stavy DBS GPi (ON/OFF) pouze minimální rozdíly, předpokládáme, že DBS GPi u dystonií moduluje kortikální, a nikoliv spinální inhibiční mechanismy. V naší studii jsme nepotvrdili žádnou abnormitu CuSP, která byla u dystonických pacientů prokázána v jiných studiích (Pullman S. L., Ford B. et al., 1996; Espay A. J., Morgante F. et al., 2006). Zpožděný začátek CuSP byl popsán i u pacientů po cévní mozkové příhodě, u amyotrofické laterální sklerózy (Gilio F., Bettolo C. M. et al., 2008), mnohotné systémové atrofie (Stetkarova I., Kofler M. et al., 2015) nebo u cervikální myelopatie (Stetkarova I. Kofler M., 2009). Tato onemocnění postihují integritu kortikospinální dráhy, což může alterovat inhibiční vliv na míšní reflexy. Vzhledem k tomu, že idiopatické nebo hereditární dystonické syndromy nejsou obvykle asociovány se ztrátou centrálních motoneuronů tento mechanismus nelze předpokládat.

Některé předchozí studie však sníženou míšní inhibicí u dystonií prokázali (Panizza M., Lelli S. et al., 1990; Deuschl G., Seifert C. et al., 1992; Koelman J. H., Speelman J. D. et al., 1995; Berardelli A., Rothwell J. C. et al., 1998; Sabbahi M., Etnyre B. et al., 2003; Espay A. J., Morgante F. et al., 2006). Dystonické ko-kontrakce recipročně inervovaných svalů jsou projevem abnormity spojené s nedostatečnou míšní inhibicí antagonistů, která byla v minulosti testována pomocí H-reflexu, pomocí kterého se zjistilo, že DBS GPi vedla ke vzestupu míšní inhibice, který koreloval s klinickým zlepšením (Tisch S., Limousin P. et al., 2006). V naší studii jsme neprokázali žádný efekt DBS GPi na amplitudu H-reflexu vyjádřeného H/N poměrem a to pravděpodobně z důvodu odlišné metodiky, malého počtu subjektů nebo nedostatečně dlouhého přerušení DBS GPi (Tabulka 1). Naše studie byla koncipována jako otevřená, což mohlo být její limitací navzdory skutečnosti, že efekt placeba na účinky DBS u pacientů s dystonií a parkinsonismem bývá malý (Mueller J., Skogseid I. M. et al., 2008; Schupbach W. M., Rau J. et al., 2014; Volkmann J., Mueller J. et al., 2014).

## 5.5. Závěr

Ve 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. Změny CoSP vyvolané prostřednictvím DBS GPi se projevily 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, které jsou pravděpodobně vlivem DBS GPi normalizovány, což může vést k lepšímu potlačení aberantních dystonických pohybů a ke zlepšení motorické kontroly volných pohybů.



## 6. Studie č. 4.: Dualistický efekt pallidální mozkové stimulace na motorickou poruchu řeči u dystonie

Souhrn

Východisko: Hluboká mozková stimulace (DBS) vnitřního pallida (GPi) je považována za efektivní léčbu dystonie, ale může také vést k významným nežádoucím účinkům, jako jsou hypokinetická dysartrie a koktavost. Důvody vedoucí k výskytu těchto nežádoucích účinků zatím nejsou objasněny.

Cíl: Objektivně studovat vliv DBS GPi u pacientů s dystonií na plynulost a srozumitelnost řeči a klíčové charakteristiky hyperkinetické a hypokinetické dysartrie.

Metody: Řeč byla hodnocena systematicky u 19 pacientů s dystonií léčených DBS GPi. Každý pacient byl vyšetřen dvakrát v průběhu jednoho dne v obou DBS GPi stavech (ON/OFF). Stejně vyšetření podstoupila kontrolní skupina 19 odpovídajících zdravých řečníků.

Výsledky: Ve stavu zapnuté DBS GPi jsme pozorovali zlepšení příznaků hyperkinetické dysartrie u 47% pacientů a zhoršení hypokinetické dysartrie u 26% pacientů. Vyšší intenzity stimulace byly přítomny ve skupině pacientů, u kterých došlo ke zhoršení hypokinetické dysartrie ve srovnání s ostatními dystonickými pacienty ( $p = 0,02$ ). Zjistili jsme také signifikantní vzrůst počtu dysfluentních slov ve stavu zapnuté DBS GPi ve srovnání s OFF stavem ( $p = 0,001$ ), což bylo spojeno s pozicí aktivního kontaktu stimulační elektrody podél medio-laterální osy ( $r = -0,70$ ;  $p = 0,005$ ).

Závěr: Studie poskytuje důkaz o dualistickém efektu DBS GPi na řeč pacientů s dystonií manifestující se zlepšením hyperkinetické a zhoršením hypokinetické dysartrie. Výsledky studie vedou k předpokladu, že nižší stimulační parametry a umístění aktivního kontaktu více laterálně v GPi by měly být upřednostněné, a to z důvodu vyhnutí se možnému zhoršení se řeči vlivem DBS GPi.

### 6.1. Úvod a hypotézy

DBS GPi je efektivní a dobře tolerovaná terapie u farmakorezistentních pacientů s generalizovanou, segmentální a cervikální dystonií (Vidailhet M., Vercueil L. et al., 2005; Kupsch A., Benecke R. et al., 2006; Kiss Z. H., Doig-Beyaert K. et al., 2007; Vidailhet M., Vercueil L. et al., 2007; Valldeoriola F., Regidor I. et al., 2010; Volkmann J., Mueller J. et al., 2014). Mezi nejčastější nežádoucí účinky indukované DBS GPi patří poruchy řeči (Bereznai

B., Steude U. et al., 2002; Kupsch A., Benecke R. et al., 2006; Kiss Z. H., Doig-Beyaert K. et al., 2007; Vidailhet M., Vercueil L. et al., 2007; Mehrkens J. H., Botzel K. et al., 2009; Walsh R. A., Sidiropoulos C. et al., 2013) s prevalencí odhadovanou až na 12% (Kupsch A., Benecke R. et al., 2006). DBS GPi indukovaná dysartrie se ve většině případů zlepšuje okamžitě po přerušení stimulace nebo při snížení intenzity stimulace (Kupsch A., Benecke R. et al., 2006).

Zatím existují pouze dvě systematické studie, které zkoumaly vliv DBS GPi na řeč u pacientů s dystonií (Tripoliti E, 2010; Risch V., Staiger A. et al., 2015). Tripoliti (Tripoliti E, 2010) sledovala srozumitelnost, hlasitost a řečovou frekvenci u 25 pacientů s dystonií různého původu, a to v čase před a 12 měsíců po implantaci DBS GPi. V této skupině pacientů byla zaznamenána pouze jedna signifikantní změna v čase, a to zrychlení řečové frekvence. Tripoliti (Tripoliti E, 2010) prokázala, že podskupina osmi pacientů vyvinula známky hypokinetické dysartrie, která je charakterizována snížením hlasitosti řeči, rychlejším tempem řeči a nezřetelnější artikulací. V jiné studii (Risch V., Staiger A. et al., 2015) byla u 15 pacientů s primární dystonií v obou stavech DBS GPi (ON/OFF) hodnocena srozumitelnost řeči, přirozenost, artikulační rychlost, hlasitost, plynulost řeči a několik percepčních škál. Kromě zvýšení artikulační rychlosti ve stavu zapnuté DBS GPi nebyly prokázány žádné rozdíly mezi oběma DBS stavy. V jedné kazuistice byla u dvou pacientů s dystonií léčených DBS GPi pozorována nově vzniklá koktavost (Nebel A., Reese R. et al., 2009).

U pacientů s dystonií byly prokázány rozsáhlé abnormality řeči a polykání, zahrnující hyperkinetickou dysartrii, apraxii řeči nebo spastickou dysfonii (Flamand-Rouviere C., Guettard E. et al., 2010; Kreisler A., Verpraet A. C. et al., 2016; Barkmeier-Kraemer J. M. Clark H. M., 2017). DBS GPi může u dystonií ovlivnit řečovou produkci a vést k heterogenním abnormalitám řeči (Tripoliti E, 2010; Risch V., Staiger A. et al., 2015). Modifikace výstupů z bazálních ganglií může vést k alteraci hyperkinetické i hypokinetické složky dysartrie. Již provedené studie byly zatím zaměřeny zejména na srozumitelnost řeči a zahrnovaly pouze omezený počet řečových dimenzí, které souvisely s hypokinezi (Tripoliti E, 2010; Risch V., Staiger A. et al., 2015).

Cílem této studie bylo za použití objektivních akustických analýz zjistit vliv DBS GPi u dystonií na plynulost a srozumitelnost řeči a klíčové charakteristiky hyperkinetické a hypokinetické dysartrie. Dle výsledků předchozích studií jsme předpokládali, že k možným nežádoucím účinkům DBS GPi patří zhoršení hypokinetické dysartrie. Dalším cílem studie bylo prozkoumat vztah mezi abnormalitami řeči a klinickými projevy dystonie. Předpokládali jsme také, že některé změny řečových charakteristik by mohly souviset s lokalizací aktivního kontaktu stimulační elektrody v GPi.

## 6.2. Metodika

Klinická charakteristika: Do studie bylo zařazeno 19 českých pacientů (12 žen, 7 mužů) průměrného věku  $49,2 \pm 17,8$  (směrodatná odchylka – SD) let s dystonií různé etiologie (13 idiopatických s izolovanou dystonií, 2 idiopatičtí s parkinsonismem, 2 DYT-1, 1 PINK 1, 1 postanoxická) a distribuce (12 generalizovaná a 7 cervikální) léčených bilaterální DBS GPi (Tabulka 1). Průměrná délka trvání onemocnění byla  $13,5 \pm 6,2$  (SD) let a pacienti byli vyšetřeni v době trvání DBS GPi  $3,2 \pm 1,9$  (SD) let. Do studie byli zařazeni pouze pacienti léčení DBS GPi po dobu minimálně jednoho roku. Všichni pacienti podstoupili chirurgický výkon v pražském centru pro DBS a implantace byla provedená stejným neurochirurgem. Naše skupina pacientů byla značně heterogenní, co se týče věkového rozsahu, délky trvání onemocnění a doby od implantace DBS. Každý pacient byl vyšetřen v obou DBS GPi stavech v průběhu jednoho dne: ve stavu chronicky zapnuté DBS (DBS GPi ON) a dvě hodiny po vypnutí stimulace (DBS GPi OFF). V době vyšetření byly u pacientů ponechané jejich optimální stimulační parametry. Dvanáct pacientů užívalo stabilní antidystonickou perorální medikaci (biperiden, baklofen, benzodiazepiny) a čtyři pacienti byli v průběhu posledních šesti měsíců léčení botulotoxinem. Pacienti s generalizovanou dystonií byli klinicky skórování pomocí motorické části Burke-Fahn-Marsden dystonické škály (BFMDS) (Burke R. E., Fahn S. et al., 1985) a pacienti s cervikální dystonií pomocí skóre závažnosti, které je součástí Toronto Western škály pro spasmodickou cervikální dystonii (TWSTRS).

Pro srovnání byla do studie zařazena kontrolní skupina, která byla tvořená 19 věkově a pohlavím vázaných subjektů (12 žen, 9 mužů, průměrný věk  $49,8 \pm 18$  (SD) let), kteří byli bez anamnézy neurologického nebo komunikačního onemocnění. Každý účastník studie podepsal písemný informovaný souhlas. Studie byla schválena etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Lokalizace kontaktů DBS GPi: U všech pacientů byly implantovány quadripolární elektrody (9 pacientů: generátor RC Activa, Medtronic, MN; 5 pacientů: generátor Brio, St. Jude, MN; 4 pacienti: generátor Kinetra, Medtronic, MN; 1 pacient: generátor Libra XP, St. Jude, MN) do posteroventrolaterální části GPi bilaterálně dle metodiky popsané dříve (Deogaonkar M. & Vitek J. L. , 2009). Ve stavu DBS GPi ON byli pacienti vyšetřeni za použití jejich optimálních parametrů DBS. Všichni pacienti byli stimulováni v pseudomonopolárním zapojení s použitím distálního kontaktu jako aktivní elektrody (-) a pouzdra (+) implantovaného pulzního generátoru jako referenci. U sedmi pacientů léčených chronickou

DBS GPi byl použit napěťový režim stimulace a u dvanácti pacientů proudový režim stimulace (Tabulka 1).

**Tabulka 1.** Klinická charakteristika pacientů s dystonií léčených DBS GPi

Medikace N	Klinická charakteristika				Dystonické škály				Stimulační parametry				
	Pohlaví	Věk (roky)	(dávka/den)		Etiologie	BFMDS	BFMDS	BFMDS	% změna	% změna	Levá hemisféra	Pravá hemisféra	
			Trvání (roky)	DBS GPi (roky)		Předoper.	DBS GPi	DBS GPi	Předoper.	DBS GPi			
			ON	OFF		vs. DBS GPi ON	vs. DBS GPi OFF						
Generalizovaná distribuce													
1	M	60	12	3	idiopatická	39	12,5	N/A	N/A	N/A	2,0 mA, 90 Hz, 450 ms	1,1 mA, 90 Hz, 450 ms	biperiden 16 mg
2	M	74	12	2	idiopatická	8	0	0	100	0	3,1 V, 130 Hz, 180 ms	3,1 V, 130 Hz, 180 ms	0
3	M	31	11	3	idiopatická + parkinsonizmus	3,5	4	4	14	0	2,3 mA, 130 Hz, 270 ms	2,3 mA, 130 Hz, 270 ms	ropinirol 8 mg
4	F	63	10	2	idiopatická	21	17	20	19	15	1,3 mA, 50 Hz, 360 ms	1,3 mA, 50 Hz, 360 ms	bramazepam 2,25 mg, venlafaxin 150 mg
5	M	18	10	5	DYT 1	28,5	10	19	65	47	2,0 V, 130 Hz, 240 ms	2,2 V, 130 Hz, 240 ms	0
6	F	54	10	2	idiopatická	33	14,5	14,5	56	0	3,8 mA, 130 Hz, 212 ms	3,8 mA, 130 Hz, 212 ms	trazodon 150 mg, venlafaxin 150 mg
7	F	54	27	3	PINK 1	50	28	29	44	3	1,7 mA, 130 Hz, 212 ms	1,35 mA, 130 Hz, 212 ms	escitalopram 10 mg
8	F	43	17	6	idiopatická	29	36,5	37	26	1	2,7 V, 130 Hz, 450 ms	2,7 V, 130 Hz, 450 ms	klonazepam 1 mg, amitriptylin 50 mg citalopram 40mg
9	M	28	16	1	postnociická	39	35,5	35,5	9	0	1,1 mA, 50 Hz, 162 ms	1,2 mA, 50 Hz, 162 ms	gabapentin 1800 mg klonazepam 2,5 mg, baklofen 20 mg, biperiden 3 mg valproát 600 mg venlafaxin 150 mg BoNT – aplikace před 3 týdny
10	M	16	1	1	idiopatická	34,5	17,5	17,5	49	0	2,1/2,0 mA, 125/125 Hz, 210/120 ms	2,1/2,0 mA, 125/125 Hz, 210/120 ms	sertralín 50 mg
11	F	74	8	1	idiopatická + parkinsonizmus	16	17,5	17,5	-	0	2,0 mA, 130 Hz, 208 ms	2,0 mA, 130 Hz, 208 ms	diazepam 5 mg levodopa 1250 mg karbidopa 125 mg klonazepam 0,75mg
12	F	36	25	7	DYT 1	27	2,5	4,5	91	44	1,5 V, 100 Hz, 450 ms	1,5 V, 100 Hz, 450 ms	sertralín 100 mg
Cervikální distribuce													
13	F	40	13	3	idiopatická	24	0	14	100	100	1,4 V, 100 Hz, 390 ms	1,4 V, 100 Hz, 390 ms	quetiapin 200 mg
14	F	76	12	2	idiopatická	25	21	23	16	9	1,9 mA, 130 Hz, 180 ms	1,4 mA, 130 Hz, 180 ms	klonazepam 0,25 mg citalopram 10 mg BoNT – aplikace před 4 měsíci
15	F	58	15	7	idiopatická	24	19	26	21	27	1,7 V, 130 Hz, 300 ms	1,7 V, 130 Hz, 300 ms	biperiden 2 mg,
16	F	52	17	3	idiopatická	20	11	16	45	31	1,6 mA, 60 Hz, 420 ms	1,6 mA, 60 Hz, 420 ms	baklofen 30 mg, klonazepam 0,5 mg, venlafaxin 150 mg, sertralín 100 mg promethazin 25 mg
17	F	57	9	1	idiopatická	26	14	20	46	30	1,5 mA, 130 Hz, 212 ms	1,6 mA, 130 Hz, 212 ms	klonazepam 1 mg, primidon 500 mg, citalopram 20 mg, BoNT – aplikace před 6 měsíci
18	M	57	10	4	idiopatická	29	8	21	72	62	1,8 V, 130 Hz, 180 ms	1,8 V, 130 Hz, 180 ms	0
19	F	44	22	4	idiopatická	24	19	21	21	10	1,3 mA, 130 Hz, 180 ms	1,3 mA, 130 Hz, 180 ms	alprazolam 0,5 mg, citalopram 60 mg BoNT – aplikace před 1 měsícem

Zkratky: N = číslo pacienta, DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida, DBS GPi ON = zapnutá stimulace, DBS GPi OFF = vypnutá stimulace, předoper. = předoperační, BFMDS = Burke-Fahn-Marsden dystonická škála, TWSTRS = Toronto Western škála pro spasmickou cervikální dystonii, BoNT = botulotoxin

Intenzita DBS GPi byla u každého pacienta vypočítaná jako aritmetický průměr součinů všech tří parametrů z pravé (P) a levé (L) elektrody (I – intenzita,  $\mu$  – napětí, d – trvání pulzu, f – frekvence):  $I = (\mu P, dP, fP + \mu L, dL, fL) / 2$  (Jech R., Ruzicka E. et al., 2006). U pacientů s proudovým režimem stimulace bylo napětí stanoveno na základě Ohmova zákona, a to za použití individuální impedance každého pacienta (průměr  $1,0 \pm 0,5$  (SD) kOhm).

Vyšetření magnetickou rezonancí bylo provedeno na 1,5 T přístroji Siemens Symphony (Erlangen, Německo). Za využití techniky „rapid acquisition gradient echo“ (MP – RAGE) byly získané T1-vážené sekvence. Strukturální snímky byly získány ze 176 sagitálních řezů za použití rozlišení  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  a FOV 238 mm zahrnujícím celý mozek včetně mozečku (TR = 2060 ms; TE = 3,93 ms; úhel sklonu = stupně; TI = 1100 ms). Zobrazování bylo provedeno dle předchozích definovaných technických opatření s ohledem na potenciální riziko u pacientů s intracerebrálními elektrodami (Rezaei A. R., Phillips M. et al., 2004; Kahan J., Papadaki A. et al., 2015). Všechny čtyři kontakty DBS elektrody vytvářely na T1 – vážených snímcích dobře definovaný citlivostní artefakt. Pozice nejdálšího kontaktu byla stanovená v nativním prostoru za využití polohy distálního artefaktu. X - koordináta byla měřená od stěny třetí komory na úrovni midkomisurálního bodu (MCP), zatímco y - a z - koordináty byly měřené od MCP dle již publikované metody (Ruzicka F., Jech R. et al., 2012). Průměrná pozice pravého aktivního kontaktu byla  $x = 16,6 \pm 1,6$  (SD) mm,  $y = 4,4 \pm 1,8$  mm,  $z = 2,9 \pm 1,8$  mm pod MCP, průměrná pozice levého aktivního kontaktu byla  $x = 15,4 \pm 1,6$  mm,  $y = 4,0 \pm 1,4$  mm,  $z = 2,7 \pm 1,6$  mm pod MCP. Pro korelační analýzy s řečovými parametry byly použity zprůměrované x -, y – nebo z – koordináty pravé a levé elektrody.

Vyšetření řeči: Nahrávání řeči bylo provedeno v tiché místnosti s nízkou hladinou okolního šumu za použití hlavového kondenzátorového mikrofону (Beyerdynamic Opus 55, Heilbronn, Německo) umístěného přibližně 5 cm od úst subjektu. Řečové signály byly nahrány při frekvenci 48 KHz s 16-bitovým rozlišením. Každý subjekt byl nahráván v obou DBS GPi stavech (ON/OFF) za účasti řečového specialisty. Všichni účastníci byli instruováni k provedení tří hlasových úkolů: (i) prodloužené 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). Prodloužená fonace a opakování slabik byly u každého subjektu provedeny dvakrát v průběhu jednoho sezení.

Analýza řeči: Hlavní výsledky byly odvozeny od stanovení plynulosti a srozumitelnosti řeči, indexu hyperkinetické a hypokinérické dysartrie. Procento dysfluentních slov (PDW) bylo stanoveno jako počet dysfluentních událostí normalizovaných na celkový počet slov, a to za použití behaviorální taxonomie koktavosti (Teesson K., Packman A. et al., 2003). Tato taxonomie zahrnuje veškeré typy dysfluencí pozorovaných u pacientů s neurogení koktavostí

(Tykalova T., Rusz J. et al., 2015). Procento srozumitelných slov (PIW) bylo odvozeno od počtu správně srozumitelných slov (Tripoliti E, 2010; Risch V., Staiger A. et al., 2015). Test plynulosti a test srozumitelnosti řeči byly hodnoceny zaslepeně za použití sluchově-percepčního vyhodnocování (TT). Indexy dysartrie byly založeny na akustických analýzách, které poskytují objektivní, senzitivní a kvantifikovatelnou informaci k přesnému posouzení různých řečových oblastí (Rusz J., Cmejla R. et al., 2011; Rusz J., Megrelishvili M. et al., 2014) a jsou stanoveny v procentech postižení řečových oblastí (PASD) vyšetřovaných komponent hypokinetické a hyperkinetické dysartrie. Optimální „cut-off“ hodnoty indikující postižení řeči byly získány srovnáním pravděpodobnosti distribuce mezi pacienty s dystonií a zdravými subjekty, a to za použití Waldovy rozhodovací teorie (Rusz J., Cmejla R. et al., 2011; Rusz J., Megrelishvili M. et al., 2014).

Index hyperkinetické dysartrie byl stanoven na základě akustické analýzy třech odlišných motorických řečových oblastí, které jsou u hyperkinetické dysartrie nejvíce postiženy. Patří sem nepravidelné kolísání výšky tónu, „strained-strangled“ kvalita hlasu a pomalá alternující řečová frekvence (Teesson K., Packman A. et al., 2003; Duffy JR, 2013). Nepravidelné kolísání výšky tónu bylo stanoveno na základě měření základní frekvenční variability (F0 SD) v průběhu vytrvalé fonace a vypočítáno jako SD základní frekvence, která byla převedena do půltónové stupnice (Rusz J., Cmejla R. et al., 2011; Rusz J., Megrelishvili M. et al., 2014). „Strained – strangled“ kvalita hlasu byla stanovena za použití měření stupně neznělých segmentů (DUV) získaných v prvních 10 sekundách stabilní vytrvalé fonace. Za neznělý segment byl považován ten, u kterého byla síla hlasu pod hlasovým prahem 0,45 Hz (Rusz J., Cmejla R. et al., 2011; Rusz J., Megrelishvili M. et al., 2014). Pomalá artikulační rychlost byla stanovena za použití diadochokinetického skóre aplikovaného na rychlé opakování se trojice slabik /pa/-/ta/-/ka/ a následného odečtení počtu vyslovených slabik za sekundu (Rusz J., Megrelishvili M. et al., 2014).

Index hypokinetické dysartrie byl stanoven na základě akustické analýzy třech odlišných motorických oblastí řeči, které jsou nejvíce postiženy u hypokinetické dysartrie, ke které patří nepřesná artikulace samohlásek, monotónní řeč a intervaly pauz (Roy N., Nissen S. L. et al., 2009; Rusz J., Cmejla R. et al., 2011; Duffy JR, 2013; Rusz J., Cmejla R. et al., 2013). Parametr nepřesné artikulace samohlásek byl stanoven na základě měření indexu artikulace samohlásek (VAI), získaného z monologu a byl definován jako  $VAI = (F1a + F2i) / (F1i + F1u + F2a + F2u)$ , kde první (F1) a druhá (F2) formantová frekvence pro každou samohlásku byla zprůměrněna při současném vynětí 10 okrajových samohlásek (Roy N., Nissen S. L. et al., 2009; Rusz J., Cmejla R. et al., 2013). VAI byl specificky designovaný k vyhodnocení

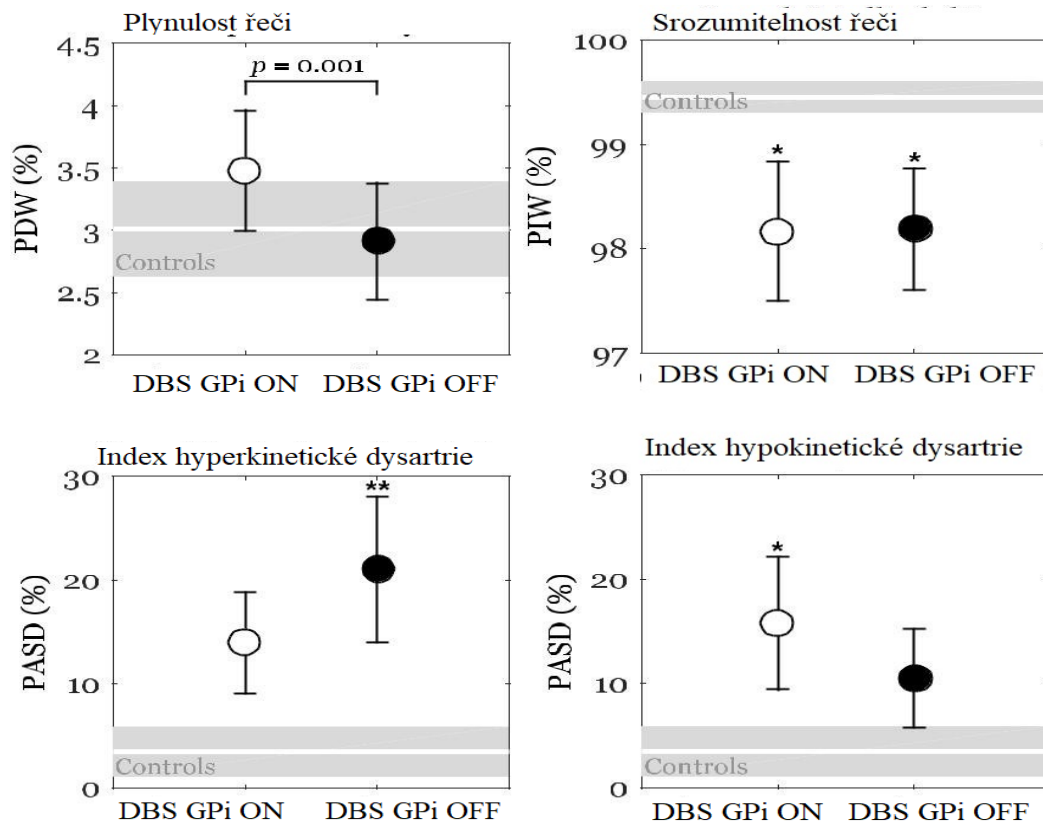
deficitu artikulace samohlásek u hypokinetické dysartrie u pacientů s Parkinsonovou nemocí a jeho senzitivita byla validována ve třech různých jazycích (Roy N., Nissen S. L. et al., 2009; Sapir S., Ramig L. O. et al., 2010; Rusz J., Cmejla R. et al., 2011; Skodda S., Visser W. et al., 2011). I když VAI hodnotí obecně stejný aspekt jako vokalická oblast, hodnotí ale více centralizaci samohlásek, a proto je více senzitivní k odlišení hypokinetické dysartrie od normální řeči než vokalická oblast (Roy N., Nissen S. L. et al., 2009; Sapir S., Ramig L. O. et al., 2010; Rusz J., Cmejla R. et al., 2011; Skodda S., Visser W. et al., 2011). Monotónní řeč byla určena za použití měření variability základní hlasivkové frekvence ( $F_0$  SD) z monologu a byla definována jako směrodatná odchylka tvaru základní frekvence převedené na púltonovou stupnici (Rusz J., Cmejla R. et al., 2011). Intervaly pauz byly vyšetřeny za pomocí měření počtu pauz (NoP) v průběhu monologu a odpovídaly NoP vztažených k celkové délce trvání řeči po odstranění pauz překračujících 60 ms (Rusz J., Cmejla R. et al., 2011). Parametr NoP je využíván jako indikátor hypokinetické dysartrie, a to z důvodu jeho signifikantní alterace dokonce i u nově diagnostikované, neléčené Parkinsonovy nemoci (Rusz J., Cmejla R. et al., 2011). Byl popsán také silný signifikantní vztah mezi NoP a poklesem manuální zručnosti, která byla vyšetřena za použití „purdue pegboard“ testu u pacientů s Parkinsonovou nemocí (Rusz J., Tykalova T. et al., 2017), což naznačuje, že NoP jako součást hypokinetické dysartrie sdílí podobné patofyziologické mechanismy jako končetinová bradykineze.

Statistická analýza: Finální hodnoty všech řečových parametrů v průběhu vytrvalé fonace a úkolů s opakováním slabik byly sečteny u každého účastníka, a to zprůměrováním dat získaných ve dvou hlasových úlohách. K testování rozdílu mezi jednotlivými skupinami (DBS GPi ON vs. DBS GPi OFF vs. kontroly) byla použita analýza rozptylu pro opakované měření s *post-hoc* Fisherovým testem rozdílu nejmenších čtverců. Ke stanovení vztahů mezi řeči a klinickými daty byla použita Pearsonova korelační analýza. Hladina významnosti byla upravena za použití Bonferroniho korekce pro mnohočetné srovnávání, t.j. práh 0,0125 dosahoval po korekci hodnotu  $p < 0,05$ . Ke stanovení možné korelace mezi stupněm hypokinetické dysartrie a intenzitou stimulačních parametrů byl použit Mann-Whitneyho U-test.

### 6.3. Výsledky

Ve studii jsme na úrovni skupiny 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 ( $p = 0,001$ ) (Obrázek 1).



**Obrázek 1.** Výsledky hlavních analýz, parametry řeči uvedené s průměrným skóre (standard error) u dystonických pacientů v obou DBS GPi stavech (ON/OFF) a u kontrol (stínovaná zóna).

Statisticky signifikantní rozdíl mezi dystonií a kontrolní skupinou po Bonferonniho úpravě: \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

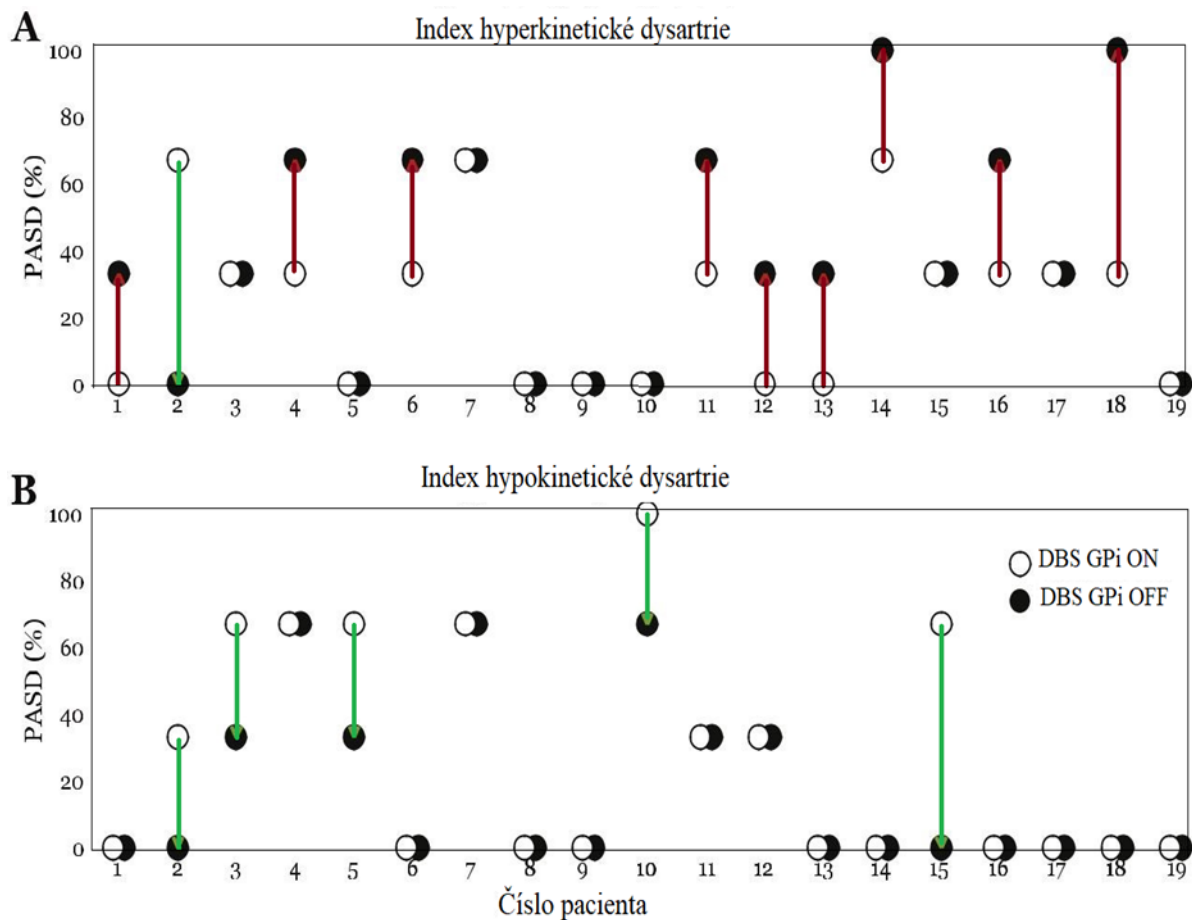
**Zkratky:** PDW = procento dysfleuntních slov, PIW = procento srozumitelných slov; PASD = procento postižení řečové dimenze; DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida, DBS GPi ON = zapnutá stimulace, DBS GPi OFF = vypnutá stimulace

Při srovnávání stavu DBS GPi ON se stavem DBS GPi OFF se hyperkinetická dysartrie zlepšila u devíti (47%) pacientů, u kterých se skóre hypokinetické dysartrie nezměnilo, zatímco hypokinetická dysartrie se zhoršila u čtyř pacientů (21%), kteří měli normální skóre hyperkinetické dysartrie. Pouze u jednoho pacienta (5%) došlo zároveň ke zhoršení se skóre hyperkinetické a hypokinetické dysartrie ve stavu DBS GPi ON, zatímco u pěti pacientů (26 %) nebyly pozorovány žádné změny (Obrázek 2).

Vyšší stimulační intenzity byly nalezeny u pěti pacientů (skupina 1), u kterých se hypokinetická dysartrie zhoršila ve stavu DBS GPi ON, a to i ve srovnání s intenzitami



stimulace ostatních pacientů (skupina 2), kteří byli beze změny v parametrech hypokinetické dysartrie.



**Obrázek 2.** Změny v hypokinetickém (A) a hyperkinetickém (B) motorickém řečovém výkonu ve stavu DBS GPi ON a OFF

**Zkratky:** PASD = procento postižených řečových oblastí, DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida, DBS GPi ON = zapnutá stimulace, DBS GPi OFF = vypnutá stimulace

Tato změna se stala signifikantní (skupina 1:  $139 \pm 20$  (SD) mV.s.Hz, skupina 2:  $90 \pm 50$  mV.s.Hz,  $p = 0,02$ ) po vyloučení pacienta 8 z analýzy, u kterého pravděpodobně došlo k selhání DBS systému. U tohoto pacienta nebyly prokázány žádné změny v BFMDs skóre mezi oběma DBS GPi stavy a ani žádné změny v indexu hyperkinetické a hypokinetické dysartrie, i když jeho intenzita stimulace byla nejvyšší ze všech pacientů a přesáhla v průměru 5 SD.

Počet dysfluencí byl abnormální (= přítomnost více než 6% dysfluentních slov) pouze u tří pacientů (2, 3, 18) ve stavu DBS GPi ON, zatímco ve stavu DBS GPi OFF byla tato abnormita prokázána u dvou pacientů (2, 3). Srozumitelnost řeči byla významně snížena u jednoho pacienta (10) ve stavu DBS GPi ON (87% srozumitelných slov) ve srovnání se

stavem OFF (94% srozumitelných slov). Rozdíly v řečovém výkonu mezi oběma stavy DBS GPi a efekt DBS GPi na individuální řečové parametry byly u pacientů s dystonií značně heterogenní (Tabulka 2).

Ve studii jsme pozorovali inverzní korelaci mezi slovní dysfluencí ve stavu DBS GPi ON ( $\Delta$  PDW) a průměrnou x – koordinátou pravého a levého aktivního kontaktu ( $r = -0,70$ ,  $p = 0,005$ ) (Obrázek 3). Žádné jiné korelace mezi řečovými parametry a pozicí aktivního kontaktu jsme nepozorovali.

**Tabulka 2.** Výsledky akustické analýzy napříč řečovými parametry použitými ke stanovení indexu hyperkinetické a hypokinétické dysartrie.

Akustická proměnná řeči	DBS GPi ON		DBS GPi OFF		Kontroly		Optimální hodnoty postižení ( $\chi^2$ , Wald test)
	Průměr (SD)	Počet postižených subjektů	Průměr (SD)	Počet postižených subjektů	Průměr (SD)	Počet postižených subjektů	
<b>Hyperkinetická</b>							
F0 SD (st)	0,74 (0,55)	7/19	0,76 (0,41)	11/19	0,41 (0,39)	1/19	>0,70
DUV (%)	0,64 (1,71)	1/19	2,26 (6,40)	4/19	0,03 (0,09)	0/19	>1,60
DDK rate (syll/s)	6,22 (1,20)	6/19	6,20 (0,99)	7/19	7,34 (0,70)	1/19	<6,00
<b>Hypokinétická</b>							
VAI (-)	0,85 (0,08)	7/19	0,85 (0,08)	6/19	0,93 (0,05)	0/19	<0,81
F0 SD (st)	2,17 (0,75)	5/19	2,27 (0,63)	2/19	2,21 (0,53)	1/19	<1,70
NoP (pauzy/s)	1,91 (0,36)	4/19	1,96 (0,30)	2/19	2,17 (0,32)	1/19	<1,60

**Zkratky:** F0 SD = variabilita základní hlasivkové frekvence, DUV = stupeň neznělých segmentů, DDK skóre = diadochokinetické skóre, VAI = index artikulace samohlásek, NoP = počet pauz v průběhu monologu, DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida, DBS GPi ON = zapnutá stimulace, DBS GPi OFF = vypnutá stimulace, SD = směrodatná odchylka

#### 6.4. Diskuze

Ve studii jsme prokázali dualistický vliv DBS GPi na motorickou poruchu řeči u dystonií. I když jsme téměř u poloviny pacientů zjistili zlepšení symptomů hyperkinetické dysartrie, v malé skupině pacientů jsme ve stavu zapnuté DBS GPi zjistili zhoršení některých příznaků hypokinétické dysartrie. Výsledky naší studie prokázaly také negativní korelaci mezi poruchou plynulosti řeči (výskyt dysfluencí) a pozicí aktivního kontaktu stimulační elektrody podél medio-laterální osy.

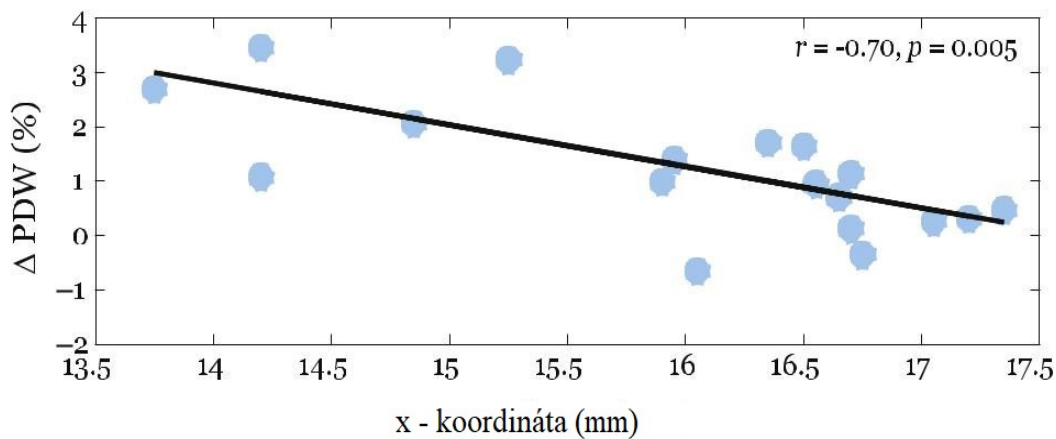
Zapnutí DBS GPi vedlo v naší skupině pacientů ke zlepšení hyperkinetické dysartrie u 47% z nich, což vede k předpokladu, že DBS GPi má pozitivní efekt na poruchu řeči, která je typickým dystonickým projevem. Naše výsledky jsou v souladu s předchozí studií, která prokázala významný efekt DBS GPi na spastickou dysfonii u jednoho pacienta s cervikální dystonií (Risch V., Staiger A. et al., 2015). Můžeme tedy shrnout, že porucha řeči u dystonií je alespoň do určité míry součástí samotného onemocnění a není pouze nežádoucím účinkem terapie DBS GPi (Duffy JR, 2013).

V naší studii jsme u 26% pacientů s dystonií prokázaly i negativní vliv DBS GPi na poruchu řeči. Tento výsledek je v souladu s předchozí studií, která uvádí výskyt hypokinetické dysartrie u 32% pacientů s dystonií vyšetřených 12 měsíců po implantaci DBS GPi (Tripoliti E, 2010). Z těchto nálezů vyplývá, že zhoršení řeči může být častějším vedlejším účinkem stimulace, než se předtím předpokládalo (Kupsch A., Benecke R. et al., 2006). Jiná studie, která srovnávala řeč pacientů s primární dystonií léčených DBS GPi v obou DBS GPi stavech (ON/OFF) neprokázala po 45-minutovém přerušení DBS GPi zhoršení řečových projevů v ON stavu (Risch V., Staiger A. et al., 2015). Limitací tyto studie mohla být krátká délka trvání změny stimulačního stavu, heterogenní povaha řečových abnormalit u dystonií, relativně malý počet vyšetřených pacientů nebo také nízká senzitivita percepčních metod (Risch V., Staiger A. et al., 2015).

K objasnění pořád zůstává, jakým mechanismem se DBS GPi u dystonií podílí na vzniku hypokinetické poruchy řeči. Dle předchozích studií byl vznik hypokinetické dysartrie přisuzován šíření elektrického proudu kortikospinální dráhou (Kupsch A., Benecke R. et al., 2006; Berman B. D., Starr P. A. et al., 2009; Tagliati M., Krack P. et al., 2011) vedoucí k aktivaci oromandibulárních svalů, což potvrzuje i naše studie, ve které pacienti s hypokinetickou dysartrií byli stimulováni vyššími stimulačními parametry než ostatní pacienti. Podobné výsledky byly zaznamenány i v jiné studii, kde u čtyř ze čtrnácti vyšetřovaných pacientů stimulací indukovaná dysartrie limitovala použití vyšších stimulačních parametrů, které by vedly k dosažení dostatečné redukce dystonických příznaků (Woehrle J. C., Blahak C. et al., 2009). Vysoká intenzita stimulace může vést k překročení stimulačního objemu i mimo GPi, a to zejména v mediálním směru, kde se nachází vnitřní kapsula. Výsledky naší studie proto podporují používání nižších stimulačních parametrů, nebo implantaci směrových elektrod s cílem snížit riziko zhoršení hypokinetické dysartrie.

I když byla porucha plynulosti řeči v naší skupině pacientů pouze mírná, prokázali jsme signifikantně vyšší procento dysfluentních slov ve stavu DBS GPi ON. Změna ve stupni závažnosti dysfluence klesala s lokalizací aktivního kontaktu medio-laterálním směrem, t.j. k

nižší deterioraci fluence docházelo v případě, že elektroda byla lokalizovaná dále od vnitřní kapsuly. Kromě zhoršení fluence může DBS GPi vést také k recidivě vývojové koktavosti (Risch V., Staiger A. et al., 2015), což naznačuje, že premorbidní porucha fluence může být rizikovým faktorem pro zhoršení koktavosti vlivem stimulace. Zhoršení koktavosti vlivem DBS GPi již byla popsána u dvou pacientů s anamnézou koktavosti v dětství (1 pacient s DYT 1 generalizovanou dystonií, 1 pacient s non-DYT 1 segmentální dystonií) (Nebel A., Reese R. et al., 2009).



**Obrázek 3.** Korelační analýza mezi změnou úrovně dysfluence mezi stavy DBS GPi ON a DBS GPi OFF ( $\Delta$  PDW) a vzdáleností distálního kontaktu elektrody od stěny třetí komory v medio-laterálním směru. Největší zhoršení fluence ve stavu DBS GPi ON bylo nalezeno u pacientů s aktivním kontaktem umístěným více mediálně, **Zkratky:** PDW – procento dysfluentních slov

Zajímavé je, že získaná koktavost je častým příznakem u pacientů s neurodegenerativními poruchami. Koktavost je typickým symptomem u progresivní supranukleární obrny (Rusz J., Bonnet C. et al., 2015), u které je GPi považováno za nejvíce postiženou oblast mozku (Nath U., Ben-Shlomo Y. et al., 2003). Je také velmi rozšířena u pacientů s manganem-indukovaným efedrinovým parkinsonským syndromem asociovaným s dystonií, který vzniká v důsledku toxického a neurodegenerativního poškození GPi (Rusz J., Megrelishvili M. et al., 2014). Tyto nálezy podporují úlohu GPi v regulaci plynulosti řeči a obecně potvrzují hypotézu, že koktavost je porucha řeči s původem v bazálních gangliích.

*Naše studie měla několik limitací.* Ve studii jsme srozumitelnost řeči neanalyzovali ze standardizovaného čtení textu, ale z monologu, protože dle našich vědomostí neexistují v českém jazyce standardizované testy k vyšetření srozumitelnosti řeči. Nicméně monolog se ukázal být vynikajícím úkolem ke stanovení dysartrického deficitu (Rusz J., Cmejla R. et al., 2013) a naše nálezy stran srozumitelnosti řeči byly konzistentní s předchozími studiemi (Tripoliti E, 2010; Risch V., Staiger A. et al., 2015). Naše studie byla průřezová studie a

srovnávala zdravou kontrolní skupinu s pacienty s dystonií v obou stavech DBS GPi (ON/OFF), což je limitující ve stanovení definitivního závěru týkajícího se efektu pallidální stimulace na řeč. Řeč u pacientů s dystonií ve stavu DBS GPi OFF mohla být ovlivněna trvalou mikrolézi vznikající při implantaci elektrod, neuroplastickými změnami indukovanými chronickou DBS nebo také přetrvávajícím reziduálním účinkem dvouhodinového přerušení DBS. Z těchto důvodů nelze považovat dystonickou řeč ve stavu DBS GPi OFF za stejnou, jako u pacientů bez implantované DBS. Ke stanovení závažnosti řečových abnormalit u pacientů s dystonií před a po implantaci by bylo potřebné provedení longitudinální studie, která by určila možný variabilní efekt DBS GPi.

## 6.5. Závěr

Závěrem bychom shrnuli, že abnormality řeči byly u pacientů s dystonií heterogenní a vliv DBS GPi na jejich řečový výkon byl dualistický. Prokázali jsme její pozitivní i negativní efekt na řeč. U velké skupiny pacientů s DBS GPi došlo ke zlepšení hyperkinetické dysartrie bez paralelního zhoršení hypokinetické dysartrie, zatímco hypokinetická dysartrie se v menším množství pacientů zhoršila, což bylo důsledkem vysokých stimulačních parametrů.

Zjištěné nálezy nás vedou k závěru, že preferenční umístění aktivních kontaktů v laterální části GPi může minimalizovat výskyt řečových dysfluencí jako vedlejšího účinku DBS GPi. Dualistické chování DBS GPi si zaslouží další zkoumání stran možných předoperačních prediktivních faktorů efektu DBS GPi na řeč u každého individuálního pacienta s dystonií.

## **7. Studie č. 5.: Akutní hyperkinetické syndromy léčené stereotaktickým neurochirurgickým zákrokem**

### Souhrn

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

(pallidotomie nebo hluboké mozkové stimulaci). Zde 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.

### 7.1. Úvod a hypotézy

Status dystonicus neboli dystonická „bouře“ je život ohrožující stav, který je charakterizován náhlým zvýšením mimovolných svalových kontrakcí nebo výskytem tonických či fázických generalizovaných křečí, které mohou vzniknout vzácně u kteréhokoli dystonického syndromu bez ohledu na jeho etiologii. Stav byl prvně popsán Jankovicem a Pennem v roce 1982 (Jankovic J. Penn A. S., 1982) u osmiletého pacienta s hereditární generalizovanou dystonií. Hlavními spouštěcími faktory bývají infekce nebo úprava medikace (Allen N. M., Lin J. P. et al., 2014). Dalšími vyvolávající faktory může být trauma, chirurgická operace, anestezie, dekompenzace metabolického onemocnění, stres, bolest, nebo minerálová nerovnováha (Fasano A., Ricciardi L. et al., 2012; Allen N. M., Lin J. P. et al., 2014). U třetiny případů se vyvolávající faktor nepodaří nalézt (Fasano A., Ricciardi L. et al., 2012). Mezi léky považované za potenciální spouštěcí faktory patří pimozid, metoklopramid a paradoxně i klonazepam. Náhlé snížení, nebo vysazení lithia, anticholinergik, tetrabenazinu, benzodiazepinů, perorálního, či intratekálního baklofenu může také vést ke vzniku dystonického stavu (Allen N. M., Lin J. P. et al., 2014).

Pacient se status dystonicus by měl vždy být hospitalizován na jednotce intenzivní péče pro riziko respiračních komplikací, rabdomyolýzy a následného renálního selhání. Od roku 1984 do současnosti bylo publikováno do 100 případů pacientů se status dystonicus, u kterých se mortalita pohybovala kolem 10% (Fasano A., Ricciardi L. et al., 2012; Allen N. M., Lin J. P. et al., 2014). U většiny pacientů si klinický stav vyžádal myorelaxaci, hlubokou analgosedaci propofolem a barbituráty a umělou plicní ventilaci. U pacientů s těžkým subakutním zhoršením dystonie nebo u predystonické krize bývá doporučováno tlumení

chloralhydrátem v kombinaci s klonidininem (Allen N. M., Lin J. P. et al., 2014). Při nedostatečném efektu je nutná další eskalace léčby včetně podání benzodiazepinů (nejčastěji midazolamu), případně propofolové kóma. Zlepšení dystonického statu bylo popsáno i po nasazení anticholinergik (obvykle trihexyfenidyl), dopaminových blokátorů (haloperidol) nebo tetrabenazinu (Manji H., Howard R. S. et al., 1998; Fasano A., Ricciardi L. et al., 2012). Podání jiných benzodiazepinů (klonazepam, diazepam) může vést rovněž ke zlepšení (Teive H. A. G., Munhoz R. P. et al., 2005), častěji však zůstává bez efektu (Franzini A., Cordella R. et al., 2014). S ojedinělým úspěchem byl v léčbě status dystonicus použit perorální baklofen a levodopa (Manji H., Howard R. S. et al., 1998; Teive H. A. G., Munhoz R. P. et al., 2005). V případě selhání medikamentózní terapie je vhodné uvažovat o invazivní léčbě – hluboké mozkové stimulaci (Deep Brain Stimulation, DBS) (Teive H. A. G., Munhoz R. P. et al., 2005; Allen N. M., Lin J. P. et al., 2014; Franzini A., Cordella R. et al., 2014), pallidotomii (Teive H. A. G., Munhoz R. P. et al., 2005) nebo intratékální aplikaci baklofenu pomocí pumpy (Fasano A., Ricciardi L. et al., 2012). DBS se v terapii dystonie používá od roku 1999 (Kumar R., Dagher A. et al., 1999), kdy byly intrakraniální elektrody oboustranně implantovány do vnitřního pallida (GPi) s následným zlepšením klinického stavu. DBS GPi se doposud běžně používá v symptomatické léčbě různých druhů dystonických syndromů.

Dalším potenciálně život ohrožujícím hyperkinetickým stavem je akutní zhoršení choreatických dyskinezií do obrazu vyčerpávajících balistických pohybů. Tento stav může nastat u neurodegenerativních onemocnění, které se klinicky projevují choreou (např. Huntingtonova nemoc, dentato-rubro-pallidoluysiánská degenerace, neuroakantocytóza), nebo u ischemických lézí bazálních ganglií, kdy se dyskineze manifestují zpravidla asymetricky v podobě hemibalizmu. K ovlivnění masivních choreatických dyskinezií u Huntingtonovy nemoci bývá nejčastěji používán tetrabenazin, risperidon, olanzapin, haloperidol a benzodiazepiny (Frank S., 2014). Při farmakorezistenci bývá nutná hluboká analgosedace propofolem nebo fenobarbitalem a event. následná indikace neurochirurgické léčby – zavedení DBS (Biolsi B., Cif L. et al., 2008) anebo pallidotomie (Slavin K. V., Baumann T. K. et al., 2004). Terapeutický postup shrnuje Tabulka 1.

V práci uvádíme dosavadní zkušenosti se třemi pacienty, u kterých se v období let 2007–2015 rozvinul akutní obraz závažného dyskinetického syndromu, který byl úspěšně léčen stereotaktickým výkonem. Šlo o dva pacienty s diagnózou hereditární generalizované dystonie s rozvojem status dystonicus a o pacientku s Huntingtonovou nemocí s akutním zhoršením generalizované chorey.

**Tabulka 1.** Terapeutický postup v léčbě status dystonicus

Nespecifická sedace a relaxace	Specifická antidystonická léčba
	<b>• neinvazivní:</b>
sedativní hypnotika (iv. midazolam)	biperiden
celková anestézie (propofol)	tetrabenazin
myorelaxancia (pancuronium, atracurium)	haloperidol
	<i>event.</i>
	baklofen
	benzodiazepiny (klonazepam, diazepam)
	levodopa/karbidopa
	antiepileptika (valproát, karbamazepin, primidon, fenytoin, gabapentin)
	acetazolamid
	<b>• invazivní</b>
	DBS (GPi)
	pallidotomie
	intratekální baklofenová pumpa (ITB)

Upraveno dle (Allen N. M., Lin J. P. et al., 2014), modifikováno dle dostupností preparátů v České a Slovenské republice

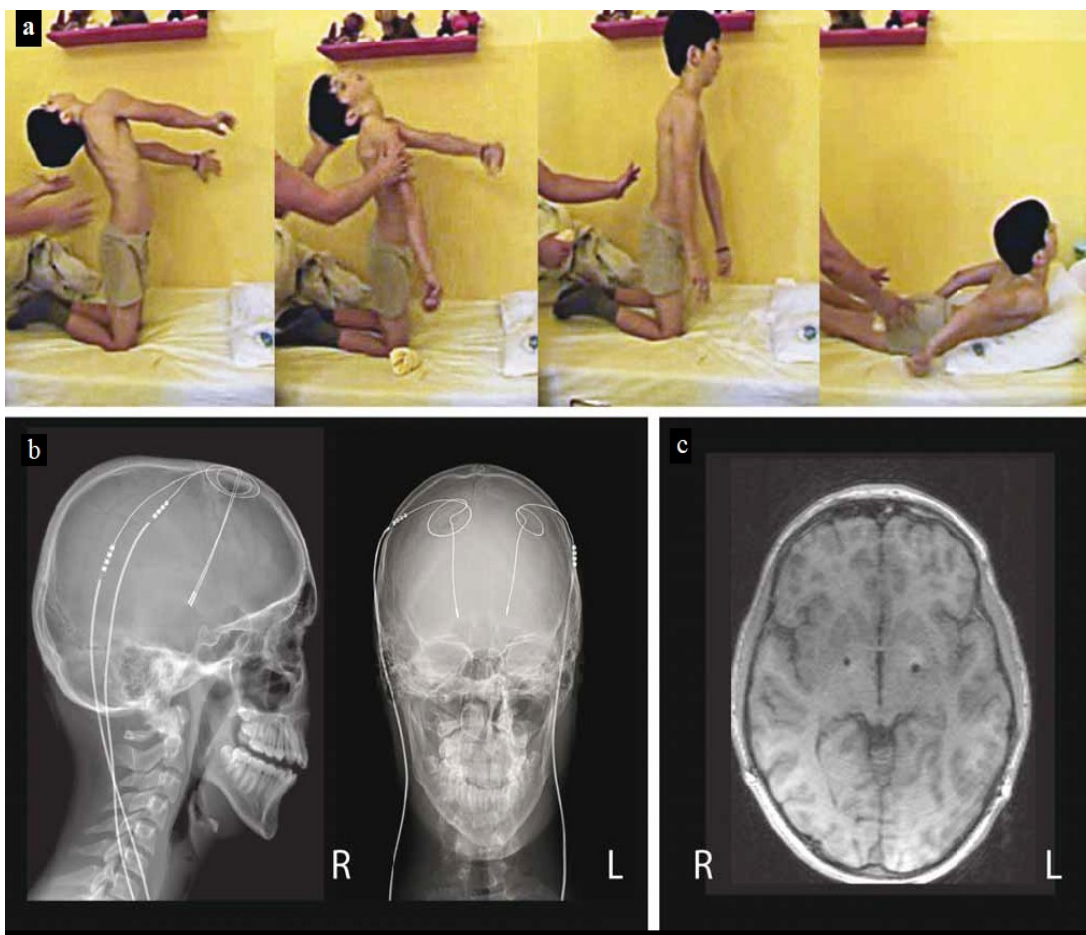
## 7.2. Popisy kazuistik

### Pacient 1

První případ je 12letý chlapec s geneticky verifikovanou hereditární generalizovanou dystonií (DYT-6, mutace c.89 C>G v exonu 2 genu pro thanatos asociovaný protein 1; THAP1) (Jech R., Bares M. et al., 2011). Identická symptomatická mutace byla zjištěná i u jeho sestry. Asymptomatická mutace byla potvrzená také u matky nemocného, jejích dvou sester, jejího otce a strýce. První příznaky se u pacienta manifestovaly v osmi letech, kdy se objevila písářská křeč na pravé ruce. V průběhu dalších tří let došlo k rozvoji dystonického stáčení levé dolní končetiny, zhoršení řeči a tremoru hlavy. V 11 letech nastala progresse, s manifestací cervikální a trupové dystonie. Ve 12 letech stav v průběhu jednoho týdne progredoval do status dystonicus, ve kterém dominovala těžká fázičká trupová dystonie s opistotonem a retrocollis (Obrázek 1a). Motorické skóre Burke-Fahn-Marsden dystonické škály (BFMDS) dosáhlo 41 bodů. Vyvolávající faktor akutního zhoršení dystonie nebyl zjištěn. Perorální terapie baklofenem (60 mg/ den) a klonazepamem (3 mg/den) byla bez výraznějšího efektu. Stav si vyžádal hlubokou analgosedaci (sufentanil, midazolam, propofol), umělou plicní ventilaci a oběhovou podporu. Léčba tetrabenazinem (25 mg/den) a vysokými dávkami biperidenu (18 mg/den) zůstala bez odezvy. Při těžkých záchvatech dystonických křečí bylo bolusově podáno myorelaxans (antracurium). Pro neúspěšnost farmakologické léčby bylo po dvou týdnech od vzniku status dystonicus přistoupeno k provedení bilaterální DBS s cílem ve vnitřním pallidu (GPi) (Obrázek 1b,c). Operace



proběhla v celkové endotracheální anestezii za použití stereotaktického Leksellova rámu s vizualizací cíle na předoperační magnetické rezonanci (MR). Definitivní místo pro implantaci permanentních elektrod (Medtronic, 3389) bylo vyhledáno pomocí detekce neuronální aktivity ze tří exploračních mikroelektrod (mediální, centrální a laterální). Obě permanentní elektrody byly během téhož operačního výkonu připojeny ke dvěma neurostimulátorům (Medtronic, Soletra) umístěných do podkoží levé a pravé podklíčkové oblasti. Stimulace byla zahájena bezprostředně po výkonu (stimulační parametry iniciálně s amplitudou 0,9 V, délkou pulzu 270  $\mu$ s a frekvencí 100 Hz). Z důvodu dlouhodobé umělé plicní ventilace byla 10. den od operace provedená tracheostomie. Ke klinickému zlepšování došlo přibližně až za šest týdnů od zahájení stimulace. Devět a půl týdne po operaci byla tracheostomie zrušená a pacient byl pozvolna probuzen. Pacient byl nadále ponechán na terapii tetrabenazinem, baklofenem a biperidenem a pro depresivní symptomatiku byla zahájena terapie sertralinem. Deset týdnů od zavedení DBS GPi došlo k natolik významnému zlepšení dystonických projevů, že pacient mohl být propuštěn z nemocničního zařízení. Stimulační parametry byly během následujícího roku postupně navýšeny na amplitudu 1,7 V vlevo a 2,1 V vpravo (450  $\mu$ s, 250 Hz), což bylo doprovázeno dalším zlepšováním klinického stavu (BFMDS skóre bylo 1). S časovým odstupem dvou let od zavedení DBS došlo k mírnému zhoršení dystonie na pravostranných končetinách a k progresi dysartrie. V prvních letech od zavedení DBS pacient reagoval na vypnutí stimulace akutní deteriorací cervikální dystonie, což se při kontrolním vypnutí stimulace nyní již nestává. Pozitivní efekt DBS GPi u pacienta nadále přetrvává i přes jisté zhoršení cervikální dystonie a akrální dystonii horních končetin (aktuální BFMDS skóre je 14 bodů). Nadále užívá perorální biperiden (6 mg/ den) a sertralin (50 mg/den).



**Obrázek 1.** Pacient 1 (DYT-6) s rozvojem status dystonicus.

Obr. 1a) Status dystonicus s projevy těžké fáziké trupové dystonie s opistotonem a retrocollis bezprostředně před zahájením dlouhodobé analgosedace (tzn. dva týdny před operací).

Obr. 1b) RTG snímek s časovým odstupem 1,5 roku od operace zobrazující zavedené kvadrupolární elektrody do GPi bilaterálně.

Obr. 1c) T1 vážené MRI snímky mozku v axiální rovině s odstupem 1,5 roku se susceptibilními artefakty ze zavedených elektrod v GPi.

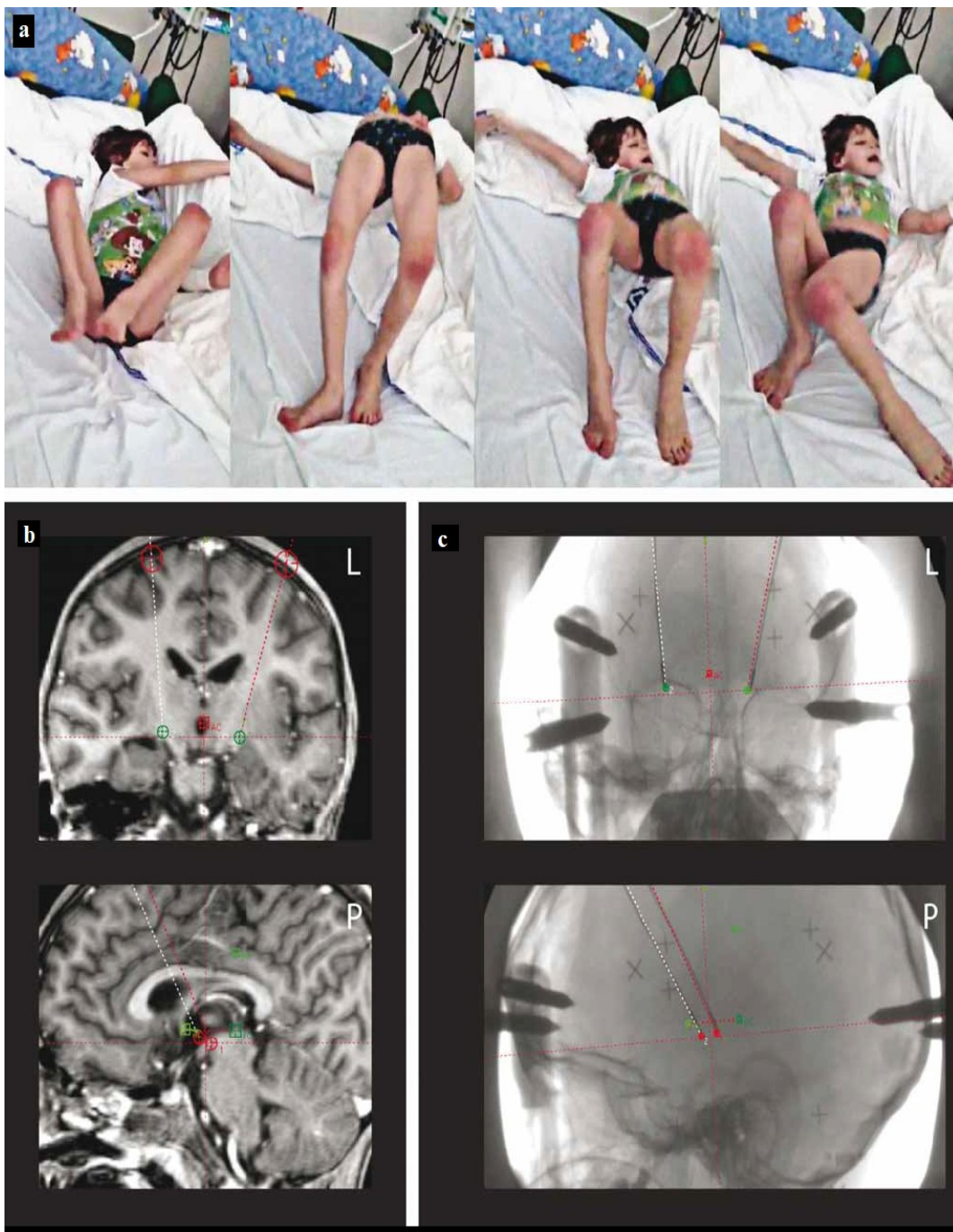
## Pacient 2

Druhý případ je šestiletý chlapec s geneticky verifikovanou hereditární generalizovanou dystonií (DYT-1), u kterého byla prokázána mutace c.907\_909delGAG (p.Glu303del) v exonu 5 genu TOR 1A v heterozygotním stavu. Stejná, avšak asymptomatická mutace byla prokázána u jeho otce a strýce. K rozvoji prvních symptomů došlo u pacienta v souvislosti s lehkou respirační infekcí, kdy se u něj objevilo dystonické stáčení hlavy doleva a neobratnost levé horní končetiny. Pro dyskineze byla zahájena terapie biperidenem (1 mg/den) vedoucí ke zmírnění příznaků. Po třech týdnech byl biperiden postupně vysazen. Dva měsíce od objevení se prvních příznaků a šest dnů od vysazení biperidenu došlo během několika dní k rozvoji těžkého generalizovaného choreodyskinetického syndromu s dominantní dystonií trupu a s balistickými pohyby končetin. Terapie levodopou po dobu jednoho měsíce (dávka nezjištěná) byla zcela bez efektu. Dystonicko-dyskinetický syndrom postupně progredoval do obrazu status dystonicus,

ve kterém dominovaly kontinuální extenční dystonické stahy trupu, které měly fázičkový charakter (odhad BFMDs z videozáznamu na 49 bodů) (Obrázek 2a). Měsíc byla zkoušena kombinace biperidenu s levodopou a benzodiazepiny (midazolam, diazepam, klonazepam) jen s malým efektem. Dále bylo pokračováno v terapii chloralhydrátem, tiapridem a fenobarbitalem. Postupně došlo k celkovému vyčerpání organismu, rozvoji rabdomyolýzy a oligurii až anurii a pacienta bylo nutné uvést do hluboké analgosedace s umělou plicní ventilací. Pro vyčerpané možnosti farmakologické léčby bylo měsíc od vzniku dystonického statu přistoupeno k provedení DBS GPi. Operační výkon proběhl v celkové anestezii, při kterém byla do posteroventrální části GPi oboustranně zavedená kvadripolární elektroda (Medtronic 3389) (Obrázek 2b,c). Operace proběhla standardním postupem pomocí stereotaktického Leksellova rámu s MR navigací a registrací neuronálního signálu s použitím pětice mikroelektrod. V rámci stejného výkonu proběhla rovněž implantace dobíjitelného neurostimulátoru (Medtronic, RC Activa) do levé podklíčkové krajiny. Neurostimulace byla zahájena ještě tentýž den po operaci (proud 0,5 mA bilaterálně, šířka pulzu 120  $\mu$ s, frekvence 130 Hz). Zlepšení trupové dystonie bylo pozorováno již během následujícího týdne, přičemž devátý den od operace byl pacient extubován. Pooperační průběh byl komplikován toxoalergickou reakcí na oxacilin, který byl podán jako prevence možných infekčních komplikací. Zlepšování dystonických projevů pokračovalo s dalším navyšováním stimulačních parametrů na distálním kontaktu v monopolárním zapojení na současných 2,4 mA, 120  $\mu$ s a 130 Hz bilaterálně. Zatímco tři měsíce od zahájení DBS GPi byla u pacienta přítomna mírná deviace trupu doleva a lehká dystonie prstů levé ruky (BFMDs skóre 3 body), s odstupem dalších devíti měsíců trupová dystonie zcela vymizela. Medikamentózní léčba (fenobarbital, fluoxetin, klonazepam) byla postupně zcela vysazena. Ke zhoršení kognitivního stavu nedošlo, chlapec byl schopen nástupu do první třídy základní školy v běžném termínu.

### Pacient 3

Jedná se o 21letou ženu s juvenilní formou Huntingtonovy nemoci (58 repetitivních CAG tripletů), jejíž matka na stejnou nemoc zemřela. První symptomy se u pacientky objevily v 18 letech a zprvu měly charakter akrálních choreo-myoklonických záškubů končetin. Později se objevilo zhoršení kognitivních funkcí. Léčba byla zahájena risperidonem (3 mg/den), escitalopramem (10 mg/den) a amantadinem (400 mg/den). Pro nedostatečnou efektivitu, vznik polékové hyperprolaktinémie a amenorey byl risperidon po dvou letech nahrazen tetrabenazinem. Pro myoklonickou složku dyskinezií byl přidán klonazepam (1,5 mg/den).



**Obrázek 2.:** Pacient 2 (DYT-1) s rozvojem status dystonicus

Obr. 2a) Status dystonicus s projevy těžké fázikové trupové dystonie s opistotonem a balistickými pohyby končetin.

Obr. 2b) Zobrazení cíle v GPI s vizualizací v systému SurgiPlan 10.0 Software (Elekta, Švédsko) na předoperačním T1 váženém MR snímku – cíl vlevo:  $x = 17,5$  mm laterálně od střední čáry,  $y = 2,5$  mm před středem spojnice AC-PC (přední a zadní komisury),  $z = 4,5$  mm pod AC-PC spojnici, cíl vpravo:  $x = 17,5$  mm laterálně od střední čáry,  $y = 2,5$  mm před středem spojnice AC-PC,  $z = 3,8$  mm pod AC – PC spojnici.

Obr. 2c) Intraoperační RTG snímky v boční a předozadní projekci znázorňující implantované kvadripolární elektrody včetně původně plánované trajektorie (tečkovaná čára).

I přes podávání tetrabenazinu (125 mg/den) došlo během následujícího roku k postupnému zhoršování dyskinezií a posturální stability. Tetrabenazin byl následně nahrazen haloperidolem (9 mg/den) jako lékem poslední volby v kombinaci s vyšší dávkou klonazepamu (6 mg/den). Po třech letech od vzniku prvního příznaku onemocnění došlo u

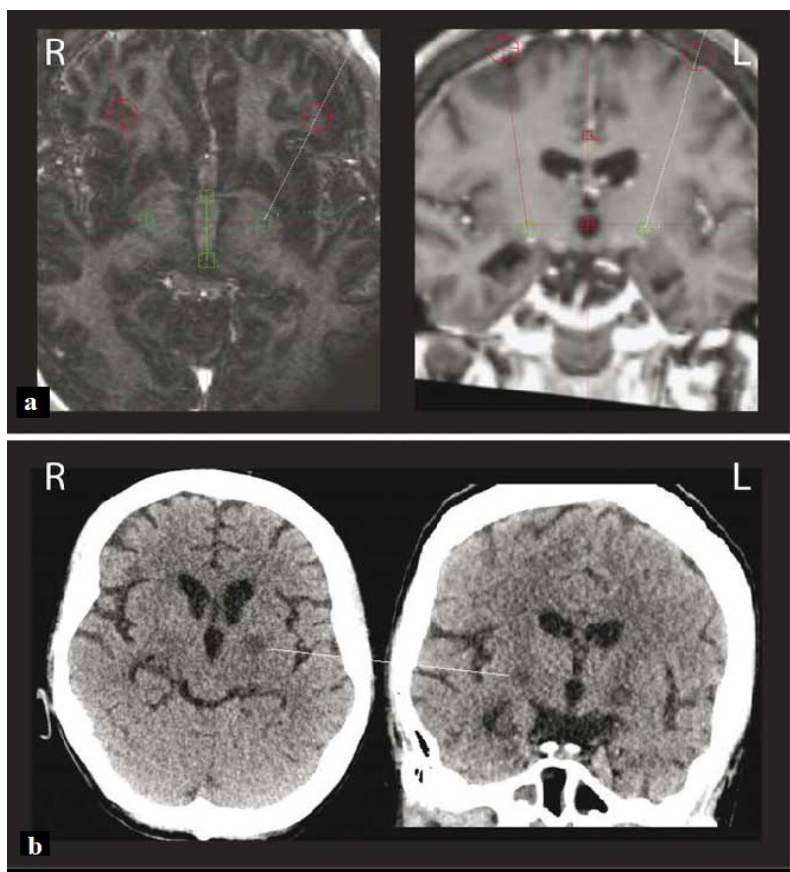
pacientky v průběhu několika dnů k rozvoji generalizovaných choreobalistických dyskinezi končetin doprovázených těžkou choreodystonií trupu. V důsledku dyskinezi nebyla pacientka schopná jakéhokoliv volného pohybu, nemohla komunikovat a ani se udržet vsedě. Pro riziko pádu v důsledku extrémní intenzity pohybů mohla jen ležet na matrací položené na podlaze. Termín popisující intenzitu dyskinezi odpovídal těžkému „status quadrubalisticus“.

V tomto stavu byla přijata na jednotku intenzivní péče a tam byla intubována a tlumená kombinací fenobarbitalu, midazolamu a propofolu. Pokračovalo se v terapii klonazepamem (6 mg/den) a haloperidolem s postupnou redukcí dávky (z 9 mg na 1,5 mg). Nově byl nasazen valproát (1 800 mg/den) a amantadin (nejdříve intravenózně v dávce 500 ml/den, následně perorálně 300 mg/den). Poté došlo k rozvoji rabdomyolýzy a infekčních komplikací.

Pro celkové zhoršení stavu a neúspěch farmakologické léčby byla pacientka 11. den od akutního zhoršení indikována k provedení bilaterální termolýze GPi (pallidotomie). Operace proběhla v celkové endotracheální anestézii. Léze byla provedena unipolární radiofrekvenční elektrodou (TCU 003, Fisher-Leibinger, max. teplota 70°C/60 s) pomocí Leksellova stereotaktického rámu a navigací dle předoperační MR (Obrázek 3a). Bezprostředně po výkonu se u pacientky objevila přechodná deviace bulbů doprava s oboustrannou areaktivní mydriázou. CT mozku bylo bez známek intrakraniálního krvácení. Příznaky postupně odezněly a pacientka byla extubovaná třetí den po výkonu. Již tehdy byla patrna výrazná redukce choreatických dyskinezi. Pooperační průběh byl komplikován dvěma epizodami aspirační pneumonie. V cílových oblastech postupně došlo ke vzniku hypodenzních lézí (Obrázek 3b).

Pacientka byla propuštěna dva měsíce po provedení pallidotomie zcela bez choreatických dyskinezi. Šestnáct měsíců po provedeném stereotaktickém zákroku byla pacientka stále bez chorey. Z důvodu základního onemocnění u ní dominuje těžký kognitivní deficit, dysartrie, dysfagie a těžká fixní akrální dystonie horních a středně těžká dystonie dolních končetin. Kvůli dystonii není schopna samostatné chůze ani stoje. Na posteli se sama posadí, komunikuje pomocí několik dysartrických slov nebo za použití tabulky s písmeny.





**Obrázek č.3.** Pacientka 3 (Huntingtonova nemoc) s rozvojem těžkých kvadrubalistických dyskinezií.

Obr. 3a) Předoperační MR snímky s vyznačením cíle pro pallidotomii v plánovacím systému SurgiPlan 10.0, cíl v GPi vlevo:  $x = 19,0$  mm laterálně od střední čáry,  $y = 2,5$  mm před středem spojnice AC-PC (přední a zadní komisury),  $z = 2$  mm pod AC-PC spojnici, cíl v GPi vpravo:  $x = 20$  mm od střední čáry,  $y = 2,5$  mm před středem spojnice AC-PC,  $z = 2$  mm pod AC-PC spojnici.

Obr. 3b) Nativní CT mozku v axiálních a koronálních řezech první den po operaci, přímka ukazuje místa elektrokoagulace (termolýze) v GPi.

### 7.3. Diskuze

V práci uvádíme tři případy akutních život ohrožujících hyperkinetických stavů, které si vyžádaly hospitalizaci na jednotce intenzivní péče, hlubokou analgosedaci, umělou plicní ventilaci a rozsáhlou farmakologickou léčbu. Vzhledem k farmakorezistenci hyperkinetického syndromu následované celkovým vyčerpáním organismu, rozvojem rabdomyolýzy a infekčních komplikací byl u všech tří pacientů indikován stereotaktický výkon v části vnitřního pallida definovaném dle Coubese et al. (Coubes P., Vayssiere N. et al., 2002). U dvou pacientů se status dystonicus byla provedená oboustranná DBS GPi a u pacientky s akutním zhoršením balistických dyskinezií byla provedená oboustranná pallidotomie. U všech pacientů došlo následně k výrazné redukci hyperkinetických symptomů.

Zatímco v léčbě dystonického statu má DBS GPi již své nezastupitelné místo (Allen N. M., Lin J. P. et al., 2014), v terapii akutního kvadrubalistického syndromu neexistují jednoznačná doporučení. Doposud bylo publikováno několik sporadických případů s dobrým efektem pallidotomie (Slavin K. V., Baumann T. K. et al., 2004), či hluboké mozkové stimulace (Biolsi B., Cif L. et al., 2008). Uvedené kazuistiky předchozí dobré zkušenosti potvrzují. Stereotaktický neurochirurgický výkon na vnitřním pallidu by měl být bezodkladně indikován nejen u pacientů se status dystonicus, ale i u akutně vzniklých, život ohrožujících choreobalistických dyskinezií.

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

Souhrn:

Hluboká mozková stimulace (DBS) vnitřního pallida (GPi) je považována za efektivní symptomatickou léčbu dystonických syndromů. DBS GPi má i významné nežádoucí účinky, jako jsou hypokinetická dysartrie, která se projevuje zejména poruchou artikulační rychlosti. Zatím je známo pouze malé množství informací stran vlivu lokalizace elektrody a stimulačních parametrů DBS GPi na artikulační rychlost. Ve studii bylo vyšetřeno 18 pacientů s dystonií léčených DBS GPi a 18 zdravých kontrol. Každý z pacientů byl vyšetřen dvakrát v průběhu jednoho dne v obou stavech DBS GPi (ON/OFF). U pacientů s dystonií jsme pozorovali pokles diadochokinetického skóre a snížení artikulační rychlosti. Ve studii jsme neprokázali žádný signifikantní rozdíl v artikulační rychlosti mezi oběma stimulačními stavy a ani žádný vztah mezi lokalizací elektrody a intenzitou stimulace. Výsledky studie prokázaly, že měření artikulační rychlosti není vhodným markerem k vyšetření stimulační indukovaných změn řečových funkcí u dystonií.

### 8.1. Úvod a hypotézy

Ačkoliv abnormality artikulační rychlosti jsou častým vedlejším účinkem DBS GPi, důvody vedoucí k výskytu těchto nežádoucích účinků zatím nejsou objasněny. V jediné známe longitudinální studii sledující signifikantní změny řečových parametrů před implantací DBS GPi a s časovým odstupem 12 měsíců po implantaci byla pozorována pouze stimulační indukovaná zvýšená artikulační rychlost (Tripoliti E, 2010). Podobný výsledek byl zjištěn i v jiné studii, kde byla prokázána zvýšená artikulační rychlost u 15 pacientů s dystonií ve stavu DBS GPi ON ve srovnání s OFF stavem (Risch V., Staiger A. et al., 2015). V aktuálnější studii bylo zjištěno, že DBS GPi indukuje zpomalení řeči, které bylo spojeno s více posteriorně lokalizovaným aktivním kontaktem (Pauls K. A. M., Brockelmann P. J. et al., 2018). Vzhledem k těmto pozorováním se nabízí otázka, zdali použití artikulační rychlosti můžeme považovat za vhodný potenciální marker DBS GPi indukované hypokinetické dysartrie u dystonií. Dalším cílem bylo zjistit, zdali existuje korelace mezi artikulační rychlostí a pozicí aktivního kontaktu stimulační elektrody nebo stimulačními parametry DBS GPi.



## 8.2. Metodika

Vyšetřili jsme 18 pacientů (12 žen, 6 mužů, průměrný věk  $49 \pm 18$  (směrodatná odchylka = SD) let) s dystonií různé etiologie (12 idiopatických s izolovanou dystonií, 2 idiopatické s parkinsonismem, 2 DYT 1, 1 PINK 1, 1 postanoxická) a distribuce (10 generalizovaných, 8 cervikálních) léčených DBS GPi bilaterálně (Tabulka 1). Do studie byla zařazena kontrolní skupina pozůstávající z 18 věkově a pohlavím vázaných subjektů (12 žen, 6 mužů, průměrný věk  $49 \pm 18$  (SD) let) bez anamnézy neurologického a komunikačního onemocnění.

Každý pacient s dystonií byl vyšetřen ve dvou stavech ve stejný den: ve stavu chronicky zapnuté DBS (DBS GPi ON) a dvě hodiny po vypnutí DBS (DBS GPi OFF). Všichni pacienti byli léčeni chronickou bilaterální DBS GPi. K lokalizaci aktivního kontaktu byla použita 1,5 T MRI (Siemens Symphony; Erlangen, Německo). Za využití techniky „rapid acquisition gradient echo“ (MP – RAGE) (rozlišení  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ) byly získány T1-vážené sekvence. MRI vyšetření bylo provedeno  $3,2 \pm 2,0$  (SD) let od implantace DBS GPi. Intenzita stimulace (průměr  $115 \pm 71$  (SD) mV.s.Hz) byla vypočítána za použití již popsaného vzorce (Jech R., Ruzicka E. et al., 2006). Lokalizace nejdálšího kontaktu stimulační elektrody byla určena v nativním prostoru za pomoci distálního artefaktu. Hodnota x – koordináty byla měřena jako vzdálenost od stěny třetí komory v úrovni midkomisurálního bodu (MCP), zatímco y – a z – koordináty byly odečteny od samotného MCP dle již popsané metody (Ruzicka F., Jech R. et al., 2012). Nativní koordináty pacientů byly následně lineárně transformovány na základě průměrných hodnot x -, y - a z – koordinát s cílem kompenzovat hlavní zdroj anatomické variability. Hodnota x – koordináty byla upravena na základě průměrné hodnoty šířky hemisféry, měřené od MCP po laterální okraj temporálního laloku, hodnota y – koordináty na základě průměrné délky AC (přední komisura) – PC (zadní komisura) linie a hodnota z – koordináty na základě vzdálenosti MCP od povrchové vrstvy mozku v oblasti vertexu.

Pro korelační analýzu s řečovými parametry byly použity nativní i upravené hodnoty x -, y – a z – koordinát pravé a levé elektrody, které byly zprůměrovány pro každého pacienta (průměrné nativní x =  $16,6$  (průměr)  $\pm 1,6$  (SD) mm, průměrné nativní y =  $4,4 \pm 1,9$  mm, průměrné nativní z =  $2,9 \pm 1,9$  mm; průměrné upravené x =  $16,0 \pm 1,2$ , průměrné upravené y =  $4,2 \pm 1,1$  mm; průměrné upravené z =  $2,9 \pm 1,4$  mm).

**Tabulka 1.** Klinická charakteristika, řečové parametry a lokalizace elektrod u pacientů s dystonií léčených bilaterálních DBS GPi

Klinická charakteristika					Řečové parametry				Lokalizace elektrody			Intenzita
Nemoc DBS GPi					Diadoch. rychlost		Artikul. rychlost		nativní/upravená data			
Kód	Věk	Trvání	Trvání	Typ dystonie	DBS GPi	DBS GPi	DBS GPi	DBS GPi	x	y	z	
					OFF	ON	OFF	ON				
	(roky)	(roky)	(roky)		(samohl./s)	(samohl./s)	(samohl./s)	(samohl./s)	(mm)	(mm)	(mm)	mV.s.Hz
d1	74	12	2	Generalizovaná	6,3	5,1	5,6	5,6	17,3/16,0	4,7/4,3	5,2/4,6	145
d2	31	11	3	General. + parkinsonizmus	7,6	7,1	5,6	5,0	16,0/13,8	3,7/4,3	3,8/2,9	178
d3	40	13	3	Cervikální	6,3	6,6	6,1	6,3	16,7/16,5	4,5/3,1	-0,2/2,0	109
d4	63	10	2	Generalizována	5,8	5,8	6,0	6,4	15,1/14,3	1,0/2,6	5,8/5,4	63
d5	18	10	5	General. (DYT1)	7,2	6,5	6,1	6,5	17,8/15,3	6,5/6,1	0/0,2	131
d6	54	10	2	Cervikální	7,1	7,2	5,7	5,6	17,4/16,2	4,3/4,7	2,0/2,5	42
d7	76	12	2	Cervikální	5,5	5,4	4,9	5,2	21,1/15,7	4,7/5,2	3,9/2,4	80
d8	58	15	7	Cervikální	4,0	2,9	3,5	3,2	17,2/15,9	3,3/2,9	0,3/1,8	133
d9	52	17	3	Cervikální	6,2	6,4	6,4	5,1	17,9/17,9	3,4/3,4	1,4/1,9	108
d10	57	9	1	Cervikální	6,5	5,8	6,5	6,4	16,1/18,0	7,0/5,7	2,0/1,5	39
d11	57	10	4	Cervikální	5,6	6,8	5,2	5,4	15,4/16,3	2,9/3,5	4,9/4,4	84
d12	44	22	4	Cervikální	5,8	6,6	6,2	5,9	15,8/16,1	3,6/2,9	5,8/4,1	103
d13	54	27	3	General. + parkinson. (PINK1)	5,2	4,4	5,2	4,9	17,7/17,9	2,5/4,0	2,1/3,0	54
d14	43	17	6	Generalizována	7,4	7,7	4,6	4,4	14,3/15,7	6,3/3,4	3,5/3,8	316
d15	28	16	1	General. (postanoxická)	7,3	7,8	6,2	5,3	14,4/14,3	3,5/5,0	3,6/2,8	15
d16	16	1	1	General.	6,9	6,4	3,0	1,9	15,2/15,9	9,3/6,1	2,9/3,8	110
d17	74	8	1	General. + parkinson.	5,5	5,9	6,9	6,9	17,0/15,2	4,6/4,6	2,0/0,3	216
d18	36	25	7	General. (DYT1)	7,0	7,8	4,8	4,6	15,9/17,5	4,1/4,4	4,3/4,4	135

**Zkratky:** DBS GPi = hluboká mozková stimulace vnitřního pallida, DBS GPi ON = zapnutá stimulace, DBS GPi OFF = vypnutá stimulace, x - , y - , z - koordináty, general. = generalizována, parkinson. = parkinsonizmus, DYT1 = idiopatická torzní dystonie typ 1, PTEN = homolog fosfatázy a tensinu, PINK 1 = PTEN – indukovaná kináza 1

Řeč byla nahrávána v tiché místnosti s nízkou hladinou okolního šumu za použití hlavového kondenzátorového mikrofону (Beyerdynamic Opus 55, Heilbronn, Německo) umístěného přibližně 5 cm od úst každého subjektu. Řečové signály byly pořízeny při frekvenci 48 KHz s 16bitovým rozlišením. Každý subjekt byl nahráván v obou DBS GPi stavech (ON/OFF) za účasti řečového specialisty. 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 k přečtení krátkého odstavce standardizovaného textu o 80 slovech. Oba úkoly byly u každého subjektu vyšetřeny dvakrát v průběhu jednoho sezení. Diadochokinetické skóre bylo vypočítáno jako počet vyslovených slabik za sekundu (Rusz J., Megrelishvili M. et al., 2014). Hodnota artikulární rychlosti byla stanovena jako počet vyslovených slabik za sekundu po odstranění pauz přesahujících 60 ms (Rusz J., Megrelishvili M. et al., 2014). K zajištění větší stability vyšetření řeči byly finální hodnoty zprůměrovány ze dvou opakování. Ke zjištění rozdílu mezi skupinami (DBS GPi ON vs. DBS GPi OFF vs. kontroly) byla použita analýza rozptylu s *post-hoc* Fisherovým testem

rozdílu nejmenších čtverců. Ke stanovení vztahů mezi řeči a klinickými daty byla použita Pearsonova korelační analýza.

### 8.3. Výsledky

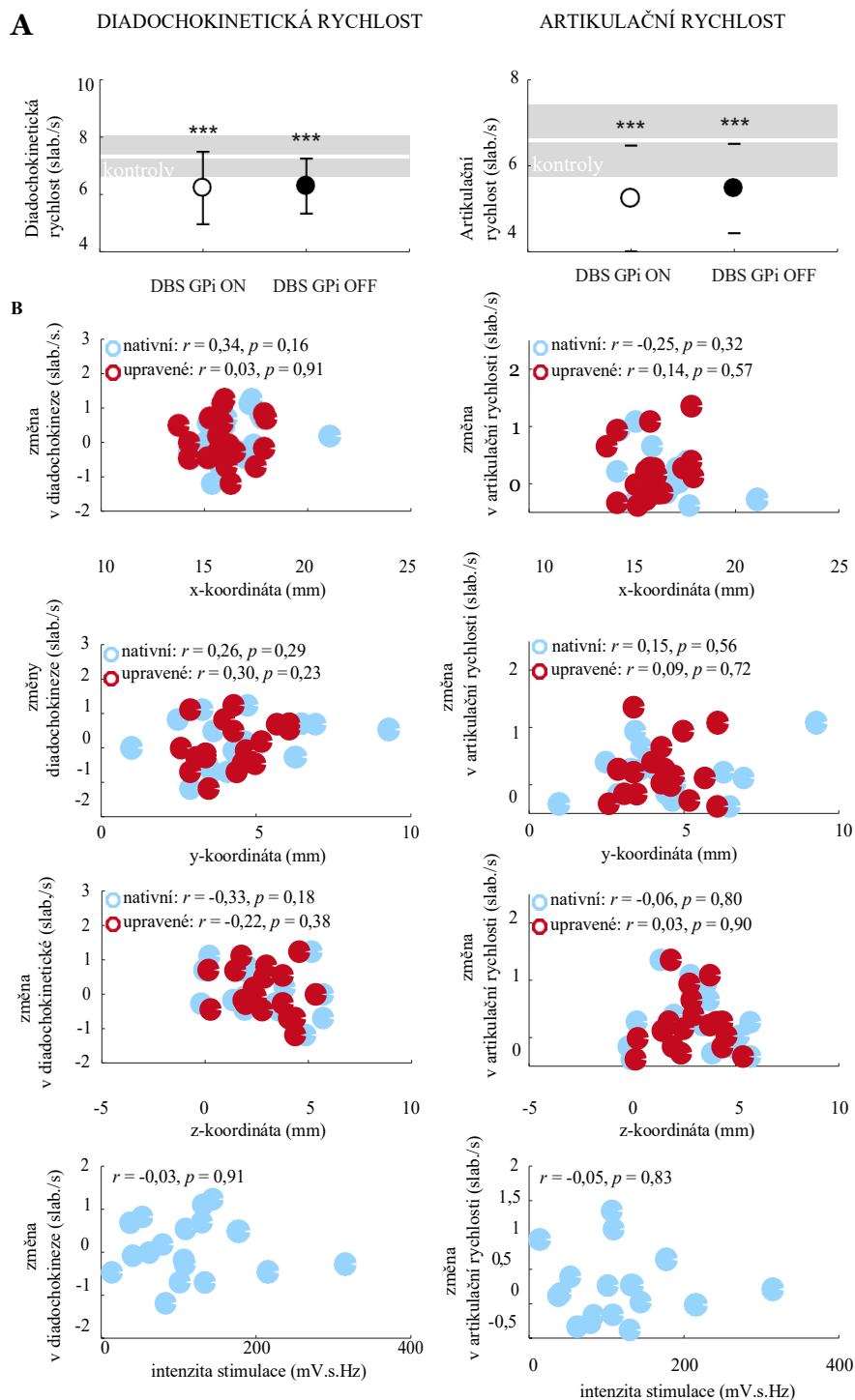
U pacientů s dystonií v obou stavech DBS GPi (ON/OFF) jsme prokázali zpomalení diadochokinetické a artikulační rychlosti ( $p < 0,001$ ) (Obrázek 1a). Nenalezli jsme žádný signifikantní rozdíl v diadochokinetické ( $p = 0,71$ ) a v artikulační ( $p = 0,06$ ) rychlosti mezi stavy DBS GPi ON a OFF. Také jsme nenalezli žádnou korelaci mezi řečovými parametry, lokalizací aktivního kontaktu (nativní/upravené hodnoty) a intenzitou stimulace (Obrázek 1b).

### 8.4. Diskuze

Naše studie prokázala, že vyšetření artikulační rychlosti není vhodným ukazovatelem 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). Navíc v předchozí studii Pauls a kol. překvapivě interpretovali prokázané zpomalení řeči jako symptomy hypokinetické dysartrie, i když parkinsonská řeč je typicky asociovaná s celkovým zrychlením řeči (Tripoliti E, 2010; Duffy JR, 2013; Risch V., Staiger A. et al., 2015).

V uvedené studii (Pauls K. A. M., Brockelmann P. J. et al., 2018) nebylo také zmíněno, zdali byly k výpočtu použity průměrné koordináty pravé/levé hemisféry a v jakém časovém období po implantaci DBS GPi bylo CT/RTG vyšetření provedeno. Tyto metodologické nedostatky mohou být důvodem, proč by získaná pozorování měla být interpretována s opatrností. Navíc pokud bylo zobrazovací vyšetření provedeno několik dnů nebo týdnů po operaci, mohla být pozice elektrod ovlivněna pooperačním kolaterálním edémem nebo pneumocefalem (Jech R., Mueller K. et al., 2012). S cílem eliminace těchto možných

artefaktů bylo v naší studii provedeno zobrazovací vyšetření s dostatečným časovým odstupem od implantace DBS GPi.



**Obrázek 1. a)** Průměrná hodnoty (standartní odchylka) u pacientů s dystonií v obou stimulačních stavech (DBS GPi ON, DBS GPi OFF) a u kontrol (zastíněná oblast) se statisticky významnými rozdíly mezi na dystonií a kontrolami na úrovni \*\*\*  $p < 0,001$ .

**b)** Korelace mezi změnou diadochokinetické a artikulační rychlosti ve stavech DBS GPi ON a DBS GPi OFF a nativní (modrá) a upravené (červená) vzdálenosti aktivního kontaktu a intenzity stimulace.

Vzhledem k tomu, že pacienti s různou etiologií dystonie se můžou lišit v morfometrii a topografii bazálních ganglií a námi provedená úprava koordinátů aktivních kontaktů nemusela dostatečně kompenzovat individuální anatomické rozdíly, by měla být nepřítomnost korelace mezi artikulační rychlostí a lokalizací aktivního kontaktu stimulačních elektrod v naší studii interpretována opatrně. Bohužel zatím není obecně akceptovaná metoda normalizace koordinát v oblasti subkortikálních struktur. Běžné lineární (Ruzicka F., Jech R. et al., 2012; Pauls K. A. M., Brockelmann P. J. et al., 2018) a non-lineární přístupy (Klein A., Andersson J. et al., 2009) jsou založeny na předpokladech beroucích do úvahy kortikální struktury nebo rozsáhlé pravděpodobnostní mapy bez drobných odchylek na subkortikální úrovni. Je potřeba také dodat, že výsledky naší analýzy jsou založeny na heterogenní skupině pacientů s krátkým trváním vypnutí DBS GPi. Další studie by proto měly vycházet z homogenního vzorku pacientů, nejlépe s longitudinálním vyšetřením řeči před a po implantaci DBS GPi.

#### 8.5. Závěr

Vypnutí DBS GPi může vést ke zlepšení hypokinetické dysartrie nebo ke zhoršení orolinguálních dystonických symptomů (Rusz J., Tykalova T. et al., 2018). Z těchto důvodů by se v budoucích studiích měla používat konzistentní terminologie a vhodné by bylo doplnění průřezové studie s optimální selekcí parametrů, které budou použity k analýze DBS GPi indukované hyperkinetické a hypokinetické poruše řeči u dystonií.

## 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 krátkolatentní intrakortikální inhibice (SICI) motorického kortexu jako u zdravých kontrol, zatímco u non-respondérů byla SICI abnormálně snížena.
- 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 míšňí 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) snížena 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. SEZNAM ZKRATEK POUŽITÝCH V TEXTU

AC	Anterior Commissure (přední komisura)
ADM	Abductor Digiti Minimi muscle (sval)
ACh	Acetylcholin
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole Propionic Acid (kyselina)
AMT	Active Motor Treshold (aktivní motorický práh)
ANOVA	Analysis Of Variance (analýza rozptylu)
A-P	Anterior – Posterior direction (antero-posteriorní směr)
APB	Abductor Pollicis Brevis muscle (sval)
BFMDS	Burke-Fahn-Marsden Dystonia rating Scale (dystonická škála)
BoNT	Botulotoxin
CBI	Cerebellar Inhibition (mozečková inhibice)
CNS	Centrální Nervová Soustava
CoSP	Cortical Silent Period (kortikální perioda útlumu)
CS	Controls (kontroly)
cTBS	continual Theta Burst Stimulation (kontinuální „theta-burst“ stimulece)
CuSP	Cutaneous Silent Period (kožní perioda útlumu)
DA	Dopamin
DBS	Deep Brain Stimulation (hluboká mozková stimulece)
DDK	Diadochokinetický index
$\Delta$ PDW	Change in Percentage of Dysfluent Words (změna v procentu dysfluentních slov)
DLPC	Dorsolateral Prefrontal Cortex (dorso-laterální prefrontální kortex)
DUV	Degree of Unvoiced Segments (stupeň neznělých segmentů)
DYT 1	Torzni dystonie typ 1 s mutací v TOR1A genu
DYT 11	Myoklonická dystonie s mutací v SGCE genu
DYT 5	Dopa-responzivní dystonie s mutací v genu pro GTP hydroxylázu
DYT 6	Hereditární dystonie s mutací v THAP1 genu
EMG	Elektromyografie
ES	Elektrický stimulus
F1a, F1i, F1u	První frekvence formantu pro dané samohlásky
F2a, F2i, F2u	Druhá frekvence formantu pro dané samohlásky



FEF	Frontal Eye Field (frontální okohybné pole)
F0 SD	Základní frekvenční variabilita
FWE	Family-Wise Error korekce
GABA <sub>A</sub>	γ-aminobutyric acid, type A (kyselina gama-aminomáselná, typ A)
GABA <sub>B</sub>	γ-aminobutyric acid, type B (kyselina gama-aminomáselná, typ B)
Glu	Glutamát
GM	Grey Matter (šedá hmota)
GPI	Globus Pallidus Interna
GR	Good Responders (dobří respondéři)
H <sub>max</sub>	Maximální amplituda H-reflexu
ICF	Intracortical Facilitation (intrakortikální facilitace)
IHI	Interhemispheric Inhibition (interhemisferální inhibice)
ISI	Interstimulation Interval (interstimulační interval)
ITB	Intrathecal Baclofen (intratekální baklofen)
KMT2B	Hereditární dystonie s mutací v genu pro lysin specifickou methyltransferázu typu 2A
KE	Klinický Efekt
LAI	Long Afferent Inhibition (dlouholatentní aferentní inhibice)
L-M	Latero-Medial direction (latero-mediální směr)
LICI	Long-Latency Intracortical Inhibition (dlouholatentní intrakortikální inhibice)
LIHI	Long-Latency Interhemispheric Inhibition (dlouholatentní interhemisferální inhibice)
LTD	Long-Term Depression (dlouholatentní deprese)
LTP	Long-Term Potentiation (dlouholatentní potenciace)
MCP	Mid-Commissural Point (midkomisurální bod)
MEP	Motor Evoked Potential (motorický evokovaný potenciál)
MI	Primární motorický kortex
M <sub>max</sub>	Maximální amplituda M-vlny
MP-RAGE	Magnetization Prepared - RApid Gradient Echo
MT	Motor Treshold (motorický práh)
N	Počet
N/A	Not Available (nedostupné)
NE	Norepinefrin

NMDA	N-methyl D-aspartát
NoP	Number od Pauses (počet pauz)
NR	Non-Responders (non-respondéři)
NTSD	Non-Task Specific Dystonia (dystonie nevázaná na daný úkol)
P-A	Posterior-Anterior direction (posterio-anteriorní směr)
PAS	Paired Associative Stimulation (párová asociativní stimulace)
PC	Commisura Posterior (zadní komisura)
PDW	Percentage of Dysfluent Words (procento dysfluentních slov)
PFC	Prefrontal Cortex (prefrontální kůra)
PINK-1	PTEN – induced kinase 1 (PTEN - indukovaná kináza 1)
PIW	Percentage of Intelligible Words (procento srozumitelných slov)
PKAN	Pantothenate Kinase – Associated Neurodegeneration (neurodegenerace asociovaná s deficitem pantotenát kinázy)
PLD	Proportion of Life Lived with Dystonia (kvalita života pacientů s dystonií)
PM	Pre-motor Cortex (premotorická kůra)
PMv	Ventrální premotorická kůra
PPI	PrePulse Inhibition (inhibice)
PR	Parcial Responders (parciální respondéři)
pre-SMA	Pre-Supplementary Motor Area (pre-doplňková motorická oblast)
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog (homológ fosfatázy a tensinu)
RMT	Resting Motor Treshold (klidový motorický práh)
rTMS	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (repetitivní transkraniální magnetická stimulace)
SAI	Short Afferent Inhibition (krátkolatentní aferentní inhibice)
SD	Standard Deviation (směrodatní odchylka)
SDT	Spatial Discrimination Treshold (práh prostorové diskriminace)
SI	Primární somatosenzorický kortex
SICF	Short-latency Intracortical Facilitation (krátkolatentní intrakortikální facilitace)
SICI	Short-latency Intracortical Inhibition (krátkolatentní intrakortikální inhibice)
SIHI	Short-latency Interhemispheric Inhibition (krátkolatentní interhemisferální inhibice)
SMA	Supplementary Motor Area (doplňková motorická oblast)
SSEP	Somatosensory Evoked Potentials (somatosenzorické evokované potenciály)

ST	Sensory Treshold (senzorický práh)
STN	Nucleus Subthalamicus (subthalamické jádro)
T0, T15, T30	Čas měření bezprostředně ihned po PAS, 15 minut a 30 minut po PAS
TBS	Theta-burst stimulation (stimulace)
TDT	Temporal Discrimination Treshold (práh časové diskriminace)
TE	Echo Time (čas mezi excitačním pulsem a detekcí rezonančního signálu)
TI	Inversion Time (inverzní čas)
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation (transkraniální magnetická stimulace)
Tpre	Čas měření před provedením PAS
TR	Repetition Time (doba po níž opakovaně aplikujeme jednotlivé excitační pulsy)
TS	Testing Stimulus (testovací podnět)
TSD	Task-Specific Dystonia (dystonie vázaná na specifický úkol)
TT	Auditory-Perceptual Evaluation (sluchově-percepční vyhodnocení)
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (Toronto Western škála pro spasmodickou cervikální dystonii)
VAI	Vowel Articulation Index (index artikulace samohlásek)
VBM	Voxel-Based Morfometry (morfometrie)

## 11. SEZNAM PUBLIKACÍ (SOUHRNNÝ 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. 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,
5. 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**

#### **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. Cejka V, **Fecikova A**, Klempir O, Krupicka R, Jech R, **System for motor evoked potential acquisition and analysis**, *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Book Series: IFMBE Proceedings*, 2019; 68(3): 87-91,
3. 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**

# SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

## Benefits of pallidal stimulation in dystonia are linked to cerebellar volume and cortical inhibition

Received: 25 January 2018  
Accepted: 26 October 2018  
Published online: 21 November 2018

Anna Fečiková<sup>1</sup>, Robert Jech<sup>1</sup>, Václav Čejka<sup>1,2</sup>, Václav Čapek<sup>1</sup>, Daniela Štátná<sup>3</sup>, Ivana Štětkařová<sup>4</sup>, Karsten Mueller<sup>5</sup>, Matthias L. Schroeter<sup>5,6</sup>, Filip Růžička<sup>1</sup> & Dušan Urgošík<sup>7</sup>

Clinical benefits of pallidal deep brain stimulation (GPi DBS) in dystonia increase relatively slowly suggesting slow plastic processes in the motor network. Twenty-two patients with dystonia of various distribution and etiology treated by chronic GPi DBS and 22 healthy subjects were examined for short-latency intracortical inhibition of the motor cortex elicited by paired transcranial magnetic stimulation. The relationships between grey matter volume and intracortical inhibition considering the long-term clinical outcome and states of the GPi DBS were analysed. The acute effects of GPi DBS were associated with a shortening of the motor response whereas the grey matter of chronically treated patients with a better clinical outcome showed hypertrophy of the supplementary motor area and cerebellar vermis. In addition, the volume of the cerebellar hemispheres of patients correlated with the improvement of intracortical inhibition which was generally less effective in patients than in controls regardless of the DBS states. Importantly, good responders to GPi DBS showed a similar level of short-latency intracortical inhibition in the motor cortex as healthy controls whereas non-responders were unable to increase it. All these results support the multilevel impact of effective DBS on the motor networks in dystonia and suggest potential biomarkers of responsiveness to this treatment.

Deep brain stimulation of the globus pallidus internus (GPi DBS) is an effective symptomatic treatment for pharmacoresistant dystonic syndromes<sup>1–3</sup>, where pathophysiological mechanisms of action are not yet fully understood. In contrast to the almost immediate effects of brain stimulation in Parkinson's disease, DBS in dystonia usually takes several weeks or months to achieve clinically significant improvement<sup>4</sup> suggesting the induction of long-term plasticity changes responsible for the delayed effect of DBS. The effects of GPi DBS may propagate along anatomical projections and, besides acute impact on the immediate state of the motor network, it may initiate chronic "hardware" rebuilding in distant cortical and subcortical regions and in the cerebellum. However, the variability of clinical improvement of dystonia after GPi DBS still remains very high<sup>2,5</sup> with only a few favorable factors derived from the dystonia phenotype, age of onset, GPi volume or electrophysiology observations<sup>6–9</sup>.

Cortical and subcortical motor networks show abnormalities in dystonia with a severe impact on brain electrophysiology and morphology. Several mechanisms have been discussed, describing an alteration of inhibitory circuits at the cortical, brainstem and spinal level<sup>10,11</sup> or reporting impaired sensorimotor integration<sup>12,13</sup>. These functional changes in dystonia are accompanied by various structural abnormalities<sup>14</sup> especially in brain regions including the primary sensorimotor cortex, basal ganglia, thalamus and cerebellum<sup>14–17</sup>.

As GPi DBS has a positive influence on motor control in dystonic patients, some impact on the function or structure of the sensorimotor network may be expected. While short-term modulatory effects of GPi DBS may influence the excitability in the sensorimotor network, long-term changes may involve grey matter changes at the cortical and subcortical level. In our study, we compared dystonia patients and healthy controls exploring the

<sup>1</sup>Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic. <sup>2</sup>Faculty of Biomedical Engineering, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic. <sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic. <sup>4</sup>Department of Neurology, Third Faculty of Medicine, Charles University and Faculty Hospital Kralovské Vinohrady, Prague, Czech Republic. <sup>5</sup>Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Germany. <sup>6</sup>Clinic for Cognitive Neurology, University Hospital, Leipzig, Germany. <sup>7</sup>Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic. Correspondence and requests for materials should be addressed to R.J. (email: jech@cesnet.cz)

relationship between the excitability of the motor cortex assessed by transcranial magnetic stimulation (TMS) and brain morphology evaluated by voxel based morphometry (VBM).

Excitability was evaluated using paired TMS to elicit a short-latency intracortical inhibition (SICI) in the motor cortex of the hand muscles to assess the acute effects of the GPi DBS<sup>18,19</sup>. This technique was previously used in dystonia patients to show affected cortical excitability in various dystonic syndromes<sup>20,21</sup> however no acute effects of GPi DBS on the SICI were detected<sup>22–24</sup>. On the other hand, the effects of long-term exposure of the GPi DBS on brain morphology are unknown. We expected that GPi DBS may induce local grey matter density changes especially in areas belonging to the sensorimotor circuits.

Instead of focusing on a specific type of dystonia we purposefully recruited a heterogeneous group of patients with cervical or generalized dystonia regardless of etiology, expecting a common mechanism of GPi DBS in all dystonia patients. We stratified our patients according to the clinical benefit of chronic treatment obtained by GPi DBS in comparison to their preoperative state into three groups – non-responders, partial responders and good responders. We hypothesized that the pattern of motor cortex excitability and brain morphology in patients with a poor clinical response to GPi DBS will differ from patients with a partial or good response which should be close to findings in a healthy group.

## Results

Twenty two patients participated in the TMS part of the study and in 19 of them a T1-weighted brain MRI was obtained. Their electrophysiology and brain morphology parameters were then compared with data from 22 matched healthy controls.

The long-term clinical benefit of GPi DBS treatment expressed as a relative change in the adjusted dystonic score (derived from the Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale – BFMDS motor score or from the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale – TWSTRS severity score) between the GPi DBS ON condition and the preoperative state was  $38.5 \pm 31.0\%$  ( $p < 0.001$ ). Eight patients with a clinical improvement  $>50\%$  were considered as good responders (GR), five patients with an improvement of 25–50% as partial responders (PR) and nine patients with improvement  $<25\%$  as non-responders (NR). Disruption of the GPi DBS for two hours caused  $18.4 \pm 20.3\%$  worsening ( $p < 0.001$ ) of the adjusted dystonic score.

There was no correlation between the relative preoperative/postoperative change of the adjusted dystonic score in the GPi DBS ON state and the duration of chronic GPi DBS stimulation ( $p = 0.73$ ) nor any correlation between the GPi DBS ON/OFF relative change of the adjusted dystonic score assessed postoperatively and the duration of chronic GPi DBS stimulation ( $p = 0.41$ ).

**Motor thresholds.** The resting and active motor threshold did not differ between control subjects and patients for any of the factors 'DBS state' or clinical 'benefit'.

**SICI.** The linear mixed effects regression model of the SICI (expressed as a percentage of amplitude of MEP elicited by a single unconditioned TMS pulse) was significant for the factor 'DBS state' ( $F = 11.43$ ,  $p < 0.001$ ), 'intensity' of the conditioning TMS stimulus related to the active motor threshold (AMT) ( $F = 7.58$ ,  $p < 0.001$ ), and 'benefit' ( $F = 5.42$ ,  $p < 0.05$ ) with significant interactions for 'state x benefit' ( $F = 12.19$ ,  $p < 0.001$ ) and interaction 'DBS state x intensity' ( $F = 3.03$ ,  $p < 0.05$ ). As the factor 'muscle' was not significant, the SICI from the APB and ADM muscles was considered together.

Subsequent *post hoc* tests revealed that dystonia patients had less efficient SICI (=higher % of unconditioned MEP) than control subjects ( $F = 4.93$ ,  $p < 0.001$ ) with no significant difference between the GPi DBS ON and OFF. The contrasts between control subjects and dystonia patients were significant for both the GPi DBS OFF state ( $F = 7.49$ ,  $p < 0.001$ ) as well as the GPi DBS ON state ( $F = 7.00$ ,  $p < 0.001$ ) (Fig. 1A). Further exploration of the 'DBS state x benefit' interaction showed that the SICI gradually decreased (= % of unconditioned MEP gradually increased) from good responders, to partial responders and to non-responders. Good responders had more efficient SICI (=lower % of unconditioned MEP) than control subjects ( $F = 3.25$ ,  $p < 0.01$ ), whereas non-responders had less efficient SICI (=higher % of unconditioned MEP) than control subjects ( $F = 5.83$ ,  $p < 0.001$ ).

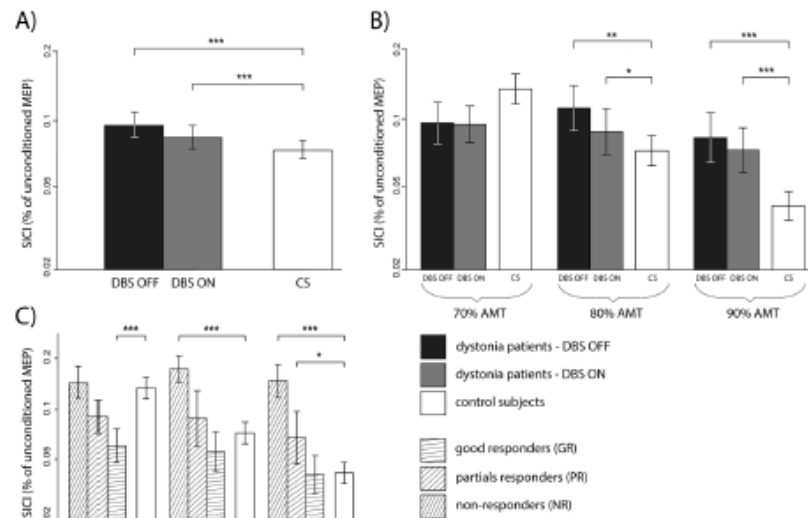
When considering the interaction of 'DBS state x intensity', the *post hoc* tests showed that dystonia patients had less effective SICI (=higher % of unconditioned MEP) than control subjects only with the 80–90% AMT intensity of the conditioning stimulus in both the GPi DBS OFF state (80% AMT intensity:  $z = 3.596$ ,  $p < 0.01$ ; 90% AMT intensity:  $z = 4.511$ ,  $p < 0.001$ ) and the GPi DBS ON state (80% AMT intensity:  $z = 3.197$ ,  $p < 0.05$ ; 90% AMT intensity:  $z = 4.486$ ,  $p < 0.001$ ) whereas no differences for the 70% AMT intensity were found (Fig. 1B).

*Post hoc* exploration of the interaction of 'benefit x intensity' revealed that with 80% and 90% of the AMT intensity of the conditioning stimulus, SICI did not differ in good responders from control subjects, but with 70% of the AMT intensity the SICI was significantly more effective in good responders than in controls ( $F = 8.73$ ,  $p < 0.001$ ) (Fig. 1C).

**MEP onset latency.** The MEP onset latency was evaluated with the linear mixed effects regression model. The significant factors were 'DBS state' ( $F = 15.86$ ,  $p < 0.001$ ), 'benefit' ( $F = 14.05$ ,  $p < 0.01$ ) and 'muscle' ( $F = 11.57$ ,  $p < 0.001$ ) with the only significant interaction 'DBS state x benefit' ( $F = 30.22$ ,  $p < 0.001$ ). The intensity of the conditioning TMS stimulus had no effect on the MEP onset latency.

The *post hoc* exploration of the factor 'DBS state' showed that dystonia patients in comparison with control subjects had longer MEP onset latency in both GPi DBS states (OFF:  $F = 32.67$ ,  $p < 0.001$ ; ON:  $F = 22.66$ ,  $p < 0.001$ ) (Fig. 2A). The MEP onset latency in dystonia was on average  $0.57 \pm (\text{SD}) 1.21$  ms shorter in the GPi DBS ON compared to the OFF state from both the APB and ADM muscles and both the single and paired TMS pulses ( $F = 16.72$ ,  $p < 0.001$ ).





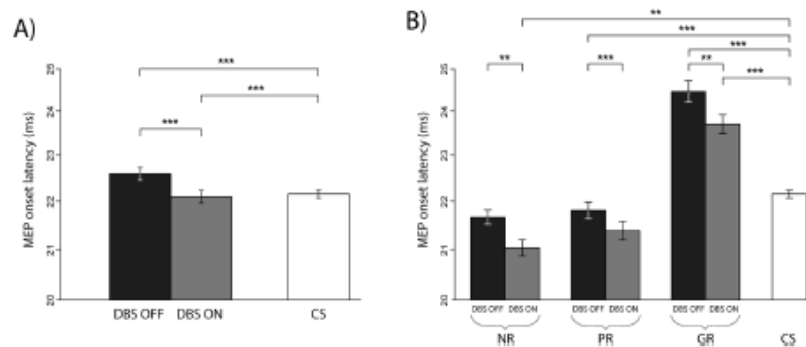
**Figure 1.** Short-latency intracortical inhibition (SICI) in dystonic patients in both states (GPi DBS ON and OFF) and in control subjects. The SICI was expressed as % amplitude of MEP ( $\pm$ SEM) elicited by a single unconditioned TMS pulse. **(A)** Dystonic patients in both states (GPi DBS OFF and ON) have less effective SICI (=higher % of unconditioned MEP) than controls with no difference between DBS ON and OFF states. The SICI was averaged from both the APB and ADM muscles and from all three AMT intensities (70%, 80%, 90%) of the conditioning stimulus in the paired TMS paradigm. **(B)** The SICI was more effective with an increasing AMT intensity of the conditioning TMS stimulus in control subjects. Dystonic patients have less effective SICI (=higher % of unconditioned MEP) with 80% and 90% of the AMT intensity of the conditioning stimulus in both GPi DBS states. The SICI was averaged from both the APB and ADM muscles. **(C)** Non-responders and partial responders had less effective SICI (=higher % of unconditioned MEP) with 90% AMT intensity of the conditioning stimulus in comparison with control subjects. Good responders had more effective SICI (=lower % of unconditioned MEP) with 70% AMT intensity of the conditioning stimulus. The SICI was averaged from both the APB and ADM muscles and from both the GPi DBS OFF and ON states. APB = Abductor Pollicis Brevis muscle, ADM = Abductor Digiti Minimi muscle, AMT = Active Motor Threshold, GR = good responders (>50% benefit), PR = partial responders (25–50% benefit), NR = non-responders (<25% benefit), CS = control subjects, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

This GPi DBS-related shortening of the MEP onset latency was observed in good responders ( $z = -3.70$ ,  $p < 0.01$ ), partial responders ( $z = -5.78$ ,  $p < 0.001$ ) and even in non-responders ( $z = -3.89$ ,  $p < 0.01$ ). The longest MEP onset latency was found in good responders, shorter in partial responders and the shortest in non-responders (Fig. 2B). The good responders had a longer MEP onset latency than control subjects in both GPi DBS states (OFF:  $z = 8.06$ ,  $p < 0.001$ ; ON:  $z = 4.55$ ,  $p < 0.001$ ).

**Spontaneous muscle activity.** Pre-activation activity of the APB and ADM muscles during the paired pulse TMS protocol in two of the analysed intervals did not change between the GPi DBS states. The number of sweeps exceeding the individually calculated threshold did not change for neither of the 10-ms interval (i) preceding the conditioning TMS pulse (APB OFF vs. ON: 3.4 vs. 6.3,  $p = 0.175$ , ADM OFF vs. ON: 6.0 vs. 11.5,  $p = 0.060$ ) nor for the 20-ms interval (ii) following 80 ms the conditioning TMS pulse (APB OFF vs. ON: 6.5 vs. 9.7,  $p = 0.265$ , ADM OFF vs. ON: 9.5 vs. 13.7,  $p = 0.094$ ). Accordingly, the area under curve of the rectified EMG in both of the analysed intervals did not change between the GPi DBS states (interval i:  $p = 0.275$ , interval ii:  $p = 0.339$ ).

**VBM.** Dystonia patients in comparison with control subjects showed an increased GM density in a cluster involving the pre-supplementary motor area (pre-SMA) and middle cingulate gyrus, and, additionally, in the cerebellar vermis (Fig. 3A,B, Supplementary Table 1). An almost identical GM density increase was also detected in responders (good and partial) when compared to non-responders or to control subjects (Fig. 3C). The correlation of the GM density with the relative change of the adjusted dystonic score in patients with chronic GPi DBS in comparison with the condition before implantation showed a similar cluster involving the middle cingulate gyrus and ventral SMA (Fig. 3D).





**Figure 2.** MEP onset latency in dystonic patients during both states (GPI DBS ON and OFF) in comparison with control subjects. The MEP onset latency was expressed as an average ( $\pm$ SEM) from both the single and paired pulse TMS paradigms and from both the APB and ADM muscles. (A) Control subjects had shorter MEP onset latency than dystonic patients in both GPI DBS states. Switching the GPI DBS to ON caused a shortening of the MEP onset latency in comparison with the OFF state. (B) The MEP onset latency differed according to the clinical benefit of the GPI DBS treatment in comparison with the preoperative state. While good responders had the MEP onset latency longer than control subjects, partial responders and non-responders had the MEP onset latency shorter than control subjects. APB = Abductor Pollicis Brevis muscle, ADM = Abductor Digiti Minimi muscle, GR = good responders (> 50% benefit), PR = partial responders (25–50% benefit), NR = non-responders (< 25% benefit), CS = control subjects, \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

Analysis of the SICI and GM density showed in dystonia patients a significant relationship symmetrically in the ventral portions of both cerebellar hemispheres (VIIb, VIII, IX, crus II) in which GM density inversely correlated with the mean SICI regardless of the conditioning stimulus intensity, muscle tested or DBS state (Fig. 4A,B, Supplementary Table 2). Conversely, no correlation between the SICI and GM density was found in control subjects.

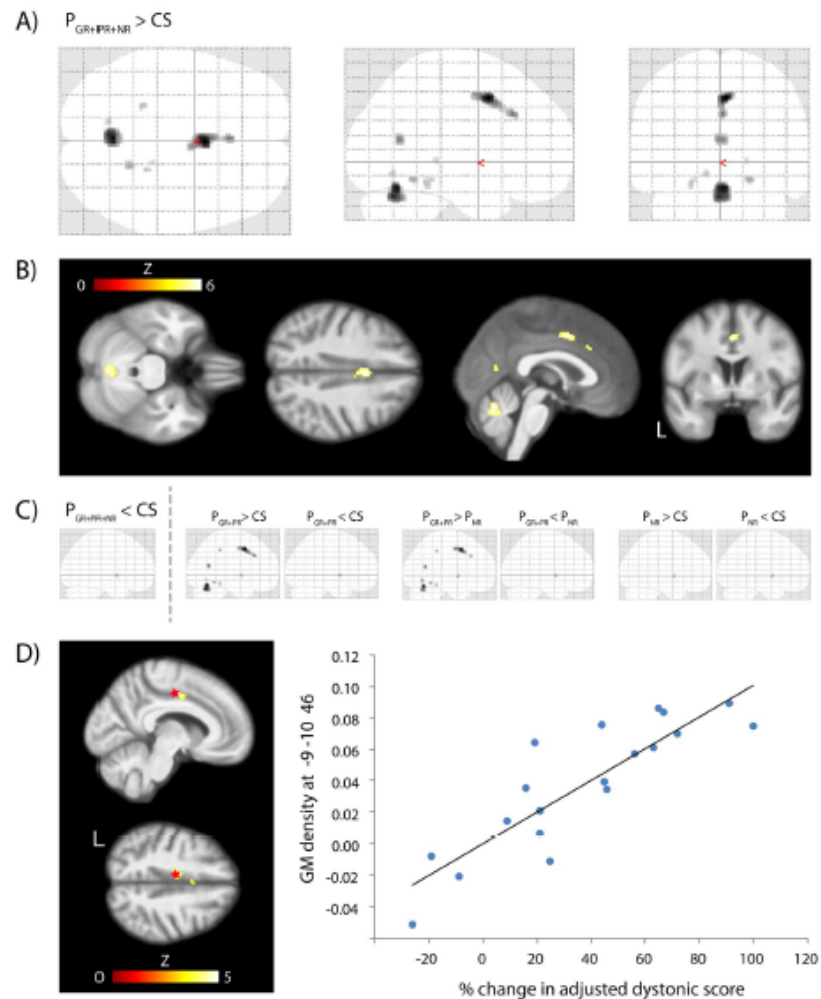
Analysis of the MEP onset latency and GM density showed negative results in both groups of subjects. However, when a less conservative approach was applied, i.e. when the volume correction was limited to the cerebellum (a region in which previous analyses revealed strong findings), results became significant. When combining data from both groups of subjects together, a positive correlation between GM density and the mean MEP onset latency was found in the cluster near the cerebellar vermis with this procedure (Fig. 5) (Supplementary Table 3).

## Discussion

Our dystonia patients treated with chronic GPI DBS showed distinct changes in the short latency cortical inhibition (SICI) as well as in the MEP onset latency accompanied by significant brain morphology changes. In general, the SICI was less effective in patients in comparison with control subjects. This phenomenon, interpreted also as an increase in the excitability of the primary motor cortex was seen in all patients, despite the heterogeneity of dystonic syndromes, and it was independent of the GPI DBS state (Fig. 1A). Moreover, the SICI in dystonia patients had a close relationship with brain morphology, showing an increasing GM volume of cerebellar hemispheres in association with the decreasing amplitude of the MEP elicited by paired TMS (Fig. 4). This corroborates a crucial role of the cerebello-thalamo-cortical projections in control of the excitability of the motor cortex.

In addition to chronic effects, we observed the acute effects of GPI DBS manifested as a shortening of the MEP onset latency with both single and paired TMS protocols detected in all dystonia patients (Fig. 2). Surprisingly, the patients with good clinical benefits were characterized by longer MEP onset latency in both GPI DBS states than other patients and controls, which was presumably related to more complex rebuilding of the motor cortex. We also took in account the possibility that dystonia patients can react differently when switching the stimulation off and on depending on the duration of chronic DBS. The reason for this variability is probably related to the individual level of synaptic plasticity in each patient. However, we did not find any correlation between the clinical benefit of the GPI DBS and the GPI DBS ON/OFF and the duration of chronic GPI DBS stimulation.

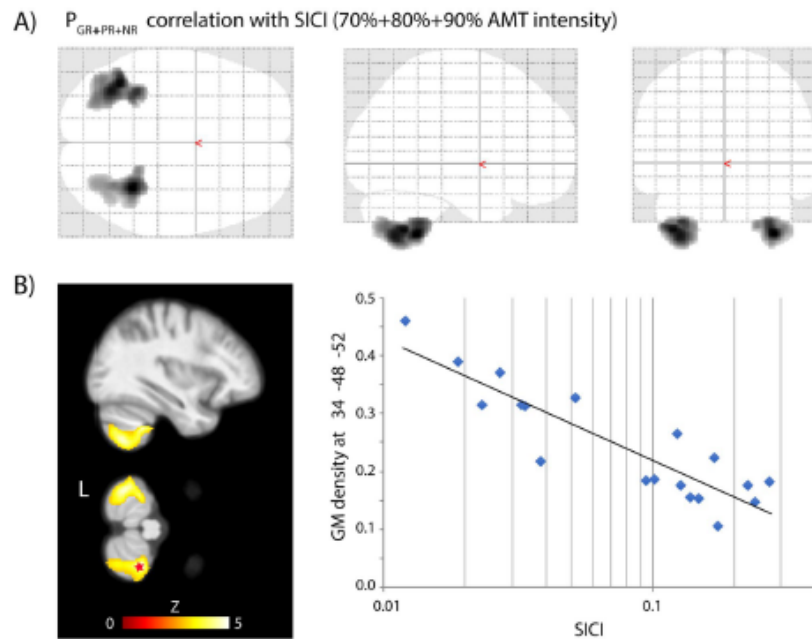
Our dystonia patients showed impaired SICI of the motor cortex in comparison to control subjects with no clear impact of a short-term disruption of the GPI DBS (Fig. 1A). The SICI is probably generated by synaptic inhibitory mechanisms mediated by interneurons in the primary motor cortex involving gamma-aminobutyric acid A receptors<sup>18,25</sup>. The increased cortical excitability assessed by the SICI has been previously reported in patients with focal<sup>20,26</sup>, as well as with generalized dystonia<sup>23,27</sup>. The SICI phenomenon is usually attributed to dystonia overflow or to impaired ability to suppress unwanted movements at the cortical level<sup>20</sup>. Our observation of low SICI may then reflect the general abnormality of the motor cortex in dystonia and not the direct influence of GPI DBS. Indeed, the SICI gradually improved in dystonia patients with the GPI DBS to normal values during



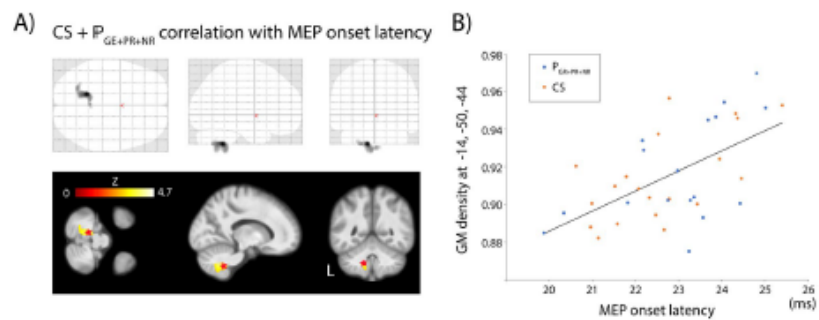
**Figure 3.** Comparison of GM density between GPi DBS treated dystonia patients and control subjects. Age and total intracranial volume were used as nuisance vectors. Glass brain (A) and perpendicular projections (B) on an average T1-weighted brain MRI showing higher GM density in the cluster involving the SMA and anterior/middle cingulate and in the vermis of the cerebellum in all patients ( $P_{GRI+PRI+NR} > CS$ ) compared to CS ( $p < 0.05$  FWE corrected at peak level). (C) Clusters similar to the  $P_{GRI+PRI+NR} > CS$  contrast were also obtained in contrasts  $P_{GRI+PRI} > CS$  and  $P_{GRI+PRI} > P_N$ , suggesting that the GM was selectively increased in good responders (GR) and partial responders (PR) compared to non-responders (NR) or control subjects (CS) ( $p < 0.05$  FWE corrected at peak level). (D) – Correlation of the GM with % change in the adjusted dystonic score at the voxel  $x = -9, y = 10, z = 46$  (red star) was significant ( $r = 0.87, p < 0.000001$ ) in the middle cingulate cortex and ventral SMA where the increase of GM density with an increasing change of the adjusted dystonic score was found (image  $p < 0.05$  FWE corrected at cluster level).

a period of several months after its initiation<sup>28</sup> whereas a sudden switch off for a couple of hours<sup>27</sup>, for two days<sup>23</sup> or even for several weeks<sup>24</sup> left the SICI unaffected.

The magnitude of SICI depends critically on the intensity of both the conditioning and testing stimulus<sup>15</sup>. When the intensity of the conditioning stimulus is related to AMT, maximum SICI usually occurs at intensities of 90–100% AMT and decreases with the lowering intensity<sup>29</sup>. This was observed in our control subjects but not in dystonia patients (Fig. 1B). They reached the same level of SICI as healthy controls



**Figure 4.** Inverse correlation of the SICI with GM density in GPi DBS treated dystonia patients. Age and total intracranial volume were used as nuisance vectors. The average SICI (elicited with 70%, 80%, 90% AMT intensity of the conditioning stimulus in the paired TMS paradigm in both the APB and ADM muscles and in both the GPi DBS OFF and ON states) was used in the model. (A) Glass brain and two projections (B) on an average T1-weighted brain MRI show the clusters in the cerebellar hemispheres ( $p < 0.05$  FWE corrected at cluster level) whose GM density inversely correlated with the SICI. The linear regression at the voxel of maximum correlation  $x = 34, y = -48, z = -52$  is shown ( $r = -0.77, p < 0.001$ ). (C) Three separate results of *post hoc* analyses showing the contrast between GM in good responders (GR) and control subjects (CS) according to various AMT intensity (70%, 80% and 90%) of the conditioning stimulus ( $p < 0.001$ ). The GM contrast was maximally pronounced with 70% intensity, less with 80% intensity and no difference was detected with 90% intensity. These gradual differences in GM density are similar to contrasts of SICI between good responders (GR) and control subjects (CS).



**Figure 5.** Correlation of the MEP onset latency with the GM density in both groups of subjects. The MEP was elicited by the single TMS pulse in the APB muscle in control subjects and in GPi DBS treated patients during OFF state. (A) Glass brain and three projections on average T1-weighted brain MRI show the cluster of positive correlation in the left cerebellum (9, crus 1) ( $p < 0.05$  FWE corrected for volume of cerebellum). (B) Regression line between the MEP onset latency and the GM density at voxel with maximum correlation  $[-14, -50, -44]$  ( $r = 0.58, p < 0.001$ ).

only with a lower intensity (70%) of the conditioning stimulus, whereas their ability of suppression at a higher intensity (80–90%) was significantly impaired (Fig. 1B).

The different behavior of the SICI was further explained by a stratification of patients according to the clinical benefit of the GPi DBS treatment measured with respect to the preoperative state considering the long-term effects of GPi DBS (Fig. 1C). The impaired SICI elicited with higher intensities of the conditioning stimulus was observed especially in non-responders whose clinical improvement did not exceed 25% of their preoperative dystonic score. On the other hand, good responders whose clinical benefit was higher than 50%, had a similar cortical excitability to healthy controls only when higher intensities of the conditioning pulse were used, but they overreacted to conditioning stimulus of lower intensity causing a stronger SICI than in control subjects. Cortical excitability of partial responders was somewhere in the middle between good responders and non-responders showing insufficient SICI only for the highest intensity of the conditioning stimulus (Fig. 1C). All this suggests fundamental differences in motor cortex excitability according to the clinical response to GPi DBS treatment showing a very high sensitivity of the motor cortex to conditioning stimuli in good responders and poor reactivity in non-responders. Our results suggest that only good responders are well enough equipped to effectively suppress stimuli coming from other regions to the motor cortex, which would otherwise be converted to dystonic movements. As this study was originally designed as cross-sectional, we can hardly decide whether good responders underwent a 'hardwire' reorganization due to chronic GPi DBS or if their motor cortex already had this capability before implantation.

Variable GM volume changes of the SMA<sup>16,30</sup> or cerebellum<sup>17,31</sup> were previously described in patients with focal dystonia, but our study is the first one reporting volume changes in dystonia patients treated by DBS. Our VBM analysis showed that the long-term clinical benefit of GPi DBS (Fig. 3) and the level of motor cortex excitability assessed by SICI (Fig. 4) were reflected in the structural changes of regions belonging to the motor network. Good and partial responders showed a higher local GM volume in the vermis of the cerebellum than control subjects and non-responders. These responders also had a GM hypertrophy in the ventral SMA and middle cingulate cortex, in which the GM volume positively correlated with postoperative clinical improvement. Our patients who had better antidystonic effects of the GPi DBS, obviously had a larger amount of GM tissue in the SMA. It seems that brain of dystonia patients treated by the GPi DBS share common hallmarks expressed in local cortical volume despite variability of underlying pathology. On the other hand, the various etiology is the reason why brain morphology differs in another aspects among dystonia patients. For example, generalized dystonia patients due to pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) were described as having decreased GM volume in the basal ganglia and SMA<sup>32</sup>. Symptomatic DYT1 mutation carriers and non-DYT1 adult patients show differences in volume of the putamen<sup>16</sup> suggesting specific remodeling of the motor network according to dystonia origin.

Our observations are in agreement with previous literature showing the critical role of the SMA<sup>33,34</sup> and cerebellum<sup>35,36</sup> in the pathophysiology of dystonia. The SMA is involved in motor learning and cognitive control of movement<sup>37</sup> or perhaps even in the suppression of unwanted motor acts<sup>38</sup>. In animal models of dystonia, the SMA showed an increased excitability<sup>39,40</sup> and abnormal proprioceptive fields<sup>33</sup>. Functional imaging revealed that the SMA in focal dystonia is usually hypoactive<sup>41</sup>, whereas activation arises as a consequence of successful treatment<sup>42</sup>. Our results further contribute to this field suggesting that the SMA volume is quantitatively associated with the suppression of involuntary movements corroborating compensatory the role of the SMA in dystonia patients treated by GPi DBS.

Different regions of the cerebellum were related to clinical improvement and the SICI phenomenon. While the hypertrophy of the upper vermis was detected in dystonia patients with a good or partial response to GPi DBS (Fig. 3A–C), the variations of SICI were related to the volume of cerebellar hemispheres (Fig. 4). As the vermis belongs to the motor part of the cerebellum<sup>43</sup>, we may assume that the positive outcome of chronic GPi DBS was associated with a more efficient engagement of the cerebellum via dentate-thalamo-cortical projection<sup>44</sup>. Decreased integrity of this pathway assessed by probabilistic tractography was already described in relationship with a higher penetrance of dystonia<sup>45</sup>. Activation in this pathway may also explain some of the inhibitory and excitatory mechanisms in the human motor cortex related to the TMS of the cerebellum in healthy subjects<sup>46,47</sup>. However, these effects are variable according to the TMS technique<sup>46,48,49</sup>.

Based on these reports proving the distant influence of the cerebellum on the excitability of the motor cortex it is not surprising that we found a relationship between morphology changes in the cerebellum and the SICI of the motor cortex. From all GM brain regions, only the inferior portion of both cerebellar hemispheres showed an inverse correlation between volume and SICI (Fig. 4). In dystonia patients, the SICI was more effective with a larger volume of the cerebellar lobule VIII, which is well connected to the motor cortex and with a larger volume of the cerebellar crus II and lobule VIIb, which are regions with connectivity to the prefrontal cortex and posterior parietal cortex<sup>50,51</sup>. The inhibitory function of the cerebellum may thus influence the excitability of the motor cortex directly via thalamus or indirectly through multiple connections from adjacent prefrontal or parietal cortices.

Dystonia patients with the GPi DBS ON showed a decreased MEP onset latency compared to the OFF state (Fig. 2A) suggesting an immediate change in the functional activity of the motor cortex associated with the acceleration of cortical processing and facilitation of the motor response. As the observed changes appeared not only with paired-TMS but also with the single pulse paradigm we may assume that the acceleration of the motor response with acute GPi DBS differed from the mechanism of improved SICI detected in good responders with chronic GPi DBS. In contrast to SICI, the MEP onset latency shortening appeared in each group of patients (Fig. 2B), supporting a more universal underlying effect unrelated to the clinical outcome of GPi DBS.

The observed shortening of the MEP onset latency could potentially be a consequence of muscle pre-activation by underlying dystonic activity of the hand muscles especially in patients with generalized dystonia, which may decrease with the GPi DBS ON. Accordingly, the voluntary pre-contraction may facilitate the MEP response



accompanied with its earlier onset<sup>42</sup>. We believe, that neither of those mechanisms were important confounding factors in our study as the spontaneous muscle activity analysed in the two intervals did not change between the GPi DBS states.

The shortening of the MEP onset latency has already been seen in patients with Parkinson's disease treated by DBS of the subthalamic nucleus shortly after surgery with the external stimulator switched off in comparison with the preoperative state<sup>43</sup> as well as in dystonia patients treated with GPi DBS in comparison with healthy controls<sup>22</sup>. However, the shortening in the latter study was present regardless of the GPi DBS state suggesting a methodological artifact caused by TMS-induced currents in the implanted electrode or in connection leads beneath the coil<sup>44</sup>. To suppress this artifact in our study, the TMS-coil was purposefully positioned far from the connection leads. Nevertheless, TMS-induced currents in the electrodes can hardly explain the observed difference in the MEP onset latency between the GPi DBS ON and OFF states as the induced currents should not change between DBS states. The reason why the previous study<sup>22</sup> did not detect a difference in the MEP onset latency might be related to a lower number of patients or to an insufficiently long disruption of the GPi DBS.

The beginning of the MEP depends on the spatial organization of the neuronal network with respect to the direction of currents induced by the TMS-coil selectively activating a certain population of interneurons and pyramidal cells<sup>45</sup>. As we used only one orientation of the coil we cannot reliably distinguish which neuronal population of the motor cortex was preferentially stimulated. However, with the position of the coil in the posterior to anterior direction, cortical interneurons are more likely to be activated than with the coil positioned in medial-lateral direction<sup>25,46</sup>. The reason for the acute GPi DBS-related shortening of the MEP onset latency in our study may then rely on pre-excitation of these cortical interneurons as a consequence of modulatory input projecting from the GPi via thalamus<sup>47</sup>.

However, there could be another explanation suggesting two different motor networks with different processing times that can be engaged in each of the GPi DBS states. This hypothesis is based on the assumption that the processing time within the motor cortex depends on the complexity of the neuronal network. A poor network with a lower number of interneurons (or synapses) should process action faster than a complex network containing a larger number of interneurons because of multiple synaptic delay. In addition, a complex network should be associated with a larger GM volume than a poor network. In accordance with this hypothesis, we observed that the volume of the medial portion of the cerebellum (Crus I, lobule IX, Fig. 5A) gradually increased with the MEP onset latency (Fig. 5B). Indeed, the crus I is connected predominantly with the prefrontal as well as with the contralateral motor cortex<sup>48,49</sup> further emphasizing the inhibitory role of the cerebello-thalamo-cortical projections.

We believe that a higher complexity of the neuronal network is responsible for differences in the MEP onset latency among patients with respect to the clinical outcome of the GPi DBS. We showed that the shortest MEP onset latency was observed in non-responders, followed by partial responders and good responders (Fig. 2B). Non-responders may lack "good" plasticity to rebuild the motor cortex in response to chronic GPi DBS. Their motor network was poor resulting in a fast processing time and in the shortest MEP latency. On the other hand, good responders were able to induce plastic changes creating a more complex network with multiple synapses allowing better control of dystonic movement but associated with a significant prolongation of cortical processing time, which was even longer than in control subjects.

Our hypothesis of different complexity networks fits with previous papers suggesting that the MEP onset latency may serve as a biomarker of plasticity<sup>48,49</sup>. They showed that the after-effect of continuous TMS theta burst stimulation delivered to the motor cortex depends on the MEP onset latency recorded before. Healthy subjects with longer MEP onset latency reacted with better inhibition to this protocol, which resembles our results in dystonia patients. Our patients with longer MEP onset latency were those with better intracortical inhibition and with better clinical benefits.

There were several limitations in the study. The cross-sectional design with only actual electrophysiology and imaging parameters cannot distinguish between preoperative conditions and induced plastic changes due to chronic GPi DBS. The heterogeneity of the patients with variable concomitant therapy was advantageous for searching for common mechanisms of GPi DBS but disadvantageous for detection of changes specific for a particular dystonic syndrome. On the other hand, we cannot exclude that some aspects of GPi DBS may differ among dystonic syndromes of various etiology and that abnormalities in brain morphology specific to dystonic syndromes like PKAN or post-anoxic encephalopathy may compromise the VBM results. Better detection of ongoing background muscle activity with potentially underlying preexcitation of the motor cortex due to voluntary and dystonic activity is needed in future studies, as the short detection intervals used in our study may not be sufficiently sensitive. And finally, two hours disruption of GPi DBS is not long enough to avoid the after-effect of GPi DBS potentially lowering the chances for detecting a contrast between both stimulation states. Despite previous research using short-lasting switching paradigms<sup>22</sup>, long-term plasticity changes induced by GPi DBS could not be easily detected, as two hours of disruption may have different pathophysiological meaning in patients with short and long durations of chronic GPi DBS therapy. Nevertheless, this was probably not the case of our study, as the change in the adjusted clinical score between the GPi DBS OFF and ON states nor the change between preoperative and postoperative clinical involvement were unrelated to the time elapsed from the implantation.

## Conclusions

Our study showed a close relationship between cortical excitability of the motor cortex, grey matter volume and the clinical benefit of the GPi DBS in various dystonia syndromes. While its acute effect was associated with shortening of the motor response regardless of clinical efficacy, patients with good clinical response to chronic GPi DBS had more effective intracortical inhibition than partial responders or non-responders, reaching its level like in healthy subjects. This ability to inhibit the abnormally sensitive motor cortex was quantitatively associated with growing volume of the cerebellar hemispheres supporting participation of cerebello-thalamo-cortical projection which together with mesial increase of grey matter volume may contribute to better anti-dystonic

effects of pallidal stimulation. It remains to be clarified, whether these excitability and morphometry parameters may serve as a biomarker of future clinical response to GPi DBS in dystonia or if their changes were induced as a consequence of this treatment.

### Methods

We included 22 patients (13 F, 9 M, aged  $51 \pm (\text{SD})17$  years) with dystonia of various body distribution (15 generalized, 7 cervical) and etiology (14 idiopathic, 2 PKAN, 2 DYT-1, 2 post-anoxic, 1 PINK1, 1 KMT2B mutation) with a disease duration of  $16 \pm (\text{SD})6$  years. For comparison, we included 22 age- and gender-matched healthy controls (13 F, 9 M, aged  $51 \pm (\text{SD})17$  years) with no history of neurological or psychiatric disorders. All patients were treated by chronic bilateral GPi DBS and were examined 1–9 years (or  $4 \pm (\text{SD})2$  years) after the implantation of the electrodes (Table 1). All subjects gave their written informed consent to participate and the study was approved by the local ethics committee of the General Faculty Hospital in Prague in compliance with the Declaration of Helsinki.

**Experimental design.** The study was designed as an open-label with two un-blinded sessions performed on the same day. The session was started either: (i) at least two hours after switching the GPi DBS ON or (ii) at least two hours after switching the GPi DBS OFF in a random order. The clinical assessment and electrophysiological testing were performed in each session - except for two patients where testing was performed in only one condition. Patient #11 with generalized dystonia was not tested after switching the stimulation off because of acute worsening of dystonia. Patient #9 refused to continue with the stimulator on state due to subjective intolerance of the study procedure. Both of these patients were kept in the patient's cohort as their exclusion did not affect the significance of the results. Healthy controls were assessed in only one session. Brain MRI was obtained a different day for all subjects with the exception of three patients, which were excluded from the VBM part of the study: patients #1 and #11 because of severe motion artifacts on the T1-weighted brain MRI and patient #9 in whom the MRI was not performed because of lack of a follow up.

**GPi DBS specification.** All patients were implanted bilaterally with a quadripolar electrode to the posterioventrolateral portion of the GPi according to a previously described procedure<sup>40</sup> using the anatomical target: 17–21 mm laterally from the midline, 2–3 mm anteriorly from the mid-commissural point and 4–5 mm beyond the AC-PC line just above the individual's optic tract. In the GPi DBS ON state, patients were examined using their optimal DBS parameters (Table 2).

**Clinical assessment.** The severity of clinical improvement was assessed in the beginning of each session with scales recommended for dystonia<sup>41</sup>. Patients with generalized dystonia were evaluated by using the motor part of the Burke-Fahn-Marsden Dystonia rating Scale (BFMDS - before implantation  $36 \pm 20$ , BFMDS - after implantation: DBS ON  $26 \pm 23$ , DBS OFF  $30 \pm 23$ ) and patients with cervical dystonia by using the severity score of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS - before implantation  $25 \pm 3$ ; TWSTRS - after implantation DBS ON  $15 \pm 7$ , DBS OFF  $19 \pm 3$ ). The long-term benefit of GPi DBS treatment was expressed as a relative change in the adjusted dystonic score (BFMDS or TWSTRS) between the GPi DBS ON and the pre-operative state. To check whether clinical improvement depends on the duration of chronic DBS, a correlation of the interval elapsed from the DBS surgery with the relative preoperative/postoperative change of the adjusted dystonic score and with the GPi DBS ON/OFF relative change of the adjusted dystonic score were analysed.

Patients with a clinical improvement  $>50\%$  were considered as good responders, patients with an improvement of 25–50% as partial responders and patients with improvement  $<25\%$  as non-responders.

**TMS.** Each subject was examined in sitting position with the chin and forehead held by a supporting frame and with the arms freely positioned on the legs. TMS was performed by using a magnetic stimulator BiStim (Magstim Co., Dyfed, UK) with the figure-of-eight-shaped coil. The handle of the coil was pointing posteriorly and laterally  $-45^\circ$  to the sagittal midline of the subject's head. The stereotactic navigation system (Brainsight Frameless, Roque Research, Canada) was used to ensure the localization and reproducibility of the "hot spot" between sessions.

Magnetic pulses were delivered to the optimal position above the primary motor cortex for producing a motor evoked potential (MEP) in the Abductor Pollicis Brevis muscle (APB) contralateral to the position of the coil. Simultaneously, the MEP was recorded from the Abductor Digiti Minimi muscle (ADM). Surface electromyographic (EMG) electrodes with a belly tendon montage were used to record the MEP from both muscles. The native EMG signal was amplified and filtered in a band-pass from 5 Hz to 2 kHz (CED 1902 Quad-system amplifier, Cambridge, UK).

TMS of the motor cortex is considered to be a safe procedure in patients with electrodes implanted for DBS<sup>22,42,43</sup>. To minimize the risk, a safety distance of at least 20 cm between the implanted pulse generator and the TMS coil was kept.

**Motor threshold.** The resting motor threshold (RMT) was defined as the minimum TMS intensity that produced a liminal MEP (about 50  $\mu\text{V}$  in 50% of ten trials) at rest. The active motor threshold (AMT) was defined as the minimum stimulus intensity that produced a MEP of about 200  $\mu\text{V}$  in 50% of ten trials during isometric contraction of the tested muscle at 10% maximum.

**Short-latency intracortical inhibition (SICI).** A paired pulse TMS protocol by Kujirai<sup>18</sup> was employed using a subthreshold conditioning stimulus followed by a suprathreshold testing stimulus with an interstimulation interval of 2.5 ms. Three consecutive measurement blocks, each consisting of 15 paired TMS pulses randomly intermixed with 15 single TMS pulses, were recorded in each session. The intensity of the conditioning stimulus was

Age at Onset (years)	Age at Surgery (years)	Etiology	Body Distribution	Dystonia Duration (years)	GPi DBS Duration (years)	BFMDS preop	BFMDS GPi DBS ON	BFMDS GPi DBS OFF	Medication (daily dose)
adulthood	56	Idiopathic	generalized	12	4	39	28.5	28.5	biperiden 16 mg,
childhood	20	DYT 1	generalized	25	6	27	2.5	4.5	0
adulthood	51	PINK 1	generalized	28	3	50	22.5	32	escitalopram 10 mg, Botulinum toxin A
childhood	26	post-anoxic	generalized	16	1	47.5	46	51	clonazepam 2.5 mg, baclofen 20 mg, biperiden 3 mg, valproate 600 mg, venlafaxine 150 mg, Botulinum toxin A
childhood	13	DYT 1	generalized	11	5	28.5	14	21	0
childhood	18	PKAN	generalized	18	9	77.5	55	61	clonazepam 1.5 mg, biperiden 3 mg, pantothenate 500 mg, Botulinum toxin A
childhood	16	PKAN	generalized	16	8	70.5	80	82	biperiden 18 mg, clonazepam 3.75 mg, baclofen 30 mg, pantothenate 500 mg, citalopram 40 mg, Botulinum toxin A
infancy	30	post-anoxic	generalized	32	3	50.5	47.5	47.5	0
adulthood	65	Idiopathic	generalized	11	4	15	x	12	mirtazapine 30 mg
adulthood	69	Idiopathic	generalized	13	3	8	0	0	0
adulthood	53	KMT2B	generalized	15	5	20.5	7	x	0
adulthood	36	Idiopathic	generalized	18	6	29	24.5	24.5	clonazepam 1 mg, amitriptyline 50 mg, citalopram 40 mg, gabapentin 1800 mg
adulthood	52	Idiopathic	generalized	11	2	33	13.5	15.5	trazodone 150 mg, venlafaxine 150 mg,
adulthood	61	Idiopathic	generalized	11	3	21	12.5	15.5	bromazepam 2.25 mg, venlafaxine 150 mg,
adulthood	73	Idiopathic	generalized	8	1	16	15.5	18.5	levodopa 1250 mg, carbidopa 125 mg, clonazepam 0.75 mg, sertraline 100 mg
						TWSTRS preop	TWSTRS GPi DBS ON	TWSTRS GPi DBS OFF	
adulthood	41	Idiopathic	cervical	23	4	24	17	19	alprazolam 0.5 mg, citalopram 60 mg, Botulinum toxin A
adulthood	48	Idiopathic	cervical	18	4	20	16	19	baclofen 30 mg, venlafaxine 150 mg, promethazin 25 mg,
adulthood	47	Idiopathic	cervical	10	1	26	22	22	clonazepam 1 mg, primidone 500 mg, citalopram 20 mg, Botulinum toxin A
adulthood	38	Idiopathic	cervical	12	5	24	5	19	0
adulthood	74	Idiopathic	cervical	13	3	25	22	22	clonazepam 0.25 mg, citalopram 10 mg, Botulinum toxin A
childhood	52	Idiopathic	cervical	11	4	29	6	13	0
adulthood	51	Idiopathic	cervical	16	7	24	14	22	biperiden 2 mg, clonazepam 0.5 mg, sertraline 100 mg,

**Table 1.** Descriptive data of the dystonia patients.

set to 70% of the AMT in the first block, to 80% of the AMT in the second block and to 90% of the AMT in the third block. The intensity of the testing TMS stimulus was always set to 130% of the RMT. In each block, the peak-to-peak amplitude was measured separately on the averaged MEP elicited by the paired pulse TMS and on the averaged MEP elicited by the single pulse TMS. The SIC1 was then expressed as a percentage of the unconditioned MEP.

**MEP onset latency.** The assessment was done manually by experienced rater who was unaware of the actual DBS state. The MEP onset latency was measured between the testing stimulus to the beginning of the initial deflection of the MEP on each of the 15 individual sweeps elicited by paired TMS pulses and 15 individual sweeps elicited by single TMS pulses in each of the three blocks. The values were then averaged, providing one mean value for the single pulse MEP and three mean values for the paired pulse MEP considering three different AMT intensities of the conditioning stimulus separately. This was done independently for each of the two GPi DBS states.

**Spontaneous muscle activity.** Each subject was asked to keep all hand muscles relaxed during the paired pulse TMS experiment. To ensure that the muscle tone of the APB and ADM was not affected by underlying dystonic activity and that spontaneous activity remained stable in the GPi DBS OFF and ON states, a rectified EMG was analysed on both muscles during two intervals within each individual sweep in each patient throughout the study: (i) in the interval starting - 10 ms before the TMS pulse and lasting 10 ms and (ii) in the interval starting



Patient	Right GPi DBS			Left GPi DBS			Implantable Generator	Electrodes
	Amplitude	Pulse Width [µs]	Frequency [Hz]	Amplitude	Pulse Width [µs]	Frequency [Hz]		
1	2.6 mA	400	70	1.9 mA	400	70	Brio, St.Jude	6148
2	1.5 V	450	100	1.5 V	450	100	RC Activa, Medtronic	3389
3	1.65 mA	212	130	1.35 mA	212	130	Brio, St.Jude	6148
4	0.9 mA	162	50	1.2 mA	162	50	Brio, St.Jude	6148
5	2.0 V	240	130	2.6 V	240	130	RC Activa, Medtronic	3389
6	1.8 V	450	130	1.8 V	450	130	RC Activa, Medtronic	3389
7	1.4 V	450	130	1.3 V	450	130	RC Activa, Medtronic	3389
8	1.6 mA	170	90	1.9 mA	180	90	RC Activa, Medtronic	3389
9	1.0 V	450	200	1.0 V	450	200	RC Activa, Medtronic	3389
10	2.5 V	180	130	2.5 V	180	130	Kinetra, Medtronic	3389
11	1.8 V	210	130	1.8 V	210	130	RC Activa, Medtronic	3389
12	2.4 V	450	130	2.4 V	450	130	RC Activa, Medtronic	3389
13	3.0 mA	300	130	3.0 mA	300	130	Brio, St.Jude	6148
14	1.9 mA	360	50	1.9 mA	360	50	RC Activa, Medtronic	3389
15	1.5 mA	208	190	1.5 mA	208	190	Libra, St.Jude	6148
16	1.5 mA	180	100	1.6 mA	180	100	RC Activa, Medtronic	3389
17	1.8 V	360	60	1.8 V	360	60	RC Activa, Medtronic	3389
18	1.4 mA	212	130	1.5 mA	212	130	Brio, St.Jude	6148
19	1.8 V	180	130	1.6 V	180	130	RC Activa, Medtronic	3389
20	2.2 V	240	60	2.2 V	240	60	Kinetra, Medtronic	3389
21	1.8 V	180	130	1.8 V	180	130	RC Activa, Medtronic	3389
22	1.4 V	300	130	1.4 V	300	130	Kinetra, Medtronic	3389

**Table 2.** The GPi DBS parameters. Amplitude is in [V], if voltage mode of DBS was used; amplitude is in [mA], if current mode of DBS was used.

80 ms after the TMS pulse and lasting 20 ms, because both of these intervals were free of the stimulus artifact or MEP. According to previous studies<sup>64,65</sup> we calculated a threshold of pre-activated muscle activity defined in each patient as the mean  $\pm 3$  SD amplitude of the spontaneous EMG activity determined separately for the GPi DBS OFF and ON states. Then we calculated the number of sweeps exceeding this threshold. Additionally, we calculated the area under curve of the rectified EMG in each of the two intervals for both muscles for each DBS state.

**MRI.** Imaging was performed using a 1.5 T MR scanner (Siemens Symphony; Erlangen, Germany) with a T1-weighted magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MP-RAGE) sequence. Structural images were acquired with 176 sagittal slices using a nominal resolution of  $1 \times 1 \times 1$  mm<sup>3</sup> and FOV 238 mm covering the entire brain and cerebellum (TR = 2060 ms; TE = 3.93 ms; flip angle = degrees; TI = 1100 ms). Imaging was performed according to previously defined technical precautions considering the potential hazard in patients with intracerebral electrodes<sup>66,67</sup>. Image pre-processing was performed using the CAT12 toolbox ([www.neuro.uni-jena.de/cat12](http://www.neuro.uni-jena.de/cat12)) and SPM12 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) with MATLAB 2016b (MathWorks, Natick, MA). The T1-weighted images were spatially normalized to MNI space using the DARTEL algorithm<sup>68</sup>. To account for volume changes during normalization, GM density in each voxel was then modulated by the amount of non-linear deformation. Finally, the scans were smoothed with a smoothing kernel of 8 mm full-width at half-maximum (FWHM).

**Statistical analysis.** Native data (SICI and MEP onset latency) were logarithmically transformed to achieve assumptions for further used methods. The SICI and MEP onset latency were analysed using linear mixed effects regression models with fixed factors: 'DBS state', 'intensity of the conditioning stimulus', 'muscle', 'benefit' and 'dystonia type'. As the effect of 'dystonia type' was found as nonsignificant, this factor was omitted in the final models. The pair of the patient and his/her age-matched healthy control was considered as a random effect. The R statistical package version 3.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, [www.R-project.org](http://www.R-project.org)) was used for statistical analysis. P-values less than 0.05 were considered as statistically significant.

Voxel based morphometry was performed using a general linear model controlled for age and total intracranial volume as confounding factors. The differences in GM density between healthy controls and dystonia patients were tested with ANOVA approach with benefit of the GPi DBS therapy as independent factor. The GM density was correlated with the mean SICI effect (average of 70%, 80% and 90% AMT of the conditioning TMS stimulus, average of both the APB and ADM muscles regardless to GPi DBS state) and third, the GM density was correlated with the MEP onset latency after single and paired TMS pulse (average of 70%, 80% and 90% of the AMT of the conditioning stimulus, the APB muscle in OFF state).

In all analyses, a cylinder-shaped mask with a diameter of 30-mm around each electrode was used to exclude tissue affected by susceptibility artifacts generated by implanted electrodes. In analyses with fixed factors, family-wise error (FWE) correction was applied at the voxel-level with  $p < 0.05$ . The correlation analyses were



corrected less conservatively using an uncorrected voxel-threshold of  $p < 0.001$  with FWE correction at the cluster level with a threshold of  $p < 0.05$ .

The area under curve and the number of sweeps in which spontaneous muscle activity exceed the individual threshold was compared for both analysed intervals and both GPi DBS states using the Wilcoxon signed-rank test.

### Data Availability

The datasets analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### References

- Vidalhet, M. *et al.* Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* **352**, 459–467 (2005).
- Holloway, K. L. *et al.* Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. *Neuromodulation* **9**, 253–261 (2006).
- Moro, E. *et al.* Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* **24**, 552–560 (2017).
- Coubes, P. *et al.* Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* **101**, 189–194 (2004).
- Volkmann, J. & Benecke, R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* **17**(Suppl 3), S112–115 (2002).
- McClelland, V. M. *et al.* Differences in globus pallidus neuronal firing rates and patterns relate to different disease biology in children with dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **87**, 958–967 (2016).
- Vasques, X., Cif, L., Gonzalez, V., Nicholson, C. & Coubes, P. Factors predicting improvement in primary generalized dystonia treated by pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* **24**, 846–853 (2009).
- Andrews, C., Aviles-Olmos, L., Hariz, M. & Foltynie, T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A meta-regression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**, 1383–1389 (2010).
- Chung, M. & Huh, R. Different clinical course of pallidal deep brain stimulation for phasic- and tonic-type cervical dystonia. *Acta Neurochir (Wien)* **158**, 171–180; discussion 180 (2016).
- Hallett, M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* **42**, 177–184 (2011).
- Berardelli, A. *et al.* The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* **121**, 1195–1212 (1998).
- Abbruzzese, G., Marchese, R., Buccolieri, A., Gasparetto, B. & Trompetto, C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain* **124**, 537–545 (2001).
- Abbruzzese, G. & Berardelli, A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* **18**, 231–240 (2003).
- 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* **316**, 51–55 (2012).
- Garraux, G. *et al.* Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Ann Neurol* **55**, 736–739 (2004).
- Egger, K. *et al.* Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Mov Disord* **22**, 1538–1542 (2007).
- Obermann, M. *et al.* Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord* **22**, 1117–1123 (2007).
- Kujirai, T. *et al.* Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* **471**, 501–519 (1993).
- Ziemann, U., Rothwell, J. C. & Ridding, M. C. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* **496**(Pt 3), 873–881 (1996).
- 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* **59**, 493–498 (1995).
- Sommer, M. *et al.* Intracortical excitability in the hand motor representation in hand dystonia and blepharospasm. *Mov Disord* **17**, 1017–1025 (2002).
- Kahn, A. A. *et al.* Modulation of motor cortex excitability by pallidal stimulation in patients with severe dystonia. *Neurology* **60**, 768–774 (2003).
- Ruge, D. *et al.* Shaping reversibility? Long-term deep brain stimulation in dystonia: the relationship between effects on electrophysiology and clinical symptoms. *Brain* **134**, 2106–2115 (2011).
- Ruge, D. *et al.* Longterm deep brain stimulation withdrawal: clinical stability despite electrophysiological instability. *J Neurol Sci* **342**, 197–199 (2014).
- Wassermann, E. *et al.* *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. (OUP Oxford, 2008).
- Beck, S. *et al.* Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *J Neurosci* **28**, 10363–10369 (2008).
- Trompetto, C. *et al.* Corticospinal excitability in patients with secondary dystonia due to focal lesions of the basal ganglia and thalamus. *Clin Neurophysiol* **123**, 808–814 (2012).
- Ruge, D. *et al.* Deep brain stimulation effects in dystonia: time course of electrophysiological changes in early treatment. *Mov Disord* **26**, 1913–1921 (2011).
- Orth, M., Snijders, A. H. & Rothwell, J. C. The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clin Neurophysiol* **114**, 2362–2369 (2003).
- Draganski, B., Thun-Hohenstein, C., Bogdahn, U., Winkler, J. & May, A. “Motor circuit” gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology* **61**, 1228–1231 (2003).
- Ramdhani, R. A. *et al.* What’s Special About Task in Dystonia? A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Weighted Imaging Study. *Mov Disord* **29**, 1141–1150 (2014).
- Rodriguez-Raecke, R. *et al.* Grey matter alterations in patients with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN). *Parkinsonism Relat Disord* **20**, 975–979 (2014).
- Guehl, D. *et al.* Primate models of dystonia. *Prog Neurobiol* **87**, 118–131 (2009).
- Shibasaki, H. Cortical activities associated with voluntary movements and involuntary movements. *Clin Neurophysiol* **123**, 229–243 (2012).
- Jinnah, H. A. & Hess, E. J. Evolving concepts in the pathogenesis of dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* (2017).
- Filip, P., Langu, O. V. & Bares, M. Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders? *Clin Neurophysiol* **124**, 1269–1276 (2013).
- Nachev, P., Kennard, C. & Husain, M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* **9**, 856–869 (2008).
- Dinomais, M. *et al.* Functional MRI comparison of passive and active movement: possible inhibitory role of supplementary motor area. *Neuroreport* **20**, 1351–1355 (2009).
- Vidalhet, M., Grabli, D. & Roze, E. Pathophysiology of dystonia. *Curr Opin Neurol* **22**, 406–413 (2009).

40. Cuny, E. *et al.* Sensory motor mismatch within the supplementary motor area in the dystonic monkey. *Neurobiol Dis* **30**, 151–161 (2008).
41. Oga, T. *et al.* Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain* **125**, 895–903 (2002).
42. Havrankova, P. *et al.* Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer's cramp and enhances cortical activity. *Neuro Endocrinol Lett* **31**, 73–86 (2010).
43. Coffman, K. A., Durn, R. P. & Strick, P. L. Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* **108**, 16068–16073 (2011).
44. Allen, G. I. & Tsukahara, N. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* **54**, 957–1006 (1974).
45. Argyelan, M. *et al.* Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *J Neurosci* **29**, 9740–9747 (2009).
46. Fierro, B. *et al.* Modulatory effects of 1 Hz rTMS over the cerebellum on motor cortex excitability. *Exp Brain Res* **176**, 440–447 (2007).
47. Harrington, A. & Hammond-Tooke, G. D. Theta Burst Stimulation of the Cerebellum Modifies the TMS-Evoked N100 Potential, a Marker of GABA Inhibition. *PLoS One* **10**, e0141284 (2015).
48. Langguth, B. *et al.* Modulating cerebello-thalamocortical pathways by neuronavigated cerebellar repetitive transcranial stimulation (rTMS). *Neurophysiologie Clinique-Clinical Neurophysiology* **38**, 289–295 (2008).
49. Koch, G. *et al.* Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum. *Clinical Neurophysiology* **119**, 2559–2569 (2008).
50. O'Reilly, J. X., Beckmann, C. F., Tornassini, V., Ramnani, N. & Johansen-Berg, H. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cerebral Cortex* **20**, 953–965 (2010).
51. Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C. & Yeo, B. T. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* **106**, 2322–2345 (2011).
52. Hess, C. W., Mills, K. R. & Murray, N. M. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* **388**, 397–419 (1987).
53. Hidding, U. *et al.* MEP latency shift after implantation of deep brain stimulation systems in the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* **21**, 1471–1476 (2006).
54. Kuhn, A. A., Trottenberg, T., Kupsch, A. & Meyer, B. U. Pseudo-bilateral hand motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation in patients with deep brain stimulators. *Clin Neurophysiol* **113**, 341–345 (2002).
55. Burke, D. *et al.* Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol* **470**, 383–393 (1993).
56. Di Lazzaro, V., Ziemann, U. & Lemon, R. N. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul* **1**, 345–362 (2008).
57. Parent, A. & Hazrati, L. N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* **20**, 91–127 (1995).
58. Huang, G. & Mouraux, A. MEP Latencies Predict the Neuromodulatory Effect of cTBS Delivered to the Ipsilateral and Contralateral Sensorimotor Cortex. *PLoS One* **10**, e0133893 (2015).
59. Hamada, M., Murase, N., Hasan, A., Balaratnam, M. & Rothwell, J. C. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cerebral Cortex* **23**, 1593–1605 (2013).
60. Deogaonkar, M. & Vitek, J. L. In *Textbook of Stereotactic and functional Neurosurgery* Vol. 2 (eds Lozano, A. M., Gildenberg, P. L. & Tasker, R. R.) 1577–1602 (Springer-Verlag, 2009).
61. Pietracupa, S. *et al.* Scales for hyperkinetic disorders: A systematic review. *J Neurol Sci* **358**, 9–21 (2015).
62. Chen, R., Garg, R. R., Lozano, A. M. & Lang, A. E. Effects of internal globus pallidus stimulation on motor cortex excitability. *Neurology* **56**, 716–723 (2001).
63. Kuhn, A. A. & Huebl, J. Safety of transcranial magnetic stimulation for the newer generation of deep brain stimulators. *Parkinsonism Relat Disord* **17**, 647–648 (2011).
64. Hodges, P. W. & Bui, B. H. A comparison of computer-based methods for the determination of onset of muscle contraction using electromyography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **101**, 511–519 (1996).
65. Micera, S., Vannozzi, G., Sabatini, A. M. & Dario, P. Improving detection of muscle activation intervals. *Ieee Engineering in Medicine and Biology Magazine* **20**, 38–46 (2001).
66. Rezai, A. R. *et al.* Neurostimulation system used for deep brain stimulation (DBS): MR safety issues and implications of failing to follow safety recommendations. *Invest Radiol* **39**, 300–303 (2004).
67. Kahan, J. *et al.* The Safety of Using Body-Transmit MRI in Patients with Implanted Deep Brain Stimulation Devices. *PLoS One* **10**, e0129077 (2015).
68. Ashburner, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* **38**, 95–113 (2007).

### Acknowledgements

Supported by research grant projects offered by the Czech ministry of Health, IGA MZ ČR NT 12282, by the Czech Science Foundation GAČR 16-13323 S, by the Charles University, Prague, Czech Republic Progres Q27/LF1, by the Parkinson's Disease Foundation (PDF-IRG-1307) and by the Michael J. Fox Foundation (MJFF-11362).

### Author Contributions


A.F.: study conception, writing of the manuscript, study execution R.J.: study conception, writing of the manuscript, subject recruitment, study execution, analysis of imaging data, providing funding and study organization V. Če.: technical support, study conception, study execution V. Ča.: Statistical analysis, review of the manuscript D.Š.: electrode position evaluation, review of the manuscript I.Š., K.M., M.L.S., F.R., D.U. study conception, review of the manuscript

### Additional Information

**Supplementary information** accompanies this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34880-z>.

**Competing Interests:** The authors declare no competing interests.

**Publisher's note:** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2018



## Pallidal stimulation in dystonia affects cortical but not spinal inhibitory mechanisms



Václav Boček<sup>a,1</sup>, Ivana Štětkařová<sup>a,\*</sup>, Anna Fečíková<sup>b,1</sup>, Václav Čejka<sup>b</sup>, Dušan Uργοšik<sup>c</sup>, Robert Jech<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, Charles University, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Faculty Hospital Kralovské Vinohrady, Czech Republic

<sup>b</sup> Department of Neurology and Center of Clinical Neuroscience, Charles University in Prague, <sup>1\*</sup> Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Stereotactic and Radiation Neurosurgery, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 January 2016

Received in revised form 30 June 2016

Accepted 22 July 2016

Available online 25 July 2016

#### Keywords:

Deep brain stimulation

Cortical inhibition

Spinal inhibition

Globus pallidus

Dystonia

Cutaneous silent period

Cortical silent period

H-reflex

### ABSTRACT

**Background:** Deep brain stimulation (DBS) of the globus pallidus interna is an effective tool for the treatment of dystonia with possible distant effects reaching beyond the basal ganglia network.

**Aim:** We analyzed the cortical silent period (CoSP) to test inhibitory circuits at the cortical level, and the cutaneous silent period (CuSP) and the H-reflex to test inhibitory circuits at the spinal level.

**Methods:** The upper limb muscles of 16 patients (9F, aged  $54 \pm (SD)16$  years) with generalized ( $N = 9$ ) and cervical ( $N = 7$ ) dystonia treated with DBS bilaterally were examined by the CoSP, CuSP and H-reflex in two states with random order: (i) in DBS ON and (ii) in DBS OFF condition two hours later, and compared with healthy controls.

**Results:** While the CuSP and H-Reflex did not differ between groups and remained unaffected by DBS, the CoSP was influenced significantly in dystonia. The CoSP onset latency was shortened ( $p < 0.05$  corrected) and the CoSP duration prolonged ( $p < 0.01$  corrected) in ON versus OFF condition. This effect was especially larger in generalized or phasic type of dystonia. Compared to healthy controls, the CoSP latency and duration became shorter in patients during the OFF condition only.

**Conclusion:** The pallidal DBS did not affect the spinal inhibitory circuitry in dystonia. However, the abnormally low cortical inhibition was normalized after DBS possibly offering more efficient suppression of aberrant dystonic movements.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Dystonia is a syndrome marked by involuntary muscle contractions causing twisting movements and abnormal postures in a relatively unchanging pattern [1,2], which can be positively influenced by deep brain stimulation (DBS) of the globus pallidus interna (GPi) [3–5]. However, pathophysiological mechanisms of DBS on dystonia are poorly understood.

Dystonic syndromes are heterogeneous in terms of causes, body distribution and age at the onset of dystonia [2,6,7]. Several abnormalities appear to underlie the pathophysiology of dystonia [8,9]. Firstly, the loss of inhibitory function at spinal, brainstem and cortical levels, which is probably responsible for the excess of movement and overflow phenomena in dystonia [9–11]. Secondly, abnormalities in dystonia are related to disturbed sensorimotor integration at different levels of the central nervous system (CNS) such as the spinal cord, brainstem, basal

ganglia and cortex [8,12–14]. For yet unclear reasons, sensory stimuli are misdetected and misinterpreted leading to various functional changes resulting in an aberrant motor pattern [15] especially when complex movements are executed [16]. And thirdly, there is the disruption of homeostatic plasticity, with a prevailing facilitation of synaptic potentiation [17,18] supporting dystonia as a disorder with easy formation of aberrant neuroanatomical connections and with limited inhibition to unwanted co-activated movements.

As previously suggested dystonia is a widely distributed disorder involving the entire sensorimotor network. Therefore, GPi DBS effects in dystonia are probably not limited to the stimulated area and they could also propagate far beyond the basal ganglia. Indeed, some effects of DBS were observed subcortically and cortically by transcranial magnetic stimulation (TMS) and functional imaging, but these results were mostly derived from subthalamic DBS in patients with movement disorders other than dystonia [19–24]. The low number of electrophysiological studies brought rather variable results showing detectable [25] or absent GPi DBS effects on cortical inhibition and reporting some DBS-related increase in the motor threshold [26]. However, there is a lack of evidence on the impact on the cortical and spinal cord circuitry in chronically treated dystonia patients with GPi DBS.

\* Corresponding author at: Third Faculty of Medicine, Charles University of Prague, Ruská 87, Prague 10, 100 00, Czech Republic.

E-mail address: [ivana.stetkarova@fnkv.cz](mailto:ivana.stetkarova@fnkv.cz) (I. Štětkařová).

<sup>1</sup> Both authors contributed equally to the manuscript.



In our study, we searched for distant effects of GPI DBS manifested in the central or peripheral nervous system using the clinical electrophysiology approach. Expecting impaired inhibition, we tested the cortical silent period to detect GPI DBS-related effects on inhibition at the cortical level. To detect possible GPI DBS effects on inhibitory circuits at the spinal cord, we used the cutaneous silent period and the H-reflex.

The cortical silent period (CoSP) can be elicited by transcranial magnetic stimulation (TMS) of the motor cortex. It is defined as a post-excitatory interruption of ongoing electromyographic activity following the motor evoked potential in a voluntarily contracted target muscle [27]. The CoSP has two phases, first–spinal and the second–cortical, which is thought to be affected by the GABA<sub>B</sub> receptor-mediated inhibition [28]. The CoSP has been used in research of various neurological disorders with motor involvement and effects of treatment [29–33].

The cutaneous silent period (CuSP) is the robust cutaneous muscular reflex manifested by a short pause in the electromyographic activity during a voluntary isometric contraction in response to a painful stimulus applied to a cutaneous nerve. It is considered as a spinal inhibitory reflex [34–37] and is mediated predominantly by small-diameter sensory fibers entering the spinal dorsal horn to suppress the activity in spinal motor nuclei in neighboring myotomes [35,36,38,39]. The CuSP is altered not only in diseases affecting the centromedullary part of the spinal cord [40–42] but also in neurodegenerative movement disorders such as Parkinson's disease and multiple system atrophy [43,44].

The H-reflex is the pure mono-synaptic spinal reflex mediated via sensory afferent and motor efferent fibers of the peripheral nerves and roots with muscle contraction after electrical stimulation of peripheral sensory fibers [45]. As the stimulus increases the H-reflex decreases, a phenomenon, which is under strong regulatory influence from the spinal cord. The usefulness of the H-reflex was well documented on the inhibitory effects of neuro-modulatory treatment with intrathecal baclofen in patients with spastic syndromes [46].

The aim of the study was to detect GPI DBS-related effects on inhibitory mechanisms. We studied the CoSP, CuSP and H-reflex in both

conditions with the implanted neurostimulator bilaterally switched ON and OFF for a limited period of two hours and neglecting persistent after-effects of neurostimulation. As the GPI DBS is accompanied with clinical improvement of dystonia we hypothesized that switching neurostimulator ON will normalize impaired inhibition especially at the cortical level.

## 2. Material and methods

We included 16 patients (9 women, mean age  $54 \pm$  (SD)16 years, right hand domination) with dystonia of various distribution (7 cervical, 9 generalized) and origin (14 idiopathic, 1 DYT-1, 1 post-anoxic) with disease duration  $14 \pm$  5 years (Table 1). All patients were treated with bilateral GPI DBS, were on stable oral medication at least 8 weeks prior enrollment and were examined 23–96 months after implantation. Nine right-handed volunteers (2 women, mean age  $48 \pm$  18 years) without history of neuropsychiatric disorders served as healthy controls. All subjects gave their informed consent to participate and the study was approved by the local ethics committee in compliance with the Declaration of Helsinki.

The study was designed as an open-label with two un-blinded sessions each lasting about one hour separated by a two hour break. The session with patients was carried out either (i) in the GPI DBS ON or (ii) in the GPI DBS OFF state in random order. The clinical scores and electrophysiology testing were assessed in each session. Healthy controls were tested only during one session. Neurophysiological studies were performed using routine electrodiagnostic equipment (BMG Medelec Synergy, version 15.0.).

### 2.1. GPI DBS specification

All patients were implanted bilaterally with a quadripolar electrode (8 patients with model 3358, generator RC, Medtronic, MN; 3 patients with model 7428, generator Kinetra, Medtronic, MN; 5 patients with

**Table 1**  
Clinical data of the patients group.

#	Age	Sex	Etiology	Body distribution	Tonic/phasic	Dystonia duration (years)	GPI DBS duration (years)	RFMDS PREOP	BPMDS GPI DBS ON	BPMDS GPI DBS OFF	Medication (dose per day)
1	71	M	Idiopathic	Generalized	Tonic	10	4	15	12	12	Mirtazapine 15 mg
2	61	M	Idiopathic	Generalized	Phasic	12	5	39	21.5	30	Biperidene 16 mg
5	64	F	Idiopathic	Generalized	Tonic	10	4	21	15	19.5	Bromazepam 2,25 mg, tramadol 200 mg, venlafaxin 150 mg
7	56	F	Idiopathic	Generalized	Tonic	10	4	33	14	14	Trazodone 150 mg, venlafaxin 150 mg, alprazolam 0,25 mg
8	20	M	DYT1	Generalized	Phasic	10	7	28.5	11	17	–
10	44	F	Idiopathic	Generalized	Tonic	17	8	29	29	29	Clonazepam 1 mg, citalopram 40 mg, biperidene 3 mg, hydromorphone 32 mg
11	53	F	Idiopathic	Generalized	Tonic	27	4	50	18.5	27	Escitalopram 10 mg
15	28	M	Post-anoxic	Generalized	Phasic	16	2	51	51	51	Clonazepam 3,5 mg, biperidene 3 mg, baclofen 20 mg, venlafaxin 225 mg, valproate 600 mg
16	75	M	Idiopathic	Generalized	Tonic	12	4	8	1	1	–
								TWSTRS PREOP	TWSTRS GPI DBS ON	TWSTRS GPI DBS OFF	
3	58	M	Idiopathic	Cervical	Tonic	10	6	29	15	25	Alprazolam 1 mg
4	60	F	Idiopathic	Cervical	Tonic	15	9	24	15	22	Biperidene 2 mg, clonazepam 0,75 mg, sertraline 100 mg
6	78	F	Idiopathic	Cervical	Tonic	12	4	25	24	24	Escitalopram 10 mg, biperidene 2 mg, gabapentin 300 mg, clonazepam 0,5 mg
9	53	F	Idiopathic	Cervical	Tonic	17	5	20	16	17	Baclofen 20 mg, venlafaxin 150 mg, amisulpride 50 mg
12	46	F	Idiopathic	Cervical	Tonic	22	5	24	18	19	Agomelatone 50 mg, citalopram 30 mg, alprazolam 0,5 mg, quetiapine 50 mg
13	58	F	Idiopathic	Cervical	Tonic	9	2	26	21	22	Clonazepam 1 mg, primidone 325 mg, citalopram 20 mg
14	44	M	Idiopathic	Cervical	Tonic	12	6	24	6	21	–

model 6788, generator Brio, St. Jude, MN) to the posteroventrolateral portion of the GPi according to a previously described procedure [47–49] using an anatomical target: 17–21 mm laterally from the midline, 2–3 mm anteriorly from the mid-commissural point and 4–5 mm beyond the AC-PC line just above the individual's optic tract. In the GPi ON condition, patients were examined using their optimal DBS parameters (Table 2).

## 2.2. Clinical assessment

The severity of clinical involvement was assessed with scales recommended for dystonia [50]. Patients with generalized dystonia were evaluated using the motor part of the Burke–Fahn–Marsden Dystonia Scale (BFMDS – before implantation:  $27 \pm 13$ , DBS ON:  $19 \pm 14$ , DBS OFF:  $22 \pm 14$ ) and patients with cervical dystonia using the motor part of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS – before implantation:  $24 \pm 3$ , DBS OFF ON:  $16 \pm 6$ , DBS OFF OFF  $21 \pm 3$ ). Clinical improvement expressed in relative change relative to the pre-operative score (BFMDS or TWSTRS) was  $32.4 \pm 31.5\%$  in the GPi DBS ON condition ( $p < 0.001$ ) and  $17.6 \pm 30.4\%$  in the GPi DBS OFF condition ( $p < 0.05$ ). The relative improvement between GPi DBS ON and OFF was  $17.3 \pm 20.9\%$  ( $p < 0.01$ ).

## 2.3. Cortical silent period

The recording was performed from the abductor pollicis brevis muscle (APB) muscle using a pair of the surface skin electrodes following TMS pulse approximately 2 cm laterally from the vertex. The TMS was achieved by a single pulse applied using the stimulator (Magstim 200P, UK) and the round shaped coil of 14 cm diameter with anti-clockwise current flow. The TMS coil position was adjusted to elicit the largest motor evoked potentials (MEP) with the least amount of current flow. To elicit the cortical silent period (CoSP), we used 140% TMS intensity of the resting motor threshold during near-maximum voluntary contraction of the APB muscle. The manual method of evaluation was used on each of 8 rectified curves obtained in each subject. The CoSP was measured as the time between the first peak of TMS induced by activation of the APB until the recurrence of at least 50% of pre-stimulus activity [51]. The prestimulation baseline area was defined as an area under the curve in the interval ranging from  $-100$  ms to  $-0.5$  ms before TMS. We also measured the MEP amplitude preceding the CoSP onset considering the highest peak that occurred approximately 18–25 ms after TMS.

TMS is considered as a safe procedure in patients treated with DBS if risk avoidance recommendations are followed [26,52–55]. To minimize the risks, we kept a safety distance of at least 20 cm between the stimulator and the TMS coil. We also stimulated only the motor cortex in the hemisphere contralateral to the side of the chest where the stimulator was implanted (in 15 patients the TMS coil was placed over the right hemisphere, in 1 patient over the left hemisphere). This was to maximize the distance of the TMS coil from the connecting leads as they were implanted subcutaneously over the scalp on the same side as the stimulator.

## 2.4. Cutaneous silent period

The cutaneous silent period (CuSP) was obtained in the ON and OFF mode of GPi DBS with subjects sitting with their arms and hands relaxed. Sensory thresholds (ST) following electrical stimulation with constant current square waves of 0.5 ms duration and a stimulation rate of 0.5 Hz were established in each subject as previously described [39, 56]. Electrical stimuli (square pulses of 0.2 ms duration and 20 times ST intensity) were delivered to the right digit II using ring electrodes. Subjects were then asked to perform thumb abduction in an attempt at 25% of their maximum force. The amount of muscle force was estimated by comparing it to 100% (full power) previously displayed on a screen of EMG; however, it has been shown that muscle force does not critically influence CuSP parameters in a range from 10 to 50% of maximum force [39,57]. Rectified surface EMG recordings were obtained from the thenar muscles, amplified, and filtered (30 to 10,000 Hz). Visual and auditory feedback of the EMG signal was provided in order to enhance the control of muscle activity. The CuSPs were elicited by noxious stimulation, applied 20 times above the sensory threshold with fifty sweeps of 500 ms including a 100 ms prestimulus delay. The CuSP curve was defined by a drop of rectified averaged EMG below 80% of baseline EMG and the final return above 80% of baseline EMG, yielding cutaneous SP onset, end, and duration at appropriate latencies. The CuSP curves were recorded, rectified and averaged. The CuSP onset and endpoint for each tracing were marked and their latencies were measured based on the calibration grid. The CuSP duration was calculated as the difference between the endpoint and onset latencies.

## 2.5. H-reflex

The H-reflex was obtained in supine position from the right soleus muscle and from the flexor carpi radialis muscle in the ON and OFF mode of GPi DBS. Soleus and flexor radialis muscles compound motor

**Table 2**  
GPi DBS parameters of the patients.

Patient	Right GPi DBS			Left GPi DBS			Stimulator	Electrode
	Amplitude	Pulse width ( $\mu$ s)	Frequency (Hz)	Amplitude	Pulse width ( $\mu$ s)	Frequency (Hz)		
1	1.0 V	450	200	1.0 V	450	200	RC Activa, Medtronic	3389
2	1.9 mA	400	70	2.6 mA	400	70	Brio, St. Jude	6148
3	1.8 V	180	130	1.8 V	180	130	RC Activa, Medtronic	3389
4	1.6 V	300	130	1.6 V	300	130	Kinetra, Medtronic	3389
5	2.1 mA	360	50	2.1 mA	360	50	RC Activa, Medtronic	3389
6	2.2 V	240	60	2.2 V	240	60	Kinetra, Medtronic	3389
7	3.0 mA	300	130	3.0 mA	300	130	Brio, St. Jude	6148
8	2.6 V	240	130	2.0 V	240	130	RC Activa, Medtronic	3389
9	1.8 mA	360	60	1.8 mA	360	60	RC Activa, Medtronic	3389
10	2.4 V	450	130	2.4 V	450	130	RC Activa, Medtronic	3389
11	1.35 mA	212	130	1.65 mA	212	130	Brio, St. Jude	6148
12	1.4 mA	180	100	1.4 mA	180	100	RC Activa, Medtronic	3389
13	1.5 mA	212	130	1.4 mA	212	130	Brio, St. Jude	6148
14	1.9 V	180	130	2.0 V	180	130	RC Activa, Medtronic	3389
15	1.2 mA	162	50	0.9 mA	162	50	Brio, St. Jude	6148
16	2.5 V	180	130	2.5 V	180	130	Kinetra, Medtronic	3389

Amplitude is given in [V] if voltage mode of DBS was used; amplitude is given in [mA] if current mode of DBS was used.

action potential (M wave) and H-reflex were evoked by electrical stimulation of the posterior tibial nerve in the popliteal fossa and of the median nerve on the arm approximately 15 cm above the elbow, respectively, with 1-ms rectangular pulses delivered at a rate of 0.5 Hz. Stimulation intensity was progressively increased in increments of 0.3 mA in order to obtain maximum peak-to-peak amplitudes of H-reflex ( $H_{max}$ ) and M wave ( $M_{max}$ ). EMG activity was recorded with bipolar Ag-AgCl surface electrodes placed over muscle belly and tendon. Band-pass filters were 2 Hz to 10 kHz.

### 2.6. Statistical data analysis

The onset latency, duration and the end latency were measured in the CuSP following digit II stimulation and in the CoSP following TMS. Maximum amplitude of the H-reflex and M-response were calculated as ratio. Linear mixed regression models were used to examine the influence of GPI DBS stimulation status (ON/OFF) on CuSP, CoSP, MEP and H-reflex parameters. A similar approach was used to compare the control group with patients in each condition separately. In addition, the model exploring the effects of GPI DBS was recalculated with the addition of the body distribution (cervical dystonia/generalized dystonia) and the type of dystonia (phasic/tonic) as a new covariate.

The level of statistical significance was adjusted using Bonferroni correction by correcting for 15 parameters in the primary analyses tested for comparison between DBS ON/OFF conditions. Therefore, the level of statistical significance was lowered to  $p < 0.00333$  or to  $p < 0.00067$  to reach a corrected significance set at  $p < 0.05$  or  $p < 0.01$  respectively. Subsequently, post hoc tests comparing patients in each of the DBS condition versus controls were applied to further clarify the DBS ON/OFF contrast. These results were reported as uncorrected. Analyses were carried out using the statistical language and environment R, version 3.2.2.

## 3. Results

All patients completed the study without difficulties. None of the patients reported unacceptable discomfort or side effects during or after the experiments when switching the neurostimulator ON or OFF throughout the study.

### 3.1. Cortical silent period (CoSP)

In dystonic patients with the GPI DBS ON condition, the onset of the CoSP started earlier (from  $21.9 \pm (SD)4.6$  ms to  $21.1 \pm 4.0$  ms;  $p < 0.05$  corrected), lasted longer ( $98.7 \pm 41.2$  ms to  $112.5 \pm 51.9$ ;  $p < 0.01$  corrected) and ended later (from  $120.6 \pm 41.9$  ms to  $133.6 \pm 52.5$  ms;  $p < 0.01$  corrected) than in the GPI DBS OFF condition. While the CoSP

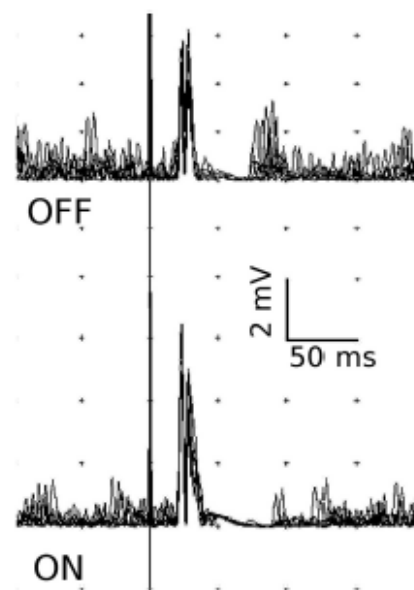


Fig. 1. The cortical silent period (CoSP) of the left abductor pollicis brevis muscle: prolongation of duration in the GPI DBS ON compared to OFF condition (patient #10).

beginning of patients in any of the two GPI DBS conditions did not differ from the healthy control group, the CoSP duration was shorter ( $p = 0.0056$ ) and the CoSP ended earlier ( $p = 0.0064$ ) in the GPI DBS OFF condition than in healthy controls (Table 3, Fig. 1).

In additional models, we found a significant interaction between body distribution and DBS ON/OFF condition. The patients with generalized dystonia showed larger DBS-related delay of the CoSP ( $p = 0.0013$ ) end and longer duration of the CoSP ( $p = 0.0018$ ) than patients with cervical dystonia. There was also a significant interaction with type of dystonia and DBS ON/OFF conditions showing that patients with phasic type of dystonia had longer DBS-related end of the CoSP ( $p < 0.0001$ ) and longer DBS-related duration of the CoSP ( $p < 0.0001$ ) than patients with tonic type of dystonia.

The DBS-related change of the prestimulus area and DBS-related change in the resting motor threshold did not pass the multiple

Table 3  
Mean values of CuSP and CoSP measurements for patients ( $N = 16$ ) and controls ( $N = 9$ ).

Variable	Patients ( $N = 16$ )			Controls ( $N = 9$ ) (ms)	Patients in DBS OFF vs. controls p	Patients in DBS ON vs. controls p
	DBS OFF (ms)	DBS ON (ms)	ON vs. OFF p			
CoSP onset [ms]	21.9 (4.6)	21.1 (4.0)	0.0004*	21.6 (1.6)	0.8453	0.0643
CoSP end [ms]	120.6 (41.9)	133.6 (52.5)	0.0003**	164.7 (26.4)	0.0064	0.1020
CoSP duration [ms]	98.7 (41.2)	112.5 (51.9)	0.0001**	143.0 (26.0)	0.0056	0.1052
CuSP onset [ms]	78.0 (7.3)	78.4 (9.1)	0.8068	69.6 (9.4)	0.0136	0.0215
CuSP end [ms]	133.8 (17.8)	134.5 (19.9)	0.5510	133.5 (15.5)	0.9668	0.8970
CuSP duration [ms]	55.8 (16.3)	56.1 (21.9)	0.8063	64.0 (15.3)	0.2370	0.3891

Data presented as means with SD.

CuSP – Cutaneous silent period.

CoSP – Cortical silent period.

p-Value for comparison between DBS ON and DBS off from the linear regression mixed model without covariates.

p-Value for comparison between patients with either DBS ON and DBS off with controls from the linear regression mixed model without covariate.

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  with Bonferroni correction applied for 15 multiple comparisons between ON vs. OFF conditions.



**Table 4**  
MEP motor evoked potential preceding the onset of cortical silent period.

Variable	Patients (n = 16)			Controls (n = 9)	OFF vs. controls p	ON vs. controls p
	DBS ON	DBS OFF	On vs. OFF p			
MEP prestimulation	37.68 (19.29)	39.99 (21.31)	0.0110	27.67 (14.32)	0.0894	0.1498
Baseline area [mV ms]						
Resting motor threshold [%]	36.5 (10.6)	36.5 (10.3)	0.0515	34.8 (4.7)	0.0010	0.9597
MEP amplitude [mV]	2.99 (1.66)	3.24 (1.98)	<b>0.0010*</b>	3.12 (0.92)	0.7996	0.6818

Data presented as means with SD.

MEP prestimulation baseline – defined as an area under the curve in the interval ranging from –100 ms to –0.5 ms before TMS.

Resting motor threshold – % of maximum magnetic stimulator output eliciting an amplitude reaching 50  $\mu$ V in 4 out of 8 MEP responses of the relaxed APB muscle.

MEP amplitude – highest amplitude of the rectified MEP preceding the onset of the CoSP during contraction of the APB muscle near to maximum intensity elicited by the TMS of 140% intensity of the resting motor threshold.

p-Value for comparison between DBS ON and DBS off from the linear regression mixed model without covariates.

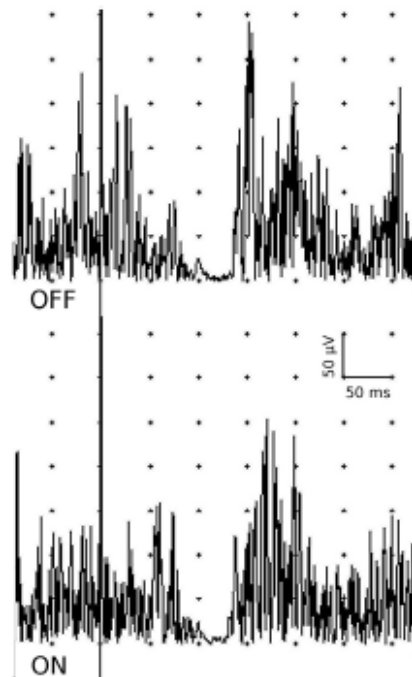
p-Value for comparison between patients with either DBS ON and DBS off with controls from the linear regression mixed model without covariates.

\* p < 0.05 with Bonferroni correction applied for 15 multiple comparisons between ON vs. OFF conditions.

comparison correction with the exception of the MEP amplitude which was found to be smaller in the GPI DBS ON than in the OFF condition ( $p < 0.05$  corrected) (Table 4).

### 3.2. Cutaneous silent period

The CuSP parameters of dystonic patients remained unaffected in the GPI DBS ON and OFF conditions and did not differ from parameters in healthy controls. There was only a trend towards prolongation of the CuSP onset in dystonia patients regardless of DBS condition not surviving the multiple comparison correction (Table 3, Fig. 2).



**Fig. 2.** The cutaneous silent period (CuSP) of the left abductor pollicis brevis muscle in the GPI DBS ON and OFF condition with no obvious difference (patient #6).

### 3.3. H-reflex

H-reflex was elicited from the flexor radialis muscle in 15 out of 16 patients and elicited from the soleus in all patients. Switching the GPI DBS ON and OFF had no significant effects on H-reflex recorded from soleus or flexor carpi radialis muscle, respectively (Table 5).

## 4. Discussion

The results of our study revealed a modulatory effect of the GPI DBS manifested by earlier onset, longer duration and delayed end of the CoSP in the ON compared to OFF condition suggesting DBS-related activation of the inhibitory mechanisms within the motor network. Our observation may also reflect DBS-related normalization of deficient inhibition as detected by shorter duration and earlier ending of the CoSP in the OFF condition and no difference in the ON condition compared to healthy subjects. The presence of the CoSP abnormalities in dystonia suggests impaired inhibition in the primary motor cortex [10, 32, 58, 59] as do the previously described changes in short-interval intracortical inhibition [60–62]. This dysfunction was normalized by effective GPI DBS treatment in our study, which allowed better suppression of dystonic movements and perhaps better control of the voluntary movements in these patients. Interestingly, the delay of the CoSP end and duration were more pronounced in generalized dystonia and in phasic type of dystonia suggesting pathophysiological differences associated with specific dystonia phenotype or with different reactivity to GPI DBS in these patients. It has been shown that patients with generalized distribution and phasic dystonic movements show better improvement than patients with focal or tonic dystonia [63].

On the other hand, no changes were detected in the CuSP and H-reflex implying no significant effects of the GPI DBS on the spinal motoneuron circuits in dystonia patients. The resting motor threshold for eliciting the MEP remained unaffected and the area under the rectified curve of spontaneous muscle activity preceding the TMS tended to be lower in the GPI DBS ON condition suggesting a DBS-related decrease of dystonic limb activity. Furthermore, the decrease of the MEP

**Table 5**  
Mean values of H-reflex measurements for patients (N = 16).

Variable	Hand		Leg	
	DBS OFF	DBS ON	DBS OFF	DBS ON
H max [mV]	0.79 (0.41)	0.75 (0.57)	3.58 (3.09)	3.95 (3.27)
M max [mV]	7.1 (4.3)	6.9 (3.5)	11.3 (5.7)	12.0 (5.3)
H/M ratio	0.16 (0.18)	0.11 (0.06)	0.28 (0.22)	0.33 (0.31)

No statistically significant differences between DBS ON and DBS OFF found.



amplitude in the GPI DBS ON compared to OFF condition can also be attributed to improved cortical inhibition, as indicated by changes of the CoSP.

The GPI DBS has strong antidystonic effects, which become manifest within weeks to months after beginning of chronic GPI DBS [64–66] and which are probably caused by long-term neuroplastic changes induced by neurostimulation rather than by acute effects of DBS. This is profoundly different from the therapeutic effects in Parkinson's disease where the effects of GPI or subthalamic DBS start shortly after the beginning of neurostimulation [67–69]. Testing GPI DBS-treated dystonia patients only two hours after DBS disruption, therefore, seems to be a weakness in our study despite a similar technique previously used [26]. DBS-related clinical effects may last days, months and even up to a year suggesting induction of persistent changes [70,71]. Indeed, our patients had an improved motor score in the GPI DBS OFF condition by 17.6% than in the preoperative state. On the other hand, the CoSP shortening and the clinical effects worsening after such disruption were significant despite the relatively low number of subjects and high variability of origin and dystonia phenotype. This may be an evidence of the acute strong impact of GPI DBS when being superimposed on chronic neuroplastic changes of the motor network in dystonia regardless of its etiology.

Our results are in agreement with other studies which reported shortening of the CoSP in dystonia [31,32,59,61,72] as well as with other electrophysiological findings supporting abnormally reduced intracortical inhibition [73], which can be improved with DBS [25,71,74]. Prolongation of the shortened CoSP as the “normalization” phenomenon was observed previously in a small group of six patients with the focal hand dystonia after receiving treatment of repetitive TMS to the premotor cortex for five consecutive days [75]. Conversely, another study failed to confirm any significant differences in the CoSP after the GPI DBS [26] and others found no differences in the electrophysiological parameters including the CoSP in dystonia patients compared to healthy controls [76]. However, consistent with cortical dysfunction in dystonia are results from functional imaging showing various abnormalities such as enlargement, field overlap, displaced somatotopy or aberrant behavior premotor and motor areas during execution of voluntary movements [73,77–79]. Our results can not be attributed to the inhibitory effect of GABA-ergic treatment on the cortical network despite the use of benzodiazepines and baclofen (Table 1), which may potentially affect the cortical and spinal excitability [80]. It should be stressed that our patients were under constant medication in both DBS ON/OFF conditions, which makes the effect of medication unlikely. In addition, we would anticipate CoSP prolongation rather than shortening after GABA-ergic treatment. In our study, patients had significantly shorter CoSP duration only in GPI DBS OFF condition compared to healthy controls while the duration of the CuSP was similar in both groups of subjects.

Absent changes and weak group differences of the CuSP and H-reflex emphasize a large contrast between GPI DBS-related effects on cortical and spinal inhibitory mechanisms in dystonia. We failed to detect a clear pathology in the CuSP despite sparse observations of its abnormal delay in patients with functional and brachial dystonia [81,82]. Delayed onset of the CuSP has previously been reported after stroke and in amyotrophic lateral sclerosis [83], in multiple system atrophy [43] or cervical myelopathy [42]. These disorders affect the integrity of the cortico-spinal pathway, which is believed to exert an inhibitory impact on spinal reflexes. As idiopathic and hereditary pure dystonic syndromes are not associated with loss of central motor neurons, similar mechanisms on spinal inhibition can hardly be expected.

Dysfunction of spinal reflexes does exist in dystonia as previously shown by electrophysiological methods using the CuSP and modulation of the H-reflex [81,84–88]. Co-contractions of reciprocally inhibited muscles during voluntary movements are an abnormality caused by insufficient spinal inhibition of antagonist and were previously assessed by reciprocal inhibition of H-reflex and showed an increased inhibition

after GPI DBS which correlated with clinical improvement [89]. However, in our study we focused on H/M ratio of the H-reflex and found no impact of GPI DBS probably because of differences in methodology approach, limited number of subjects or possibly from an insufficiently long duration of the GPI DBS OFF condition causing incomplete deterioration of clinical symptoms (Table 1). Although the evaluation of objective measures such the CuSP, CoSP and H-reflex is relatively less sensitive to subjective expectations and investigator's bias, an open-label design seems to be a limitation of our study in spite of the fact that the placebo effect to DBS in dystonia and parkinsonian patients is weak [90–92].

## 5. Conclusions

The main outcome of the study was the shortening of onset, duration and end of the CoSP in dystonia patients, which was reversed to normal values with effective GPI DBS. This phenomenon was observed despite clinical variability and various etiology of dystonia and despite partially persistent carry-over effect due to relatively short disruption of the GPI DBS. The DBS-related changes of the CoSP were manifested predominantly in generalized or phasic type of dystonia, which corroborates previously reported different impact of DBS according to specific dystonia phenotype. Our results thus support the hypothesis that mainly cortical and not spinal inhibitory mechanisms are compromised in dystonia, which can be improved with DBS therapy to the extent indistinguishable from healthy subjects. More effective GPI DBS-related cortical inhibition may bring better suppression of unwanted dystonic movements and improve voluntary motor control.

## Disclosure

R. Jech co-organized teaching courses and received consultancy fees from Abbvie, Cardion, Ipsen and Medtronic. D. Urgosik co-organized teaching courses and received consultancy fees from Cardion, and Medtronic. I. Steškarová received consultancy fees from Medtronic.

## Acknowledgements

Supported by Czech Research Grant Projects: IGA NT 12282. The authors express their gratitude to Mgr. Markéta Pavlíková for her statistical advice and to Valerie Reeves for grammar corrections.

## References

- [1] D. Tarsy, D.K. Simon, Dystonia, *N. Engl. J. Med.* 355 (2006) 818–829.
- [2] A. Albanese, K. Bhatia, S.B. Bressman, M.R. Delong, S. Fahn, V.S. Fung, M. Hallett, J. Janjovic, H.A. Jinnah, C. Klein, A.E. Lang, J.W. Mink, J.K. Teller, Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update, *Mov. Disord.* 28 (2013) 863–873.
- [3] C. Andrews, I. Aviles-Olmos, M. Hariz, T. Foltynie, Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A meta-regression of individual patient outcomes, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81 (2010) 1383–1389.
- [4] D. Tarsy, J.L. Vitek, P.A. Starr, M.S. Okun, Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders, Humana Press, Totowa, NJ, 2008.
- [5] K.J. Holloway, M.S. Baron, R. Brown, D.X. Cifu, W. Carne, V. Ramakrishnan, Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis, *Neuromodulation* 9 (2006) 253–261.
- [6] B. Balint, K.P. Bhatia, Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment, *Curr. Opin. Neurol.* 27 (2014) 468–476.
- [7] C. Klein, L.J. Ozellus, Dystonia: clinical features, genetics, and treatment, *Curr. Opin. Neurol.* 15 (2002) 490–497.
- [8] M. Hallett, Dystonia: a sensory and motor disorder of short latency inhibition, *Ann. Neurol.* 66 (2009) 125–127.
- [9] A. Quartarone, M. Hallett, Emerging concepts in the physiological basis of dystonia, *Mov. Disord.* 28 (2013) 958–967.
- [10] M. Hallett, Neurophysiology of dystonia: the role of inhibition, *Neurobiol. Dis.* 42 (2011) 177–184.
- [11] A. Quartarone, V. Rizzo, F. Morgante, Clinical features of dystonia: a pathophysiological re-evaluation, *Curr. Opin. Neurol.* 21 (2008) 484–490.
- [12] G. Abbuzese, A. Rea, Sensorimotor integration in movement disorders, *Mov. Disord.* 18 (2003) 231–240.
- [13] T. Serranová, R. Jech, M.J. Martí, R. Modreanu, F. Valdeolosa, T. Siegeter, E. Růžička, J. Vališ-Solá, A loud auditory stimulus overcomes voluntary movement limitation in cervical dystonia, *PLoS One* 7 (2012).

- [34] P. Havančiková, R. Jech, N.D. Walker, G. Operto, J. Tauchmanová, J. Vymazal, P. Dusek, M. Hromčík, E. Růžička, Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer's cramp and enhances cortical activity, *Neuro Endocrinol Lett* 31 (2010) 73–86.
- [35] P. Kanovsky, M. Bares, H. Streitová, H. Klajblová, P. Daněš, I. Rektor, Abnormalities of cortical excitability and cortical inhibition in cervical dystonia. Evidence from somatosensory evoked potentials and paired transcranial magnetic stimulation recordings, *J. Neurol.* 250 (2008) 42–50.
- [36] P. Havančiková, N.D. Walker, G. Operto, T. Sileget, J. Vymazal, R. Jech, Cortical pattern of complex but not simple movements is affected in writer's cramp: a parametric event-related fMRI study, *Clin. Neurophysiol.* 123 (2012) 755–763.
- [37] A. Quartarone, A. Pisani, Abnormal plasticity in dystonia: disruption of synaptic homeostasis, *Neurobiol. Dis.* 42 (2011) 162–170.
- [38] A. Quartarone, H.R. Siebner, J.C. Rothwell, Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci.* 29 (2006) 192–199.
- [39] R. Jech, E. Růžička, D. Urgoščík, T. Serranová, M. Vojtíšková, O. Nováková, J. Roth, P. Dušek, P. Meščík, Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus affects resting EEG and visual evoked potentials in Parkinson's disease, *Clin. Neurophysiol.* 117 (2006) 1017–1028.
- [40] R. Jech, D. Urgoščík, J. Tintřer, A. Nežubělský, J. Krásenský, R. Lišáček, J. Roth, E. Růžička, Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 16 (2001) 1126–1132.
- [41] K. Mueller, R. Jech, M.L. Schroeter, Deep-brain stimulation for Parkinson's disease, *N. Engl. J. Med.* 368 (2013) 482–483.
- [42] D. Cunic, L. Boshan, F.J. Khan, A.M. Lozano, A.E. Lang, R. Chen, Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease, *Neurology* 58 (2002) 1665–1672.
- [43] M. Piccinini, M.G. Palmieri, P. Mazzone, M.G. Marconi, P.M. Rossini, A. Stefani, P. Giacomini, A. Peppe, P. Striano, Deep brain stimulation of both subthalamic nucleus and internal globus pallidus restores intracortical inhibition in Parkinson's disease: parallel effects of apomorphine: a paired magnetic stimulation study, *Clin. Neurophysiol.* 113 (2002) 108–113.
- [44] S. Titch, J.C. Rothwell, P. Limousin, M.L. Hariz, D.M. Corcos, The physiological effects of pallidum deep brain stimulation in dystonia, *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 15 (2007) 166–172.
- [45] D. Ruge, S. Titch, M.L. Hariz, L. Zrinzo, K.P. Bhatta, N.P. Quinn, M. Jahanshahi, P. Limousin, J.C. Rothwell, Deep brain stimulation effects in dystonia: time course of electrophysiological changes in early treatment, *Mov. Disord.* 26 (2011) 1913–1921.
- [46] A.A. Kühn, B.H. Meyer, T. Trottenberg, S.A. Brandt, G.H. Schneider, A. Kupsch, Modulation of motor cortex excitability by pallidum stimulation in patients with severe dystonia, *Neurology* 60 (2003) 768–774.
- [47] B.A. Haug, P.W. Schöle, C. Knobloch, M. Köhne, Silent period measurement revises as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 85 (1992) 158–160.
- [48] E. Wassermann, C. Epstein, U. Ziemann, V. Walsh, T. Pauls, S. Usary, *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*, OUP Oxford, 2008.
- [49] W. Paulus, J. Classen, L.G. Cohen, C.H. Large, V. Di Lazzaro, M. Nitsche, A. Pascual-Leone, F. Rosenow, J.C. Rothwell, U. Ziemann, State of the art: pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation, *Brain Stimul* 1 (2008) 151–163.
- [50] A. Curra, M. Modugno, M. Inghileri, M. Manfredi, M. Hallett, A. Berardelli, Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation, *Neurology* 59 (2002) 1851–1859.
- [51] S. Amadio, M. Panizza, F. Pisano, L. Madema, C. Miscio, J. Nilsson, M.A. Volonte, G. Comi, G. Galardi, Transcranial magnetic stimulation and silent period in spasmodic torticollis, *Am J Phys Med Rehabil* 79 (2000) 361–368.
- [52] S. Samargia, R. Schmidt, T.J. Kimbrey, Shortened cortical silent period in adductor spasmodic dysphonia: evidence for wide-spread cortical excitability, *Neurosci. Lett.* 560 (2014) 12–15.
- [53] S.R. Pilipovic, M. Ujubicavljetic, M. Svetel, S. Milanovic, A. Kacar, V.S. Kostic, Impairment of cortical inhibition in writer's cramp as revealed by changes in electromyographic silent period after transcranial magnetic stimulation, *Neurosci. Lett.* 222 (1997) 167–170.
- [54] A.A. Leis, M. Kofler, M.A. Ross, The silent period in pure sensory neuropathy, *Muscle Nerve* 15 (1992) 1345–1348.
- [55] A. Umetani, T. Kujirai, B. Gluck, S. Pallman, Silent period induced by cutaneous stimulation, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 81 (1991) 344–352.
- [56] M.K. Floeter, Cutaneous silent periods, *Muscle Nerve* 28 (2003) 391–401.
- [57] J. Sipiläskalle, A. Truffert, N. Valcione, M.R. Magrinis, Cutaneous silent period in carpal tunnel syndrome, *Muscle Nerve* 33 (2006) 487–489.
- [58] M.R. Caccia, A.I. McGoma, A.R. Upton, T. Blegg, Cutaneous reflexes in small muscles of the hand, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 36 (1973) 960–977.
- [59] M. Kofler, H. Kurnu, I. Steškarova, C. Schindler, P. Fuhr, Muscle force up to 50% of maximum does not affect cutaneous silent periods in thenar muscles, *Clin. Neurophysiol.* 118 (2007) 2025–2030.
- [60] K. Kaneko, S. Kawai, Y. Fuchigami, H. Morita, A. Ofuji, Cutaneous silent period in syringomyelia, *Muscle Nerve* 20 (1997) 884–886.
- [61] I. Steškarova, M. Kofler, A.A. Leis, Cutaneous and mixed nerve silent periods in syringomyelia, *Clin. Neurophysiol.* 112 (2001) 78–85.
- [62] I. Steškarova, M. Kofler, Cutaneous silent periods in the assessment of mild cervical spondylotic myelopathy, *Spine (Phila Pa 1976)* 34 (2009) 34–42.
- [63] I. Steškarova, M. Kofler, V. Majorova, Cutaneous silent periods in multiple system atrophy, *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 159 (2015) 327–332.
- [64] M. Serrao, L. Parisi, G. Valente, A. Martin, F. Fattapposta, F. Pierelli, P. Rossi, L-Dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's disease, *Acta Neurol. Scand.* 105 (2002) 196–201.
- [65] C.J. McNeil, J.E. Butler, J.L. Taylor, S.C. Gandevia, Testing the excitability of human motoneurons, *Front. Hum. Neurosci.* 7 (2013) 152.
- [66] H. Kurnu, I. Steškarova, C. Schindler, J. Vidal, M. Kofler, Neurophysiological evidence for muscle tone reduction by intrathecal baclofen at the brainstem level, *Clin. Neurophysiol.* 122 (2011) 1229–1237.
- [67] A. Nowak, M. Fiechter, J. Richter, I. Debove, L. Lachenmayer, M. Schupbach, M.F. Oertel, R. Wieser, C. Pollo, Using MDEF MRI sequences to target the GPi in DBS surgery, *PLoS One* 10 (2015), e0137868.
- [68] C. Tolleson, S. Pallavaram, C. Li, J. Fang, F. Phibbs, P. Konrad, P. Hedera, P.F. D'Haese, B.M. Dawant, T.J. Davis, The optimal pallidum target in deep brain stimulation for dystonia: a study using a functional atlas based on nonlinear image registration, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 93 (2015) 17–24.
- [69] M. Deogaonkar, J.L. Vittek, Globus pallidus stimulation for Parkinson's disease, in: A.M. Lozano, L. GP, R. TR (Eds.), *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2 ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009, pp. 1577–1602.
- [70] S. Pietracupa, E. Bruno, A.E. Cavanna, M. Filla, M. Zappia, C. Colosimo, Scales for hyperkinetic disorders: a systematic review, *J. Neurol. Sci.* 358 (2015) 9–21.
- [71] T.J. Kimbrey, M.R. Borich, K.D. Prochaska, S.L. Mundt, A.E. Perkins, J.M. Poepping, Establishing the definition and inter-rater reliability of cortical silent period calculation in subjects with focal hand dystonia and healthy controls, *Neurosci. Lett.* 464 (2009) 84–87.
- [72] Y. Shimajima, H. Morita, N. Nishikawa, M. Kodaira, T. Hashimoto, S. Ikeda, The safety of transcranial magnetic stimulation with deep brain stimulation instruments, *Parkinsonism Relat. Disord.* 16 (2010) 127–131.
- [73] Z.D. Deng, S.H. Usary, A.V. Peterchev, Transcranial magnetic stimulation in the presence of deep brain stimulation implants: induced electrode currents, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010 (2010) 6821–6824.
- [74] A.A. Kühn, J. Huebl, Safety of transcranial magnetic stimulation for the newer generation of deep brain stimulators, *Parkinsonism Relat. Disord.* 17 (2011) 647–648.
- [75] R. Kumar, R. Chen, P. Ashby, Safety of transcranial magnetic stimulation in patients with implanted deep brain stimulators, *Mov. Disord.* 14 (1999) 157–158.
- [76] M. Kofler, J. Valls-Sole, P. Vasko, V. Bocek, I. Steškarova, Influence of limb temperature on cutaneous silent periods, *Clin. Neurophysiol.* 125 (2014) 1826–1833.
- [77] Z. Rodi, C. Springer, Influence of muscle contraction and intensity of stimulation on the cutaneous silent period, *Muscle Nerve* 43 (2011) 324–328.
- [78] R. Cakmur, B. Donmez, F. Uzuner, H. Aydin, S. Keskin, Evidence of widespread impairment of motor cortical inhibition in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study in patients with blepharospasm and cervical dystonia, *Adv. Neurol.* 94 (2004) 37–44.
- [79] S. Rona, A. Berardelli, L. Vacca, M. Inghileri, M. Manfredi, Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia, *Mov. Disord.* 13 (1998) 118–124.
- [80] M.C. Ridding, G. Sheean, J.C. Rothwell, R. Inzelberg, T. Kujirai, Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 59 (1995) 493–498.
- [81] C. Trompetto, L. Avanzino, L. Marinelli, L. Mori, E. Pelosin, L. Roccaatagliata, G. Abbruzzese, Corticospinal excitability in patients with secondary dystonia due to focal lesions of the basal ganglia and thalamus, *Clin. Neurophysiol.* 123 (2012) 808–814.
- [82] K. Ikoma, A. Samii, B. Mercuri, E.M. Wassermann, M. Hallett, Abnormal cortical motor excitability in dystonia, *Neurology* 46 (1996) 1371–1376.
- [83] A. Albanese, F. Amato, K.P. Bhatta, A.E. Elia, B. Bilbol, G. Filippini, T. Gasser, J.K. Krauss, N. Nardocci, A. Newton, J. Valls-Sole, EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonia, *Eur. J. Neurol.* 18 (2011) 5–18.
- [84] P. Coubes, L. Cik, H. El Ferit, S. Hemm, N. Vayaliere, S. Serrat, M.C. Roca, S. Tuffery, M. Claustres, B. Echenne, P. Frerebeau, Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results, *J. Neurosurg.* 101 (2004) 189–194.
- [85] J.D. Speelman, M.F. Conarino, P.R. Schuurman, M.A. Tijssen, R.M. de Bie, Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes, *Eur. J. Neurol.* 17 (Suppl. 1) (2010) 102–106.
- [86] L.L. Iqbal, R.J. Alterman, M. Tagliati, Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes, *Arch. Neurol.* 66 (2009) 465–470.
- [87] S. Papapetropoulos, J.R. Jagid, C. Sengun, C. Singer, B.V. Gallo, Objective monitoring of tremor and bradykinesia during DBS surgery for Parkinson disease, *Neurology* 70 (2008) 1244–1249.
- [88] A. Machado, A.R. Rezai, R.H. Kopell, R.E. Gross, A.D. Sharan, A.L. Benabid, Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management, *Mov. Disord.* 21 (Suppl. 14) (2006) S247–S258.
- [89] S.J. Crofts, L. Wojtecki, M. Sudmeyer, A. Schnitzler, Deep brain stimulation in Parkinson's disease, *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2 (2009) 20–28.
- [90] D. Ruge, L. Cik, P. Limousin, V. Gonzalez, X. Vasquez, P. Coubes, J.C. Rothwell, Long-term deep brain stimulation with drawal: clinical stability despite electrophysiological instability, *J. Neurol. Sci.* 342 (2014) 197–199.
- [91] D. Ruge, L. Cik, P. Limousin, V. Gonzalez, X. Vasquez, M.L. Hariz, P. Coubes, J.C. Rothwell, Shaping reversibility? Long-term deep brain stimulation in dystonia: the relationship between effects on electrophysiology and clinical symptoms, *Brain* 134 (2011) 2106–2115.
- [92] S. Pirio Richardson, Enhanced dorsal pre-motor-motor inhibition in cervical dystonia, *Clin. Neurophysiol.* (2014).
- [93] G. Defazio, A. Berardelli, M. Hallett, Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 130 (2007) 1183–1193.
- [94] S. Titch, J.C. Rothwell, K.P. Bhatta, N. Quinn, L. Zrinzo, M. Jahanshahi, K. Adkin, M. Hantz, P. Limousin, Pallidum stimulation modifies after-effects of paired associative

- stimulation on motor cortex excitability in primary generalised dystonia, *Exp. Neurol.* 206 (2007) 80–85.
- [75] M. Borich, S. Aroia, T.J. Kimberley, Lasting effects of repeated rTMS application in focal hand dystonia, *Restor. Neurol. Neurosci.* 27 (2009) 55–65.
- [76] M. Kojovic, I. Parees, P. Kassavets, F.J. Palomar, P. Mic, J.T. Teo, C. Costilvan, J.C. Rothwell, K.P. Bhatia, M.J. Edwards, Secondary and primary dystonia: pathophysiological differences, *Brain* 136 (2013) 2038–2049.
- [77] S. Butterworth, S. Francis, E. Kelly, F. McGlone, R. Bowtell, G.V. Sawle, Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study, *Mov. Disord.* 18 (2003) 673–682.
- [78] P. Havranekova, N.D. Walker, G. Operto, T. Siegel, J. Vymazal, R. Jech, Cortical pattern of complex but not simple movements is affected in writer's cramp: a parametric event-related fMRI study, *Clin. Neurophysiol.* 123 (2012) 755–763.
- [79] A. Lerner, H. Shill, T. Hanaoka, K. Bushara, A. Goldfine, M. Hallett, Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms, *NeuroImage* 21 (2004) 904–913.
- [80] I. Steriadeva, M. Kofler, Differential effect of baclofen on cortical and spinal inhibitory circuits, *Clin. Neurophysiol.* 124 (2013) 339–345.
- [81] A.J. Espay, F. Morgante, J. Purzner, C.A. Gunraj, A.E. Lang, R. Chen, Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia, *Ann. Neurol.* 59 (2006) 825–834.
- [82] S.L. Pullman, B. Ford, B. Ellobi, A. Uincini, P.C. Su, S. Fahn, Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia, *Neurology* 46 (1996) 503–508.
- [83] F. Gilio, C.M. Bortolo, A. Conte, E. Iacovelli, V. Frasca, M. Serrao, E. Giacomelli, M. Gabriele, M. Prencipe, M. Inghilleri, Influence of the corticospinal tract on the cutaneous silent period: a study in patients with pyramidal syndrome, *Neurosci. Lett.* 483 (2008) 109–113.
- [84] A. Beatalelli, J.C. Rothwell, M. Hallett, P.D. Thompson, M. Manfredi, C.D. Marsden, The pathophysiology of primary dystonia, *Brain* 121 (Pt 7) (1998) 1195–1212.
- [85] M. Panizza, S. Leik, J. Nilsson, M. Hallett, H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex in different kinds of dystonia, *Neurology* 40 (1990) 824–828.
- [86] J.H. Koelman, J.D. Speedman, A.A. Hilgevoord, L.J. Bour, R.W. Ongerboer de Visser, Dopa-responsive dystonia and normalization of soleus H-reflex test results with treatment, *Neurology* 45 (1995) 281–285.
- [87] M. Sabbah, R. Ebyrie, I. Al-Jawayed, J. Janjovic, Soleus H-reflex measures in patients with focal and generalized dystonia, *Clin. Neurophysiol.* 114 (2003) 288–294.
- [88] G. Deuschl, C. Seifert, F. Heinen, M. Illert, C.H. Linding, Reciprocal inhibition of forearm flexor muscles in spasmodic torticollis, *J. Neurol. Sci.* 113 (1992) 85–90.
- [89] S. Tisch, P. Limouin, J.C. Rothwell, P. AzeIman, L. Zrinzo, M. Jahanbahi, K.P. Bhatia, M.I. Hallett, Changes in forearm reciprocal inhibition following pallidal stimulation for dystonia, *Neurology* 66 (2006) 1091–1093.
- [90] J. Mueller, I.M. Skogseid, R. Benecke, A. Kupsch, T. Trottenberg, W. Poewe, G.H. Schneider, W. Eisner, A. Wolters, J.U. Müller, G. Deuschl, M.D. Pflüger, G.K. Roeste, J. Vollmer-Haase, A. Brentrup, M. Krause, V. Tronnier, A. Schnitzler, J. Voges, G. Nikkha, J. Vesper, M. Naumann, J. Volkmann, Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study: Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial, *Mov Disord* 23 (2008) 131–134.
- [91] J. Volkmann, J. Mueller, G. Deuschl, A.A. Kuhn, J.K. Krauss, W. Poewe, L. Timmermann, D. Falk, A. Kupsch, A. Kivi, G.H. Schneider, A. Schnitzler, M. Sudmeyer, J. Voges, A. Wolters, M. Wittstock, J.U. Müller, S. Hering, W. Eisner, J. Vesper, T. Prokop, M. Pflüger, C. Schrader, M. Kloss, K. Kiening, K. Boetzel, J. Mehrkens, I.M. Skogseid, J. Ramm-Petersen, G. Kemmler, K.P. Bhatia, J.I. Vittek, R. Benecke, D.B.S.s.g.f. dystonia, Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial, *Lancet Neurol* 13 (2014) 875–884.
- [92] W.M. Schupbach, J. Rau, J.L. Houeto, P. Krack, A. Schnitzler, C. Schade-Brittinger, L. Timmermann, G. Deuschl, Myths and facts about the EARLYSTIM study, *Mov. Disord.* 29 (2014) 1742–1750.





## Dualistic effect of pallidal deep brain stimulation on motor speech disorders in dystonia



Jan Ruzs<sup>a, b, \*</sup>, Tereza Tykalová<sup>a</sup>, Anna Fečíková<sup>b</sup>, Daniela Šťastná<sup>c</sup>, Dušan Uργοšík<sup>c</sup>, Robert Jech<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Circuit Theory, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic

<sup>b</sup> Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

### ARTICLE INFO

**Article history:**  
Received 21 November 2017  
Received in revised form  
24 January 2018  
Accepted 9 March 2018  
Available online 15 March 2018

**Keywords:**  
Dystonia  
Neurogenic stuttering  
Dysarthria  
Deep brain stimulation  
Basal ganglia  
Acoustic analyses

### ABSTRACT

**Background:** Although pallidal deep brain stimulation (GPi-DBS) is an effective treatment for dystonia, it may cause important stimulation-induced side-effects such as hypokinetic dysarthria or stuttering. However, the reasons behind the occurrence of these side-effects remain unknown.  
**Objective:** To objectively investigate the impact of GPi-DBS on patients with dystonia on speech fluency, intelligibility, and key aspects of hyperkinetic and hypokinetic dysarthria.  
**Methods:** Speech was systematically evaluated in 19 dystonic patients with GPi-DBS. Each patient was tested twice within one day in both the GPi-DBS ON and GPi-DBS OFF stimulation conditions. A control sample of 19 matched healthy speakers underwent the same speech assessment.  
**Results:** We observed an improvement of hyperkinetic dysarthria symptoms in 47% and an aggravation of hypokinetic dysarthria symptoms in 26% of patients with the GPi-DBS switched ON. A higher stimulus intensity was found in a group of patients in whom the hypokinetic dysarthria worsened with the GPi-DBS ON when compared to other dystonic patients ( $p = 0.02$ ). Furthermore, we revealed a significant increase of disfluent words in the GPi-DBS ON when compared to OFF condition ( $p = 0.001$ ) associated with the shorter distance of the active contact localization along the medio-lateral direction ( $r = -0.70$ ,  $p = 0.005$ ).  
**Conclusion:** This study provides evidence of dualistic effects of GPi-DBS on speech in dystonia manifested as an improvement of hyperkinetic or a deterioration of hypokinetic dysarthria. Our findings suggest that lower stimulation parameters and placement of active contacts more laterally in the internal globus pallidus should be preferred to avoid the possible side effects of hypokinetic dysarthria and dysfluency.  
© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

Deep brain stimulation (DBS) of the internal globus pallidus (GPi) is an effective and well tolerated therapy for pharmacoresistant patients with generalized, segmental or cervical dystonia [1–6]. Speech abnormalities have been reported as the most common adverse stimulation-induced side-effect [1,5–9], with a prevalence estimated up to 12% [1]. Stimulation-induced dysarthria

manifested was in most cases immediately reversible by interrupting stimulation or reducing the stimulation amplitude [1].

So far, there are only two systematic studies that examined the effect of GPi-DBS on speech in dystonic patients [10,11]. Tripoliti [10] longitudinally assessed intelligibility, loudness and speech rate in 25 patients with dystonia of various origin before and 12 months later after GPi-DBS surgery. Although an increased speech rate was the only significant change observed on the group level, Tripoliti [10] revealed that a subgroup of eight patients developed signs of hypokinetic dysarthria, characterized by reduced voice volume, a faster rate of speech and indistinct articulation. Subsequently, Risch et al. [11] evaluated speech intelligibility, naturalness, articulation rate, loudness, fluency and a variety of perceptual scales in 15 patients with primary dystonia and GPi-DBS in ON- and OFF-stimulation conditions and found no group differences except for

\* Corresponding author. Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine, Charles University, Kateřinská 30, 120 00, Prague 2, Czech Republic.  
E-mail address: [rusz.ma@gmail.com](mailto:rusz.ma@gmail.com) (J. Ruzs).

a slightly increased articulation rate in the ON-stimulation condition. Additionally, on the single-case level, acquired stuttering after GPI-DBS has been reported in two patients with dystonia [12].

Patients with dystonia suffer from widespread speech and swallowing abnormalities including hyperkinetic dysarthria, speech apraxia or spasmodic dysphonia [13–15]. The GPI-DBS may additionally affect their speech production resulting in widely heterogeneous deviations [10,11]. Thus, there is a need to systematically recognize individual speech profiles of dystonia patients and their response to GPI-DBS. Yet, modification of basal ganglia output may lead to alterations in both hyperkinetic and hypokinetic components of dysarthria. However, previous research was rather focused on investigation of intelligibility and a limited number of hypokinesia-related speech dimensions [10,11].

Therefore, the aim of this study was to investigate the impact of GPI-DBS in patients with dystonia by analyzing speech fluency, intelligibility, and key aspects of hyperkinetic and hypokinetic dysarthria using objective acoustic analyses. Given the previous evidence, we hypothesized that particularly features of hypokinetic dysarthria should be sensitive to possible stimulation-induced side-effect of GPI-DBS. An additional aim was to explore the possible relationships between speech and clinical manifestations to provide deeper insights into the impact of GPI-DBS on speech in dystonia. We hypothesized that certain speech changes may be related to electrode contact location in the GPI.

## Material and methods

### Participants

Nineteen Czech patients (12 women, 7 men), mean age 49.2 (standard deviation [SD] 17.8) years, with dystonia of various origin (13 idiopathic with isolated dystonia, 2 idiopathic with parkinsonism, 2 DYT-1, 1 PINK1, 1 post-anoxic) and distribution (12 generalized and 7 cervical) treated with GPI-DBS bilaterally were included in the study (Table 1). The average duration of dystonic symptoms was 13.5 (SD 6.2) years and time post DBS operation was 3.2 (SD 1.9) years. Subjects participating in the study were recruited according to predefined inclusion criteria. Only patients with pharmaco-resistant dystonia who underwent bilateral implantation in the GPI and were treated with DBS for at least one year were included. All of them underwent surgery in the Prague center for DBS and were implanted by one of the co-authors (DU). Patients with dystonia represented a wide range in age, disease duration, and time post DBS operation, mirroring the clinical diversity of this population. Each patient was tested in two conditions within the same day: in the DBS chronically switched on (hereby, GPI-DBS ON condition) and 2 h later after switching the DBS off (hereby, GPI-DBS OFF condition). At the time of the investigation, stimulation parameters were optimal in regard to long-term suppression of dystonic symptoms. Twelve patients were on a stable antidystonic oral medication (biperiden, baclofen or benzodiazepines) and four patients had been treated with botulinum toxin during last six months. Patients with generalized dystonia were further rated by the Burke-Fahn-Marsden Dystonia Scale (BFMDS) [16] and patients with cervical dystonia by the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) [17].

In addition, the healthy control group consisted of 19 sex-matched subjects (12 women, 7 men) of comparable age, mean 49.8 (SD 18.0) years, with no history of neurological or communication disorders. Each participant provided written, informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of the General University Hospital in Prague, Czech Republic, and has

therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

### GPI-DBS contacts localization

All patients were implanted bilaterally with a quadripolar electrode (9 patients with a RC generator, Medtronic, MN; 5 patients with a Brio generator, St. Jude, MN; 4 patients with a Kinetra generator, Medtronic, MN; 1 patient with a Libra XP generator, St. Jude, MN) to the posteroventrolateral portion of the GPI according to a previously described procedure [18]. In the GPI-DBS ON condition, patients were examined using their optimal DBS parameters in monopolar stimulation with the distal contact as an active electrode (–) referenced to the case (+) of the implanted pulse generator. In 7 patients the voltage mode was used and in 12 patients the current mode was used for chronic GPI-DBS (Table 1). The intensity of the GPI-DBS in each patient was calculated as the mean of the arithmetic products of all three parameters from both the right (R) and left (L) electrodes ( $I = \text{intensity}, u = \text{voltage}, d = \text{pulse duration}, f = \text{frequency}$ ):  $I = (u_R \cdot d_R \cdot f_R + u_L \cdot d_L \cdot f_L) / 2$  [19]. The voltage of the GPI-DBS in patients with the current mode of stimulation was calculated using the Ohm law with individually measured impedance (mean  $1.0 \pm \text{SD } 0.5 \text{ k}\Omega\text{m}$ ).

The 1.5 TMR scanner (Siemens Symphony; Erlangen, Germany) was employed for imaging using a T1-weighted magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MP-RAGE) sequence in 176 sagittal slices 1 with a nominal resolution of  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  and FOV 238 mm covering the entire brain and cerebellum (TR = 2060 ms; TE = 3.93 ms; flip angle = degrees; TI = 1100 ms). The MRI was acquired according to previously defined technical precautions considering the potential hazard in patients with intracerebral electrodes [20,21]. All four contacts of the DBS electrode produced well defined susceptibility artifacts on the T1-weighted image in each patient. The position of the most distal contact was established in the native space focusing on the distal artifact. The x-coordinate was measured from the wall of the third ventricle at the level of the midcommissural point (MCP), whereas the y- and z-coordinates were measured from the MCP according to the previously published method [22]. The mean position of the right active contact was  $x = 16.6 \pm (\text{SD}) 1.6 \text{ mm}$ ,  $y = 4.4 \pm 1.8 \text{ mm}$ ,  $z = 2.9 \pm 1.8 \text{ mm}$  below MCP; the mean position of the left active contact was  $x = 15.4 \pm 1.6 \text{ mm}$ ,  $y = 4.0 \pm 1.4 \text{ mm}$ ,  $z = 2.7 \pm 1.6 \text{ mm}$  below MCP. For the correlation analyses with speech parameters, the x-, y- or z-coordinate of the left and right electrode was averaged for each patient.

### Speech examination

Speech recordings were performed in a quiet room with a low ambient noise level using a head-mounted condenser microphone (Beyerdynamic Opus 55, Heilbronn, Germany) placed approximately 5 cm from the subject's mouth. Speech signals were sampled at 48 kHz with 16-bit resolution. Each subject was recorded during both GPI-DBS ON and GPI-DBS OFF conditions with a speech specialist (JR). All participants were instructed to perform three vocal tasks of (i) sustained phonation of the vowel/a/per one breath for as long and as steadily as possible, (ii) fast/pa/-/ta/-/ka/ syllable repetition at least seven times per one breath, and (iii) monologue for approximately 90 s on a given topic. These three speaking tasks were chosen because they ensure most of the information necessary for the objective description and interpretation of motor speech disorders [23]. The sustained phonation and syllable repetition tasks were repeated two times for every subject per session.

**Table 1**  
Clinical characteristics of dystonia patients with bilateral GPI-DBS.

No. #	Clinical characteristics					Dystonia scales					Stimulation parameters		Medication (dose per day)
	Gender	Age (years)	Disease duration (years)	GPI-DBS duration (years)	Biology	RPMDS	RPMDS	BFMD5	% change	% change	Left hemisphere	Right hemisphere	
						Pre-	GPI-DBS	GPI-DBS	Preoperative	GPI-DBS			
						operative	ON	OFF	vs. GPI-DBS ON	vs. GPI- DBS OFF			
Generalized body distribution													
1	M	60	12	3	idiopathic	39	12.5	N/A	N/A	N/A	2.0 mA, 90 Hz, 450 $\mu$ s	1.1 mA, 90 Hz, 450 $\mu$ s	biperiden 16 mg
2	M	74	12	2	idiopathic	8	0	0	100	0	3.1 V, 130 Hz, 180 $\mu$ s	3.1 V, 130 Hz, 180 $\mu$ s	0
3	M	31	11	3	idiopathic + parkinsonism	3.5	4	4	-14	0	2.3 mA, 130 Hz, 270 $\mu$ s	2.3 mA, 130 Hz, 270 $\mu$ s	ispinitol 8 mg
4	F	63	10	2	idiopathic	21	17	20	19	15	1.3 mA, 50 Hz, 360 $\mu$ s	1.3 mA, 50 Hz, 360 $\mu$ s	bromazepam 2.25 mg, venlafaxine 150 mg
5	M	18	10	5	DYT 1	28.5	10	19	65	47	2.0 V, 130 Hz, 240 $\mu$ s	2.2 V, 130 Hz, 240 $\mu$ s	0
6	F	54	10	2	idiopathic	33	14.5	14.5	56	0	3.8 mA, 130 Hz, 212 $\mu$ s	3.8 mA, 130 Hz, 212 $\mu$ s	trazodone 150 mg, venlafaxine 150 mg
7	F	54	27	3	RNKL	50	28	29	44	3	1.7 mA, 130 Hz, 212 $\mu$ s	1.35 mA, 130 Hz, 212 $\mu$ s	escitalopram 10 mg
8	F	43	17	6	idiopathic	29	36.5	37	-26	1	2.7 V, 130 Hz, 450 $\mu$ s	2.7 V, 130 Hz, 450 $\mu$ s	clonazepam 1 mg, amitriptyline 50 mg, citalopram 40 mg, gabapentin 1800 mg
9	M	28	16	1	posttraumatic	39	35.5	35.5	9	0	1.1 mA, 50 Hz, 162 $\mu$ s	1.2 mA, 50 Hz, 162 $\mu$ s	clonazepam 2.5 mg, baclofen 20 mg, biperiden 3 mg, valproate 600 mg, venlafaxine 150 mg, BoNT 3 weeks before
10	M	16	1	1	idiopathic	34.5	17.5	17.5	49	0	2.1/2.0 mA, 125/125 Hz, 210/120 $\mu$ s	2.1/2.0 mA, 125/125 Hz, 210/120 $\mu$ s	sertalin 50 mg, diazepam 5 mg
11	F	74	8	1	idiopathic + parkinsonism	16	17.5	17.5	-9	0	2.0 mA, 130 Hz, 208 $\mu$ s	2.0 mA, 130 Hz, 208 $\mu$ s	levodopa 1250 mg, carbidopa 125 mg, clonazepam 0.75 mg, sertaline 100 mg
12	F	36	25	7	DYT 1	27	2.5	4.5	91	44	1.5 V, 100 Hz, 450 $\mu$ s	1.5 V, 100 Hz, 450 $\mu$ s	0
Cervical body distribution													
						TWSTRS	TWSTRS	TWSTRS					
13	F	40	13	3	idiopathic	24	0	14	100	100	1.4 V, 100 Hz, 390 $\mu$ s	1.4 V, 100 Hz, 390 $\mu$ s	lovetapin 200 mg
14	F	76	12	2	idiopathic	25	21	23	16	9	1.9 mA, 130 Hz, 180 $\mu$ s	1.4 mA, 130 Hz, 180 $\mu$ s	clonazepam 0.25 mg, citalopram 10 mg, BoNT 4 months before
15	F	58	15	7	idiopathic	24	19	26	21	27	1.7 V, 130 Hz, 300 $\mu$ s	1.7 V, 130 Hz, 300 $\mu$ s	biperiden 2 mg,

Table 1 (continued)

No. #	Clinical characteristics					Dystonia scales					Stimulation parameters		Medication (dose per day)
	Gender	Age (years)	Disease duration (years)	GPI-DBS duration (years)	Etiology	BFMD5	BFMD5	BFMD5	% change	% change	Left hemisphere	Right hemisphere	
						Pre-	GPI-DBS	GPI-DBS	Preoperative	GPI-DBS-			
						operative	ON	OFF	vs. GPI-DBS ON	vs. GPI- DBS OFF			
16	F	52	17	3	Idiopathic	20	11	16	45	31	1.6 mA, 60 Hz, 420 µs	1.6 mA, 60 Hz, 420 µs	clonazepam 0.5 mg, sertraline 100mg baclofen 30 mg, venlafaxine 150 mg, promethazine 25 mg
17	F	57	9	1	Idiopathic	26	14	20	46	30	1.5 mA, 130 Hz, 212 µs	1.6 mA, 130 Hz, 212 µs	clonazepam 1 mg, primidone 500 mg, citalopram 20mg, BoNT 6 months before
18	M	57	10	4	Idiopathic	29	8	21	72	62	1.8 V, 130 Hz, 180 µs	1.8 V, 130 Hz, 180 µs	0
19	F	44	22	4	Idiopathic	24	19	21	21	10	1.3 mA, 130 Hz, 180 µs	1.3 mA, 130 Hz, 180 µs	alprazolam 0.5 mg, citalopram 60 mg, BoNT 1 month before

Captions: GPI-DBS ON = internal globus pallidus deep brain stimulation chronically switched ON; GPI-DBS OFF = internal globus pallidus deep brain stimulation switched OFF; BFMD5 = Burke-Rahn-Marsden Dystonia Scale; TWSTRS = Tonic to Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; BoNT = botulinum toxin therapy; N/A = not available.

Speech analyses

The primary outcome represented the assessment of speech fluency, speech intelligibility, hyperkinetic dysarthria index and hypokinetic dysarthria index. The percentage of dysfluent words (PDW) was calculated as the number of dysfluent events normalized by the total number of words using the behavioural taxonomy of stuttering [24]; this taxonomy embraces all types of dysfluencies typically observed in patients with neurogenic stuttering [25]. The percentage of intelligible words (PIW) was derived by scoring the number of words correctly understood [10,11]. Both speech fluency and intelligibility tests for all groups were rated blindly using auditory-perceptual evaluation (TT). Dysarthria indexes were based on acoustic analyses, that provide objective, sensitive, and quantifiable information for the precise assessment of various speech dimensions [26,27], and estimated as the percentage of affected speech dimensions (PASD) from hyperkinetic and hypokinetic dysarthria components investigated; the optimal cut-off values indicating speech impairment were obtained by comparing probability distributions between dystonia and healthy subjects using Wald decision theory [26,27].

The hyperkinetic dysarthria index was based upon acoustic analysis of three distinctive motor speech dimensions encountered in hyperkinetic dysarthria including irregular pitch fluctuation, strained-strangled voice quality, and slow alternating motion rate [23,26]. Irregular pitch fluctuation was based on the measure of fundamental frequency variability (F0 SD) during sustained phonation, calculated as the SD of fundamental frequency contour converted to semitone scale [26–28]. Strained-strangled voice quality was estimated using the measure of the degree of unvoiced segments (DUV) obtained from the first 10s of stable sustained phonation, with a segment considered as unvoiced if it had voicing

strength below the voicing threshold of 0.45 [26,28]. Slow alternating motion rate was examined using the measure of diachokinetic rate (DDK) applied to fast/pa/-/ta/-/ka/syllable repetition, representing the number of syllable vocalizations per second [26,29].

Hypokinetic dysarthria index was based upon acoustic analysis of three distinctive motor speech aspects encountered in hypokinetic dysarthria including imprecise vowel articulation, monopitch, and inappropriate silence [23,27,30,31]. Imprecise vowel articulation was based on the measure of vowel articulation index (VAI) obtained through monologue, defined as VAI=(F1a + F2i)/(F1i + F1u + F2a + F2u), where the first (F1) and second (F2) formant frequencies for each vowel were averaged by the extraction of 10 defined corner vowels [30,31]. VAI was specifically designed for evaluation of vowel articulation deficits in hypokinetic dysarthria of Parkinson's disease and its sensitivity was validated across three different languages [30–33]. Although VAI generally measures the same aspect as vowel space area (i.e., reduced or expanded vowel space), it reflects vowel centralization and thus, has been shown to be more sensitive in differentiating hypokinetic dysarthria from normal speech than vowel space area [30–33]. Monopitch was estimated using a measure of F0 SD from monologue, defined as SD of fundamental frequency contour converted to semitone scale [27,28]. Inappropriate silence was examined using a measure of the number of pauses (NoP) applied to the monologue, representing NoP relative to the total speech time after removing a period of silence exceeding 60 ms [27]. NoP was selected as indicator of hypokinetic dysarthria since it was found to be significantly altered even in newly diagnosed, untreated Parkinson's disease [27]. In addition, the strong significant relationship between NoP and decreased manual dexterity measured using Purdue Pegboard in Parkinson's disease has been previously



observed [34], indicating NoP as a feature of hypokinetic dysarthria that likely shares similar mechanisms with limb bradykinesia.

#### Statistical analyses

The final values of all speech parameters across sustained phonation and syllable repetition tasks were calculated for each participant by averaging the data obtained in two vocal task runs. A repeated measures analysis of variance with post-hoc Fisher least-squares difference was used to assess group differences (GPI-DBS ON vs. GPI-DBS OFF vs. controls). Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between speech and clinical data. Bonferroni adjustment for multiple comparisons was applied according to the 4 tests performed, i.e. threshold 0.0125 for  $p < 0.05$ . In addition, a difference in hypokinetic dysarthria with regards to intensity of stimulation parameters was tested using the Mann-Whitney  $U$  test.

#### Results

On the group level, we found a decreased intelligibility ( $p = 0.04$ ) and an increased hypokinetic dysarthria index ( $p = 0.03$ ) in patients with GPI-DBS ON compared to healthy controls. In addition, a decreased intelligibility ( $p = 0.01$ ) and an increased hyperkinetic dysarthria index ( $p = 0.003$ ) was observed in patients with GPI-DBS OFF and healthy controls. Only speech fluency was significantly deteriorated in the GPI-DBS ON compared to the GPI-DBS OFF condition ( $p = 0.001$ ) (Fig. 1).

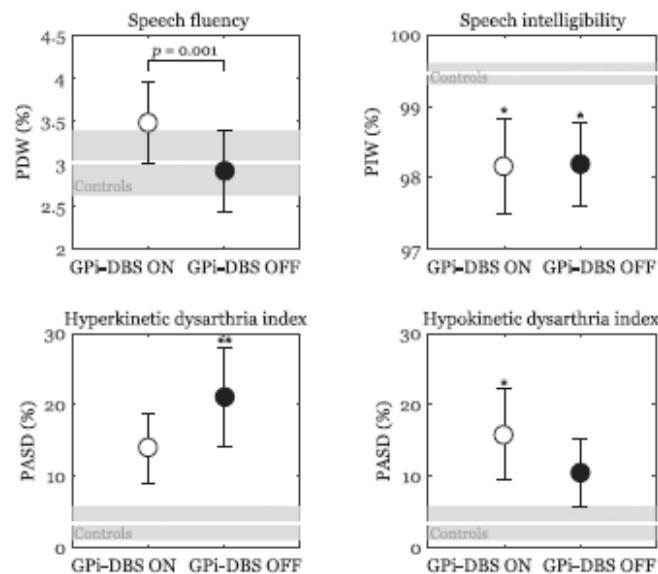
With the GPI-DBS ON compared to OFF condition, the hyperkinetic dysarthria improved in nine (47%) patients with no change in the hypokinetic dysarthria score, whereas hypokinetic dysarthria worsened in another four (21%) patients leaving the hyperkinetic

dysarthria score unaffected. Both hyperkinetic and hypokinetic dysarthria scores simultaneously worsened with the GPI-DBS ON compared to OFF condition only in one patient (5%) whereas no changes in dysarthria were found in five patients (26%) (Fig. 2).

A higher stimulus intensity was found in five patients (group 1) in whom the hypokinetic dysarthria worsened with GPI-DBS ON versus OFF condition when compared to the stimulus intensity of other patients (group 2) without a change in hypokinetic dysarthria parameters. This difference became significant (group 1:  $139 \pm 20$  mV s Hz; group 2:  $90 \pm 50$  mV s Hz,  $p = 0.02$ ) when patient #8 with a suspected failure of the GPI-DBS system was excluded from the analysis. In this patient, no difference in the BFMDS was found and no changes in hyperkinetic and hypokinetic dysarthria were detected between both GPI-DBS conditions despite the highest stimulus intensity used among all patients exceeding 5SD of the average.

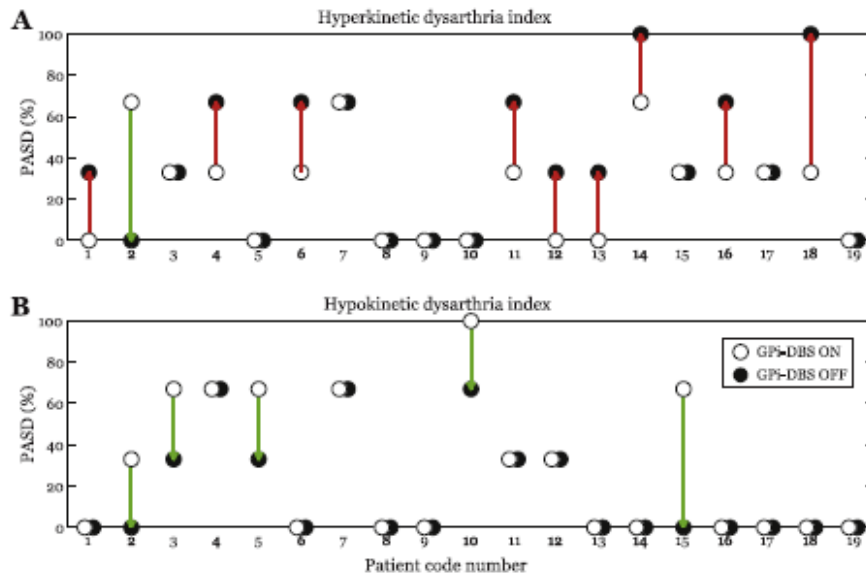
On the single-case level, the dysfluency was abnormal in only three patients (#2, #3, #18) with the GPI-DBS ON, i.e. more than 6% of dysfluent words, whereas with the GPI-DBS OFF was detected in two patients (#2, #3). Speech intelligibility was substantially decreased in one patient (#10) in the GPI-DBS ON (87% of intelligible words) than in the GPI-DBS OFF condition (94% of intelligible words). In addition, the differences in speech performances between the GPI-DBS ON and OFF conditions as well as the effect of the GPI-DBS on individual speech parameters were heterogeneous across individual dystonia patients (Table 2).

Finally, we observed an inverse correlation of the word dysfluency in the GPI-DBS ON compared the GPI-DBS OFF condition ( $\Delta$  PDW) with the mean x-coordinate of the right and left active contact ( $r = -0.70$ ,  $p = 0.005$ ) (Fig. 3). No other correlations between change in speech variables and contact localization were observed.



**Fig. 1.** Results of analyses for primary outcome speech measures with mean scores (standard error measurements) for dystonia patients in both stimulation conditions (GPI-DBS ON, GPI-DBS OFF) and controls (shaded area). Statistically significant differences between dystonia and control groups after Bonferroni's adjustment: \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ . Captions: PDW = percentage of dysfluent words; PIW = percentage of intelligible words; PASD = percentage of affected speech dimensions; GPI-DBS ON = internal globus pallidus deep brain stimulation chronically switched ON; GPI-DBS OFF = internal globus pallidus deep brain stimulation switched OFF.





**Fig. 2.** Changes in hyperkinetic (A) and hypokinetic (B) motor speech performances from GPI-DBS ON to GPI-DBS OFF stimulation condition across the individual dystonia patients. **Captrions:** PASD = percentage of affected speech dimensions; GR-DBS ON = internal globus pallidus deep brain stimulation chronically switched ON; GPI-DBS OFF = internal globus pallidus deep brain stimulation switched OFF.

**Discussion**

The current study revealed that GPI-DBS may have two opposite effects on motor speech disorders in dystonia. While in nearly half of the patients we observed an improvement of hyperkinetic dysarthria symptoms, in a small group of patients we found a worsening of several hypokinetic dysarthria symptoms with the GPI-DBS switched ON. Furthermore, our results indicate a relationship between the dysfluency and contact localization along the medio-lateral direction showing a deterioration of fluency especially if the active contacts in the GPI were located more medially. Forty-seven percent of our dystonia patients manifested an improvement of hyperkinetic dysarthria with the GPI-DBS switched ON, indicating that GPI-DBS may have a positive effect on speech defects associated with dystonic symptoms. These findings are in accordance with previous research showing the impressive benefits of GPI-DBS on spasmodic dysphonia in one patient with torticollis [11]. Indeed, we can assume that the

impairment of speech in dystonia is, at least to some degree, induced by disease itself and not from GPI-DBS alone [23].

On the other hand, the GPI-DBS had a negative impact on speech parameters in 26% of dystonia patients, which is in close agreement with a previous study reporting 32% of dystonia patients developing signs of hypokinetic dysarthria 12 months after the GPI-DBS surgery [10]. These findings together imply that worsening of speech may be a more common stimulation-induced side-effect than previously anticipated [1]. Contrary, previous research comparing speech of patients with primary dystonia before and at least 45 min after the disruption of the GPI-DBS did not find a deterioration of speech symptoms in the ON condition [11]. One possible explanation behind this discrepancy is that the 45 min interval between GPI-DBS ON and GPI-DBS OFF condition may not be sufficient enough to detect any stimulation-related changes in speech [11]. However, the temporal effect of GPI-DBS on speech was not thoroughly investigated. In addition, statistically significant speech changes may be difficult to detect due to the heterogeneous

**Table 2**  
Results of acoustic analyses across individual speech parameters used for calculation of hyperkinetic and hypokinetic dysarthria index.

Acoustic speech variable	GPI-DBS ON		GPI-DBS OFF		Controls		Optimal cut-off value indicating speech impairment (Wald task)
	Mean (SD)	No. affected subjects	Mean (SD)	No. affected subjects	Mean (SD)	No. affected subjects	
<b>Hyperkinetic</b>							
F0 SD (st)	0.74 (0.55)	7/19	0.76 (0.41)	11/19	0.41 (0.39)	1/19	>0.70
DUV (%)	0.64 (1.71)	1/19	2.26 (6.40)	4/19	0.03 (0.09)	0/19	>1.60
DDK rate (syll/s)	6.22 (1.20)	6/19	6.20 (0.99)	7/19	7.34 (0.70)	1/19	<6.00
<b>Hypokinetic</b>							
VAI (-)	0.85 (0.08)	7/19	0.85 (0.08)	6/19	0.93 (0.05)	0/19	<0.81
F0 SD (st)	2.17 (0.75)	5/19	2.27 (0.63)	2/19	2.21 (0.53)	1/19	<1.70
NoP (pauses/s)	1.91 (0.36)	4/19	1.96 (0.30)	2/19	2.17 (0.32)	1/19	<1.60

**Captrions:** F0SD = variability of fundamental frequency; DUV = degree of unvoiced segments; DDK rate = diadochokinetic rate; VAI = vowel articulation index; NoP = number of pauses; GPI-DBS ON = deep brain stimulation chronically switched ON; GPI-DBS OFF = deep brain stimulation switched OFF; SD = standard deviation.

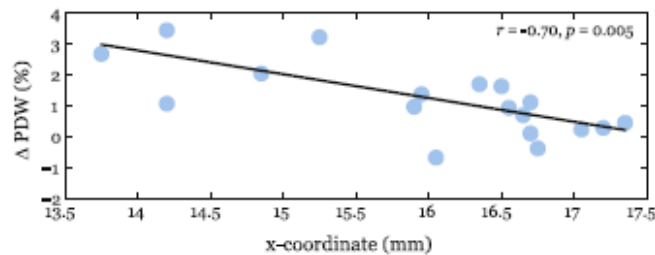


Fig. 3. Correlation analysis between change in dysfluency level between GPI-DBS ON and GPI-DBS OFF condition ( $\Delta$  PDW) and the distance of the distal contact of the electrode from the wall of the third ventricle in the medio-lateral direction. The highest deterioration of fluency with the GPI-DBS switched ON was found in patients with the active contacts placed more medially.

Capitons: PDW = percentage of dysfluent words.

nature of speech abnormalities with GPI-DBS, due to the relatively small sample of dystonia patients investigated or because of the low sensitivity of perceptual evaluation methods [11].

It remains to be elucidated what mechanism GPI-DBS contributes to hypokinetic speech impairment as observed in several of our dystonia patients. The stimulation-induced dysarthria has been typically hypothesized to be a consequence of the spreading of the electrical current to the corticospinal pathway [1,35,36], causing tension and stiffness occasionally observed around the mouth. In this study, we revealed that a group of five patients in whom the hypokinetic dysarthria worsened with GPI-DBS ON compared to OFF condition was stimulated by a higher intensity than other patients. Our findings are in agreement with a previous study where stimulation-induced dysarthria due to high voltage limited the therapeutic effect of GPI-DBS in four out of the 14 investigated patients [37]. High stimulation intensity may lead to exceeding of the stimulation volume outside of GPI, particularly in the medial direction towards the internal capsule. We thus encourage to lower stimulation parameters or to implant directional electrodes in order to lower the risk of side effects related to aggravation of hypokinetic dysarthria.

Although the level of dysfluency was generally mild in our dystonia group, we revealed a significant increase of dysfluent words in the GPI-DBS ON condition. This change in dysfluency level was decreasing with the distance of the active contact localization along the medio-lateral direction, i.e. with lower deterioration of fluency if the electrode was located far from the internal capsule. DBS-induced recurrence of developmental stuttering was already reported [11], indicating that pre-morbid fluency disorders can be considered as a risk factor for aggravated stuttering after GPI-DBS. In addition, stuttering was already described as a consequence of GPI-DBS in two patients without previous history of childhood stuttering – in one DYT-1 patient with generalized dystonia and in one non-DYT1 patient with segmental dystonia [12]. Interestingly, acquired stuttering represents a serious threat in neurodegenerative disorders. Stuttering is a typical sign observed in progressive supranuclear palsy [38] where the GPI represents a region of the brain commonly affected [39]. It is also widely present in manganese-induced ephedrone parkinsonian syndrome associated with dystonia due to toxic and neurodegenerative damage of the GPI [26]. These findings together emphasize the role of the GPI in regulating speech fluency and generally support the view of stuttering as a speech disorder of the basal ganglia origin.

There are some limitations to the present study. We analyzed intelligibility scores using monologue instead of standardized reading sentences, as, to the best of our knowledge, there is no standardized tests for intelligibility measures in the Czech

language. Nevertheless, monologue was shown to be a superior task to elicit dysarthria deficits [30] and our findings regarding intelligibility are very consistent with those reported by previous studies [10,11]. Our cross-sectional study is based on the comparison between control speakers and dystonia patients in GPI-DBS OFF and GPI-DBS ON conditions, which limits us drawing definitive conclusions regarding the effect of pallidal stimulation on speech. Speech of dystonia patients in the GPI-DBS OFF condition is potentially affected by permanent microlesion from implanted electrodes, from neuroplasticity induced by chronic DBS or from the residual after-effect if the 2-h disruption of DBS was not long enough. Therefore, dystonic speech in the GPI-DBS OFF condition is not likely the same as dystonic speech in DBS-naïve patients. Longitudinal studies are needed to establish the severity of speech abnormalities in dystonia patients before and after implantation to monitor potentially variable effects of GPI-DBS.

In conclusion, speech abnormalities were heterogeneous across dystonia patients and the impact of GPI-DBS on speech performance in dystonia patients was dualistic generating positive and negative effects. Hyperkinetic dysarthria improved in many patients with GPI-DBS and was not usually associated with parallel deterioration of hypokinetic dysarthria, whereas hypokinetic dysarthria worsened in a limited number of patients as a consequence of high stimulation parameters. Our findings suggest that active contacts in the lateral portion of the GPI should be preferred to avoid possible side effects of speech dysfluency. Dualistic behavior of the GPI DBS deserve further research to discover the preoperative predictors of future effects on speech in individual dystonia patients.

#### Acknowledgements

This study was supported by the grant project offered by the Czech Science Foundation (grant nr. GAČR 16-13323S), by the Ministry of Health of the Czech Republic (grant nr. 15-28038A) and by the Charles University Prague, Czech Republic (project nr. Progres Q27/LF1). All rights reserved.

#### References

- [1] Kupch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978e90.
- [2] Videaliht M, Vercueil L, Houeto J, Krystkowiak P, Benabid AI, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;325:459–67.
- [3] Valdeonola F, Regidor I, Mínguez-Castellanos A, Lezcano E, García-Ruiz P, Rojo A, et al. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia:

- results of the Spanish multicentric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:65e9.
- [4] Volkman J, Müller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13: 875e84.
  - [5] Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007;130: 2879e86.
  - [6] Vidali M, Vercueil L, Houeto J, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007;6: 223e9.
  - [7] Bezzi B, Steude U, Seelos K, Bötzel K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. *Mov Disord* 2002;17: 138e44.
  - [8] Mehrkens JH, Bötzel K, Steude U, Zeitler K, Schnitzler A, Sturm V, et al. Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87: 8e17.
  - [9] Walsh RA, Sidimopoulos C, Lozano AM, Hodale M, Poon YY, Fallis M, et al. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain* 2013;136: 761e9.
  - [10] Tripoliti E. Effects of deep brain stimulation on speech in patients with Parkinson's disease and dystonia. Thesis submitted for the degree of PhD in Neurological studies at the Institute of Neurology at the University College London, 2010.
  - [11] Risch V, Staiger A, Ziegler W, Ott K, Scholderle T, Pelykh Q, et al. How does GPI-DBS affect speech in primary dystonia? *Brain Stimul* 2015;8:875–80.
  - [12] Nebel A, Reese R, Deuschl G, Mehdorn HM, Volkman J. Acquired stuttering after pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neural Transm* 2009;116: 167e9.
  - [13] Flamand-Rouvière C, Guettaud E, Momeau C, Bahi-Bulson N, Valayannopoulos V, Grabli D, et al. Speech disturbances in patients with dystonia or chorea due to neurometabolic disorders. *Mov Disord* 2010;25: 1605–11.
  - [14] Kreidler A, Verpraet AC, Veit S, Pennel-Ployart O, Behal H, Duhamel A, et al. Clinical characteristics of voice, speech, and swallowing disorders in oromandibular dystonia. *J Speech Lang Hear Res* 2016;59:940–9.
  - [15] Barkmeier-Kraemer JM, Clark HM. Speech-language pathology evaluation and management of hyperkinetic disorders affecting speech and swallowing function. *Tamoor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2017;7:489.
  - [16] Burke RE, Fahn S, Manden CD, Bressman SR, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985;35:73–7.
  - [17] Conroy E, Basinski A, Belle A, Ranawaya R, Lang AE. The Toronto western spasmodic torticollis rating scale (TWSKTS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology* 1990;40(Suppl 1):445.
  - [18] Deogonkar M, Vittek JL. Globus pallidus stimulation for Parkinson's disease. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Ronald R, editors. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. Berlin Heidelberg Springer-Verlag; 2009. p. 1577–602.
  - [19] Jech R, Ruzicka E, Urgosik D, Serranova T, Volfova M, Novakova O, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus affects resting EEG and visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117: 1017–28.
  - [20] Reza AR, Phillips M, Baker KR, Sharan AD, Nyenhuis J, Trach J, et al. Neurostimulation system used for deep brain stimulation (DBS): MR safety issues and implications of failing to follow safety recommendations. *Invest Radiol* 2004;39:300–3.
  - [21] Kahan J, Papadaki A, White M, Mancini L, Youry T, Zrinzo L, et al. The safety of using body-transmit MRI in patients with implanted deep brain stimulation devices. *PLoS One* 2015;10: e0129077.
  - [22] Ruzicka E, Jech R, Novakova I, Urgosik D, Vymazal J, Ruzicka E. Weight gain is associated with medial contact site of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One* 2012;7: e38020.
  - [23] Duffy JR. Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis and management. third ed. St. Louis: Mosby; 2013.
  - [24] Teesson K, Packman A, Onslow M. The Lindcombe behavioral data language of stuttering. *J Speech Lang Hear Res* 2003;46:1009–15.
  - [25] Tykalova T, Ruz J, Cmejla R, Klempir J, Ruzickova H, Roth J, et al. Effect of dopaminergic medication on speech dysfluency in Parkinson's disease: a longitudinal study. *J Neural Transm* 2015;122:1135–42.
  - [26] Ruz J, Megrelshvili M, Bonnet C, Okujava M, Brozova H, Khariashvili M, et al. A distinct variant of mixed dysarthria reflects parkinsonism and dystonia due to ephedrone abuse. *J Neural Transm* 2014;121:655–64.
  - [27] Ruz J, Cmejla R, Ruzickova H, Ruzicka E. Quantitative acoustic assessment of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *J Acoust Soc Am* 2011;129:350–67.
  - [28] Boersma P, Weenink D. PRAAT, a system for doing phonetics by computer. *Clot Int* 2001;5:341–5.
  - [29] Novotny M, Ruz J, Cmejla R, Ruzicka E. Automatic evaluation of articulatory disorders in Parkinson's disease. *IEEE/ACM T Audio Speech Lang Process* 2014;22:1366–78.
  - [30] Ruz J, Cmejla R, Tykalova T, Ruzickova H, Klempir J, Majenova V, et al. Imprecise vowel articulation as a potential early marker of Parkinson's disease: effect of speaking task. *J Acoust Soc Am* 2013;134:2171–81.
  - [31] Roy N, Nissen SL, Dromey C, Sapir S. Articulatory changes in muscle tension dysphonia: evidence for vowel space expansion following manual circum-laryngeal therapy. *J Commun Disord* 2009;42:124–35.
  - [32] Sapir S, Ramig LD, Spielman J, Fox C. Formant Centralization Ratio: a proposal for a new acoustic measure of dysarthric speech. *J Speech Lang Hear Res* 2010;53:114–25.
  - [33] Skodda S, Visser W, Schlegel U. Vowel articulation in Parkinson's disease. *J Voice* 2011;25:467–72.
  - [34] Ruz J, Tykalova T, Krupicka R, Zarubova K, Novotny M, Jech R, et al. Comparative analysis of speech impairment and upper limb motor dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017;124:463–70.
  - [35] Berman BD, Starr PA, Marks WJ, Ostrem JL. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87:37–44.
  - [36] Tagliati M, Krack P, Volkman J, Aziz T, Krauss JK, Kupch A, et al. Long-term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. *Mov Disord* 2011;26:54–62.
  - [37] Wehrle JC, Blahak C, Kekelia K, Capelle HH, Baermer H, Grips E, et al. Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87:579–84.
  - [38] Ruz J, Bonnet C, Klempir J, Tykalova T, Baborova E, Novotny M, et al. Speech disorders reflect differing pathophysiology in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *J Neurol* 2015;262: 992–1001.
  - [39] Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology* 2003;69:910–6.



# Akutní hyperkinetické syndromy léčené stereotaktickým neurochirurgickým zákrokem – tři kazuistiky

## Acute Hyperkinetic Syndromes Treated with Stereotactic Neurosurgery Intervention – Three Case Reports

### Souhrn

Dyskinetické extrapyramidové syndromy mohou vzácně vést k akutnímu zhoršení do život ohrožujícího stavu, který si vyžaduje hospitalizaci na jednotce intenzivní péče, hlubokou analgosedaci a umělou plicní ventilaci. V případě neúspěšnosti symptomatické farmakologické léčby lze uvažovat o stereotaktickém neurochirurgickém výkonu (pallidotomie nebo hluboké mozkové stimulaci). V příspěvku 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.

### Abstract

Dyskinetic movement disorders may rarely progress to an acute life-threatening condition requiring admission to an intensive care unit, deep sedation and mechanical ventilation. Stereotactic neurosurgery (pallidotomy or deep brain stimulation) should be considered in all patients who did not respond to pharmacological treatment. We report three patients who underwent stereotactic neurosurgery due to acute dyskinetic syndrome. Two boys (12 and 6 years) with generalized hereditary dystonia (DYT-6 and DYT-1) developed status dystonicus and were treated with deep brain stimulation of the globus pallidus interna. The third patient was a 21-years-old woman with Huntington's disease who underwent a pallidotomy due to acute worsening of generalized chorea with ballistic movements. Despite the initial critical state of all three patients, their abnormal movements significantly subsided within six weeks after the neurosurgery. The stereotactic neurosurgical procedure should be considered as the method of choice in patients with acute life-threatening hyperkinetic movement disorders that failed to improve with pharmacological treatment.

<http://dx.doi.org/10.14735/amcsnn201591>

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT12282-5, výzkumným projektem Univerzity Karlovy PRVOUK-P26/LF1/4.

**Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.**

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

**Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.**

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

A. Feđiková<sup>1</sup>, R. Jech<sup>1</sup>, J. Roth<sup>1</sup>, M. Bareš<sup>2</sup>, O. Černá<sup>3</sup>, Z. Libá<sup>4</sup>, D. Kemlík<sup>1</sup>, J. Fiksa<sup>5</sup>, A. Křepelová<sup>5</sup>, D. Urgošik<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>3</sup>Klinika dětského a dospělého lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>4</sup>Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

<sup>5</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

<sup>6</sup>Stereotaktická a radiální neurochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

✉

prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.  
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
1. LF UK a VFN v Praze  
Kateřinská 30  
128 21 Praha 2  
e-mail: jech@cesnet.cz

Přijato k recenzí: 24. 8. 2015

Přijato do tisku: 23. 9. 2015

### Klíčová slova

hluboká mozková stimulace – globus pallidus – pallidotomie – hyperkinetické syndromy – status dystonicus – chorea – balismus

### Key words

deep brain stimulation – globus pallidus – pallidotomy – hyperkinetic syndromes – status dystonicus – chorea – ballism

## Úvod

Status dystonicus neboli dystonická „bouře“ je život ohrožující stav, který je charakterizován náhlým zvýšením mimovolných svalových kontrakcí nebo výskytem tonických či fázických generalizovaných křečí, které mohou vzniknout vzácně u kteréhokoliv dystonického syndromu bez ohledu na jeho etiologii. Stav byl prvně popsán Jankovicem a Pennem v roce 1982 [1] u osmiletého pacienta s hereditární generalizovanou dystonií. Hlavními spouštěcími faktory bývají infekce nebo úprava medikace [2]. Dalšími vyvolávajícími faktory může být trauma, chirurgická operace, anestezie, dekompenzace metabolického onemocnění, stres, bolest nebo minerální nerovnováha [2,3]. U třetiny případů se vyvolávající faktor nepodaří nalézt [3]. Mezi léky považované za potenciální spouštěcí faktory patří primidol, metoklopramid a paradoxně i klonazepam. Náhlé snížení nebo vysazení lithia, anticholinergik, tetrabenazinu, benzodiazepinů, perorálního či intratékálního baklofenu může také vést ke vzniku dystonického stavu [2].

Pacient se status dystonicus by měl vždy být hospitalizován na jednotce intenzivní péče pro riziko respiračních komplikací, rhabdomyolýzy a následného renálního selhání. Od roku 1984 do současnosti bylo publikováno do 100 případů pacientů se status dystonicus, u kterých se mortalita pohybo-

vala kolem 10 % [2,3]. U většiny pacientů si klinický stav vyžádal myorelaxaci, hlubokou analgosedaci propofolem a barbituráty a umělou plicní ventilaci. U pacientů s těžkým subakutním horšením dystonie nebo u predystonické krize bývá doporučováno tlumení chloralhydrátem v kombinaci s klonidinem [2]. Při nedostatečném efektu je nutná další eskalace léčby včetně podání benzodiazepinů (nejčastěji midazolam), případně propofolové kóma. Zlepšení dystonického stavu bylo popsáno i po nasazení anticholinergik (obvykle trihexyfenidyl), dopaminových blokátorů (haloperidol) nebo tetrabenazinu [3,4]. Podání jiných benzodiazepinů (klonazepam, diazepam) může vést rovněž ke zlepšení [5], častěji však zůstává bez efektu [6]. S ojedinělým úspěchem byl v léčbě status dystonicus použit perorální baklofen a levodopa [4,5]. V případě selhání medikamentózní terapie je vhodné uvažovat o invazivní léčbě – hluboké mozkové stimulaci (Deep Brain Stimulation; DBS) [2,5,6], pallidotomii [5] nebo intratékální aplikaci baklofenu pomocí pumpy [3]. DBS se v terapii dystonie používá od roku 1999 [7], kdy byly intrakraniální elektrody oboustranně implantovány do vnitřního pallida (GPi) s následným zlepšením klinického stavu. DBS GPi se doposud běžně používá v symptomatické léčbě různých druhů dystonických syndromů.

Další potenciálně život ohrožující hyperkinetickým stavem je akutní zhoršení choreatických dyskinezií do obrazu vyčerpávajících balistických pohybů. Tento stav může nastat u neurodegenerativních onemocnění, které se klinicky se projevují choreou (např. Huntingtonova nemoc, dentato-rubro-pallidolouysiánská degenerace, neuroakantocytóza), nebo u ischemických lézí bazálních ganglií, kdy se dyskineze manifestují zpravidla asymetricky v podobě hemibalzmu. K ovlivnění masivních choreatických dyskinezií u Huntingtonovy nemoci bývá nejčastěji používán tetrabenazin, risperidon, olanzapin, haloperidol a benzodiazepiny [8]. Při farmakorezistenci bývá nutná hluboká analgosedace propofolem nebo fenobarbitalem a event. následná indikace neurochirurgické léčby – zavedení DBS [9] anebo pallidotomie [10]. Terapeutický postup shrnuje tab. 1.

V práci uvádíme naše dosavadní zkušenosti se třemi pacienty, u kterých se v období let 2007–2015 rozvinul akutní obraz závažného dyskinetického syndromu, který byl úspěšně léčen stereotaktickým výkonem. Šlo o dva pacienty s diagnózou hereditární generalizované dystonie a o pacientku s Huntingtonovou nemocí s akutním zhoršením generalizované chorey.

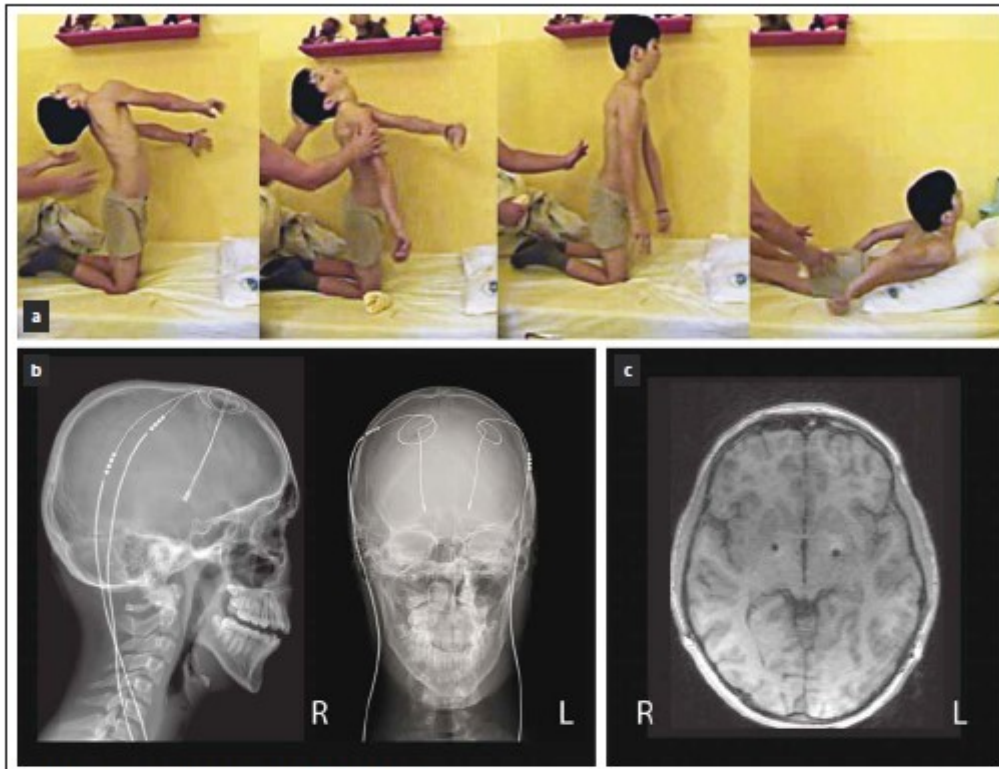
## Pacient 1

První případ je 12letý chlapec s geneticky verifikovanou hereditární generalizovanou dystonií (DYT-6, mutace c.89C>G v exonu 2 genu pro thanatos asociovaný protein 1; THAP1) [11]. Identická symptomatická mutace byla zjištěna i u jeho sestry. Asymptomatická mutace byla potvrzena také u matky nemocného, jejích dvou sester, jejího otce a strýce. První příznaky se u pacienta manifestovaly v osmi letech, kdy se objevila písácká křeč na pravé ruce. V průběhu dalších tří let došlo k rozvoji dystonického stáčení levé dolní končetiny, zhoršení řeči a tremoru hlavy. V 11 letech nastala progres, s manifestací cervikální a trupové dystonie. Ve 12 letech stav v průběhu jednoho týdne progredoval do status dystonicus, ve kterém dominovala těžká fázická trupová dystonie s opistotonem a retrocollis (obr. 1a). Motorické skóre Burke-Fahn-Marsden Dystonia rating Scale (BFMDS) dosáhlo 41 bodů. Vyvolávající faktor akutního zhoršení dystonie nebyl zjištěn. Perorální terapie baklofenem (60 mg/den) a klonazepamem (3 mg/den) byla bez výraznějšího efektu. Stav si vyžádal hlubokou analgosedaci (sufentanil,

Tab. 1. Terapeutický postup v léčbě status dystonicus.

Upraveno dle [2], modifikováno dle dostupnosti preparátů v České republice a Slovenské republice.

Nespecifická sedace a relaxace	Specifická antidystonická léčba
sedativní hypnotika (iv. midazolam)	- invazivní
celková anestezie (propofol)	biperiden
myorelaxancia (pancuronium, atracurium)	tetrabenazin
	haloperidol
	event.
	baklofen
	benzodiazepiny (klonazepam, diazepam)
	levodopa/carbidopa
	antiepileptika (valproát, karbamazepin, primidon, fenytoin, gabapentin)
	acetazolamid
	- invazivní:
	DBS (GPi)
	pallidotomie
	intratékální baklofenová pumpa (ITB)



Obr. 1. Pacient 1 (DYT-6) s rozvojem status dystonicus.

Obr. 1a) Status dystonicus s projevy těžké fázické trupové dystonie s opisthotonem a retrocollis bezprostředně před zahájením dlouhodobé analgosedace (tzn. dva týdny před operací).

Obr. 1b) RTG snímek s časovým odstupem 1,5 roku od operace zobrazující zavedené kvadrupolární elektrody do GPi bilaterálně.

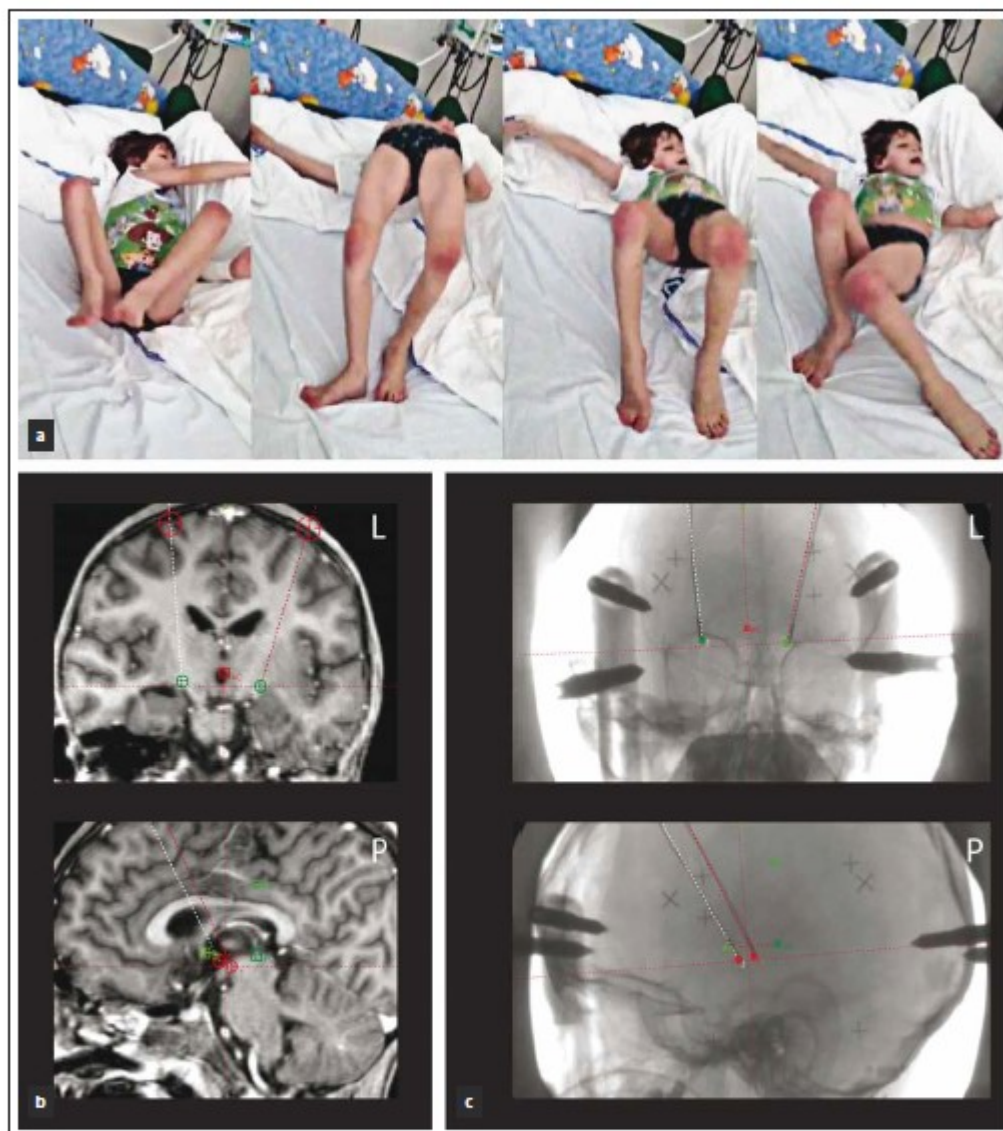
Obr. 1c) T1 vážené MR snímky mozku v axiální rovině s odstupem 1,5 roku se susceptibilními artefakty ze zavedených elektrod v GPi: x = 17 mm laterálně (vlevo a vpravo) od střední čáry, y = 3 mm před polovinou spojnice AC-PC, (přední a zadní komisky), z = 2,5 mm pod AC-PC spojnicí.

midazolam, propofol), umělou plicní ventilací a oběhovou podporu. Léčba tetrabenazinem (25 mg/den) a vysokými dávkami biperidenu (18 mg/den) zůstala bez odezvy. Při těžkých záchvatech dystonických křečí bylo bolusově podáváno myorelaxans (atracurium). Pro neúspěšnost farmakologické léčby bylo po dvou týdnech od vzniku status dystonicus přistoupeno k provedení bilaterální DBS s cílem ve vnitřním pallidu (GPi) (obr. 1b, c). Operace proběhla v celkové endotracheální anestezii za použití stereotaktického Leksellova rámu s vizualizací cíle na předoperační magnetické rezonanci (MR). Definitivní místo pro implantaci permanentních

elektrod (Medtronic, 3389) bylo vyhledáno pomocí detekce neuronální aktivity ze tří exploračních mikroelektrod (medální, centrální a laterální). Obě permanentní elektrody byly během téhož operačního výkonu připojeny ke dvěma neurostimulátorům (Medtronic, Soletra) umístěným do podkoží levé a pravé podklíčkové oblasti. Stimulace byla zahájena bezprostředně po výkonu (stimulační parametry iniciálně s amplitudou 0,9 V, délkou pulzu 270  $\mu$ s a frekvencí 100 Hz). Z důvodu dlouhodobé umělé plicní ventilace byla 10. den od operace provedena tracheostomie. Ke klinickému zlepšování došlo přibližně až za šest týdnů od zahájení stimulace.

Devět a půl týdne po operaci byla tracheostomie zrušena a pacient pozvolna probuzen. Pacient byl nadále ponechán na terapii tetrabenazinem, baklofenem a biperidinem a pro depresivní symptomatiku byla zahájena terapie sertralinem. Deset týdnů od zavedení DBS GPi došlo k natolik významnému zlepšení dystonických projevů, že pacient mohl být propuštěn z nemocničního zařízení. Stimulační parametry byly během následujícího roku postupně navýšeny na amplitudu 1,7 V vlevo a 2,1 V vpravo (450  $\mu$ s, 250 Hz), což bylo doprovázeno dalším zlepšováním klinického stavu (BFMD5 skóre je 1 bod). S časovým odstupem dvou let od za-





Obr. 2. Pacient 2 (DYT-1) s rozvojem status dystonicus.

Obr. 2a) Status dystonicus s projevy těžké fáziké trupové dystonie s opistotonem a ballistickými pohyby končetin.

Obr. 2b) Zobrazení cíle v GPi s vizualizací v systému SurgiPlan 10.0 Software (Elekta, Švédsko) na předoperačním T1 váženém MR snímku – cíl vlevo:  $x = 17,5$  mm laterálně od střední čáry,  $y = 2,5$  mm před středem spojnice AC-PC (přední a zadní komisury),  $z = 4,5$  mm pod AC-PC spojnici, cíl vpravo:  $x = 17,5$  mm laterálně od střední čáry,  $y = 2,5$  mm před středem spojnice AC-PC,  $z = 3,8$  mm pod AC-PC spojnici.

Obr. 2c) Intraoperační RTG snímky v boční a předozadní projekci znázorňující implantované kvadripolární elektrody včetně původně plánované trajektorie (tečkovaná čára).

vedení DBS došlo k mírnému zhoršení dystonie na pravostranných končetinách a k progresi dysartrie. V prvních letech od zavedení DBS pacient reagoval na vypnutí stimulace akutní deteriorací cervikální dystonie, což se při kontrolním vypnutí stimulace nyní již nestává. Pacientovi je v současné době již 20 let a pomocí DBS GPI je úspěšně léčen osmým rokem. V mezidobí prodělal výměnu dvou stimulatorů za dobjitelný neurostimulátor (Medtronic, RC). Pozitivní efekt DBS GPI nadále přetrvává i přes jisté zhoršení cervikální dystonie a akrální dystonii horních končetin (aktuální BFMDs skóre je 14 bodů). Nadále užívá perorální biperiden (6 mg/den) a sertralín (50 mg/den).

### Pacient 2

Druhý případ je šestiletý chlapec s geneticky verifikovanou hereditární generalizovanou dystonií (DYT-1), u kterého byla prokázána mutace c.907\_909delGAG (p.Glu303del) v exonu 5 genu TOR 1A v heterozygotním stavu. Stejná, avšak asymptomatická mutace byla prokázána u jeho otce a strýce. K rozvoji prvních symptomů došlo u pacienta v souvislosti s lehkou respirační infekcí, kdy se u něj objevilo dystonické stáčení hlavy doleva a neobratnost levé horní končetiny. Pro dyskineze byla zahájena terapie biperidenem (1 mg/den) vedoucí ke zmírnění příznaků. Po třech týdnech byl biperiden postupně vysazen. Dva měsíce od objevení se prvních příznaků a šest dnů od vysazení biperidenu došlo během několika dní k rozvoji těžkého generalizovaného choreodyskinetického syndromu s dominantní dystonií trupu a balistickými pohyby končetin. Terapie levodopou po dobu jednoho měsíce (dávka nezjištěna) byla zcela bez efektu. Dystonicko-dyskinetický syndrom postupně progredoval do obrazu status dystonicus, ve kterém dominovaly kontinuální extenční dystonické stahy trupu, které měly fázický charakter (odhad BFMDs z videozáznamu na 49 bodů) (obr. 2a). Měsíc byla zkoušena kombinace biperidenu s levodopou a benzodiazepiny (midazolam, diazepam, klonazepam) jen s malým efektem. Dále bylo pokračováno v terapii chloralhydrátem, tiapridem a fenobarbitalem. Postupně došlo k celkovému vyčerpání organismu, rozvoji rabdomyolýzy a oligurii až anurii a pacienta bylo nutné uvést do hluboké analgosedace s umělou plicní ventilací. Pro vyčerpání možnosti farmakologické léčby bylo měsíc od vzniku dystonického statusu přistoupeno k provedení DBS GPI. Operační výkon pro-

běhl v celkové anestezii, při které byla do posteroventrální části GPI oboustranně zavedena kvadrilární elektroda (Medtronic 3389) (obr. 2b, c). Operace proběhla standardním postupem pomocí stereotaktického Leksellova rámu s MR navigací a registrací neuronálního signálu s použitím pětice mikroelektrod. V rámci stejného výkonu proběhla rovněž implantace dobjitelného neurostimulátoru (Medtronic, RC Activa) do levé podklíčkové krajiny. Neurostimulace byla zahájena ještě tentýž den po operaci (proud 0,5 mA bilaterálně, sílka pulzu 120  $\mu$ s, frekvence 130 Hz). Zlepšení trupové dystonie bylo pozorováno již během následujícího týdne, přičemž devátý den od operace byl pacient extubován. Pooperační průběh byl komplikován toxoalergickou reakcí na oxacilin, který byl podán jako prevence možných infekčních komplikací. Zlepšování dystonických projevů pokračovalo s dalším navyšováním stimulačních parametrů na distálním kontaktu v monopolárním zapojení na současných 2,4 mA, 120  $\mu$ s a 130 Hz bilaterálně. Zatímco tři měsíce od zahájení DBS GPI byla u pacienta přítomna mírná devtace trupu doleva a lehká dystonie prstů levé ruky (BFMDs skóre 3 body), s odstupem dalších devíti měsíců trupová dystonie zcela vymizela. V současnosti přetrvává jen lehká neobratnost levé ruky. Medikamentózní léčba (fenobarbital, fluoxetin, klonazepam) byla postupně zcela vysazena. Ke zhoršení kognitivního stavu nedošlo, chlapec je schopen nástupu do první třídy základní školy v běžném termínu.

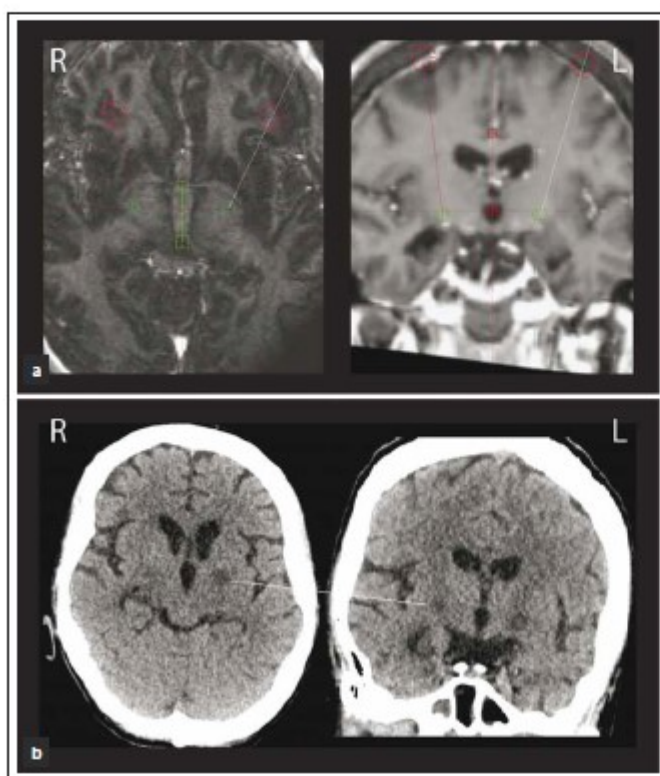
### Pacient 3

Jedná se o 21letou ženu s juvenilní formou Huntingtonovy nemoci (58 repetit CAG tripletu), její matka na stejnou nemoc zemřela. První symptomy se u pacientky objevily v 18 letech a zprvu měly charakter akrálních choreo-myoklonických záškubů končetin. Později se objevilo zhoršení kognitivních funkcí. Léčba byla zahájena risperidone (3 mg/den), escitalopramem (10 mg/den) a amantadine (400 mg/den). Pro nedostatečnou efektivitu, vznik polékové hyperprolaktinémie a amenorey byl risperidon po dvou letech nahrazen tetrabenazinem. Pro myoklonickou složku dyskinezi byl přidán klonazepam (1,5 mg/den). I přes podávání tetrabenazinu (125 mg/den) došlo během následujícího roku k postupnému zhoršování dyskinezi a posturální stability. Tetrabenazin byl následně nahrazen haloperidolem (9 mg/den) jako lékem po-

slední volby v kombinaci s vyšší dávkou klonazepamu (6 mg/den). Po třech letech od vzniku prvního příznaku onemocnění došlo u pacientky v průběhu několika dnů k rozvoji generalizovaných choreobalstických dyskinezi končetin doprovázených těžkou choreodystonií trupu. V důsledku dyskinezi nebyla pacientka schopna jakéhokoli volního pohybu, nemohla komunikovat a ani se udržet v sedu. Pro riziko pádu v důsledku extrémní intenzity pohybů mohla jen ležet na matraci položené na podlaze. Termín popisující intenzitu dyskinezi odpovídal těžkému „status quadrubalisticus“.

V tomto stavu byla přijata na jednotku intenzivní péče a tam byla intubována a tlumena kombinací fenobarbitálu, midazolamu a propofolu. Pokračovalo se v terapii klonazepamem (6 mg/den) a haloperidolem s postupnou redukcí dávky (z 9 mg na 1,5 mg). Nově byl nasazen valproát (1 800 mg/den) a amantadin (nejdříve intravenózně v dávce 500 ml/den, následně perorálně 300 mg/den). Poté došlo k rozvoji rabdomyolýzy a infekčních komplikací. Pro celkové zhoršení stavu a neúspěch farmakologické léčby byla pacientka 11. den od akutního zhoršení indikována k provedení bilaterální termolýze GPI (pallidotomie). Operace proběhla v celkové endotracheální anestezii. Léze byla provedena unipolární radiofrekvencí elektrodou (TCU 003, Fisher-Leibinger, max. teplota 70 °C/60 s) pomocí Leksellova stereotaktického rámu a navigací dle předoperační MR (obr. 3a). Bezprostředně po výkonu se u pacientky objevila přechodná devtace bulbů doprava s oboustrannou areaktivní mydriázou. CT mozku bylo bez známek intrakraniálního krvácení. Příznaky postupně odezněly a pacientka byla extubována třetí den po výkonu. Již tehdy byla patrná výrazná redukce choreatických dyskinezi. Pooperační průběh byl komplikován dvěma epizodami aspirační pneumonie. V cílových oblastech postupně došlo ke vzniku hypodenzních lézí (obr. 3b). Pacientka byla propuštěna dva měsíce po provedení pallidotomie zcela bez choreatických dyskinezi. Šestnáct měsíců po provedení stereotaktického zákroku je pacientka stále bez chorey. Z důvodu základního onemocnění u ní dominuje těžký kognitivní deficit, dysartrie, dysfagie a těžká fixní akrální dystonie horních a středně těžká dystonie dolních končetin. Kvůli dystonii již není schopna samostatné chůze ani stoje. Na posteli se sama posadí. Komunikuje pomocí několika dysartrických slov nebo za použití tabulky s písmeny.





Obr. 3. Pacientka 3 (Huntingtonova nemoc) s rozvojem těžkých kvadrubalistických dyskinezií.

Obr. 3a) Předoperační MR snímky s vyznačením cíle pro pallidotomii v plánovacím systému SurgiPlan 10.0, cíl v GPi vlevo:  $x = 19,0$  mm laterálně od střední čáry,  $y = 2,5$  mm před středem spojnice AC-PC (přední a zadní komisury),  $z = 2$  mm pod AC-PC spojnici, cíl v GPi vpravo:  $x = 20$  mm od střední čáry,  $y = 2,5$  mm před středem spojnice AC-PC,  $z = 2$  mm pod AC-PC spojnici.

Obr. 3b) Nativní CT v axiálních a koronálních řezech první den po operaci, příčka ukazuje místa elektrokoagulace (termolýze) v GPi.

### Závěr

V naší práci uvádíme tři případy akutních život ohrožujících hyperkinetických stavů, které si vyžádaly hospitalizaci na jednotce intenzivní péče, hlubokou analgosedací, umělou plicní ventilací a rozsáhlou farmakologickou léčbu. Vzhledem k farmakorezistenci hyperkinetického syndromu následované

celkovým vyčerpáním organismu, rozvojem rabdomyolýzy a infekčních komplikací byl u všech tří pacientů indikován stereotaktický výkon v části vnitřního pallida definovaném dle Coubese et al [12]. U dvou pacientů se status dystonicus byla provedena oboustranná DBS GPi a u pacientky s akutním zhoršením balistických dyskinezií byla pro-

vedena oboustranná pallidotomie. U všech pacientů došlo následně k výrazné redukci hyperkinetických symptomů.

Zátlmco v léčbě dystonického statusu má DBS GPi již své nezastupitelné místo [2], v terapii akutního kvadrubalistického syndromu neexistují jednoznačná doporučení. Doposud bylo publikováno několik sporadických případů s dobrým efektem pallidotomie [10] či hluboké mozkové stimulace [9]. Naše kazuistiky předchozí dobré zkušenosti potvrzují. Stereotaktický neurochirurgický výkon na vnitřním pallidu by měl být bezodkladně indikován nejen u pacientů se status dystonicus, ale i u akutně vzniklých, život ohrožujících choreobalistických dyskinezií.

### Literatura

- Jankovic J, Penn AS. Severe dystonia and myoglobinuria. *Neurology* 1982; 32(10): 1195–1197.
- Allen NM, Lin JP, Lynch T, King MD. Status dystonicus: a practice guide. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56(2): 105–112. doi: 10.1111/dmcn.12339.
- Fasano A, Ricciardi L, Bentivoglio AR, Canavese C, Zorzi G, Petrovic I et al. Status dystonicus: predictors of outcome and progression patterns of underlying disease. *Mov Disord* 2012; 27(6): 783–788. doi: 10.1002/mds.24981.
- Marji H, Howard RS, Miller DH, Hirsch NP, Carr L, Bhatia K et al. Status dystonicus: the syndrome and its management. *Brain* 1998; 121(2): 243–252.
- Tolivo HA, Munhoz RP, Souza MM, Antonik SA, Santos ML, Teixeira MJ et al. Status Dystonicus: study of five cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(1): 26–29.
- Franzini A, Cordella R, Rizzi M, Marras CE, Messina G, Zorzi G et al. Deep brain stimulation in critical care conditions. *J Neural Transm* 2014; 121(4): 391–398.
- Kumar R, Dagher A, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM. Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 1999; 53(4): 871–874.
- Frank S. Treatment of Huntington's disease. *Neurotherapeutics* 2014; 11(1): 153–160. doi: 10.1007/s13311-013-0244-z.
- Blöchl B, Cifli, Feritil HE, Robles SG, Coubes P. Long-term follow-up of Huntington disease treated by bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg* 2008; 109(1): 130–132. doi: 10.3171/JNS/2008/109/7/0130.
- Slavín KV, Baumann TK, Burchiel KJ. Treatment of hemiballismus with stereotactic pallidotomy. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2004; 17(1): E7.
- Jech R, Barč M, Křepelová A, Uředník D, Havránková P, Rožička E. DYT 6 – a novel THAP1 mutation with excellent effect on pallidal DBS. *Mov Disord* 2011; 26(5): 924–925. doi: 10.1002/mds.23599.
- Coubes P, Vayssière N, El Feritil H, Hemm S, Cifli, Klein J et al. Deep brain stimulation for dystonia. Surgical technique. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 78(3–4): 183–191.



## Effect of pallidal deep-brain stimulation on articulation rate in dystonia

Jan Ruzs<sup>1,2</sup> · Anna Fečíková<sup>2</sup> · Tereza Tykalová<sup>1</sup> · Robert Jech<sup>2</sup>

Received: 5 October 2018 / Accepted: 3 January 2019 / Published online: 8 January 2019  
© Fondazione Società Italiana di Neurologia 2019

### Abstract

Pallidal deep-brain stimulation of the internal globus pallidus (GPI-DBS) is an effective treatment for dystonia. However, GPI-DBS may cause important stimulation-induced side effects such as hypokinetic dysarthria, which is particularly manifested by articulation rate abnormalities. However, little data regarding the effect of the location of the electrode and stimulation parameters for pallidal stimulation on articulation rate in dystonia is available. Speech data were acquired from 18 dystonic patients with GPI-DBS and 18 matched healthy controls. Each of dystonic patients was tested twice within 1 day in both the GPI-DBS ON and GPI-DBS OFF stimulation conditions. Compared to healthy controls, the decreased diadochokinetic rate and slower articulation rate in dystonic patients were observed in both stimulation conditions. No significant differences in speech rate measures between stimulation conditions were detected with no relation to contact localization and stimulation intensity. Our findings do not support the use articulation rate as a surrogate marker of stimulation-induced changes to the speech apparatus in dystonia.

**Keywords** Dystonia · Deep-brain stimulation · Pallidal · Dysarthria · Speech · Acoustic analysis

### Introduction

Although articulation rate abnormalities are frequent stimulation-induced side effects of deep-brain stimulation (DBS) of the internal globus pallidus (GPI), the reasons behind the occurrence of these side effects are not yet well explored. Increased articulation rate was the only significant change observed in the longitudinal assessment of 25 dystonic patients before and 12 months later after GPI-DBS surgery [1]. Similarly, increased articulation rate in the GPI-DBS ON when compared to GPI-DBS OFF stimulation condition was the only change revealed in the group level in 15 patients with primary dystonia [2]. Contrary, a recent study reported slowing of speech as a stimulation-induced side effect in 10 dystonic patients with GPI-DBS associated with more posteriorly located active lead contacts [3]. Therefore, particular questions of interest are whether to apply the articulation rate

in dystonia as a potential marker of GPI-DBS-induced hypokinetic dysarthria and whether it is associated with the position of the active electrode contact or with the stimulation parameters.

### Patients and methods

We examined 18 patients (12 women, 6 men), mean age 49 ( $\pm$  standard deviation 18) years, with dystonia of various origins (12 idiopathic with isolated dystonia, 2 idiopathic with parkinsonism, 2 DYT-1, 1 PINK1, 1 post-anoxic) and distributions (10 generalized and 8 cervical) treated with GPI-DBS bilaterally (Table 1). In addition, the healthy control group consisted of 18 sex- and age-matched subjects (12 women, 6 men; mean age 49  $\pm$  18 years) with no history of neurological or communication disorders.

Each dystonic patient was tested in two conditions within the same day: in the DBS chronically switched ON and 2 hours later after switching the DBS OFF. All patients were implanted bilaterally with a quadripolar electrode to the posteroventrolateral portion of the GPI. The position of the active electrode was measured using a 1.5-T T1-weighted magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo sequence (resolution of  $1 \times 1 \times 1$  mm<sup>3</sup>) acquired 3.2 ( $\pm$  2.0) years after implantation. The intensity of stimulation (mean

✉ Jan Ruzs  
ruz.s.mz@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Circuit Theory, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic

<sup>2</sup> Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

**Table 1** Clinical characteristics of dystonia patients with bilateral GPI-DBS

Clinical characteristics				Speech characteristics				Electrode position (native/adjusted)			Intensity	
Disease				Diadochokinetic rate				x	y	z		
Code	Gender	Age (years)	Duration (years)	Type	GPI-DBS OFF (syll/s)	GPI-DBS ON (syll/s)	GPI-DBS OFF (syll/s)	GPI-DBS ON (syll/s)	Coordinate (mm)	Coordinate (mm)	Coordinate (mm)	Coordinate (mV.s/Hz)
d1	M	74	12	Generalized	6.3	5.1	5.6	5.6	17.3/16.0	4.7/4.3	5.2/4.6	145
d2	M	31	11	Generalized + parkinsonism	7.6	7.1	5.6	5.0	16.0/13.8	3.7/4.3	3.8/2.9	178
d3	F	40	13	Cervical	6.3	6.6	6.1	6.3	16.7/16.5	4.5/3.1	-0.2/2.0	109
d4	F	63	10	Generalized	5.8	5.8	6.0	6.4	15.1/14.3	1.0/2.6	5.8/5.4	63
d5	M	18	10	Generalized (DYT1)	7.2	6.5	6.1	6.5	17.8/15.3	6.5/6.1	0.0/2	131
d6	F	54	10	Cervical	7.1	7.2	5.7	5.6	17.4/16.2	4.3/4.7	2.0/2.5	42
d7	F	76	12	Cervical	5.5	5.4	4.9	5.2	21.1/15.7	4.7/5.2	3.9/2.4	80
d8	F	58	15	Cervical	4.0	2.9	3.5	3.2	17.2/15.9	3.3/2.9	0.3/1.8	133
d9	F	52	17	Cervical	6.2	6.4	6.4	5.1	17.9/17.9	3.4/3.4	1.4/1.9	108
d10	F	57	9	Cervical	6.5	5.8	6.5	6.4	16.1/18.0	7.0/5.7	2.0/1.5	39
d11	M	57	10	Cervical	5.6	6.8	5.2	5.4	15.4/16.3	2.9/3.5	4.9/4.4	84
d12	F	44	22	Cervical	5.8	6.6	6.2	5.9	15.8/16.1	3.6/2.9	5.8/4.1	103
d13	F	54	27	Generalized + parkinsonism (PPNK1)	5.2	4.4	5.2	4.9	17.7/17.9	2.5/4.0	2.1/3.0	54
d14	F	43	17	Generalized	7.4	7.7	4.6	4.4	14.3/15.7	6.3/3.4	3.5/3.8	316
d15	M	28	16	Generalized (postanoxic)	7.3	7.8	6.2	5.3	14.4/14.3	3.5/5.0	3.6/2.8	15
d16	M	16	1	Generalized	6.9	6.4	3.0	1.9	15.2/15.9	9.3/6.1	2.9/3.8	110
d17	F	74	8	Generalized + parkinsonism	5.5	5.9	6.9	6.9	17.0/15.2	4.6/4.6	2.0/0.3	216
d18	F	36	25	Generalized (DYT1)	7.0	7.8	4.8	4.6	15.9/17.5	4.1/4.4	4.3/4.4	135

GPI-DBS ON internal globus pallidus deep-brain stimulation chronically switched ON, GPI-DBS OFF internal globus pallidus deep-brain stimulation switched OFF



115 ± 71 mV.s.Hz) was calculated using a previously published formula [4]. The position of the most distal contact was established in the native space focusing on the distal artifact. The *x*-coordinate was measured from the wall of the third ventricle at the level of the midcommissural point (MCP), whereas the *y*- and *z*-coordinates were measured from the MCP according to the previously published method [5]. In addition, the patient's native coordinates were linearly transformed based on group mean values for the *x*-, *y*-, and *z*-coordinates separately to compensate for the main source of anatomical variability. The *x*-coordinate was adjusted to the mean hemispheric width measured from the MCP to the most lateral boundary of the temporal lobe, the *y*-coordinate to the mean length of AC-PC line, and the *z*-coordinate to the mean distance from the MCP to the superficial layer of the brain at the vertex. For the correlation analyses with speech parameters, the native as well as adjusted *x*-, *y*- or *z*-coordinates of the left and right electrode was averaged for each patient (mean native *x* 16.6 ± 1.6 mm; mean native *y* 4.4 ± 1.9 mm; mean native *z* 2.9 ± 1.9 mm; mean adjusted *x* 16.0 ± 1.2 mm; mean adjusted *y* 4.2 ± 1.1 mm; mean adjusted *z* 2.9 ± 1.4 mm).

Speech recordings were performed in a quiet room with a low ambient noise level using a head-mounted condenser microphone (Beyerdynamic Opus 55, Heilbronn, Germany) placed approximately 5 cm from the subject's mouth. Speech signals were sampled at 48 kHz with 16-bit resolution. All participants were instructed to perform /pa/-/ta/-/ka/ diadochokinetic syllable repetition per one breath as fast, steadily, and accurately as possible and to read a short paragraph of standardized text composed of 80 words. Both tasks were repeated two times for every subject per session. The diadochokinetic rate was computed as a number of syllable vocalizations per second [6]. The articulation rate was calculated as the number of syllables per second after removing periods of silence exceeding 60 ms [6]. To provide greater stability of speech assessment, the final values were averaged across two repetitions.

A repeated measure analysis of variance with the post hoc Fisher least squares difference was used to assess group differences (GPI-DBS ON vs. GPI-DBS OFF vs. controls). The Pearson correlation analysis was applied to search for the relationship between speech and clinical data.

## Results

Decreased diadochokinetic rate and slower articulation rate were found between patients in both GPI-DBS ON and GPI-DBS OFF conditions and healthy controls ( $p < 0.001$ ) (Fig. 1a). No differences between GPI-DBS OFF and GPI-DBS ON conditions were detected for diadochokinetic rate ( $p = 0.71$ ) and articulation rate ( $p = 0.06$ ). No correlations between change in speech variables and contact localization

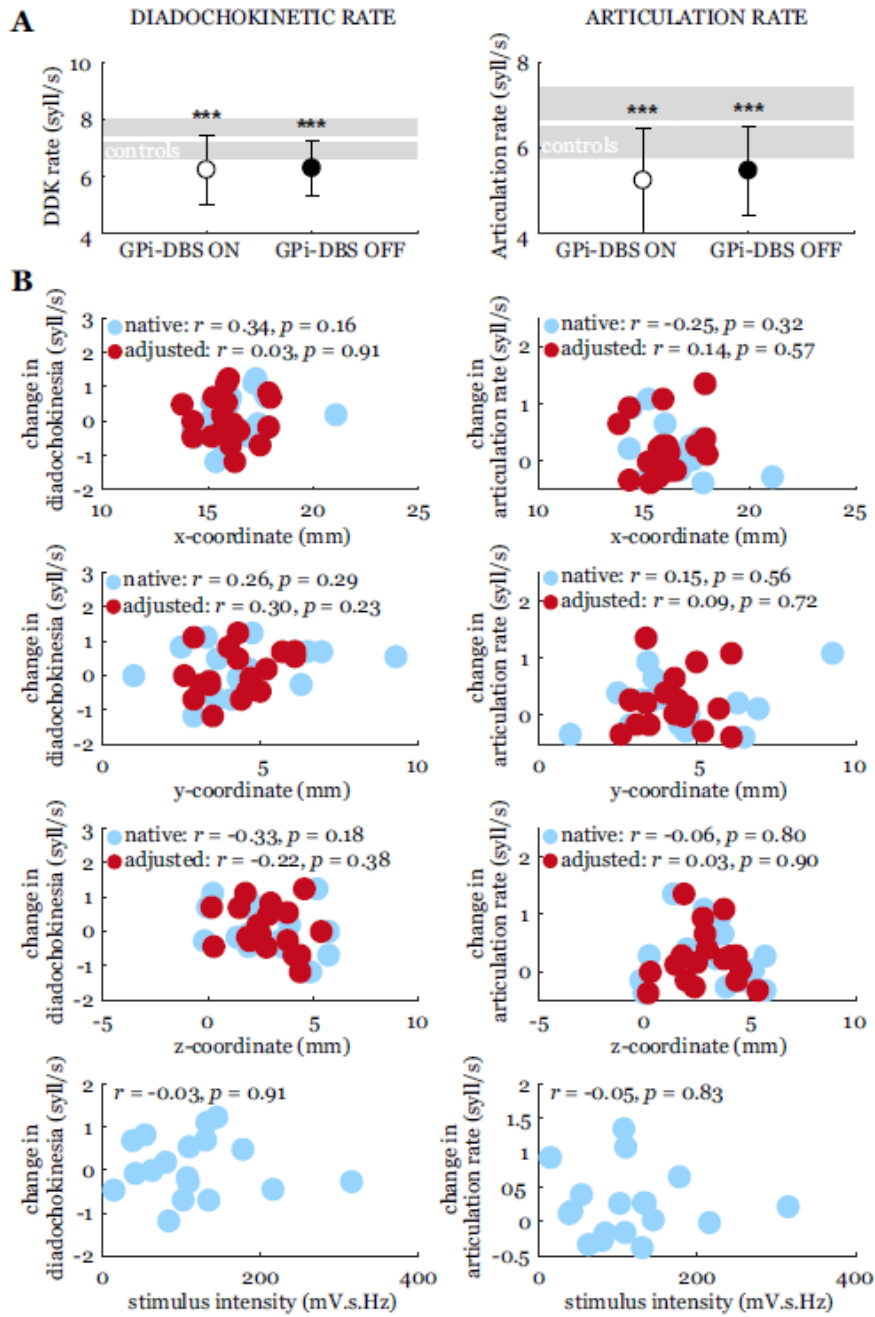
(native or adjusted) and stimulus intensity were observed (Fig. 1b).

## Discussion

Our findings do not support the use of articulation rate as a surrogate marker of stimulation-induced changes to the speech apparatus in dystonia. In agreement with the expected slower speech due to hyperkinetic dysarthria in dystonia [6, 7], we found a decreased diadochokinetic rate as well as lower articulation rate in our dystonic patients in both stimulation conditions compared with healthy controls. However, we found no significant differences in diadochokinetic rate and articulation rate between GPI-DBS ON and GPI-DBS OFF conditions with no relation to contact localization and stimulation intensity. In particular, based on almost double sample size of 18 dystonic patients, we were unable to reproduce spatial association between GPI-DBS-induced slowing of speech and more posteriorly located contacts previously described by Pauls et al. [3]. They surprisingly interpreted these findings as signs of hypokinetic dysarthria although parkinsonian speech is typically associated with the opposite—that is with an overall increased rate [1, 2, 7]. In addition, it is not clear whether Pauls et al. [3] used left/right average of the coordinates and how long after surgery the post-implantation CT or X-rays were taken. Methodological issues might be the reason why comparison should be considered with caution because the position of the electrode might be affected by collateral edema or pneumocephalus when the imaging is made few days or weeks after surgery [8]. In our study, the imaging was performed with sufficient delay after the implantation, and therefore the position of the electrode was free of such artifacts.

No relation observed between articulation rate and contact localization should be interpreted with caution as dystonic patients may differ in morphometry and topography of basal ganglia, and that performed adjustment may insufficiently compensate for the majority of individual anatomical differences. Unfortunately, there is no widely accepted way for coordinate normalization within subcortical structures. Common linear [3, 5] and non-linear approaches [9] are widely based on assumptions considering cortical structures or large scale probability maps neglecting small-scale variations at the subcortical level. It should also be noted that the results of our analyses are based on a heterogeneous cohort of dystonic patients with short duration without DBS. Therefore, further research on the homogeneous sample with longitudinal examinations before and after the implantation is warranted.

Switching the GPI-DBS OFF may cause either improvement of the aggregated hypokinetic dysarthria or deterioration of controlled orolingual symptoms related to dystonia [10]. Therefore, the consistent terminology and future research



◀ **Fig. 1** **a** Mean values (standard deviations) for dystonia patients in both stimulation conditions (GPI-DBS ON, GPI-DBS OFF) and controls (shaded area) with statistically differences between dystonia and controls at the level  $***p < 0.001$ . **b** Correlation between change in diadochokinetic rate and articulation rate with the GPI-DBS OFF and GPI-DBS ON conditions and the distance of the both native (blue) and adjusted (red) active contacts of the electrode and stimulus intensity

based on cross-sectional analysis should optimize the selection of measures used for the assessment of GPI-induced hyperkinetic and hypokinetic speech disorders in dystonia patients.

**Funding information** This study was financially supported by the grant project offered by the Czech Science Foundation (grant no. GAČR 16-13323S and GAČR 16-19975S), by the Ministry of Health of the Czech Republic (grant no. 15-28038A), by the Research Center for Informatics (grant no. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_019/0000765), and by the Czech ministry of Education (PROGRES-Q27/LF1). All rights reserved.

### Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** Each participant provided written, informed consent, and the study was approved by the Ethics Committee of the General University Hospital in Prague, Czech Republic.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### References

1. Tripoliti E (2010) Effects of deep brain stimulation on speech in patients with Parkinson's disease and dystonia: Thesis submitted

2. Risch V, Staiger A, Ziegler W, Ott K, Scholderle T, Pelykh O, Botzel K (2015) How does GPI-DBS affect speech in primary dystonia? *Brain Stimul* 8:875–880
3. Pauls KAM, Brockelmann PJ, Hammesfahr S, Becker J, Hellerbach A, Visser-Vandewalle V, Dembeck TA, Meister IG, Timmermann L (2018) Dysarthria in pallidal deep brain stimulation in dystonia depends on the posterior location of active electrode contacts: a pilot study. *Park Relat Disord* 47:71–75
4. Jech R, Ruzicka E, Urgosik D, Serranova T, Volfova M, Novakova O, Roth J, Dusek P, Mecir P (2006) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus affects resting EEG and visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 117:1017–1028
5. Ruzicka F, Jech R, Novakova L, Urgosik D, Vymazal J, Ruzicka E (2012) Weight gain is associated with medial contact site of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One* 7:e338020
6. Rusz J, Megrelshvili M, Bonnet C, Okujava M, Brzova H, Khataishvili M, Sekhniashvili M, Janelidze M, Tolosa E, Ruzicka E (2014) A distinct variant of mixed dysarthria reflects parkinsonism and dystonia due to ephedrone abuse. *J Neural Transm* 121: 655–664
7. Duffy JR (2013) *Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis and management*, 3rd ed., Mosby, St. Louis, 2013
8. Jech R, Mueller K, Urgosik D, Sieger T, Holiga S, Ruzicka F, Dusek P, Havrankova P, Vymazal J, Ruzicka E (2012) The subthalamic microlesion story in Parkinson's disease: electrode insertion-related motor improvement with relative cortico-subcortical hypoactivation in fMRI. *PLoS One* 7:e49056
9. Klein A, Andersson J, Ardekani BA, Ashburner J, Avants B, Chiang MC, Christensen GE, Collins DL, Gee J, Hellier P, Song JH, Jenkinson M, Lepage C, Rueckert D, Thompson P, Vercauteren T, Woods RP, Mann JJ, Parsey RV (2009) Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage* 46:786–802
10. Rusz J, Tykalova T, Fecikova A, Stastna D, Urgosik D, Jech R (2018) Dualistic effect of pallidal deep brain stimulation on motor speech disorders in dystonia. *Brain Stimul* 11:896–903

### 13. POUŽITÁ LITERATURA:

1. Abbruzzese G., Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 231-40.
2. Abbruzzese G., Marchese R., Buccolieri A., Gasparetto B., Trompetto C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 2001; 124: 537-45.
3. 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.
4. Albanese A., Di Giovanni M., Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol* 2019; 26: 5-17.
5. Allen G. I., Tsukahara N. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* 1974; 54: 957-1006.
6. Allen N. M., Lin J. P., Lynch T., King M. D. Status dystonicus: a practice guide. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 105-12.
7. Amadio S., Panizza M., Pisano F., Maderna L., Miscio C., Nilsson J., Volonte M. A., Comi G., Galardi G. Transcranial magnetic stimulation and silent period in spasmodic torticollis. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79: 361-8.
8. Amassian V. E., Somasundaram M., Rothwell J. C., Britton T., Cracco J. B., Cracco R. Q., Maccabee P. J., Day B. L. Paraesthesias are elicited by single pulse, magnetic coil stimulation of motor cortex in susceptible humans. *Brain* 1991; 114 ( Pt 6): 2505-20.
9. Andrews C., Aviles-Olmos I., Hariz M., Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1383-9.
10. Argyelan M., Carbon M., Niethammer M., Ulug A. M., Voss H. U., Bressman S. B., Dhawan V., Eidelberg D. Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *J Neurosci* 2009; 29: 9740-7.
11. Asanuma H., Pavlides C. Neurobiological basis of motor learning in mammals. *Neuroreport* 1997; 8: i-vi.
12. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007; 38: 95-113.
13. Ashburner J., Friston K. J. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805-21.
14. Avanzino L., Tinazzi M., Ionta S., Fiorio M. Sensory-motor integration in focal dystonia. *Neuropsychologia* 2015; 79: 288-300.

15. Balint B., Bhatia K. P. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 468-76.
16. Baranyi A., Feher O. Synaptic facilitation requires paired activation of convergent pathways in the neocortex. *Nature* 1981; 290: 413-5.
17. Barkmeier-Kraemer J. M., Clark H. M. *Speech-Language Pathology Evaluation and Management of Hyperkinetic Disorders Affecting Speech and Swallowing Function*. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2017; 7: 489.
18. Baumer T., Demiralay C., Hidding U., Bikmullina R., Helmich R. C., Wunderlich S., Rothwell J., Liepert J., Siebner H. R., Munchau A. Abnormal plasticity of the sensorimotor cortex to slow repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with writer's cramp. *Mov Disord* 2007; 22: 81-90.
19. Beck S., Richardson S. P., Shamim E. A., Dang N., Schubert M., Hallett M. Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *J Neurosci* 2008; 28: 10363-9.
20. Belvisi D., Suppa A., Marsili L., Di Stasio F., Parvez A. K., Agostino R., Fabbrini G., Berardelli A. Abnormal experimentally- and behaviorally-induced LTP-like plasticity in focal hand dystonia. *Exp Neurol* 2013; 240: 64-74.
21. Berardelli A., Rothwell J. C., Hallett M., Thompson P. D., Manfredi M., Marsden C. D. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998; 121 ( Pt 7): 1195-212.
22. Bereznai B., Steude U., Seelos K., Botzel K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. *Mov Disord* 2002; 17: 138-44.
23. Berman B. D., Starr P. A., Marks W. J., Jr., Ostrem J. L. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 37-44.
24. Bertrand C. M. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: surgical technique, results, and observations in 260 cases. *Surg Neurol* 1993; 40: 96-103.
25. Beukers R. J., van der Meer J. N., van der Salm S. M., Foncke E. M., Veltman D. J., Tijssen M. A. J. Severity of dystonia is correlated with putaminal gray matter changes in Myoclonus-Dystonia. *European Journal of Neurology* 2011; 18: 906-912.
26. Bindman L. J., Murphy K. P. S. J., Pockett S. Postsynaptic Control of the Induction of Long-Term Changes in Efficacy of Transmission at Neocortical Synapses in Slices of Rat-Brain. *J Neurophysiol* 1988; 60: 1053-1065.
27. Biolsi B., Cif L., Fertit H. E., Robles S. G., Coubes P. Long-term follow-up of Huntington disease treated by bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg* 2008; 109: 130-2.



28. Black K. J., Ongur D., Perlmutter J. S. Putamen volume in idiopathic focal dystonia. *Neurology* 1998; 51: 819-24.
29. 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: 19-26.
30. Borich M., Arora S., Kimberley T. J. Lasting effects of repeated rTMS application in focal hand dystonia. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27: 55-65.
31. Bradley D., Whelan R., Walsh R., Reilly R. B., Hutchinson S., Molloy F., Hutchinson M. Temporal Discrimination Threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain* 2009; 132: 2327-2335.
32. Brown M. J. N., Weissbach A., Pauly M. G., Vesia M., Gunraj C., Baarbe J., Munchau A., Baumer T., Chen R. Somatosensory-motor cortex interactions measured using dual-site transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2019; 12: 1229-1243.
33. Buckner R. L., Krienen F. M., Castellanos A., Diaz J. C., Yeo B. T. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011; 106: 2322-45.
34. Buonomano D. V., Merzenich M. M. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 1998; 21: 149-86.
35. Burke D., Hicks R., Gandevia S. C., Stephen J., Woodforth I., Crawford M. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol* 1993; 470: 383-93.
36. Burke R. E., Fahn S., Marsden C. D., Bressman S. B., Moskowitz C., Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73-7.
37. Butler A. J., Wolf S. L. Putting the brain on the map: use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement. *Phys Ther* 2007; 87: 719-36.
38. Butterworth S., Francis S., Kelly E., McGlone F., Bowtell R., Sawle G. V. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord* 2003; 18: 673-82.
39. Caccia M. R., McComas A. J., Upton A. R., Blogg T. Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 960-77.
40. Cao C. Y., Pan Y. X., Li D. Y., Zhan S. K., Zhang J., Sun B. M. Subthalamus Deep Brain Stimulation for Primary Dystonia Patients: A Long-Term Follow-up Study. *Movement Disorders* 2013; 28: 1877-1882.
41. Coffman K. A., Dum R. P., Strick P. L. Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16068-73.

42. Connors B. W., Malenka R. C., Silva L. R. Two inhibitory postsynaptic potentials, and GABAA and GABAB receptor-mediated responses in neocortex of rat and cat. *J Physiol* 1988; 406: 443-68.
43. Conte A., Rocchi L., Ferrazzano G., Leodori G., Bologna M., Li Voti P., Nardella A., Berardelli A. Primary somatosensory cortical plasticity and tactile temporal discrimination in focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 537-43.
44. Coubes P., Cif L., El Fertit H., Hemm S., Vayssiere N., Serrat S., Picot M. C., Tuffery S., Claustres M., Echenne B., Frerebeau P. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004; 101: 189-94.
45. Coubes P., Echenne B., Roubertie A., Vayssiere N., Tuffery S., Humbertclaude V., Cambonie G., Claustres M., Frerebeau P. [Treatment of early-onset generalized dystonia by chronic bilateral stimulation of the internal globus pallidus. Apropos of a case]. *Neurochirurgie* 1999; 45: 139-44.
46. Coubes P., Vayssiere N., El Fertit H., Hemm S., Cif L., Kienlen J., Bonafe A., Frerebeau P. Deep brain stimulation for dystonia. Surgical technique. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 78: 183-91.
47. Cruikshank S. J., Weinberger N. M. Receptive-field plasticity in the adult auditory cortex induced by Hebbian covariance. *Journal of Neuroscience* 1996; 16: 861-875.
48. Cunic D., Roshan L., Khan F. I., Lozano A. M., Lang A. E., Chen R. Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 1665-1672.
49. Dalvi A., Fahn S., Ford B. Intrathecal baclofen in the treatment of dystonic storm. *Mov Disord* 1998; 13: 611-2.
50. Defazio G., Berardelli A., Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 2007; 130: 1183-93.
51. Deng Z. D., Lisanby S. H., Peterchev A. V. Transcranial magnetic stimulation in the presence of deep brain stimulation implants: Induced electrode currents. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010; 2010: 6821-4.
52. Deogaonkar M., & Vitek J. L. (2009). Textbook of Stereotactic and functional Neurosurgery Springer Verlag.
53. Deuschl G., Seifert C., Heinen F., Illert M., Lucking C. H. Reciprocal inhibition of forearm flexor muscles in spasmodic torticollis. *J Neurol Sci* 1992; 113: 85-90.
54. Deuschl G., Toro C., Matsumoto J., Hallett M. Movement-related cortical potentials in writer's cramp. *Ann Neurol* 1995; 38: 862-868.
55. Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F., Saturno E., Dileone M., Mazzone P., Insola A.,

- Tonali P. A., Rothwell J. C. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 255-66.
56. 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.
57. Di Lazzaro V., Restuccia D., Oliviero A., Profice P., Ferrara L., Insola A., Mazzone P., Tonali P., Rothwell J. C. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 1998; 119: 265-8.
58. Dinomais M., Minassian A. T., Tuilier T., Delion M., Wilke M., N'Guyen S., Richard I., Aube C., Menei P. Functional MRI comparison of passive and active movement: possible inhibitory role of supplementary motor area. *Neuroreport* 2009; 20: 1351-5.
59. Donoghue J. P., Hess G., Sanes J. N. Substrates and mechanisms for learning in motor cortex. *Acquisition of Motor Behavior in Vertebrates* 1996; 363-386.
60. Doshi P. K., Ramdasi R. V., Karkera B., Kadlas D. B. Surgical Interventions for Task-specific Dystonia (Writer's Dystonia). *Ann Indian Acad Neurol* 2017; 20: 324-327.
61. Draganski B., Schneider S. A., Fiorio M., Kloppel S., Gambarin M., Tinazzi M., Ashburner J., Bhatia K. P., Frackowiak R. S. J. Genotype-phenotype interactions in primary dystonias revealed by differential changes in brain structure. *Neuroimage* 2009; 47: 1141-1147.
62. Draganski B., Thun-Hohenstein C., Bogdahn U., Winkler J., May A. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology* 2003; 61: 1228-1231.
63. Duffy J. (2013). Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis and management St.Luis: Mosby.
64. Edwards M. J., Huang Y. Z., Mir P., Rothwell J. C., Bhatia K. P. Abnormalities in motor cortical plasticity differentiate manifesting and nonmanifesting DYT1 carriers. *Mov Disord* 2006; 21: 2181-6.
65. Egger K., Mueller J., Schocke M., Brenneis C., Rinnerthaler M., Seppi K., Trieb T., Wenning G. K., Hallett M., Poewe W. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Mov Disord* 2007; 22: 1538-42.
66. Elkaim L. M., Alotaibi N. M., Sigal A., Alotaibi H. M., Lipsman N., Kalia S. K., Fehlings D. L., Lozano A. M., Ibrahim G. M., North American Pediatric D. B. S. C. Deep brain stimulation for pediatric dystonia: a meta-analysis with individual participant data. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61: 49-56.
67. Espay A. J., Morgante F., Purzner J., Gunraj C. A., Lang A. E., Chen R. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol* 2006; 59: 825-34.
68. Etgen T., Muhlau M., Gaser C., Sander D. Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1017-20.

69. Evatt M. L., Freeman A., Factor S. Adult-onset dystonia. *Handb Clin Neurol* 2011; 100: 481-511.
70. Fabinyi G., Dutton J. The surgical treatment of spasmodic torticollis. *Aust N Z J Surg* 1980; 50: 155-7.
71. Fasano A., Ricciardi L., Bentivoglio A. R., Canavese C., Zorzi G., Petrovic I., Kresojevic N., Kostic V. S., Svetel M., Kovacs N., Balas I., Roubertie A., Mishra D., Mariotti P., Temudo T., Nardocci N. Status dystonicus: predictors of outcome and progression patterns of underlying disease. *Mov Disord* 2012; 27: 783-8.
72. Fecikova A., Jech R., Roth J., Bares M., Cerna O., Liba Z., Kemlink D., Fiksa J., Krepelova A., Urgosik D. Acute Hyperkinetic Syndromes Treated with Stereotactic Neurosurgery Intervention - Three Case Reports. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie* 2015; 78: 591-596.
73. Feve A., Bathien N., Rondot P. Abnormal Movement-Related Potentials in Patients with Lesions of Basal Ganglia and Anterior Thalamus. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1994; 57: 100-104.
74. Fierro B., Giglia G., Palermo A., Pecoraro C., Scalia S., Brighina F. Modulatory effects of 1 Hz rTMS over the cerebellum on motor cortex excitability. *Exp Brain Res* 2007; 176: 440-7.
75. Filip P., Lungu O. V., Bares M. Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders? *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 1269-76.
76. Filipovic S. R., Ljubisavljevic M., Svetel M., Milanovic S., Kacar A., Kostic V. S. Impairment of cortical inhibition in writer's cramp as revealed by changes in electromyographic silent period after transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1997; 222: 167-70.
77. Flamand-Rouviere C., Guettard E., Moreau C., Bahi-Buisson N., Valayannopoulos V., Grabli D., Motte J., Rodriguez D., Roubertie A., Maintigneux L., Kemlin I., Ceballos-Picot I., Adams D., Vidailhet M., Roze E. Speech disturbances in patients with dystonia or chorea due to neurometabolic disorders. *Mov Disord* 2010; 25: 1605-11.
78. Floeter M. K. Cutaneous silent periods. *Muscle Nerve* 2003; 28: 391-401.
79. Frank S. Treatment of Huntington's disease. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 153-60.
80. Franzini A., Cordella R., Rizzi M., Marras C. E., Messina G., Zorzi G., Caldiroli D. Deep brain stimulation in critical care conditions. *J Neural Transm* 2014; 121: 391-398.
81. Frasson E., Priori A., Bertolasi L., Mauguiere F., Fiaschi A., Tinazzi M. Somatosensory disinhibition in dystonia. *Movement Disorders* 2001; 16: 674-682.
82. Friedman A. H., Nashold B. S., Jr., Sharp R., Caputi F., Arruda J. Treatment of spasmodic torticollis with intradural selective rhizotomies. *J Neurosurg* 1993; 78: 46-53.

83. Garraux G., Bauer A., Hanakawa T., Wu T., Kansaku K., Hallett M. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004; 55: 736-739.
84. Gilio F., Bettolo C. M., Conte A., Iacovelli E., Frasca V., Serrao M., Giacomelli E., Gabriele M., Prencipe M., Inghilleri M. Influence of the corticospinal tract on the cutaneous silent period: a study in patients with pyramidal syndrome. *Neurosci Lett* 2008; 433: 109-13.
85. Gilio F., Suppa A., Bologna M., Lorenzano C., Fabbrini G., Berardelli A. Short-term cortical plasticity in patients with dystonia: a study with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Mov Disord* 2007; 22: 1436-43.
86. Granert O., Peller M., Jabusch H. C., Altenmuller E., Siebner H. R. Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2011; 82: 1225-1231.
87. Groiss S. J., Wojtecki L., Sudmeyer M., Schnitzler A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2: 20-8.
88. Groppa S., Oliviero A., Eisen A., Quartarone A., Cohen L. G., Mall V., Kaelin-Lang A., Mima T., Rossi S., Thickbroom G. W., Rossini P. M., Ziemann U., Valls-Sole J., Siebner H. R. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 858-82.
89. Guehl D., Cuny E., Ghorayeb I., Michelet T., Bioulac B., Burbaud P. Primate models of dystonia. *Prog Neurobiol* 2009; 87: 118-31.
90. Hallett M. Dystonia: a sensory and motor disorder of short latency inhibition. *Ann Neurol* 2009; 66: 125-7.
91. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 177-84.
92. Hamada M., Murase N., Hasan A., Balaratnam M., Rothwell J. C. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cereb Cortex* 2013; 23: 1593-605.
93. Hanajima R., Ugawa Y., Terao Y., Sakai K., Furubayashi T., Machii K., Kanazawa I. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol* 1998; 509 ( Pt 2): 607-18.
94. Harrington A., Hammond-Tooke G. D. Theta Burst Stimulation of the Cerebellum Modifies the TMS-Evoked N100 Potential, a Marker of GABA Inhibition. *PLoS One* 2015; 10: e0141284.
95. Haug B. A., Schonle P. W., Knobloch C., Kohne M. Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 158-60.
96. Havrankova P., Jech R., Walker N. D., Operto G., Tauchmanova J., Vymazal J., Dusek

- P., Hromcik M., Ruzicka E. Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer's cramp and enhances cortical activity. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 73-86.
97. Havrankova P., Walker N. D., Operto G., Sieger T., Vymazal J., Jech R. Cortical pattern of complex but not simple movements is affected in writer's cramp: a parametric event-related fMRI study. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 755-63.
98. Hebb D. O., Martinez J. L., Glickman S. E. *The Organization of Behavior - a Neuropsychological Theory - Hebb, Do.* *Contemporary Psychology* 1994; 39: 1018-1020.
99. Hess C. W., Mills K. R., Murray N. M. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987; 388: 397-419.
100. Hess G., Aizenman C. D., Donoghue J. P. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1765-78.
101. Hess G., Donoghue J. P. Long-Term Potentiation of Horizontal Connections Provides a Mechanism to Reorganize Cortical Motor Maps. *J Neurophysiol* 1994; 71: 2543-2547.
102. Hidding U., Baumer T., Siebner H. R., Demiralay C., Buhmann C., Weyh T., Moll C., Hamel W., Munchau A. MEP latency shift after implantation of deep brain stimulation systems in the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1471-6.
103. Hirsch J. A., Gilbert C. D. Long-term changes in synaptic strength along specific intrinsic pathways in the cat visual cortex. *J Physiol* 1993; 461: 247-62.
104. Hodges P. W., Bui B. H. A comparison of computer-based methods for the determination of onset of muscle contraction using electromyography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 511-9.
105. Holloway K. L., Baron M. S., Brown R., Cifu D. X., Carne W., Ramakrishnan V. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. *Neuromodulation* 2006; 9: 253-61.
106. Huang G., Mouraux A. MEP Latencies Predict the Neuromodulatory Effect of cTBS Delivered to the Ipsilateral and Contralateral Sensorimotor Cortex. *PLoS One* 2015; 10: e0133893.
107. Chen R., Garg R. R., Lozano A. M., Lang A. E. Effects of internal globus pallidus stimulation on motor cortex excitability. *Neurology* 2001; 56: 716-23.
108. Chen R., Udupa K. Measurement and modulation of plasticity of the motor system in humans using transcranial magnetic stimulation. *Motor Control* 2009; 13: 442-53.
109. Chung M., Huh R. Different clinical course of pallidal deep brain stimulation for phasic- and tonic-type cervical dystonia. *Acta Neurochir (Wien)* 2016; 158: 171-80; discussion 180.
110. Ikeda A., Luders H. O., Burgess R. C., Shibasaki H. Movement-related potentials

recorded from supplementary motor area and primary motor area. Role of supplementary motor area in voluntary movements. *Brain* 1992; 115 ( Pt 4): 1017-43.

111. Ikoma K., Samii A., Mercuri B., Wassermann E. M., Hallett M. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 1996; 46: 1371-6.

112. Isaias I. U., Alterman R. L., Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol* 2009; 66: 465-70.

113. Jankovic J., Penn A. S. Severe dystonia and myoglobinuria. *Neurology* 1982; 32: 1195-7.

114. Jech R., Bares M., Krepelova A., Urgosik D., Havrankova P., Ruzicka E. DYT 6--a novel THAP1 mutation with excellent effect on pallidal DBS. *Mov Disord* 2011; 26: 924-5.

115. Jech R., Bareš M., Křepelová A., Uργοšík D., Havránková P., Růžička E. DYT 6--a novel THAP1 mutation with excellent effect on pallidal DBS. *Mov Disord* 2011; 26: 924-5.

116. Jech R., Mueller K., Urgosik D., Sieger T., Holiga S., Ruzicka F., Dusek P., Havrankova P., Vymazal J., Ruzicka E. The subthalamic microlesion story in Parkinson's disease: electrode insertion-related motor improvement with relative cortico-subcortical hypoactivation in fMRI. *PLoS One* 2012; 7: e49056.

117. Jech R., Ruzicka E., Urgosik D., Serranova T., Volfova M., Novakova O., Roth J., Dusek P., Mecir P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus affects resting EEG and visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1017-28.

118. Jech R., Urgosik D., Tintera J., Nebuzelsky A., Krasensky J., Liscak R., Roth J., Ruzicka E. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 1126-32.

119. Jinnah H. A., Hess E. J. Evolving concepts in the pathogenesis of dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 46 Suppl 1: S62-S65.

120. Kahan J., Papadaki A., White M., Mancini L., Yousry T., Zrinzo L., Limousin P., Hariz M., Foltynie T., Thornton J. The Safety of Using Body-Transmit MRI in Patients with Implanted Deep Brain Stimulation Devices. *PLoS One* 2015; 10: e0129077.

121. Kaji R., Shibasaki H., Kimura J. Writer's cramp: a disorder of motor subroutine? *Ann Neurol* 1995; 38: 837-8.

122. Kanovsky P., Bares M., Streitova H., Klajblova H., Daniel P., Rektor I. Abnormalities of cortical excitability and cortical inhibition in cervical dystonia Evidence from somatosensory evoked potentials and paired transcranial magnetic stimulation recordings. *J Neurol* 2003; 250: 42-50.

123. Kimberley T. J., Borich M. R., Prochaska K. D., Mundfrom S. L., Perkins A. E., Poepping J. M. Establishing the definition and inter-rater reliability of cortical silent period calculation in subjects with focal hand dystonia and healthy controls. *Neurosci Lett* 2009; 464: 84-7.



124. Kiss Z. H., Doig-Beyaert K., Eliasziw M., Tsui J., Haffenden A., Suchowersky O., Functional, Stereotactic Section of the Canadian Neurosurgical S., Canadian Movement Disorders G. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007; 130: 2879-86.
125. Klein A., Andersson J., Ardekani B. A., Ashburner J., Avants B., Chiang M. C., Christensen G. E., Collins D. L., Gee J., Hellier P., Song J. H., Jenkinson M., Lepage C., Rueckert D., Thompson P., Vercauteren T., Woods R. P., Mann J. J., Parsey R. V. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage* 2009; 46: 786-802.
126. Klein C., Ozelius L. J. Dystonia: clinical features, genetics, and treatment. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 491-7.
127. Koelman J. H., Speelman J. D., Hilgevoord A. A., Bour L. J., Ongerboer de Visser B. W. Dopa-responsive dystonia and normalization of soleus H-reflex test results with treatment. *Neurology* 1995; 45: 281-5.
128. Kofler M., Kumru H., Stetkarova I., Schindler C., Fuhr P. Muscle force up to 50% of maximum does not affect cutaneous silent periods in thenar muscles. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2025-30.
129. Kofler M., Valls-Sole J., Vasko P., Bocek V., Stetkarova I. Influence of limb temperature on cutaneous silent periods. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 1826-33.
130. Koch G., Schneider S., Baumer T., Franca M., Munchau A., Cheeran B., Fernandez del Olmo M., Cordivari C., Rounis E., Caltagirone C., Bhatia K., Rothwell J. C. Altered dorsal premotor-motor interhemispheric pathway activity in focal arm dystonia. *Mov Disord* 2008; 23: 660-8.
131. Kojovic M., Caronni A., Bologna M., Rothwell J. C., Bhatia K. P., Edwards M. J. Botulinum toxin injections reduce associative plasticity in patients with primary dystonia. *Mov Disord* 2011; 26: 1282-9.
132. Kojovic M., Parees I., Kassavetis P., Palomar F. J., Mir P., Teo J. T., Cordivari C., Rothwell J. C., Bhatia K. P., Edwards M. J. Secondary and primary dystonia: pathophysiological differences. *Brain* 2013; 136: 2038-49.
133. Krauss J. K., Pohle T., Weber S., Ozdoba C., Burgunder J. M. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 1999; 354: 837-838.
134. Kreisler A., Verpraet A. C., Veit S., Pennel-Ployart O., Behal H., Duhamel A., Destee A. Clinical Characteristics of Voice, Speech, and Swallowing Disorders in Oromandibular Dystonia. *J Speech Lang Hear Res* 2016; 59: 940-949.
135. Kroneberg D., Plettig P., Schneider G. H., Kuhn A. A. Motor Cortical Plasticity Relates to Symptom Severity and Clinical Benefit From Deep Brain Stimulation in Cervical Dystonia. *Neuromodulation* 2017;

136. Kroneberg D., Plettig P., Schneider G. H., Kuhn A. A. Motor Cortical Plasticity Relates to Symptom Severity and Clinical Benefit From Deep Brain Stimulation in Cervical Dystonia. *Neuromodulation* 2018; 21: 735-740.
137. Kuhn A. A., Huebl J. Safety of transcranial magnetic stimulation for the newer generation of deep brain stimulators. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 647-8.
138. Kuhn A. A., Meyer B. U., Trottenberg T., Brandt S. A., Schneider G. H., Kupsch A. Modulation of motor cortex excitability by pallidal stimulation in patients with severe dystonia. *Neurology* 2003; 60: 768-74.
139. Kuhn A. A., Trottenberg T., Kupsch A., Meyer B. U. Pseudo-bilateral hand motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation in patients with deep brain stimulators. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 341-5.
140. 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.
141. Kumar R., Dagher A., Hutchison W. D., Lang A. E., Lozano A. M. Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 1999; 53: 871-4.
142. Kumru H., Stetkarova I., Schindler C., Vidal J., Kofler M. Neurophysiological evidence for muscle tone reduction by intrathecal baclofen at the brainstem level. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 1229-37.
143. 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.
144. Langguth B., Eichhammer P., Zowe M., Landgrebe M., Binder H., Sand P., Hajak G. Modulating cerebello-thalamocortical pathways by neuronavigated cerebellar repetitive transcranial stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin* 2008; 38: 289-95.
145. Leis A. A., Kofler M., Ross M. A. The silent period in pure sensory neuronopathy. *Muscle Nerve* 1992; 15: 1345-8.
146. Lobato-Polo J., Ospina-Delgado D., Orrego-Gonzalez E., Gomez-Castro J. F., Orozco J. L., Enriquez-Marulanda A. Deep Brain Stimulation Surgery for Status Dystonicus: A Single-Center Experience and Literature Review. *World Neurosurg* 2018; 114: e992-e1001.
147. Machado A., Rezai A. R., Kopell B. H., Gross R. E., Sharan A. D., Benabid A. L. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S247-58.
148. Malenka R. C., Bear M. F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004;

44: 5-21.

149. Manji H., Howard R. S., Miller D. H., Hirsch N. P., Carr L., Bahtia K., Quinn N., Marsden C. D. Status dystonicus: the syndrome and its management. *Brain* 1998; 121: 243-252.

150. Massey P. V., Bashir Z. I. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *Trends Neurosci* 2007; 30: 176-84.

151. McClelland V. M., Fialho D., Flexney-Briscoe D., Holder G. E., Elze M. C., Gimeno H., Siddiqui A., Mills K., Selway R., Lin J. P. Somatosensory Evoked Potentials and Central Motor Conduction Times in children with dystonia and their correlation with outcomes from Deep Brain Stimulation of the Globus pallidus internus. *Clinical Neurophysiology* 2018; 129: 473-486.

152. McClelland V. M., Valentin A., Rey H. G., Lumsden D. E., Elze M. C., Selway R., Alarcon G., Lin J. P. Differences in globus pallidus neuronal firing rates and patterns relate to different disease biology in children with dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 958-67.

153. McNaught K. S., Kapustin A., Jackson T., Jengelley T. A., JnoBaptiste R., Shashidharan P., Perl D. P., Pasik P., Olanow C. W. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Ann Neurol* 2004; 56: 540-547.

154. McNeil C. J., Butler J. E., Taylor J. L., Gandevis S. C. Testing the excitability of human motoneurons. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 152.

155. Mehrkens J. H., Botzel K., Steude U., Zeitler K., Schnitzler A., Sturm V., Voges J. Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 8-17.

156. Meoni S., Fraix V., Castrioto A., Benabid A. L., Seigneuret E., Vercueil L., Pollak P., Krack P., Chevrier E., Chabardes S., Moro E. Pallidal deep brain stimulation for dystonia: a long term study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2017; 88: 960-967.

157. Meunier S., Garnero L., Ducorps A., Mazieres L., Lehericy S., du Montcel S. T., Renault B., Vidailhet M. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol* 2001; 50: 521-7.

158. Micera S., Vannozzi G., Sabatini A. M., Dario P. Improving detection of muscle activation intervals. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2001; 20: 38-46.

159. Moro E., Gross R. E., Krauss J. K. What's new in surgical treatment for dystonia? *Mov Disord* 2013; 28: 1013-20.

160. Moro E., LeReun C., Krauss J. K., Albanese A., Lin J. P., Autiero S. W., Brionne T. C., Vidailhet M. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology* 2017; 24: 552-560.

161. Mueller J., Skogseid I. M., Benecke R., Kupsch A., Trottenberg T., Poewe W.,

Schneider G. H., Eisner W., Wolters A., Muller J. U., Deuschl G., Pinsker M. O., 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 improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord* 2008; 23: 131-4.

162. Mueller K., Jech R., Schroeter M. L. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2013; 368: 482-3.

163. Murase N., Kaji R., Shimazu H., Katayama-Hirota M., Ikeda A., Kohara N., Kimura J., Shibasaki H., Rothwell J. C. Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 2000; 123 ( Pt 9): 1813-29.

164. Murase N., Rothwell J. C., Kaji R., Urushihara R., Nakamura K., Murayama N., Igasaki T., Sakata-Igasaki M., Mima T., Ikeda A., Shibasaki H. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 2005; 128: 104-15.

165. Nachev P., Kennard C., Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 856-69.

166. Nath U., Ben-Shlomo Y., Thomson R. G., Lees A. J., Burn D. J. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy - A clinical cohort study. *Neurology* 2003; 60: 910-916.

167. 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.

168. Nowacki A., Fiechter M., Fichtner J., Debove I., Lachenmayer L., Schupbach M., Oertel M. F., Wiest R., Pollo C. Using MDEFT MRI Sequences to Target the GPi in DBS Surgery. *PLoS One* 2015; 10: e0137868.

169. O'Reilly J. X., Beckmann C. F., Tomassini V., Ramnani N., Johansen-Berg H. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cereb Cortex* 2010; 20: 953-65.

170. Obermann M., Yaldizli O., De Greiff A., Lachenmayer M. L., Buhl A. R., Tumczak F., Gizewski E. R., Diener H. C., Maschke M. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord* 2007; 22: 1117-23.

171. Oga T., Honda M., Toma K., Murase N., Okada T., Hanakawa T., Sawamoto N., Nagamine T., Konishi J., Fukuyama H., Kaji R., Shibasaki H. Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain* 2002; 125: 895-903.

172. Okamoto M., Dan H., Sakamoto K., Takeo K., Shimizu K., Kohno S., Oda I., Isobe S., Suzuki T., Kohyama K., Dan I. Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage* 2004; 21: 99-111.

173. Orth M., Snijders A. H., Rothwell J. C. The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2362-9.
174. Ostrem J. L., Racine C. A., Glass G. A., Grace J. K., Volz M. M., Heath S. L., Starr P. A. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology* 2011; 76: 870-878.
175. Panizza M., Lelli S., Nilsson J., Hallett M. H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex in different kinds of dystonia. *Neurology* 1990; 40: 824-8.
176. Papapetropoulos S., Jagid J. R., Sengun C., Singer C., Gallo B. V. Objective monitoring of tremor and bradykinesia during DBS surgery for Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1244-9.
177. Parent A., Hazrati L. N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 91-127.
178. 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.
179. Peller M., Zeuner K. E., Munchau A., Quartarone A., Weiss M., Knutzen A., Hallett M., Deuschl G., Siebner H. R. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain* 2006; 129: 2697-708.
180. Pietracupa S., Bruno E., Cavanna A. E., Falla M., Zappia M., Colosimo C. Scales for hyperkinetic disorders: A systematic review. *J Neurol Sci* 2015; 358: 9-21.
181. Pirio Richardson S. Enhanced dorsal premotor-motor inhibition in cervical dystonia. *Clin Neurophysiol* 2014;
182. Prell T., Peschel T., Kohler B., Bokemeyer M. H., Dengler R., Gunther A., Grosskreutz J. Structural brain abnormalities in cervical dystonia. *Bmc Neuroscience* 2013; 14:
183. Pullman S. L., Ford B., Elibol B., Uncini A., Su P. C., Fahn S. Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia. *Neurology* 1996; 46: 503-8.
184. Quartarone A., Bagnato S., Rizzo V., Siebner H. R., Dattola V., Scalfari A., Morgante F., Battaglia F., Romano M., Girlanda P. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 2003; 126: 2586-96.
185. Quartarone A., Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord* 2013; 28: 958-67.
186. Quartarone A., Morgante F., Sant'angelo A., Rizzo V., Bagnato S., Terranova C., Siebner H. R., Berardelli A., Girlanda P. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 985-90.

187. Quartarone A., Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 162-70.
188. Quartarone A., Rizzo V., Bagnato S., Morgante F., Sant'Angelo A., Girlanda P., Siebner H. R. Rapid-rate paired associative stimulation of the median nerve and motor cortex can produce long-lasting changes in motor cortical excitability in humans. *J Physiol* 2006; 575: 657-70.
189. Quartarone A., Rizzo V., Morgante F. Clinical features of dystonia: a pathophysiological revisit. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 484-90.
190. Quartarone A., Rizzo V., Terranova C., Morgante F., Schneider S., Ibrahim N., Girlanda P., Bhatia K. P., Rothwell J. C. Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia. *Brain* 2009; 132: 2871-7.
191. Quartarone A., Siebner H. R., Rothwell J. C. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci* 2006; 29: 192-9.
192. Ramdhani R. A., Kumar V., Velickovic M., Frucht S. J., Tagliati M., Simonyan K. What's Special About Task in Dystonia? A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Weighted Imaging Study. *Movement Disorders* 2014; 29: 1141-1150.
193. Rezai A. R., Phillips M., Baker K. B., Sharan A. D., Nyenhuis J., Tkach J., Henderson J., Shellock F. G. Neurostimulation system used for deep brain stimulation (DBS): MR safety issues and implications of failing to follow safety recommendations. *Invest Radiol* 2004; 39: 300-3.
194. 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.
195. Risch V., Staiger A., Ziegler W., Ott K., Scholderle T., Pelykh O., Botzel K. How Does GPi-DBS Affect Speech in Primary Dystonia? *Brain Stimul* 2015; 8: 875-80.
196. Rodi Z., Springer C. Influence of muscle contraction and intensity of stimulation on the cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 2011; 43: 324-8.
197. Rodriguez-Raecke R., Roa-Sanchez P., Speckter H., Fermin-Delgado R., Perez-Then E., Oviedo J., Stoeter P. Grey matter alterations in patients with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN). *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 975-979.
198. 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.
199. Rosenkranz K., Butler K., Williamon A., Rothwell J. C. Regaining motor control in musician's dystonia by restoring sensorimotor organization. *J Neurosci* 2009; 29: 14627-36.
200. Rossini P. M., Barker A. T., Berardelli A., Caramia M. D., Caruso G., Cracco R. Q., Dimitrijevic M. R., Hallett M., Katayama Y., Lucking C. H., et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for

routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 79-92.

201. Rossini P. M., Burke D., Chen R., Cohen L. G., Daskalakis Z., Di Iorio R., Di Lazzaro V., Ferreri F., Fitzgerald P. B., George M. S., Hallett M., Lefaucheur J. P., Langguth B., Matsumoto H., Miniussi C., Nitsche M. A., Pascual-Leone A., Paulus W., Rossi S., Rothwell J. C., Siebner H. R., Ugawa Y., Walsh V., Ziemann U. 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 I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1071-107.

202. Rossini P. M., Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 180-194.

203. Roy N., Nissen S. L., Dromey C., Sapir S. Articulatory changes in muscle tension dysphonia: evidence of vowel space expansion following manual circumlaryngeal therapy. *J Commun Disord* 2009; 42: 124-35.

204. Ruge D., Cif L., Limousin P., Gonzalez V., Vasques X., Coubes P., Rothwell J. C. Longterm deep brain stimulation withdrawal: clinical stability despite electrophysiological instability. *J Neurol Sci* 2014; 342: 197-9.

205. Ruge D., Cif L., Limousin P., Gonzalez V., Vasques X., Hariz M. I., Coubes P., Rothwell J. C. Shaping reversibility? Long-term deep brain stimulation in dystonia: the relationship between effects on electrophysiology and clinical symptoms. *Brain* 2011; 134: 2106-15.

206. 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.

207. Rusz J., Bonnet C., Klempir J., Tykalova T., Baborova E., Novotny M., Rulseh A., Ruzicka E. Speech disorders reflect differing pathophysiology in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *J Neurol* 2015; 262: 992-1001.

208. Rusz J., Cmejla R., Ruzickova H., Ruzicka E. Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *J Acoust Soc Am* 2011; 129: 350-67.

209. Rusz J., Cmejla R., Tykalova T., Ruzickova H., Klempir J., Majerova V., Picmausova J., Roth J., Ruzicka E. Imprecise vowel articulation as a potential early marker of Parkinson's disease: effect of speaking task. *J Acoust Soc Am* 2013; 134: 2171-81.

210. Rusz J., Megrelashvili 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.

211. 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:



896-903.

212. Rusz J., Tykalova T., Krupicka R., Zarubova K., Novotny M., Jech R., Szabo Z., Ruzicka E. Comparative analysis of speech impairment and upper limb motor dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2017; 124: 463-470.

213. Ruzicka F., Jech R., Novakova L., Urgosik D., Vymazal J., Ruzicka E. Weight gain is associated with medial contact site of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One* 2012; 7: e38020.

214. Sabbahi M., Etnyre B., Al-Jawayed I., Jankovic J. Soleus H-reflex measures in patients with focal and generalized dystonia. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 288-94.

215. Sakai K., Ugawa Y., Terao Y., Hanajima R., Furubayashi T., Kanazawa I. Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp Brain Res* 1997; 113: 24-32.

216. Samargia S., Schmidt R., Kimberley T. J. Shortened cortical silent period in adductor spasmodic dysphonia: evidence for widespread cortical excitability. *Neurosci Lett* 2014; 560: 12-5.

217. Sapir S., Ramig L. O., Spielman J. L., Fox C. Formant centralization ratio: a proposal for a new acoustic measure of dysarthric speech. *J Speech Lang Hear Res* 2010; 53: 114-25.

218. Serranova T., Jech R., Marti M. J., Modreanu R., Valldeoriola F., Sieger T., Ruzicka E., Valls-Sole J. A loud auditory stimulus overcomes voluntary movement limitation in cervical dystonia. *PLoS One* 2012; 7: e46586.

219. Shibasaki H. Cortical activities associated with voluntary movements and involuntary movements. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 229-43.

220. Shimojima Y., Morita H., Nishikawa N., Kodaira M., Hashimoto T., Ikeda S. The safety of transcranial magnetic stimulation with deep brain stimulation instruments. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 127-31.

221. Schjerling L., Hjermand L. E., Jespersen B., Madsen F. F., Brennum J., Jensen S. R., Lokkegaard A., Karlsborg M. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neurosurg* 2013; 119: 1537-45.

222. Schupbach W. M., Rau J., Houeto J. L., Krack P., Schnitzler A., Schade-Brittinger C., Timmermann L., Deuschl G. Myths and facts about the EARLYSTIM study. *Mov Disord* 2014; 29: 1742-50.

223. Simonyan K., Ludlow C. L. Abnormal Structure-Function Relationship in Spasmodic Dysphonia. *Cereb Cortex* 2012; 22: 417-425.

224. Sitburana O., Jankovic J. Focal hand dystonia, mirror dystonia and motor overflow. *J Neurol Sci* 2008; 266: 31-33.

225. Skodda S., Visser W., Schlegel U. Vowel articulation in Parkinson's disease. *J Voice*

2011; 25: 467-72.

226. Slavin K. V., Baumann T. K., Burchiel K. J. Treatment of hemiballismus with stereotactic pallidotomy. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2004; 17: E7.

227. Sohn Y. H., Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004; 56: 595-9.

228. Sohn Y. H., Jung H. Y., Kaelin-Lang A., Hallett M. Excitability of the ipsilateral motor cortex during phasic voluntary hand movement. *Exp Brain Res* 2003; 148: 176-85.

229. Sommer M., Ruge D., Tergau F., Beuche W., Altenmüller E., Paulus W. Intracortical excitability in the hand motor representation in hand dystonia and blepharospasm. *Mov Disord* 2002; 17: 1017-25.

230. Speelman J. D., Contarino M. F., Schuurman P. R., Tijssen M. A., de Bie R. M. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes. *Eur J Neurol* 2010; 17 Suppl 1: 102-6.

231. Stamelou M., Edwards M. J., Hallett M., Bhatia K. P. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain* 2012; 135: 1668-81.

232. Stefan K., Kunesch E., Benecke R., Cohen L. G., Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002; 543: 699-708.

233. Stefan K., Kunesch E., Cohen L. G., Benecke R., Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123 Pt 3: 572-84.

234. Stetkarova I., Kofler M. Cutaneous Silent Periods in the Assessment of Mild Cervical Spondylotic Myelopathy. *Spine* 2009; 34: 34-42.

235. Stetkarova I., Kofler M. Differential effect of baclofen on cortical and spinal inhibitory circuits. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 339-45.

236. Stetkarova I., Kofler M., Majerova V. Cutaneous silent periods in multiple system atrophy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159: 327-32.

237. Stinear C. M., Byblow W. D. Impaired modulation of corticospinal excitability following subthreshold rTMS in focal hand dystonia. *Hum Mov Sci* 2004; 23: 527-38.

238. Svilpauskaite J., Truffert A., Vaiciene N., Magistris M. R. Cutaneous silent period in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2006; 33: 487-93.

239. Tagliati M., Krack P., Volkmann J., Aziz T., Krauss J. K., Kupsch A., Vidailhet A. M. Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. *Mov Disord* 2011; 26 Suppl 1: S54-62.

240. Tamura Y., Ueki Y., Lin P., Vorbach S., Mima T., Kakigi R., Hallett M. Disordered

- plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Brain* 2009; 132: 749-55.
241. Tarsy D. Deep Brain Stimulation and Movement Disorders. *Epilepsy & Behavior* 2001; 2: S45-S54.
242. Tarsy D., Simon D. K. Dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 818-29.
243. Teesson K., Packman A., Onslow M. The Lidcombe Behavioral Data Language of stuttering. *J Speech Lang Hear Res* 2003; 46: 1009-15.
244. Teive H. A. G., Munhoz R. P., Souza M. M., Antoniuk S. A., Santos M. L. S. F., Teixeira M. J., Barbosa E. R., Carvalho R. C., Scaff M., Werneck L. C. Status dystonicus - Study of five cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 26-29.
245. Thickbroom G. W. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models. *Exp Brain Res* 2007; 180: 583-93.
246. Tinazzi M., Priori A., Bertolasi L., Frasson E., Mauguiere F., Fiaschi A. Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia - Evidence for sensory overflow. *Brain* 2000; 123: 42-50.
247. Tisch S., Limousin P., Rothwell J. C., Asselman P., Quinn N., Jahanshahi M., Bhatia K. P., Hariz M. Changes in blink reflex excitability after globus pallidus internus stimulation for dystonia. *Mov Disord* 2006; 21: 1650-5.
248. Tisch S., Limousin P., Rothwell J. C., Asselman P., Zrinzo L., Jahanshahi M., Bhatia K. P., Hariz M. I. Changes in forearm reciprocal inhibition following pallidal stimulation for dystonia. *Neurology* 2006; 66: 1091-3.
249. 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.
250. Tolleson C., Pallavaram S., Li C., Fang J., Phibbs F., Konrad P., Hedera P., D'Haese P. F., Dawant B. M., Davis T. L. The optimal pallidal target in deep brain stimulation for dystonia: a study using a functional atlas based on nonlinear image registration. *Stereotact Funct Neurosurg* 2015; 93: 17-24.
251. Tripoliti E. (2010). Effects of deep brain stimulation on speech in patients with Parkinson's disease and dystonia. Thesis submitted for the degree of PhD in Neurological studies. .
252. Trompetto C., Avanzino L., Marinelli L., Mori L., Pelosin E., Roccatagliata L., Abbruzzese G. Corticospinal excitability in patients with secondary dystonia due to focal lesions of the basal ganglia and thalamus. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 808-14.
253. Trottenberg T., Volkmann J., Deuschl G., Kuhn A. A., Schneider G. H., Muller J., Alesch F., Kupsch A. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain

stimulation. *Neurology* 2005; 64: 344-6.

254. Tykalova T., Ruzs J., Cmejla R., Klempir J., Ruzickova H., Roth J., Ruzicka E. Effect of dopaminergic medication on speech dysfluency in Parkinson's disease: a longitudinal study. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122: 1135-42.

255. Uncini A., Kujirai T., Gluck B., Pullman S. Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 344-52.

256. Valdeoriola F., Regidor I., Minguez-Castellanos A., Lezcano E., Garcia-Ruiz P., Rojo A., Salvador A., Castro A., Grandas F., Kulisevsky J., Marti M. J., Martinez-Martin P., Relova L., Rumia J., Camara A., Burguera J. A., Linazasoro G., de Val J. L., Obeso J., Rodriguez-Oroz M. C., Tolosa E., Grupo E. p. e. E. d. l. E. P. e. l. D. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 65-9.

257. Van der Kamp W., Rothwell J. C., Thompson P. D., Day B. L., Marsden C. D. The movement-related cortical potential is abnormal in patients with idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord* 1995; 10: 630-3.

258. Vasques X., Cif L., Gonzalez V., Nicholson C., Coubes P. Factors predicting improvement in primary generalized dystonia treated by pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 2009; 24: 846-53.

259. Vidailhet M., Jutras M. F., Grabli D., Roze E. Deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1029-42.

260. Vidailhet M., Vercueil L., Houeto J. L., Krystkowiak P., Benabid A. L., Cornu P., Lagrange C., Tezenas du Montcel S., Dormont D., Grand S., Blond S., Detante O., Pillon B., Ardouin C., Agid Y., Destee A., Pollak P., French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie Study G. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352: 459-67.

261. Vidailhet M., Vercueil L., Houeto J. L., Krystkowiak P., Lagrange C., Yelnik J., Bardinet E., Benabid A. L., Navarro S., Dormont D., Grand S., Blond S., Ardouin C., Pillon B., Dujardin K., Hahn-Barma V., Agid Y., Destee A., Pollak P., French S. S. G. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 223-9.

262. Vidailhet M., Yelnik J., Lagrange C., Fraix V., Grabli D., Thobois S., Burbaud P., Welter M. L., Xie-Brustolin J., Braga M. C., Ardouin C., Czernecki V., Klinger H., Chabardes S., Seigneuret E., Mertens P., Cuny E., Navarro S., Cornu P., Benabid A. L., Le Bas J. F., Dormont D., Hermier M., Dujardin K., Blond S., Krystkowiak P., Destee A., Bardinet E., Agid Y., Krack P., Broussolle E., Pollak P., French S.-S. G. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 709-17.

263. Volkmann J., Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3: S112-5.

264. Volkmann J., Mueller J., Deuschl G., Kuhn A. A., Krauss J. K., Poewe W., Timmermann L., Falk D., Kupsch A., Kivi A., Schneider G. H., Schnitzler A., Sudmeyer M., Voges J., Wolters A., Wittstock M., Muller J. U., Hering S., Eisner W., Vesper J., Prokop T., Pinsker M., Schrader C., Kloss M., Kiening K., Boetzel K., Mehrkens J., Skogseid I. M., Ramm-Pettersen J., Kemmler G., Bhatia K. P., Vitek J. L., Benecke R., dystonia D. B. S. s. g. f. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 875-84.
265. Walsh R. A., Sidiropoulos C., Lozano A. M., Hodaie M., Poon Y. Y., Fallis M., Moro E. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain* 2013; 136: 761-9.
266. Wassermann E., Epstein C., Ziemann U., Walsh V., Paus T., Lisanby S. (2008). Oxford Handbook of Transcranial Stimulation, OUP Oxford.
267. Weise D., Schramm A., Beck M., Reiners K., Classen J. Loss of topographic specificity of LTD-like plasticity is a trait marker in focal dystonia. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 171-6.
268. Weise D., Schramm A., Stefan K., Wolters A., Reiners K., Naumann M., Classen J. The two sides of associative plasticity in writer's cramp. *Brain* 2006; 129: 2709-21.
269. Witt J. L., Moro E., Ash R. S., Hamani C., Starr P. A., Lozano A. M., Hodaie M., Poon Y. Y., Markun L. C., Ostrem J. L. Predictive factors of outcome in primary cervical dystonia following pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 2013; 28: 1451-5.
270. 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.
271. Wolters A., Sandbrink F., Schlottmann A., Kunesch E., Stefan K., Cohen L. G., Benecke R., Classen J. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003; 89: 2339-45.
272. Wolters A., Schmidt A., Schramm A., Zeller D., Naumann M., Kunesch E., Benecke R., Reiners K., Classen J. Timing-dependent plasticity in human primary somatosensory cortex. *Journal of Physiology-London* 2005; 565: 1039-1052.
273. 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.
274. Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex. *Rev Neurosci* 2004; 15: 253-66.
275. Ziemann U., Rothwell J. C., Ridding M. C. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996; 496 ( Pt 3): 873-81.