

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta
Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Patofyziologie a klinické aspekty okulomotoriky u extrapyramidových onemocnění
MUDr. Jaromír Hanuška
2020

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, PhD.

Školící pracoviště: Neurologická klinika 1.LF UK a VFN v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., FCMA, FEAN

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

Obsah

Abstrakt	4
Abstract	6
Úvod	7
Hypotézy a cíle práce	8
Metodika a výsledky prací	9
1. Horizontal and vertical eye movement metrics: What is important?	9
2. Eye Movements in Ephedrone-Induced Parkinsonism	10
3. Fast vergence eye movements are disrupted in Parkinson's disease: A video-oculography study	11
4. Disease-Specific Regions Outperform Whole-Brain Approaches in Identifying Progressive Supranuclear Palsy: A Multicentric MRI Study	11
5. GABA spectra and remote distractor effect in progressive supranuclear palsy: A pilot study	12
6. Eye movements in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: High antisaccade error rate reflects prefrontal cortex dysfunction	12
7. Eye movement abnormalities are associated with brainstem atrophy in Wilson disease	13
Diskuse a závěry	15
Použitá literatura	17
Seznam publikací doktoranda	20

Abstrakt

Tato dizertační práce je souborem celkem 7 publikací, které se zabývají poruchami očních pohybů u pacientů s extrapyramidovými poruchami hybnosti.

Pomocí videookulografického vyšetření jsme získali normativní data u zdravých osob. Zjistili jsme, že se vzrůstajícím věkem zdravé osoby se prodlužuje latence, oční pohyby se zpomalují, zhoršuje se přesnost a pohyby se stávají hypometrickými, rovněž vzrůstá chybovost u antisakád. Prokázali jsme, že pohlaví a vzdělání provádění očních pohybů neovlivňují. Naše studie také popsala asymetrii ve výsledcích pro levé a pravé oko, čímž klade důraz na význam vyšetření obou očí.

Jako první jsme studovali vergenci u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) za pomocí videookulografie (VOG). Vymysleli jsme a definovali paradigma pro toto vyšetření a zjistili, že u pacientů s PN je prodloužená latence a rovněž dochází k rozvoji hypometrie u divergence.

U pacientů s abúzem efedronu (EP) jsme jako první vyšetřili oční pohyby a zjistili jsme, že je možné na základě okulografického vyšetření rozlišit mezi tímto toxicky navozeným parkinsonským syndromem a PN. U EP pacientů jsme popsali nižší rychlost a hypometrii u horizontálních sakád, prodlouženou latenci u horizontálních sakád a vyšší chybovost u antisakadického úkolu.

Porucha chování v REM spánku (RBD) jako prodromální stádium PN vede také k poruše očních pohybů. V porovnání s PN pacienty jsme u RBD našli podobné trendy jako u PN. Hlavním výsledkem práce je vyšší chybovost u antisakadických pohybů, což korelovalo s neuropsychologickými výsledky. Je tak zřejmé, že do patofyziologie RBD je významně zapojen prefrontální kortex.

Věnovali jsme se rovněž výzkumu očních pohybů u pacientů s WN, kde jsme porovnávali výsledky z VOG s mírou atrofie mozkového kmene. Prokázali jsme poškození sakád u těchto pacientů, byla zjištěna také vazba mezi prodlouženými latencemi u prosakád a atrofií mozkového kmene.

U pacientů s PSP jsme na základě analýzy očních pohybů a spektroskopického zobrazení magnetickou rezonancí došli k závěru, že hladina GABA ve frontálních lalocích není u těchto pacientů snížena oproti zdravým kontrolám.

V této dizertační práci jsme popsali abnormity v očních pohybech u širokého spektra pacientů s extrapyramidovými poruchami hybnosti. Rozšířili jsme tak dosavadní poznatky

o patofyziologii těchto onemocnění a přispěli k obohacení metody VOG, kterou jsme potvrdili jako přínosnou metodu jak pro výzkumné, tak pro klinické účely.

Abstract

This dissertation is a collection of a total of seven publications that deal with eye movement disorders in patients with basal ganglia disorders.

We obtained normative data for videooculography in healthy individuals. We have described the eye movement evolution during a human life such as the increase of latency, movements become hypometric and antisaccadic error rate increases. We have shown that sex and education do not affect the eye movements. Our study highlighted the asymmetry in the eye movement performance.

As the first, we studied the vergence in patients with Parkinson's disease (PN) using videooculography (VOG). We devised and defined a paradigm for this examination and saw that in patients with PN there is a prolonged latency and hypometry of divergence.

In patients with ephedrone induced parkinsonism (EP), we were the first who examined eye movements and found that it was possible to identify between this toxic Parkinson's syndrome and PN on the basis of a videooculography. In EP patients, we described velocity decrease and hypometry in horizontal saccades, prolonged latency in horizontal saccades, and higher error rate in the antisaccadic task.

Behavioral disorder in REM sleep (RBD) as a prodromal stage of PN leads to impaired eye movement. In the evaluation with PN patients, we found similar trends in RBD as in PN. The main result of the work is a higher error rate for antisaccadic movements which correlated with neuropsychological tests. It is clear that the prefrontal cortex is significantly involved in the pathophysiology of RBD.

In this dissertation, we have described abnormalities in eye movements in a wide range of patients with basal ganglia disorders. We contributed to the knowledge of the pathophysiology of these diseases and to the enrichment of the method of VOG which we confirmed as an established method for research and clinical purposes.

Úvod

Studie pohybů očí je zdrojem užitečných informací nejen pro vědecké pracovníky, ale také pro kliniky. V průběhu staletí dokázali neurovědci učinit z očních pohybů významný výzkumný nástroj pro vyšetřování mozkových funkcí. Dokázali, že abnormality v očních pohybech představují cenné diagnostické stopy.

Výjimečný přínos studia očních pohybů pramení z výhod, které usnadňují jejich interpretaci ve srovnání s jinými typy pohybů. První výhodou je, že pohyb očí je omezen pouze na rotace bulbů, tím se významně zvyšuje přesnost měření, což je předpoklad pro kvantitativní analýzu. Druhou výhodou je relativně jednoduchý vztah mezi pohyby bulbů a zapojením jednotlivých hlavových nervů. Za třetí, mnoho abnormalit očních pohybů často poukazuje na konkrétní patofyziologii, anatomickou lokalizaci nebo efekt určitého farmaka. V neposlední řadě je vyšetření očních pohybů snadno dostupné, lehce proveditelné pro klinickou praxi i systematické vyšetření pacienta.

V poslední době byly za rychlé rozšíření vyšetřování očních pohybů zodpovědné zejména dva faktory. Bylo zjištěno, že jejich analýza přispívá k diagnostice některých neurodegenerativních (např. PN), hereditárních (např. spinocerebellární ataxie) či metabolických poruch (např. Niemann-Pickova choroba). Vzhledem k technologickému pokroku je na trhu bohatý výběr videookulografických přístrojů vhodných k rychlému neinvazivnímu vyšetření.

Hypotézy a cíle práce

Do řízení očních pohybů je zapojeno mnoho struktur centrální nervové soustavy, mezi které patří také bazální ganglia (BG), jež jsou postižena u pacientů s extrapyramidovými poruchami hybnosti. Součástí projevů extrapyramidových onemocnění jsou i poruchy očních pohybů, jež však byly dosud popisovány pouze na základě klinického pozorování a bylo málo známo o jejich mechanismech. Videookulografie (VOG) je klinická a výzkumná metoda, jež je schopna detekovat abnormity v očních pohybech. Vzhledem k těmto předpokladům jsme pro tuto práci definovali následující cíle a hypotézy:

A) Cíle práce:

- a. Charakterizovat oční pohyby u zdravých osob pomocí metody VOG
- b. Charakterizovat abnormity v očních pohybech u pacientů s extrapyramidovými poruchami hybnosti (RBD, WN, EP)
- c. Rozšířit spektrum VOG vyšetření o paradigma pro vyšetření nekonjugovaných očních pohybů

B) Hypotézy:

- a. Porucha očních pohybů je rozdílná u pacientů s PN a pacientů s toxicky indukovaným parkinsonským syndromem (např. efedronový parkinsonismus, EP) vzhledem k difúznějším poškození centrální nervové soustavy.
- b. Vyšetření očních pohybů u pacientů s progresivní supranukleární paralýzou (PSP) za použití distračního stimulu (RDE – remote distractor effect) odráží u těchto pacientů nízkou hladinu GABA ve frontálních mozkových lalocích.
- c. Pacienti s poruchou chování v REM spánku (RBD) vykazují abnormity v očních pohybech, které by mohly sloužit jako časný marker PN a dalších synukleinopatií.
- d. Nekonjugované oční pohyby (vergence) jsou u pacientů s PN postiženy podobně jako pohyby konjugované a je možné je vyšetřit pomocí VOG.
- e. Atrofie mozkového kmene u pacientů s Wilsonovou nemocí (WN) koreluje s abnormitami očních pohybů u těchto pacientů.

Metodika a výsledky prací

1. Horizontal and vertical eye movement metrics: What is important?

Pro studium očních pohybů je nezbytné charakterizovat oční pohyby u zdravých jedinců a objasnit, jaký nález je v mezích normy a jaký je již patologický. Na základě předchozích studií očních pohybů u zdravých jedinců jsme očekávali, že stárnutí podobně ovlivňuje SRT u horizontálních a vertikálních prosakád, jelikož kortikální struktury podstupující progresivní degenerativní změny. Rychlost a přesnost sakád závisí na topograficky segregovaných subkortikálních strukturách, jsou méně a variabilně ovlivněny stárnutím, tyto veličiny jsou nicméně odlišné pro horizontální a vertikální směr pohybu. Mozeček má zásadní vliv na sledovací pohyby, jejich hodnota by měla být ovlivněna stárnutím méně.

Vyšetřili jsme sakády a sledovací pohyby v horizontální i vertikální rovině u 145 zdravých jedinců ve věku od 19 do 82 let. Pomocí metody VOG byly vyšetřeny prosakády, antisakády, sledovací pohyby a skewness.

Pohlaví ani vzdělání neměly na výsledky žádný statisticky významný vliv. Latence se s věkem prodlužuje zejména u antisakadické úlohy doleva a vertikálně dolů ($p < 0,001$), rychlost vzhůru u prosakád s věkem klesala ($p < 0,001$), rovněž přesnost pohybu se snižuje ($p < 0,001$) a chybovost u antisakád se zvyšuje stejně jako rychlost ($p < 0,001$). Prosakády i antisakády byly ovlivněny směrem cíle, což má za následek asymetrii doprava / doleva a nahoru / dolů.

Nejdůležitějším kritériem pro vyšetření očních pohybů u zdravých jedinců je věk. Je třeba zdůraznit, že pro některé veličiny je významný směr prováděného pohybu. Pokud by se měla vybrat jedna veličina pro rychlost, měla by být zvolena V_{avg} , jelikož významně souvisí s prováděním vertikálních sakád v průběhu stárnutí. Latence horizontálních prosakád a antisakád se s věkem prodlužují pouze ve směru vlevo, což možná odráží asymetrii stárnutí v mozkových hemisférách. Míra chyb v antisakádách může dosáhnout až 80% v sedmém desetiletí života, avšak subjekty všech věkových skupin jsou neustále schopny opravit více než 99% provedených chyb. Tento nález podporuje teorii, že dochází k poruše inhibice sakád, ale monitorace, detekce a oprava chyb postiženy nejsou. Relativní zachování rychlosti a zisku u horizontálních prosakád poukazuje na stabilitu mozkového kmene a mozkových okulomotorických okruhů. Změny v těchto veličinách u vertikálních sakád naopak

pravděpodobně poukazují na biomechanické změny v očních svalech a sousedních strukturách.

Tato studie poskytuje důležité informace ohledně analýzy očních pohybů a slouží jako zdroj normativních dat pro videookulografické laboratoře.

2. Eye Movements in Ephedrone-Induced Parkinsonism

Efedron je psychostimulační droga, která bývá užívána v zemích bývalého Sovětského svazu. Je vyráběn z léků s obsahem efedrinu a pseudoefedrinu. V krvi pacientů dochází k vysoké koncentraci manganu. Jeho ukládání v centrální nervové soustavě probíhá difúzně, nicméně nejpostiženějšími strukturami jsou GPi a SNpr. Pacienti s efedronovým parkinsonismem (EP) se vyznačují komplexním, rychle progredujícím, nevratným a levodopa nereagujícím parkinsonským syndromem s dystonií. Pohyby očí mohou pomoci rozlišit jednotlivé parkinsonské syndromy na základě toho, které mozkové spoje jsou postiženy základním onemocněním. Tato studie je první, která u EP pacientů analyzuje oční pohyby.

Horizontální a vertikální pohyby očí byly vyšetřeny u 28 pacientů s EP, 21 pacientů s PN a 27 zdravých jedinců, kteří byli rozděleni podle věku a pohlaví. Všechny vyšetřované osoby podstoupily standardizované okulomotorické úkoly metodou VOG.

EP pacienti vykazovali pomalé a hypometrické horizontální sakády, prodloužení latence vertikálních antisakád. Chybovost u horizontálních antisakád byla vyšší než u zdravých jedinců. Na základě možností VOG vyšetření byl statisticky významný rozdíl mezi EP a PN pouze v rychlosti horizontální prosakád. Všechny zbývající metriky byly mezi oběma skupinami pacientů podobné.

U pacientů s EP se vyskytla vyšší chybovost v případě, že byly prosakády a antisakády shrnuty do jedné úlohy. Toto již bylo popsáno u pacientů s PN. Při této úloze dochází k zapojení dalších struktur, zejména SEF, což vede k hypotéze, že tyto struktury hrají roli v patofyziologii tohoto onemocnění.

Pacienti s EP trpí rozsáhlými poruchami okulomotoriky pravděpodobně v důsledku akumulace manganu v bazálních gangliích, které jsou významně zapojeny do řízení okulomotoriky.

3. Fast vergence eye movements are disrupted in Parkinson's disease: A video-oculography study

Mezi časté nemotorické symptomy PN patří i rozmazané vidění při pohledu na blízký bod (20%), které bývá často spojováno s poruchou konvergence u těchto pacientů. Bazální ganglia jsou zapojeny do řízení konjugovaných i nekonjugovaných očních pohybů. Abnormity u konjugovaných očních pohybů (sakády, antisakády) jsou u PN známy. Vergence (konvergence a divergence) nebyla dosud vyšetřována u pacientů s PN a nebylo stanoveno paradigma pro VOG vyšetření.

Konvergence a divergence byly vyšetřeny celkem u 18 pacientů s PN a 18 zdravých osob pomocí metody VOG. Analyzovaly se následující veličiny: latence, rychlost a přesnost ve vertikální a horizontální rovině.

Latence konvergence a divergence byly významně prodlouženy u PN pacientů. Rychlost divergence byla snížena a divergentní pohyb se vyznačoval hypometrií. Hodnoty naměřené u konvergence byly v porovnání se zdravými osobami podobné.

Latence odráží funkce několika struktur centrální nervové soustavy, jako jsou frontální okohybné pole (FEF), posteriorní parietální kortex a zrakový kortex. U PN je přítomen difúzní hypometabolismus kortikálních oblastí. Rozdíl v nálezů u horizontálních a vertikálních sakád podporuje hypotézu, že konvergence a divergence jsou řízeny separátními populacemi neuronů. Tato studie přináší poznatky o poruše vergenčních pohybů u PN pacientů a rovněž definuje jednoduše proveditelné paradigma pro vyšetření tohoto typu očních pohybů metodou VOG.

4. Disease-Specific Regions Outperform Whole-Brain Approaches in Identifying Progressive Supranuclear Palsy: A Multicentric MRI Study

Vyšetření magnetickou rezonancí by mohlo být přínosné v diagnostice progresivní supranukleární paralýzy (PSP). V rámci této multicentrické studie jsme detekovali pro toto onemocnění specifické znaky metodou voxel-based volumetrie (VBM) a pomocí klasifikace support vector machine (SVM) .

Celkem se do studie zapojila čtyři centra a bylo do ní zahrnuto 20 pacientů s PSP a věkově a genderově odpovídající zdravé kontroly. Každý z pacientů i kontrol podstoupil T1-váženou MRI 3T. K identifikaci PSP byly použity VBM a SVM.

Na základě naší studie bylo potvrzeno, že u PSP dochází k výraznému poklesu hustoty šedé hmoty v mozковém kmeni, insule, striatu a frontomeziálních oblastech, což je v souladu

se současnou literaturou. Navíc SVM klasifikace poskytla vysokou míru přesnosti nad 80% pro identifikaci PSP. Soustředění analýz na oblasti specifické pro danou nemoc (region of interest - ROI) vedlo ke zvýšení míry přesnosti ve srovnání s přístupem na celý mozek.

Aplikaci MRI pro individuální diagnostiku PSP je vhodná zejména za použití SVM klasifikace, kde je potencionální předpoklad pro využití v rutinní diagnostice.

5. GABA spectra and remote distractor effect in progressive supranuclear palsy: A pilot study

Porucha metabolismu kyseliny gama-aminomáselné (GABA) přispívá k patofyziologii progresivní supranukleární obrny (PSP). Na základě schopnosti rychle vyřešit situaci či rychlého rozhodování, jako je pohyb očí z jednoho cíle na druhý, lze předpovídat koncentraci GABA ve frontálních částech mozku, které jsou relevantní pro oční pohyby.

V naší studii jsme měřili hladiny GABA u sedmi pacientů s PSP a osmi zdravých kontrol za využití spektroskopie u protonové magnetické rezonance. Posoudili jsme vztah těchto měření k remote distractor effect (RDE). RDE zahrnuje populace neuronů kódujících vizuálně vedené sakády a inhibici distrakčního stimulu na úrovni colliculus superior a kortikálních okohybných oblastí. U pacientů i kontrol byly vyšetřeny oční pohyby (sakády a antisakády) s přidáním distrakčního stimulu.

Hladiny GABA ve frontálních zrakových polích či RDE nevykazovaly rozdíly mezi PSP pacienty a zdravými kontrolami.

6. Eye movements in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: High antisaccade error rate reflects prefrontal cortex dysfunction

U pacientů s PN jsou známy poruchy očních pohybů, není však známo, zda jsou tyto poruchy přítomny i v prodromálním stádiu tohoto onemocnění. Porucha chování v REM spánku (RBD) je považována za prodromální stadium PN a dalších synukleinopatií. Zaměřili jsme se tedy na studium očních pohybů u subjektů s RBD a de novo PN, abychom definovali abnormality, které by mohly sloužit jako klinický biomarker neurodegenerace.

Do naší studie jsme zahrnuli padesát pacientů s RBD potvrzeným polysomnografií (46 mužů, věk 40–79 let), 18 nově diagnostikovaných pacientů s PN bez medikace, de novo PN (13 mužů, věk 43–75 let) a 25 zdravých kontrol (20 mužů, věk 42–79 let). Byly zkoumány horizontální a vertikální oční prosakády a antisakády pomocí VOG. Všichni pacienti rovněž

podstoupili neuropsychologické vyšetření (MDS – UPDRS, MoCA, neuropsychologická baterie pro RBD).

Ve srovnání se zdravými kontrolami, de novo PN i RBD pacienti vykazovali zvýšenou míru chyb v horizontálních antisakádách ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Ve skupině RBD míra chyb v horizontálních i vertikálních antisakádách korelovala s výkony v Prague

Stroop Test a Grooved Pegboard Test, stejně jako s MDS - UPDRS. De novo PN pacienti vykazovali hypometrii ($p < 0,01$) ve srovnání se zdravými kontrolami.

Studie demonstruje, že porucha očních pohybů odpovídá časně dysfunkci dorzolaterálního prefrontálního kortexu u RBD pacientů. Toto pozorování bylo potvrzeno neuropsychologickým testováním. Rozšířili jsme tak počet markerů odrážejících subklinickou neurodegeneraci u RBD a prezentujeme vyšetřování očních pohybů jako vhodnou metodu výzkumu u extrapyramidových poruch hybnosti.

7. Eye movement abnormalities are associated with brainstem atrophy in Wilson disease

U Wilsonovy nemoci (WN) dochází k akumulaci mědi v mozku a játrech. Toxický efekt mědi má největší vliv na bazální ganglia, mozkový kmen a mozeček. Abnormity v očních pohybech u WN jsou některými autory popisovány (snížení rychlosti sakád, vyšší latence a chybovost u antisakád), jejich systematické vyšetření pomocí VOG však chybí. Kromě charakterizace těchto abnormit nebyl dosud zkoumán vztah atrofie kmene u WN pacientů na provádění očních pohybů.

Vyšetřili jsme celkem dvacet pacientů (10 mužů, průměrný věk 46,8, SD 8,9 let) s geneticky potvrzenou neurologickou formou WN a 20 zdravých kontrol odpovídajících věku a pohlaví. Pohyby očí, prosakády a antisakády, byly vyhodnoceny pomocí VOG. WN pacienti podstoupili vyšetření MRI (1,5 T v T2W sekvencích), kde byla měřena střední sagitální vzdálenost pro mezencefalón a pons cerebri. Klinické vyšetření bylo provedeno pomocí Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS).

Ve srovnání se zdravými kontrolami vykazovali pacienti s WN prodlouženou latenci v horizontálních prosakádách a hypometrii v obou směrech: horizontální ($p = 0,04$) a vertikální ($p = 0,0046$) prosakády. Prodloužená latence byla u WN pacientů také přítomna při vyšetření antisakád: horizontální ($p = 0,04$) a vertikální antisakády ($p = 0,047$). U vertikálních antisakád jsme zaznamenali také vyšší chybovost ($p = 0,04$).

Nalezli jsme souvislost mezi rozměrem mezencefala a latencemi u horizontálních prosakád ($r = -0,53$; $p = 0,02$) a také mezi rozměrem mezencefala a vertikální maximální rychlostí u prosakád ($r = 0,47$; $p = 0,04$). Rozměr pons cerebri nepřímo koreloval s latencí u horizontálních prosakád a antisakád ($p = 0,007$).

Pomocí metody VOG u pacientů s WN jsme prokázali poškození sakád u těchto pacientů, jako je prodloužení latence, hypometrie a zvýšená míra chybovosti v antisakádách. Silná vazba mezi prodlouženými latencemi u prosakád a atrofií mozkového kmene naznačuje, že VOG může sloužit jako citlivý elektrofyziologický marker dysfunkce mozkového kmene u WD.

Diskuse a závěry

Tato práce měla za cíl prozkoumat oční pohyby u extrapyramidových onemocnění hybnosti a přispět tak k hlubšímu poznání patofyziologie těchto onemocnění umožňující časnější diagnostiku či monitoraci efektivity nastavené terapie. Dalším cílem bylo rozšíření spektra pro VOG vyšetření zejména tím, že detekujeme abnormity v očních pohybech u extrapyramidových poruch a také, že definujeme paradigmaty pro VOG vyšetření u jednotlivých očních pohybů. Součástí této práce je celkem 7 prací publikovaných v impaktovaných časopisech, z nichž vyplývají následující závěry:

První studií jsme provedli rozsáhlou studií očních pohybů u zdravých osob, kde jsme přinesli normativní data pro videookulografii pro tuto skupinu. Zjistili jsme, že se vzrůstajícím věkem zdravé osoby se prodlužuje latence, oční pohyby se zpomalují, zhoršuje se přesnost a pohyby se stávají hypometrickými a také že vzrůstá chybovost u antisakád. Prokázali jsme, že pohlaví a vzdělání provádění očních pohybů neovlivňují. Naše studie také popsala asymetrii ve výsledcích pro levé a pravé oko, čímž klade důraz na význam vyšetření obou očí.

Jako první jsme studovali vergenci u pacientů s PN za pomoci VOG. Vymysleli jsme a definovali paradigma pro toto vyšetření a zjistili jsme, že u pacientů s PN je prodloužená latence a rovněž dochází k rozvoji hypometrie u divergence.

U pacientů s abusem efedronu jsme jako první vyšetřili oční pohyby a zjistili jsme, že je možné na základě okulografického vyšetření rozlišit mezi tímto toxicky navozeným parkinsonským syndromem a PN. U EP pacientů jsme popsali nižší rychlost a hypometrii u horizontálních sakád, prodlouženou latenci u horizontálních sakád a vyšší chybovost u antisakadického úkolu.

U pacientů s PSP jsme vyšetřovali hladinu GABA pomocí spektroskopie. U těchto pacientů je prokázáno zlepšení některých symptomů po užití Zolpidemu (benzodiazepin), jenž je GABA analogem. V naší práci jsme neprokázali signifikantní rozdíl v hladině GABA u pacientů s PSP ani zvýšený RDE (remote distractor effect) v porovnání se zdravými osobami.

Porucha chování ve spánku (RBD) jako prodromální stádium PN vede také k poruše očních pohybů. V porovnání s PN pacienty jsme u RBD našli podobné trendy jako u PN. Hlavním výsledkem práce je vyšší chybovost u antisakadických pohybů, což korelovalo v neuropsychologickými výsledky. Je tak zřejmé, že do patofyziologie RBD je významně zapojen prefrontální kortex.

V naší další studii jsme porovnávali videookulografické výsledky u pacientů s Wilsonovou chorobou a porovnávali je s nálezy na magnetické rezonanci, kde jsme hodnotili míru atrofie mozku kmene. Z našich výsledků vyplývá, že WN pacienti se vyznačují prodloužením latence, hypometrií u sakád a vyšší chybovostí u antisakád. Byla prokázána souvislost mezi prodlouženou latencí a mírou atrofie mozku kmene.

Tato práce splnila vytyčené cíle a potvrdila či vyvrátila stanovené hypotézy. Závěrem je třeba zdůraznit, že vyšetření očních pohybů patří k jednoduše proveditelným a snadno interpretovatelným vyšetřením. U extrapyramidových poruch hybnosti má významný přínos jak při poznávání patofyziologie jednotlivých onemocnění, tak i při rutinním klinickém vyšetření.

Použitá literatura

- Abel, L.A., Douglas, J., 2007. Effects of age on latency and error generation in internally mediated saccades. *Neurobiology of Aging* 28, 627–637. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.003>
- Agid, Y., Javoy-Agid, F., Ruberg, M., Pillon, B., Dubois, B., Duyckaerts, C., Hauw, J.J., Baron, J.C., Scatton, B., 1987. Progressive supranuclear palsy: anatomoclinical and biochemical considerations. *Adv Neurol* 45, 191–206.
- Ameqrane, I., Pouget, P., Wattiez, N., Carpenter, R., Missal, M., 2014. Implicit and Explicit Timing in Oculomotor Control. *PLoS ONE* 9, e93958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093958>
- Antoniades, C.A., Demeyere, N., Kennard, C., Humphreys, G.W., Hu, M.T., 2015. Antisaccades and executive dysfunction in early drug-naive Parkinson's disease: The discovery study. *Mov. Disord.* 30, 843–847. <https://doi.org/10.1002/mds.26134>
- Antoniades, C.A., Kennard, C., 2015. Ocular motor abnormalities in neurodegenerative disorders. *Eye (Lond)* 29, 200–207. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.276>
- Armstrong, I.T., Chan, F., Riopelle, R.J., Munoz, D.P., 2002. Control of saccades in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 49, 198–201.
- Becker, W., 1989. The neurobiology of saccadic eye movements. *Metrics. Rev Oculomot Res* 3, 13–67.
- Beh, S.C., Frohman, T.C., Frohman, E.M., 2017. Cerebellar Control of Eye Movements. *J Neuroophthalmol* 37, 87–98. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000456>
- Bender, J., Tark, K.-J., Reuter, B., Kathmann, N., Curtis, C.E., 2013. Differential roles of the frontal and parietal cortices in the control of saccades. *Brain and Cognition* 83, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.06.005>
- Bonnet, C., Hanuška, J., Rusz, J., Rivaud-Péchoux, S., Sieger, T., Majerová, V., Serranová, T., Gaymard, B., Růžička, E., 2013. Horizontal and vertical eye movement metrics: what is important? *Clin Neurophysiol* 124, 2216–2229. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.002>
- Briand, K.A., Strallow, D., Hening, W., Poizner, H., Sereno, A.B., 1999. Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research* 129, 38–48. <https://doi.org/10.1007/s002210050934>
- Chan, F., Armstrong, I.T., Pari, G., Riopelle, R.J., Munoz, D.P., 2005. Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43, 784–796. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.026>
- Delabarre, E.B., 1898. A Method of Recording Eye-Movements. *The American Journal of Psychology* 9, 572. <https://doi.org/10.2307/1412191>
25. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00068-4](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00068-4)
- Doron, K.W., Funk, C.M., Glickstein, M., 2010. Fronto-cerebellar circuits and eye movement control: a diffusion imaging tractography study of human cortico-pontine projections. *Brain Res.* 1307, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.029>
- Dusek, P., Litwin, T., Członkowska, A., 2019. Neurologic impairment in Wilson disease. *Ann Transl Med* 7, S64. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.02.43>
- Everling, S., Fischer, B., 1998. The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia* 36, 885–899. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(98\)00020-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(98)00020-7)
- Fischer, B., Biscaldi, M., Gezeck, S., 1997. On the development of voluntary and reflexive components in human saccade generation. *Brain Research* 754, 285–297. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)00094-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00094-2)

- Gerardin, P., Gaveau, V., Pélisson, D., Prablanc, C., 2011. Integration of visual information for saccade production. *Human Movement Science* 30, 1009–1021. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2011.01.004>
- Iranzo, A., Lomeña, F., Stockner, H., Valdeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., Molinuevo, J.L., Serradell, M., Duch, J., Pavía, J., Gallego, J., Seppi, K., Högl, B., Tolosa, E., Poewe, W., Santamaria, J., 2010. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *The Lancet Neurology* 9, 1070–1077. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70216-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70216-7)
- Jankovic, J., 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg.*
- Leigh, R.J., Zee, D.S., 2015a. The neurology of eye movements, 5th edition. ed, Contemporary neurology series. Oxford University Press, Oxford ; New York.
- Leśniak, M., Członkowska, A., Seniów, J., 2008. Abnormal antisaccades and smooth pursuit eye movements in patients with Wilson's disease. *Mov. Disord.* 23, 2067–2073. <https://doi.org/10.1002/mds.22276>
- Liversedge, S.P., Gilchrist, I.D., Everling, S. (Eds.), 2013. The Oxford handbook of eye movements, 2013 edition. ed, Oxford library of psychology. Oxford University Press, Oxford.
- Mays, L.E., Porter, J.D., Gamlin, P.D., Tello, C.A., 1986. Neural control of vergence eye movements: neurons encoding vergence velocity. *J. Neurophysiol.* 56, 1007–1021. <https://doi.org/10.1152/jn.1986.56.4.1007>
- Moschner, C., Baloh, R.W., 1994. Age-Related Changes in Visual Tracking. *Journal of Gerontology* 49, M235–M238. <https://doi.org/10.1093/geronj/49.5.M235>
- Munoz, D.P., Broughton, J.R., Goldring, J.E., Armstrong, I.T., 1998. Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Experimental Brain Research* 121, 391–400. <https://doi.org/10.1007/s002210050473>
- Oguro, H., Okada, K., Suyama, N., Yamashita, K., Yamaguchi, S., Kobayashi, S., 2004. Decline of Vertical Gaze and Convergence with Aging. *Gerontology* 50, 177–181. <https://doi.org/10.1159/000076777>
- Ohgaki, T., Markham, C.H., Schneider, J.S., Curthoys, I.S., 1989. Anatomical evidence of the projection of pontine omnipause neurons to midbrain regions controlling vertical eye movements. *J. Comp. Neurol.* 289, 610–625. <https://doi.org/10.1002/cne.902890407>
- Peltsch, A., Hemraj, A., Garcia, A., Munoz, D.P., 2011. Age-related trends in saccade characteristics among the elderly. *Neurobiology of Aging* 32, 669–679. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.001>
- Pierrot-Deseilligny, Ch., Rivaud, S., Gaymard, B., Agid, Y., 1991. CORTICAL CONTROL OF REFLEXIVE VISUALLY-GUIDED SACCADES. *Brain* 114, 1473–1485. <https://doi.org/10.1093/brain/114.3.1473>
- Pinkhardt, E.H., Jürgens, R., Becker, W., Valdarno, F., Ludolph, A.C., Kassubek, J., 2008. Differential diagnostic value of eye movement recording in PSP-parkinsonism, Richardson's syndrome, and idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 255, 1916–1925. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0027-y>
- Pinkhardt, E.H., Kassubek, J., 2011. Ocular motor abnormalities in Parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.004>
- Purves, D. (Ed.), 2019. Neuroscience, Sixth international edition. ed. Oxford University Press, Sinauer Associates is an imprint of Oxford University Press, New York Oxford.
- Robinson, F.R., Fuchs, A.F., 2001. The role of the cerebellum in voluntary eye movements. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 981–1004. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.981>

- Rottach, K.G., Riley, D.E., DiScenna, A.O., Zivotofsky, A.Z., Leigh, R.J., 1996. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol.* 39, 368–377. <https://doi.org/10.1002/ana.410390314>
- Rucker, J. (Ed.), 2011. Basic and clinical ocular motor and vestibular research: conference entitled “Basic and Clinic Ocular Motor and Vestibular Research: A Tribute to R. John Leigh”, held in Buenos Aires, Argentina on March 25 - 27, 2011, *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell, Boston, Mass.
- Salvatore, C., Cerasa, A., Castiglioni, I., Gallivanone, F., Augimeri, A., Lopez, M., Arabia, G., Morelli, M., Gilardi, M.C., Quattrone, A., 2014. Machine learning on brain MRI data for differential diagnosis of Parkinson’s disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Neuroscience Methods* 222, 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.11.016>
- Shaikh, A.G., Wong, A.L., Optican, L.M., Miura, K., Solomon, D., Zee, D.S., 2010. Sustained eye closure slows saccades. *Vision Res.* 50, 1665–1675. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.05.019>
- Shao, N., Yang, J., Li, J., Shang, H.-F., 2014. Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in progressive supranuclear palsy and Parkinson’s disease using anatomic likelihood estimation. *Front Hum Neurosci* 8, 63. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00063>
- Sharpe, J.A., Zackon, D.H., 1987. Senescent Saccades: Effects of Aging on Their Accuracy, Latency and Velocity. *Acta Oto-Laryngologica* 104, 422–428. <https://doi.org/10.3109/00016488709128270>
- Shi, H.C., Zhong, J.G., Pan, P.L., Xiao, P.R., Shen, Y., Wu, L.J., Li, H.L., Song, Y.Y., He, G.X., Li, H.Y., 2013. Gray matter atrophy in progressive supranuclear palsy: meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurol Sci* 34, 1049–1055. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1406-9>
- Spooner, J.W., Sakala, S.M., Baloh, R.W., 1980. Effect of Aging on Eye Tracking. *Archives of Neurology* 37, 575–576. <https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500580071012>
- Tatler, B.W., Wade, N.J., Kwan, H., Findlay, J.M., Velichkovsky, B.M., 2010. Yarnbus, Eye Movements, and Vision. *i-Perception* 1, 7–27. <https://doi.org/10.1068/i0382>
- Taylor, A.J.G., Hutton, S.B., 2009. The effects of task instructions on pro and antisaccade performance. *Exp Brain Res* 195, 5–14. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1750-4>
- Van Gisbergen, J.A., Robinson, D.A., Gielen, S., 1981. A quantitative analysis of generation of saccadic eye movements by burst neurons. *Journal of Neurophysiology* 45, 417–442. <https://doi.org/10.1152/jn.1981.45.3.417>
- Vidailhet, M., Rivaud, S., Gouider-Khouja, N., Pillon, B., Bonnet, A.M., Gaymard, B., Agid, Y., Pierrot-Deseilligny, C., 1994. Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann. Neurol.* 35, 420–426. <https://doi.org/10.1002/ana.410350408>
- Vignal, C., Tilikete, C., Miléa, D., Miller, N.R., Fumat, C., 2016. *Neuro-ophtalmologie*. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.
- Vintonyak, O., Gorges, M., Müller, H.-P., Pinkhardt, E.H., Ludolph, A.C., Huppertz, H.-J., Kassubek, J., 2017. Patterns of Eye Movement Impairment Correlate with Regional Brain Atrophy in Neurodegenerative Parkinsonism. *Neurodegener Dis* 17, 117–126. <https://doi.org/10.1159/000454880>
- Warabi, T., Kase, M., Kato, T., 1984. Effect of aging on the accuracy of visually guided saccadic eye movement. *Ann Neurol.* 16, 449–454.
- Yoshida, A., Tanaka, M., 2009. Enhanced modulation of neuronal activity during antisaccades in the primate globus pallidus. *Cereb. Cortex* 19, 206–217. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn069>

Seznam publikací doktoranda

Originální práce s IF nad 1.0:

- [1] C. Bonnet, *J. Hanuška*, J. Ruzs, S. Rivaud-Péchox, T. Sieger, V. Majerová, T. Serranová, B. Gaymard, E. Růžička, **Horizontal and vertical eye movement metrics: what is important?**, *Clin Neurophysiol.* 124 (2013) 2216–2229. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.002>. - **IF 3.7**
- [2] C. Bonnet, J. Ruzs, M. Megrelshvili, T. Sieger, O. Matoušková, M. Okujava, H. Brožová, T. Nikolai, *J. Hanuška*, M. Kapanidze, N. Mikeladze, N. Botchorishvili, I. Khatishvili, M. Janelidze, T. Serranová, O. Fiala, J. Roth, J. Bergquist, R. Jech, S. Rivaud-Péchox, B. Gaymard, E. Růžička, **Eye movements in ephedrone-induced parkinsonism**, *PLoS ONE.* 9 (2014) e104784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104784>. - **IF 4.49**
- [3] *J. Hanuška*, C. Bonnet, J. Ruzs, T. Sieger, R. Jech, S. Rivaud-Péchox, M. Vidailhet, B. Gaymard, E. Růžička, **Fast vergence eye movements are disrupted in Parkinson's disease: A video-oculography study**, *Parkinsonism Relat. Disord.* 21 (2015) 797–799. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.014>. - **IF 3.794**
- [4] K. Mueller, R. Jech, C. Bonnet, J. Tintěra, *J. Hanuška*, H.E. Möller, K. Fassbender, A. Ludolph, J. Kassubek, M. Otto, E. Růžička, M.L. Schroeter, FTLDC Study Group, **Disease-Specific Regions Outperform Whole-Brain Approaches in Identifying Progressive Supranuclear Palsy: A Multicentric MRI Study**, *Front Neurosci.* 11 (2017) 100. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00100>. - **IF 3.42**
- [5] C. Bonnet, J. Ruzs, *J. Hanuška*, M. Dezortová, F. Jírů, T. Sieger, R. Jech, J. Klempíř, J. Roth, O. Bezdíček, T. Serranová, P. Dušek, T. Uher, C. Flammand-Roze, M. Hájek, E. Růžička, **GABA spectra and remote distractor effect in progressive supranuclear palsy: A pilot study**, *Rev. Neurol. (Paris).* 173 (2017) 225–229. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.007>. - **IF 1.762**
- [6] *J. Hanuška*, J. Ruzs, O. Bezdicek, O. Ulmanová, C. Bonnet, P. Dušek, V. Ibarburu, T. Nikolai, T. Sieger, K. Šonka, E. Růžička, **Eye movements in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: High antisaccade error rate reflects prefrontal cortex dysfunction**, *J Sleep Res.* 28 (2019) e12742. <https://doi.org/10.1111/jsr.12742>. - **IF 3.432**
- [7] *J. Hanuška*, P. Dušek, J. Ruzs, O. Ulmanová, A. Burgetová, E. Růžička, **Eye movement abnormalities are associated with brainstem atrophy in Wilson disease**, *Neurol. Sci.* 41 (2020) 1097–1103. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04225-3>. - **IF 2.484**

Další publikace:

- [1] Bonnet, C., Hanuska, J., Dombrowski, A. & Ruzicka, E. Eye Movement Examination in Neurological Practice. CESKA A SLOVENSKA NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE 74, 518–526 (2011). – IF 0.246
- [2] Slovák, M. et al. Antisaccades and vergence abnormalities in functional movement disorders: A video-oculographic study. Mov. Disord. 31, 1072–1073 (2016). – IF 6.01
- [3] Hanuška, J. et al. Comment on ‘pro-saccades predict cognitive decline in Parkinson’s disease: ICICLE-PD’. Mov. Disord. 35, 522 (2020). – IF 8.324

Souhrnný IF: **37.662**