

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Neurovědy



MUDr. Michaela Danková

**Vestibulární a posturální biomarkery u spinocerebelárních ataxií a
periferních vestibulárních lézí**

Vestibular and postural biomarkers in spinocerebellar ataxias and peripheral
vestibular lesions

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

Konzultant: doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.

Praha, 2022

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, 25.3.2022

MUDr. Michaela Danková

Poděkování

Chtěla bych poděkovat především svým školitelům doc. MUDr. Jaroslavovi Jeřábkovi, CSs. a doc. MUDr. Martinu Vyhnálkovi, Ph.D. za trpělivé a erudované vedení.

Rovněž děkuji doc. PhDr. Ondřeji Čákrtovi, Ph.D., MUDr. Jaroslave Paulasové Schwabové, Ph.D., as. MUDr. Rudolfovi Černému, CSc., MUDr. Aleně Zumrové, Ph.D. a všem kolegům z Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, kteří mě v mém snažení povzbuzovali a pomáhali.

Nakoniec, ďakujem svojim najbližším – MUDr. Márii Dankovej, Ing. Michalovi Dankovi a mojim súrodencom, ktorí ma s láskou podporovali v priebehu celého štúdia.

Vestibulární a posturální biomarkery u spinocerebelárních ataxií a periferních vestibulárních lézí

Abstrakt

Součástí klinického postižení u degenerativních spinocerebelárních ataxií (SCA) může být porucha vestibulárních funkcí. Ta spolu s mozečkovou symptomatikou přispívá k poruše rovnováhy u těchto pacientů a může vést i k poruše dynamické zrakové ostrosti (DVA).

Cílem práce bylo za použití moderních diagnostických metod objektivizovat postižení vestibulo-okulárního reflexu u pacientů s SCA. Inovativní metodu video Head Impulse Test (vHIT) jsme nejdříve zavedli u pacientů po operaci vestibulárních schwannomů, u kterých je přítomno jasně definované vestibulární postižení. U pacientů s SCA jsme objektivizovali postižení DVA, jehož míra byla přímo úměrná poruše vestibulární funkce detekované vyšetřením vHIT. Nejlepší prediktivní hodnoty pro postižení DVA jsme získali použitím modelu, který kombinoval poruchu funkce vestibulo-okulárního reflexu měřenou vHIT a míru klinického mozečkového postižení hodnocenou škálou SARA (scale for assessment and rating of ataxia). Ve svých výzkumech jsem se dále zabývala objektivizací poruch posturální stability u pacientů s SCA pomocí vyšetření posturografie. Standardní posturografické parametry (plocha stabilogramu, délka křivky stabilogramu a střední rychlost pohybu vektoru výsledné tlakové síly – CoP) neumožnily odlišit jednotlivé typy poruch stability. Specifickým parametrem, který je charakteristický pro mozečkové postižení, je 3Hz tremor detekovatelný frekvenční analýzou stabilogramu (Fast Fourier transform – FFT). Prokázali jsme, že tento parametr může sloužit jako biomarker časných fází mozečkového postižení u pacientů s SCA. Publikovali jsme první tři případy onemocnění „CANVAS“ (syndrom cerebelární ataxie, neuropatie, vestibulární areflexie) v České republice. U tohoto onemocnění jsme zavedli do klinické praxe metodiku molekulárně-genetického vyšetření.

Klíčová slova: cerebelární ataxie, vestibulopatie, vestibulo-okulární reflex, posturografie, video Head Impulse Test, dynamická zraková ostrost

Vestibular and postural biomarkers in spinocerebellar ataxias and peripheral vestibular lesions

Abstract

Vestibular dysfunction can be a part of clinical impairment in spinocerebellar ataxias. Together with cerebellar symptoms, it can lead to imbalance and also to impairment of dynamic visual acuity (DVA) in these patients.

The aim of the work was to objectify the involvement of the vestibulo-ocular reflex in patients with SCA using modern diagnostic methods. At first the innovative method of video head impulse test (vHIT) was introduced in patients after vestibular schwannoma surgery, in whom a clearly defined vestibular impairment is present. We investigated DVA in SCA patients, the degree of the DVA impairment correlated proportionally with the impairment of vestibular function measured by vHIT. The best predictive values for DVA impairment were obtained by using a model that combined impairment of vestibulo-ocular reflex measured by vHIT and degree of cerebellar dysfunction according to SARA (scale for assessment and rating of ataxia).

The research also aimed at the verification of postural stability disorders in patients with SCA using posturography. Standard posturographic parameters (area, sway path and mean velocity of Centre of foot Pressure - CoP) did not allow to distinguish between individual types of stability disorders. A specific parameter that is characteristic of cerebellar impairment is the 3Hz postural tremor detectable by frequency analysis of the stabilogram (Fast Fourier transform - FFT). We have shown that this parameter can serve as a biomarker of the early stages of cerebellar involvement in patients with SCA.

We have published the first three cases of "CANVAS" (cerebellar ataxia syndrome, neuropathy, vestibular areflexia) in Czech Republic and introduced the method of molecular genetic examination of this disease into clinical practice.

Keywords: cerebellar ataxia, vestibulopathy, vestibulo-ocular reflex, posturography, video head impulse test, dynamic visual acuity

Seznam použitých zkratek:

A – Area, celková plocha stabilogramu

AD – autozomálně dominantní dědičnost

ADCA – autosomal dominant cerebellar ataxia, autozomálně dominantní cerebelární ataxie

AR – autozomálně recesivní dědičnost

BV – bilaterální vestibulopatie

CA – cerebelární ataxie

CA-NV – cerebelární ataxie bez vestibulopatie

CANVAS – cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome

CA-V – cerebelární ataxie s vestibulopatií

COP – centre of foot pressure, působiště výsledné tlakové síly

DVA – dynamic visual acuity, dynamická zraková ostrost

DRPLA – dentatorubro-pallidoluysianská atrofie

EMG – elektromyografie

ENG – elektronystagmografie

FFT – Fast Fourier transform, Fourierova analýza

FRDA – Friedreichova ataxie

FXTAS – Fragilní X-asociovaný tremor/ataxia syndrome

GAD – dekarboxyláza kyseliny glutamové

Hz – Herz

ILOCA – idiopathic late onset cerebellar ataxia, idiopatická cerebelární ataxie s pozdním nástupem

IQR – interquartile range, mezikvartilní rozdíl

logMAR – logaritmus minimálního úhlu rozlišení

MRI – magnetická rezonance

MSA – multisystémová atrofie

MV – mean velocity, střední rychlost pohybu COP

NGS – next generation sequencing, sekvenování nové generace

RFC1 – replication factor complex subunit 1

RP-PCR – repeat primed polymerase chain reaction

SARA – Scale for the assessment and rating of ataxia, škála pro hodnocení ataxie

SCA – spinocerebelární ataxie

SCC – semicircular canal, polokruhový kanálek

SCV – slow component velocity, rychlost pomalé složky nystagmu

SD – standard deviation, směrodatná odchylka

SP – sway path, délka křivky stabilogramu

SVA – static visual acuity, statická zraková ostrost

UV – unilaterální vestibulopatie

vHIT – video Head Impulse Test

VOR – vestibulo-okulární reflex

WES – whole exome sequencing, celoexomové sekvenování

WGS – whole genome sequencing, celogenomové sekvenování

ZK – zdravé kontroly

Obsah

1. Úvod	9
1.1. Degenerativní cerebelární ataxie	9
1.1.1. Autozomálně dominantní spinocerebelární ataxie	10
1.1.2. Friedreichova ataxie	12
1.1.3. Idiopatická cerebelární ataxie s pozdním nástupem	13
1.1.4. CANVAS – syndrom cerebelární ataxie, neuropatie a vestibulární areflexie	13
1.2. Periferní vestibulární poruchy	16
1.2.1. Bilaterální vestibulopatie	16
1.2.2. Unilaterální periferní vestibulopatie	16
1.2.3. Vestibulární schwannomy	17
1.3. Posturální abnormality u cerebelárních ataxií	18
1.3.1. 3Hz posturální tremor	19
1.4. Vestibulární a okulomotorické abnormality u neurodegenerativních cerebelárních ataxií	20
1.4.1. Vestibulo-okulární reflex	20
1.4.2. Dynamická zrková ostrost a oscilopsie	22
2. Cíle práce a hypotézy	24
3. Metodika	25
4. Výsledky	25
5. Souhrny jednotlivých studií	26
5.1. Studie č. 1: Reziduální vestibulární funkce po operaci vestibulárního schwannomu	26
5.2. Studie č. 2: 3 Hz posturální tremor: Specifický a senzitivní příznak cerebelární dysfunkce u pacientů s cerebelární ataxií	33
5.3. Studie č. 3: Klinický test dynamické zrkové ostrosti u pacientů s cerebelární ataxií a vestibulopatií	45
5.4. Studie č. 4: CANVAS – nově identifikovaná genetická příčina ataxie s pozdním nástupem. Popis prvních diagnostikovaných pacientů v České republice	55
6. Souhrnná diskuse	60
7. Zhodnocení cílů a hypotéz práce, závěr	64
8. Souhrn	67
9. Summary	68
10. Literatura	69
11. Přehled publikační činnosti:	79
12. Seznam příloh	81

1. Úvod

1.1. Degenerativní cerebelární ataxie

Spinocerebelární ataxie tvoří velkou heterogenní skupinu neurodegenerativních onemocnění s různými klinickými charakteristikami a heterogenní neuropatologií. Hlavním rysem je progredující cerebelární syndrom (Harding 1983), postižení mozečku je však často kombinováno s lézí dalších struktur centrálního či periferního nervového systému – zejména zadních provazců, pyramidových drah, bazálních ganglií, kmenových jader, periferních nervů a vestibulárního systému, což vede k fenotypové variabilitě (Yamada et al. 2008; Soong and Morrison 2018). Etiologie degenerativních cerebelárních ataxií může být hereditární i nehereditární, obě musíme odlišit od získaných ataxií jako důsledku exogenních i endogenních negenetických příčin. Po vyloučení získaných příčin zahrnuje syndrom spinocerebelární ataxie více než 200 dalších dědičných chorob. Symptomy se však u jednotlivých typů SCA překrývají a klinický obraz, nástup obtíží i průběh onemocnění bývá u jednotlivých pacientů velmi rozdílný. Diagnostika degenerativních cerebelárních ataxií proto bývá klinickou výzvou (Schöls et al. 2004; van Gaalen and van de Warrenburg 2012).

U pacientů s prvními příznaky onemocnění před 25 rokem věku, kteří mají oba rodiče zdravé, se nabízí onemocnění s autozomálně recesivní (AR) dědičností (Fogel and Perlman 2007). Autozomálně dominantní (AD) spinocerebelární ataxie (SCA) se v rodinách často objevují v několika následných generacích. Definitivní diagnózu lze v obou případech odhalit pomocí molekulárně-genetického testování (Schöls et al. 2004). U dospělých pacientů bývá nejkomplicovanější diagnostika sporadických onemocnění se vznikem po 40 roce věku (Muzaimi et al. 2004). Sporadický výskyt bývá běžný u AR onemocnění, dále může být způsoben de novo dominantní mutací či mezigenerační elongací repeatů nad kritickou mez, vyskytuje se i u mitochondriálních onemocnění. U sporadických případů platí, že čím vyšší je věk nástupu, tím je menší pravděpodobnost, že se jedná o monogenní onemocnění (Wood 2012).

U každého pacienta s fenotypem SCA bychom měli pomýšlet na celou řadu genetických i negenetických příčin. Kromě zobrazovacího vyšetření mozku, případně míchy doplnit vyšetření mozkomíšního moku k vyloučení chronického zánětlivého onemocnění, kompletní laboratorní vyšetření včetně hormonů štítné žlázy, hladiny B12, folátu, vitamínu E a lipidogramu, při rychlém průběhu také paraneoplastické protilátky, protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (anti-GAD), antigliadinové protilátky (Wood 2012). Po

vyloučení získané etiologie následují genetická vyšetření a případně selektivní metabolický skríníng v séru, moči a suché krevní kapce (Mariotti et al.).

Časná diagnostika spinocerebelárních ataxií je pro pacienty důležitá zejména proto, že postižení bývají často lidé v produktivním věku, kteří plánují založení rodiny. Dostupná je i prenatalní diagnostika. V diagnostice hereditárních spinocerebelárních ataxií má v České republice hlavní roli molekulárně genetické vyšetření, rutinně dostupná diagnostika pokrývá 10 genů pro AD SCA - SCA 1-3, 6-8, 12, 17, 28 a dentatorubro-pallidoluysiánskou atrofii (DRPLA), Friedreichovou ataxii a fragilní X-asociovaný tremor/ataxia syndrom (FXTAS). Přestože klinický obraz může odpovídat určitému typu SCA, kvůli výrazným fenotypovým překryvům v praxi téměř vždy indikujeme molekulárně genetické vyšetření celé baterie SCA a Friedreichovy ataxie. V indikovaných případech lze doplnit vyšetření NGS nebo cílenou analýzu vzácných příčin dle specifických klinických příznaků přímým sekvenováním (Soong and Morrison 2018).

V rámci evropské platformy ERN-RND (European Reference Network for Rare Neurological Diseases) v současnosti existuje snaha poskytnout standardní doporučení, jak postupovat v diagnostice degenerativních cerebelárních ataxií u pacientů v dospělém věku s tím, že pokud to možnosti jednotlivých center umožňují, preferují se metody sekvenování nové generace (NGS), příp. celoexomové a celogenomové sekvenování (WES a WGS) (Mariotti et al.). Tyto metody však neumožňují diagnostiku onemocnění s expanzí repetitivních sekvencí, pro které je vhodnější vyšetření pomocí repeat primed polymerase chain reaction (RP-PCR) (Cortese et al. 2019).

Genetické testování asymptomatických jedinců v postižených rodinách dokáže odhalit ty, kterým hrozí rozvoj choroby. Čas, za který se u daného jedince začnou objevovat projevy nemoci, je ale vysoce variabilní. Asymptomatické období může trvat i roky, přičemž klinická diagnóza se určuje hlavně na základě přítomnosti ataxie. Testy, které by odhalily presymptomatické přenašeče na prahu klinické diagnózy by byly velmi cenné pro včasnou diagnózu, sledování progresu onemocnění a hodnocení léčby (Subramony 2016).

1.1.1. Autozomálně dominantní spinocerebelární ataxie

Spinocerebelární ataxie patří mezi vzácná onemocnění. V současné době se prevalence diagnostikovaných AD SCA v ČR odhaduje na 1/100 000 obyvatel (ve světě 1-5/100 000, v některých oblastech i vyšší pro „efekt zakladatele“). Z autozomálně dominantních SCA jsou celosvětově nejčastější SCA typu 1, 2, 3 a 6, u nás jsou nejčastější SCA typu 2, 8, 1 a 17. V

porovnání s ostatními evropskými státy je u nás vzácný typ SCA-3 (Bauer et al. 2005; Ruano et al. 2014). Nejčastěji se manifestují mezi 20.-40. rokem věku, s velkou variabilitou mezi subtypy. (Durr 2010).

AD SCA jsou geneticky i klinicky heterogenní. Negativní rodinná anamnéza nevylučuje automaticky možnost SCA, zejména u typů SCA s pozdním nástupem. Navíc se může uplatnit jeden z hlavních znaků SCA, fenomén anticipace. Vyskytují se i de novo mutace (Manto 2010; Wood 2012).

Hardingová ve své klasifikaci dělila autozomálně dominantní cerebelární ataxie (ADCA) na tři skupiny na základě klinických projevů. ADCA typu 1 reprezentuje cerebelární ataxie s variabilními extracerebelárními příznaky. Do této skupiny se řadí například SCA1–3, 8, 12, 17, 28 a DRPLA. Do skupiny ADCA typu 2 patří pouze SCA-7, která kromě cerebelární ataxie způsobuje pigmentovou makulární degeneraci. ADCA typu 3, kam patří například SCA-6, označuje „čistou“ cerebelární ataxii (Harding 1982). Z důvodů výrazných fenotypových překryvů se však tato klasifikace již téměř nevyužívá. Současná klasifikace je založená na molekulární genetice, kdy číselné označení typu SCA odpovídá pořadí popisu genu. Dosud bylo identifikováno téměř 50 genových lokusů (Pestronk 2021).

Z genetického hlediska rozlišujeme SCA způsobené zmnožením trinukleotidových CAG repetit. mezi které patří např. SCA-1, 2, 3, 6, 7 a 17. U těchto onemocnění existuje korelace mezi délkou expanze, věkem nástupu a závažností příznaků – čím více je přítomno tripletů, tím časnější bývá nástup a rychlejší progresse onemocnění. Typickým je fenomén anticipace, při kterém platí, že v další generaci, která nese mutaci, se patologické expanze prodlužují, zejména při paternálním přenosu (Schöls et al. 2004; Manto 2010). Další skupinou jsou SCA s konvenčními mutacemi (např. SCA-5, 11, 13, 27), pro které platí klasická pravidla dědičnosti a oproti SCA s expanzí CAG tripletů začínají většinou dříve, ale postupují výrazně pomaleji (Klockgether et al. 2019). Třetí skupinou jsou SCA (např. SCA-8, 10, 31 a 36), kde dochází k expanzi jiných typů repetitivních sekvencí (CTG, ATTCT, TGGAA a GGCCTG) a jejich klinický obraz je vysoce variabilní (Lin and Ashizawa 2005; Daughters et al. 2009; Durr 2010; Kobayashi et al. 2011).

Z neuropatologického hlediska je pro všechny typy SCA typický úbytek Purkyňových buněk a výrazná atrofie stratum moleculare mozečku, dále atrofie spinocerebelárního traktu, Clarkeho jádra, vestibulárních jader, pontinní báze a dolních oliv. Míra a distribuce atrofických změn se u jednotlivých SCA liší (Koeppen 2005). Pro polyglutaminopatie (ataxie způsobené expanzí CAG repetit) jsou typické jaderné inkluze v neuronech, které

jsou výsledkem agregace patologických proteinů. Obsahují další proteiny, jako jsou chaperony, proteázové podjednotky nebo transkripční faktory (Schmidt et al. 2002). U SCA nebývá výjimkou ani degenerace neuronů bazálních ganglií, mozkového kortexu, míchy či periferních nervů (Manto 2010). Zajímavým nálezem je přítomnost kalcifikací v oblasti nucleus dentatus u SCA-20. U většiny SCA nejdříve atrofuje mozeček, s progresí onemocnění následně dochází také k atrofii extracerebelárních struktur (Manto 2010).

Nejčastějším typem AD SCA v České republice je spinocerebelární ataxie typu 2. Pro SCA-2 je typické zpomalení sakád, které je u těch to pacientů přítomné až v 90 %. Pacienti, u kterých se objeví i dystonie nebo myoklonus, mívají obvykle delší expenzi tripletů. U některých pacientů s menší expanzí CAG repeatů se SCA-2 může projevit jako „čistý“ familiární parkinsonismus. Hyperreflexie způsobená postižením pyramidových drah se může progresí nemoci postupně měnit v hyporeflexii v důsledku periferní neuropatie. Kognitivní dysfunkce se obvykle projevuje frontoexecutivním deficitem a asi u jednoho ze čtyř pacientů se rozvine demence (Diaz et al. 1990; Storey et al. 1999).

Celosvětově nejrozšířenější spinocerebelární ataxie typu 3 se v České republice diagnostikovala zatím pouze několika pacientům. Někdy se nazývá také Machadova-Josephova choroba, podle dvou rodin původem z Azorských ostrovů, u kterých byla tato nemoc popsána poprvé (Nakano et al. 1972). Podobně jako u SCA-1 pacienti kromě cerebelární ataxie trpí také postižením extracerebelárních struktur. V klinickém nálezu bývá nápadná spasticita, častá je i polyneuropatie nebo parkinsonský syndrom, který může i dominovat (Coutinho and Andrade 1978; Manto 2010). Neurodegenerativní proces postihuje nejdříve nucleus dentatus, substantia nigra a vestibulární a okulomotorická jádra (Riess et al. 2008). Porucha vestibulo-okulárního reflexu (VOR) byla u pacientů s SCA-3 popsána již v časných stádiích onemocnění, a to dokonce i u presymptomatických jedinců (Yoshizawa et al. 2004; Zivotofsky et al. 2013; Gordon et al. 2014). I proto se zvažuje využití gainu VOR jako potenciálního neurofyziologického markeru onemocnění nejen u SCA-3, ale i dalších typů neurodegenerativních ataxií.

1.1.2. Friedreichova ataxie

Autozomálně recesivní Friedreichova ataxie (FRDA) je nejčastější dědičnou spinocerebelární ataxií u nás s prevalencí 0,5/100 000 obyvatel (ve světě 1-2/100 000) (Zumrová et al. 2007). Charakterizuje ji degenerace a abnormální vývoj mozečku a míchy, popisují se poškození mozkového kmene, kortikálních a vestibulárních drah a periferní

vestibulopatie (Fahey et al. 2008). První příznaky se typicky objevují před 20 rokem věku, jsou však známé i formy s pozdním nástupem, tzv. late-onset FRDA (LOFA, první příznaky po 25 roku), nebo very late-onset FRDA (VLOFA, se začátkem rozvoje symptomů po 40 roku). Ataxie je typicky progresivní, smíšená – kombinující cerebelární a senzorické příznaky, kdy se velmi brzy v průběhu onemocnění přidává zhoršení vibračního čítí a polohocitu jako následek zasažení periferních nervů a senzitivních míšních drah. Dvě třetiny pacientů jsou postiženy kardiomyopatií, 10-12 % trpí diabetem. Okulomotorické abnormality jsou běžné, popisují se normální rychlost sakád s prodlouženou latencí a fixační abnormality. Kalorická zkouška často prokáže periferní vestibulopatii, vestibulo-okulární reflex (VOR) se však dosud běžně netestoval pomocí vysoko frekvenčního Head Impulse testu a proto mohou být vestibulární poruchy poddiagnostikovány (Fahey et al. 2008).

1.1.3. Idiopatická cerebelární ataxie s pozdním nástupem

U velké části pacientů se sporadickou pomalu progredující ataxií není identifikována žádná specifická etiologie. Tito pacienti s neurodegenerativním onemocněním mozečku a mozkového kmene nejasné etiologie s fenotypem podobným hereditárním ataxiím jsou klasifikováni jako Idiopatická cerebelární ataxie s pozdním nástupem – Idiopathic late onset cerebellar ataxia (ILOCA) (Klockgether et al. 1990), někdy označovanou také jako Sporadic adult-onset ataxia of unknown aethiology (SAOA) (Harding 1981; Klockgether 2010). Neuropatologické změny mozku bývají podobně jako u hereditárních cerebelárních ataxií heterogenní (Mancall 1975), často se jedná o izolovanou degeneraci cerebelárního kortexu se sekundární olivární atrofii, dříve známou jako cerebello-olivární degenerace (Ota et al. 2008). Diagnózu ILOCA lze určit až po vyloučení získaných a genetických příčin, stejně tak i multisystémové atrofie (MSA), od které se odlišuje zejména absencí autonomní dysfunkce (Klockgether 2010).

1.1.4. CANVAS – syndrom cerebelární ataxie, neuropatie a vestibulární areflexie

Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) je autozomálně recesivní neurodegenerativní onemocnění z okruhu hereditárních ataxií s pozdním začátkem postihující mozeček, senzitivní nervy a vestibulární systém (Szmulewicz et al. 2011; Cortese et al. 2020). Původně bylo onemocnění popsáno v roce 1991 jako klinický syndrom charakterizovaný postupně progredujícím mozečkovým syndromem, senzitivní axonální neuropatií a bilaterální vestibulopatií (Bronstein et al. 1991). I když se popisu klinických

příznaků CANVAS věnovalo vícero studií (Migliaccio et al. 2004; Wu et al. 2014; Cazzato et al. 2016; Szmulewicz et al. 2016; Infante et al. 2018), jeho genetická podstata byla odhalena až v roce 2019.

Molekulárně genetickým podkladem je expanze repetitivní sekvence AAGGG na obou alelách v intronu 2 genu RFC1 (replication factor complex subunit 1) na chromozomu 4p (Cortese et al. 2019). Ukazuje se, že CANVAS je v rámci dědičných ataxií onemocněním častým, dle některých autorů může být příčinou až u 22 % případů cerebelárních ataxií s pozdním začátkem (late-onset) vedených jako sporadické (Cortese et al. 2019).

Odhadovaná prevalence onemocnění je 1 na 20 000 (Cortese et al. 2020), s odhadovanou frekvencí heterozygotního nosičství jedné expandované alely AAGGG v evropské populaci u 0,7 % zdravých kontrol (Cortese et al. 2019).

V mezinárodním souboru, v rámci kterého bylo cíleně geneticky vyšetřeno 363 pacientů, byla bialelická expanze repetitivní sekvence AAGGG v RFC1 genu potvrzena u 105 z nich. Z těchto pacientů udávalo pozitivní rodinnou anamnézu pouze 50% (Cortese et al. 2020).

Průměrný věk nástupu onemocnění je 52 let (v rozpětí 19–76 let) – nejdříve se objevují distálně senzoričké obtíže a ataxie chůze, až později se mohou přidat oscilopsie, případně dysartrie, dysfagie. Senzoričká neuropatie byla popsána u všech pacientů, známky vestibulární dysfunkce u více než 80 % z nich (asi třetina však bývá asymptomatická), 60-80 % pacientů má i mozečkový syndrom. Část pacientů může mít pouze izolovanou neuronopatii, izolované mozečkové nebo vestibulární varianty nebyly zatím pozorovány. Na rozdíl od ostatních ataxií není u CANVAS přítomen parkinsonský či pyramidový syndrom ani kognitivní deficit (Cortese et al. 2020). Projevy syndromu CANVAS a jejich prevalenci uvádíme v tabulce 1 (Cortese et al. 2019).

Kromě výše zmíněné trias je pro pacienty s CANVAS typický i chronický kašel, který byl zjištěn u více než třetiny pacientů. Objevuje se často již v časném stádiu nebo představuje prodromální příznaky přítomné již několik desítek let před vznikem prvních neurologických obtíží (Cortese et al. 2020). Jako příčina se zvažuje postižení neuronálního okruhu kašlacího reflexu (Cortese et al. 2020).

Tabulka 1: klinická kritéria syndromu CANVAS

postižený systém	klinické projevy	pomocné metody
senzitivní neuropatie / neuronopatie (100 % klinicky manifestních případů)	porucha taktilního a vibračního čítí, parestézie, dysestezie, neuropatická bolest senzorická ataxie	kondukční studie – chybějící nebo snížené senzorické akční potenciály (Aa a Ab myelinizovaná vlákna) atrofie a hyperintenzity zadních provazců v T2 na MR míchy
bilaterální vestibulopatie (80 % klinicky potvrzených případů)	oscilopsie (mihání, rozmazání obrazu vyvolané pohybem hlavy) abnormální Head Impulse Test porucha rovnováhy	oboustranná vestibulární hyporeflexie/areflexie při bitermální kalorizaci nebo rotačních testech
cerebelární dysfunkce (60-80 % klinicky potvrzených případů)	cerebelární dysartrie a/nebo dysfagie abnormální oční pohyby (nystagmus, dysmetrické sakády, postižení sledovacích očních pohybů) končetinová ataxie	cerebelární atrofie (zejména vermis) na MR mozku

1.2. Periferní vestibulární poruchy

Periferní vestibulární poruchy tvoří různorodou skupinu stavů s akutním, epizodickým nebo perzistujícím průběhem (Strupp et al. 2019). Postižení může být unilaterální či bilaterální. Mezi nejčastější afekce vestibulárního ústrojí patří akutní unilaterální periferní vestibulopatie („vestibulární neuronitida“), Menièrova choroba, benigní paroxysmální polohové vertigo (BPPV), vestibulární paroxysmie (Strupp et al. 2019). Chronické periferní vestibulární postižení je typické zejména pro bilaterální vestibulopatii, ale může k němu vést i Menièrova choroba, reziduální vestibulopatii pozorujeme i u části pacientů po proběhlé vestibulární neuronitidě. Postižení vestibulárního ústrojí nelze často klinicky odlišit od afekcí vestibulárního nervu. Vestibulární nerv je přímo postižen vestibulárním schwannomem, který je nejčastějším nádorem v oblasti mostomozečkového koutu a skalní kosti.

1.2.1. Bilaterální vestibulopatie

Bilaterální vestibulopatie je definovaná jako funkční postižení obou vestibulárních labyrintů současně. Projevuje se zejména nestabilitou stoje a chůze, která se zhoršuje ve tmě, na nerovném povrchu nebo při pohybu hlavou. Pacienti typicky nemívají obtíže za statických podmínek, vsedě nebo vleže, ale mohou udávat oscilopsie nebo rozmazání vizu při pohybu (Strupp et al. 2017, 2019). Objektivně může být kromě posturální instability patrný pozitivní pulzní test (head impulse test). K potvrzení diagnózy je nutná kvantifikace oboustranného zhoršení vestibulární funkce pomocí kalorizace, sinusoidální stimulace na rotačním křesle v rámci elektronystagmografie nebo video Head Impulse testem (Strupp et al. 2017). Mezi nejčastější příčiny patří užívání vestibulotoxických léků – typicky aminoglykosidových antibiotik, oboustranná Menièrova choroba, stav po meningoencefalitidě (Zingler et al. 2009) nebo autoimunitní onemocnění (například Coganův syndrom) (Orsoni et al. 2002). U třetiny pacientů však etiologie bilaterální vestibulopatie zůstává idiopatická (Strupp et al. 2019).

1.2.2. Unilaterální periferní vestibulopatie

Akutní unilaterální periferní vestibulopatie je po BPPV a Menièrově nemoci třetí nejčastější příčinou periferní vestibulární poruchy (Muelleman et al. 2017). V současnosti se tento termín preferuje před termínem „vestibulární neuronitida“ (Strupp and Magnusson 2015), i když virová etiologie (zejména herpes simplex typu 1) je považovaná za nejčastější příčinu

akutního periferního vestibulárního syndromu (Rujescu et al. 2018). Klinický obraz závisí na rozsahu postižení vestibulárního aparátu nebo jeho inervace (Hegemann and Wenzel 2017). Klíčovými příznaky jsou akutní rozvoj rotačního vertiga, posturální instabilita, nauzea, v objektivním nálezu bývá typický horizontálně rotační nystagmus s rychlou složkou směřující k nepostižené straně a patologický pulzní test (Strupp and Magnusson 2015). Diagnózu opět potvrdí jednostranná hyporeflexie / areflexie při kalorizaci nebo nízký gain vestibulo-okulárního reflexu pomocí video Head Impulse testu (Janky et al. 2018). Ve většině případů dochází po odeznění akutní fáze (v průměru 5-7 dní od vzniku obtíží) ke kompenzaci vestibulární funkce a s odstupem několika týdnů (většinou do 3 měsíců) k návratu normální vestibulární funkce. Přibližně u jedné třetiny pacientů však přetrvává na vyšetření kalorizací chronická jednostranná periferní vestibulární dysfunkce (Ohbayashi et al. 1993).

1.2.3. Vestibulární schwannomy

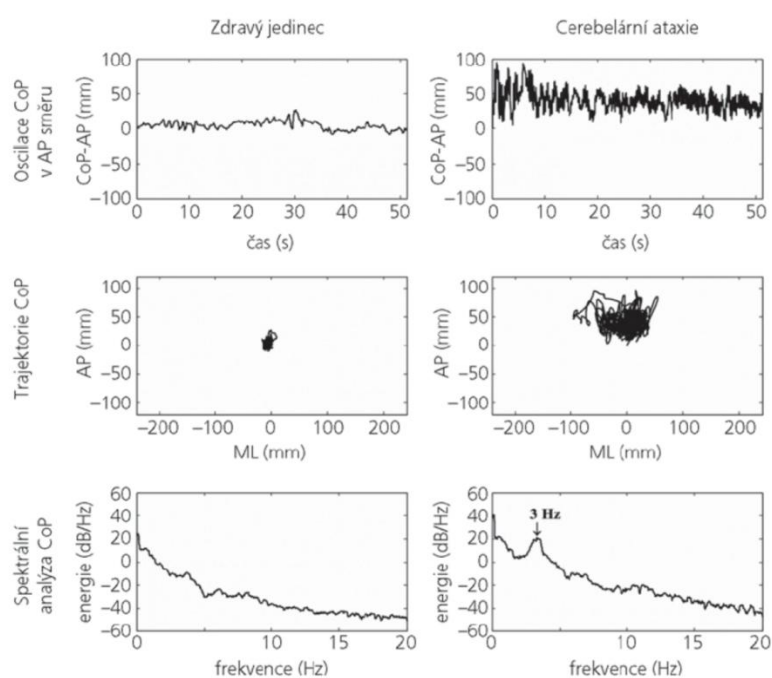
Vestibulární schwannomy představují 9 % všech intrakraniálních tumorů a až 90 % expanzí v oblasti mostomozečkového koutu. Jedná se o benigní tumor, jehož symptomy vyplývají zejména z přímé komprese kraniálních nervů. Nejčastějším příznakem bývá jednostranná sensorineurální porucha sluchu (95 % pacientů), při kalorickém testu bývá prokázána snížena reaktivita vestibulárního ústrojí až u 70-90 % pacientů (Von Kirschbaum and Gürkov 2016). Chirurgický výkon bývá terapií první volby u větších a rostoucích tumorů. Vzhledem k tomu, že velká část schwannomů neroste či roste velmi pomalu, je dalším přístupem metoda „wait and watch“ s pravidelnými klinickými a MRI kontrolami. (Myrseth et al. 2007; Chovanec et al. 2013). U většiny případů dochází bezprostředně po resekci vestibulárního schwannomu k pooperační akutní vestibulární dysfunkci (Halmagyi et al. 1990; Lehnen et al. 2004). U všech pacientů bohužel nedochází k příznivému průběhu vestibulární kompenzace, a to v důsledku kombinace s centrálním postižením či dalším komorbiditám. Zachování vestibulární funkce při operaci výrazně ovlivňuje celkový výsledek terapie (Myrseth et al. 2006; Čada et al. 2016).

1.3. Posturální abnormality u cerebelárních ataxií

U AD SCA se na poruše rovnováhy v největší míře podílí postižení mozečku – léze paleocerebela se projeví titubacemi, trupovou ataxií a nestabilitou stoje a chůze. Narušením posturální stability se projeví i léze vestibulocerebela, které způsobují také abnormality očních pohybů (Gilman et al. 1981).

Pro Friedreichovu ataxii je postižení zadních provazců natolik typické, že může vést k zacílení DNA diagnostiky (Schwabová et al. 2015). U onemocnění CANVAS bývá postižena propriocepce i vestibulární systém (Cortese et al. 2020)

Tyto abnormality dokáže objektivizovat posturografie. Standardní posturografické parametry, jako jsou plocha stabilogramu, délka křivky stabilogramu a střední rychlost pohybu vektoru výsledné tlakové síly (Centre of foot Pressure – CoP) dokážou kvantifikovat poruchu rovnováhy, diagnostická specifická je však limitovaná (Rocchi et al. 2006). V tomto případě může být cennou frekvenční analýza signálu. U několika pacientů s atrofií předního cerebelárního laloku v důsledku chronického alkoholismu byl popsán specifický tremor s frekvencí 3 Hz (Diener et al. 1984a; Čákr et al. 2012), viz obrázek 1.



Obr. 1: Záznam posturografického vyšetření u zdravého jedince a pacienta s cerebelární ataxií. První nahoře záznam polohy centre of foot pressure (CoP) v čase v předozadním (AP) směru, uprostřed záznam trajektorie CoP, dolní grafy spektrální (frekvenční) analýza CoP, kde je u cerebelární ataxie patrný 3Hz tremor jako peak ve frekvenčním spektru, převzato z Čákr et al. 2012

1.3.1. 3Hz posturální tremor

3Hz tremor je topograficky tradičně asociovaný s postižením předního mozečkového laloku. Ten je jako středová cerebelární struktura spoluzodpovědná za udržování stability během aktivit jako jsou sed, stoj a chůze (Horak and Diener 1994). Zvýšení předozadních oscilací těla vysoké rychlosti a nízké amplitudy bývá asociováno s lézemi horní části vermis. Lézím dolní část vermis je připisována zodpovědnost za zvýšené oscilace nízkých frekvencí s vysokou amplitudou do všech směrů (Dichgans and Fetter 1993; Morton and Bastian 2007).

Na patofyziologické úrovni je předozadní 3Hz posturální tremor pravděpodobně výsledkem zvýšených a opožděných posturálních reflexů s dlouhou latencí musculus tibialis anterior (na kterých se podílí mozeček), což vede k synchronizaci napínacích reflexů (Mauritz et al. 1981). Pacienti s atrofií předního mozečkového laloku mívají normální latence všech EMG odpovědí, vykazují však delší trvání a zvýšení amplitudy dlouholatenčních odpovědí. Zvýšená aktivita vede k přestřelení korekce, což vede k výchylce těla dopředu, která je zase kompenzována aktivitou podobné délky trvání a amplitudy v m. triceps surae. K dalšímu zvýšení amplitudy dlouholatenčních odpovědí dochází po zavření očí (Diener et al. 1984b).

3Hz posturální tremor byl poprvé popsán u pacientů s atrofií předního laloku mozečku v důsledku chronického alkoholismu (Mauritz et al. 1979; Diener et al. 1984a, 1984b). Souvislost 3Hz tremor s postižením předního mozečkového laloku byla následně pozorována i u dalších pacientů s více či méně definovanými fokálními lézemi mozečku (Diener et al. 1984a). Hayashi et al. však pozorovali 3Hz posturální tremor také u pacientů s postižením dalších cerebelárních struktur - pontinního tegmenta, hlubokých cerebelárních jader i cerebelárních hemisfér, což naznačuje, že jakékoliv narušení smyčky dlouholatenčních posturálních reflexů zprostředkovaných mozečkem může vést ke vzniku 3Hz posturálního tremoru (Hayashi et al. 1997).

1.4. Vestibulární a okulomotorické abnormality u neurodegenerativních cerebelárních ataxií

Poruchy okulomotoriky a vestibulárního systému jsou přítomny u velké skupiny pacientů s SCA. Některé okulomotorické abnormality jsou pro jednotlivé typy SCA typické a nesouvisí pouze s cerebelární dysfunkcí, ale i s abnormitami sakadických a sledovacích očních pohybů, poruchou vestibulárního systému a vizuo-vestibulární interakce (Bürk et al. 1999; Gordon et al. 2008; Yu-Wai-Man et al. 2009). Pro SCA-2 je například charakteristické výrazné zpomalení sakád, zatímco pohledový nystagmus se u SCA-2 téměř nevyskytuje. SCA-3 je zas asociovaná s výskytem square wave jerks (Bürk et al. 1999). Elektronystagmografické nálezy u SCA-2 a SCA-3 studovali Zeigelboimová a kol., kdy u těchto pacientů pozorovali (v různém rozsahu) poruchu sledovacích očních pohybů, pohledový nystagmus, poruchu optokinetického nystagmu, ale i rotační a kalorickou hyporeflexii (Zeigelboim et al. 2010, 2011). U mnoha typů SCA bylo prokázáno i poškození na úrovni periferního vestibulárního ústrojí. Ta je typická zejména pro pacienty s SCA-3, Friedreichovou ataxií nebo CANVAS (Gordon et al. 2003; Fahey et al. 2008; Zeigelboim et al. 2010; Szmulewicz et al. 2011). Postižení vestibulárního systému se projevuje zejména snížením gainu vestibulo-okulárního reflexu (Gordon et al. 2008; Yu-Wai-Man et al. 2009; Zeigelboim et al. 2010, 2011).

1.4.1. Vestibulo-okulární reflex

Hlavní funkcí vestibulo-okulárního reflexu (VOR) je stabilizace pozice očí a tím i obrazu na sítnici během pohybu. S velmi krátkou latencí generuje kompenzační oční pohyby stejné rychlosti a zároveň opačného směru než pohyb hlavou (Serra et al. 2013). Jedná se o všechny kompenzační pohyby očí, které jsou vyvolány reakcí na stimulaci polokruhových kanálků a otolitů (Profant et al. 2017). Vestibulo-okulární reflex tvoří oligosynaptická, pouze tříneuronová dráha, která se skládá z aferentního neuronu z vestibulárního ganglia, interneuronu vestibulárních jader a motoneuronu jader okoohybných nervů. Latence VOR je velmi krátká, jen přibližně 10 ms (Aw et al. 1996; Collewijn and Smeets 2000). Kromě přímého okruhu jsou však přítomny i o něco pomalejší multisynaptické dráhy zahrnující vestibulocerebelum.

Jedním z fyziologických měřítek funkce VOR je i gain VOR, který je poměrem rychlosti pohybu oka a rychlosti pohybu hlavy. Při testování za světla s viditelným fixačním bodem by se měl blížit 1 (1,0) (MacDougall et al. 2009). Gain VOR klesá s rostoucím věkem (Li et

al. 2015; McGarvie et al. 2015), za hraniční hodnotu na hranici normálního a abnormálně nízkého gainu VOR je považována hodnota $<0,68$ (MacDougall et al. 2009). Redukce gainu VOR považovaná za známku periferní vestibulární poruchy (Gordon et al. 2003).

Malé množství aferentních neuronů z polokruhových kanálků však vede i přímo do mozečku, který tak reguluje VOR přes inhibiční okruh začínající ve flokulu (Ito 1982). V důsledku cerebelárního postižení může být gain VOR mírně vyšší, ale změny jsou nekonzistentní a VOR může být v normě. Bilaterální flokulární postižení (jak bylo pozorováno u pacientů s atrofií flokulu nebo po bilaterální flokulektomií) může způsobit snížení gainu VOR (podle vHIT) i při normálních hodnotách v ostatních testech vestibulární stimulace (kalorizace, rotační testy) (Zee et al. 1981; Crane and Demer 2000; Kremmyda et al. 2012).

Tradičním způsobem vyšetření funkce vestibulárního aparátu je kvantitativní hodnocení vestibulo-okulárního reflexu (VOR) pomocí bitermální kalorizace nebo rotačních zkoušek v rámci elektronystagmografie (ENG). Neinvazivně lze vestibulo-okulární reflex vyšetřovat pulzním testem – Head Impulse Testem. Video Head Impulse test je metoda, která byla zavedena do klinické praxe jen nedávno. Umožňuje vyšetřit funkci všech šesti polokruhových kanálků a kvantifikovat dynamické parametry VOR: latenci, gain a charakterizovat případné sakadické oční pohyby vznikající během impulzů. K testování vestibulárních funkcí využívá pasivní pohyby hlavou nízké amplitudy a vysokého zrychlení, které vyvolají vestibulo-okulární reflex ve fyziologickém rozsahu frekvenčních odpovědí a (Weber et al. 2009; Curthoys and Manzari 2017).

Pouze pohyby hlavou s velmi vysokou akcelerací dokážou odhalit menší (a zároveň signifikantní) redukci gainu VOR (Weber et al. 2008). Pokles gainu VOR lze při nízkých frekvencích pohybů hlavou odhalit pouze při vyšetření v totální tmě (např. elektronystagmografií) nebo s využitím Frenzelových brýlí. Během pomalých pohybů hlavou totiž poruchu VOR můžou dobře kompenzovat plynulé sledovací oční pohyby a optokinetický systém (Straumann 2013).

Vestibulo-okulární reflex byl v rámci spinocerebelárních ataxií zatím vyšetřován zejména u pacientů s SCA-3, pro které je kromě progredující cerebelární ataxie typická i periferní vestibulopatie. Podle těchto studií by video Head Impulse Test mohl být vhodným vyšetřením pro včasné zachycení vestibulárního deficitu, tak i pro další sledování pacientů s SCA-3, kdy by byl pokles gainu VOR u této skupiny pacientů sledován jako neurofyziologický biomarker choroby (Zivotofsky et al. 2013). U pacientů s SCA byly

popsány případy falešně pozitivního head impulse testu. Poukazuje na to studie Kremmydové et al., která porovnávala nálezy pulzního testu (Head Impulse Testu) s kalorickou irigací u pacientů s cerebelární ataxií nejasné etiologie (Kremmyda et al. 2012).

1.4.2. Dynamická zraková ostrost a oscilopsie

Schopnost udržet jasné vidění během pohybů hlavy se označuje jako dynamická zraková ostrost. Je zprostředkována především vestibulo-okulárním reflexem (VOR). Během pohybu jako je např. chůze má pohyb hlavy převládající frekvenční rozsah 0,5–5,0 Hz (Grossman et al. 1988; Pozzo et al. 1990) a vizuální zpracování je příliš pomalé (latence > 70 ms) na to, aby stabilizovalo pohled. Vestibulo-okulární reflex má latenci menší než 15 ms (Maas et al. 1989) a díky tomu dokáže sklouznutí retinálního obrázku během pohybu hlavy zabránit (Wist et al. 1983; Sargent et al. 1997).

Postižení dynamické zrakové ostrosti se subjektivně projevuje jako oscilopsie – rozmazání, rozostření vizu, nebo falešný pocit pohybu okolí při pohybech hlavy (Bronstein 2005; Bisdorff et al. 2009). Tyto symptomy byly dobře popsány u pacientů s bilaterální vestibulopatií (Hillman et al. 1999; Strupp et al. 2017), nicméně vestibulopatie není jedinou příčinou postižení dynamické zrakové ostrosti. Vestibulární postižení způsobuje snížení gainu VOR, ale dynamické charakteristiky VOR a adaptivní modifikace zrakem jsou řízeny mozečkem, zejména flokulem (Ito 1998). K optimalizaci kompenzačních pohybů očí a hlavy kromě toho slouží také další mechanismy – využití sledovacích očních pohybů, motorické předprogramování, predikce a mentální nastavení (Demer 1995), které se vzájemně synergicky ovlivňují, existují však omezení v jejich kapacitě; zejména při vysokofrekvenčních, vysokorychlostních nebo zrychlených pohybech hlavy (Demer 1995). Porucha dynamické zrakové ostrosti byla pozorována také u pacientů s roztroušenou sklerózou (Mañago et al. 2017) a oscilopsie byla popsána u pacientů s degenerativními CA (Gordon et al. 2003; Fahey et al. 2008; Kaeser and Borruat 2010; Zeigelboim et al. 2010), kde může být důsledkem vestibulárního postižení, ale mohou přispět narušené modulační mechanismy VOR nebo jiné centrální okulomotorické postižení (Baloh and Honrubia 2001; Leigh and Zee 2006; Kaeser and Borruat 2010).

Oscilopsie v důsledku postižení DVA je hlavním faktorem ovlivňujícím kvalitu života pacientů s kompenzovanou vestibulární lézí (Guinand et al. 2012).

Zatímco oscilopsie je subjektivní symptom, dynamická zraková ostrost může být objektivně testována a sloužit tak jako nepřímý objektivní indikátor funkce VOR. Klinický test

dynamické zrakové ostrosti (DVA) poskytuje most mezi klasickým objektivním diagnostickým testováním a klinickým, subjektivním pozorováním funkčního motorického chování (Peters et al. 2012).

Existuje několik metod testování dynamické zrakové ostrosti, které byly popsány jako prostředek k hodnocení důsledků zhoršené vestibulární funkce. Jednotlivé práce se pokoušely určit vliv frekvence, směru, pasivního vs. aktivního provedení pohybu hlavou a typu optotypu¹ na DVA skóre. Longridge a Mallinson zvolili pro DVA test optotypovou tabuli se stejným počtem optotypů na řádek a pasivní pohyby hlavou v horizontální rovině s frekvencí 1 Hz (120°/s) a v sagitální rovině s frekvencí 2 Hz (50°/s). U pacientů s bilaterální vestibulopatií popsali vysoké DVA skóre (pokles 6-7 řádků pro pohyby v sagitální rovině a 3-7 řádků v horizontální rovině) a minimální rozdíly mezi statickou a dynamickou zrakovou ostrostí u zdravých kontrol (žádný pokles nebo o jeden řádek). Pohyby v sagitální rovině s frekvencí 1 Hz však při sledování umožňují využití plynulých sledovacích očních pohybů (Longridge and Mallinson 1987). Burgio testoval horizontální DVA ve frekvencích 5-7 Hz, ale využíval Snellenův optotyp s nestejným počtem znaků na řádek a malou amplitudu pohybů hlavy (méně než 20°) a test tak neměl dostatečnou citlivost a spolehlivost. Navíc, i zdraví jedinci mohou v testech DVA prováděných ve vyšších frekvencích dosahovat vyšší rozdíly mezi statickou a dynamickou zrakovou ostrostí (Burgio et al. 1992). Prokázali to Lee et al. studií, ve které využil počítačový test DVA a při horizontálních oscilacích hlavou ve frekvencích vyšších než 2 Hz popsal u zdravých subjektů rozdíl mezi statickou a dynamickou zrakovou ostrostí více než 3 řádky. Navrhli proto, aby se test DVA prováděl ve frekvencích mezi 2 až 2,8 Hz (Lee et al. 1997). Vliv centrálního předprogramování na DVA studovali Herdmanová et al., kteří porovnávali DVA během předvídatelných a nepředvídatelných pohybů hlavou u pacientů s bilaterální vestibulopatií a zdravých subjektů. Všichni dosáhli horších výsledků, když byly pohyby hlavou nepředvídatelné (Herdman et al. 2001).

¹ Optotyp je soubor znaků (různých velikostí a tvarů) umístěných na podkladu, který se podsvítí, určený k měření ostrosti zraku pacienta. Snellenův optotyp obsahuje jedenáct řádků písmen definované znakové sady odpovídající minimu separabile (rozlišovací mez oka). Podobně jsou také provedeny Landoltovy kruhy, Pflügerovy háky a obrázkové optotypy pro děti (Balík et al. 1975).

2. Cíle práce a hypotézy

Cíl č. 1: Prokázat schopnost video Head Impulse testu kvantifikovat reziduální vestibulární funkci.

Hypotéza č. 1: Novou metodou vestibulárního vyšetření – video Head Impulse testem je možné kvantifikovat reziduální vestibulární funkci u pacientů po operaci vestibulárního schwannomu.

Cíl a hypotézu č. 1 zkoumá studie č. 1

Cíl č. 2: Zjistit prevalenci 3Hz tremoru u pacientů s cerebelární ataxií neurodegenerativní etiologie a porovnat senzitivitu a specifitu 3 Hz tremoru a standardní posturografické parametry u pacientů s cerebelární ataxií s pacienty s poruchou rovnováhy periferní etiologie (kompenzovaná periferní vestibulopatie) a zdravými kontrolami, zjistit, zda se 3 Hz vyskytuje u pacientů s mírnými známkami cerebelárního postižení, a tím by potenciálně mohl sloužit jako časný marker onemocnění, a zda existuje korelace mezi postižením stoje a chůze a intenzitou 3Hz tremoru u pacientů s cerebelární ataxií (CA).

Hypotéza č. 2: 3Hz tremor bude velmi častým nálezem u pacientů s cerebelární ataxií a nebude se vyskytovat u pacientů bez mozečkového postižení. 3Hz tremor bude vysoce senzitivním a specifickým příznakem, který bude vhodnější k odlišení mozečkového postižení než standardní posturografické parametry. 3Hz tremor bude přítomen i u pacientů v časných stádiích cerebelární ataxie s mírnou poruchou stoje a chůze. Amplituda (intenzita) 3Hz tremoru by měla korelovat s poruchou stoje a chůze u pacientů s cerebelární ataxií.

Cíl a hypotézu č. 2 zkoumá studie č. 2

Cíl č. 3: Pomocí klinického testu dynamické zrakové ostrosti (DVA) objektivizovat poruchu DVA u pacientů s CA s vestibulopatií (CA-V) a u pacientů s CA bez vestibulopatie (CA-NV) a porovnat míru postižení DVA u pacientů s CA-V a CA-NV se třemi kontrolními skupinami: a) pacienty s jednostrannou periferní vestibulární lézí a b) pacienty s bilaterální periferní vestibulární lézí a c) zdravými, věkově srovnatelnými kontrolami.

Hypotéza č. 3: DVA bude zhoršena u obou skupin pacientů (CA-V a CA-NV)

Cíl a hypotézu č. 3 zkoumá studie č. 3

Cíl č. 4: Zjistit vztah mezi poruchou DVA u pacientů s CA a případnou periferní vestibulární lézí a rozsahem mozečkového postižení hodnoceného pomocí škály SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia).

Hypotéza č. 4: Porucha DVA bude úměrná především rozsahu vestibulární léze a v menší míře tíži cerebelární dysfunkce vyjádřenou pomocí škály SARA.

Cíl a hypotézu č. 4 zkoumá studie č. 3

Cíl č. 5: V rámci pilotní studie vyšetřit přítomnost expanze (AAGGG)_n v genu RFC1 u prvních devíti českých pacientů a podrobně prezentovat klinické projevy u potvrzených případů CANVAS.

Hypotéza č. 5: Pacienti s molekulárně geneticky potvrzenou expanzí (AAGGG)_n v genu RFC1 mají kombinované neurologické postižení – cerebelární ataxii, neuropatii a vestibulární areflexii. Znalost klinického průběhu může mít podstatný význam pro běžnou klinickou praxi neurologa vzhledem k předpokládanému vysokému výskytu tohoto syndromu mezi pacienty s pozdním nástupem ataxie.

Cíl a hypotézu č. 5 zkoumá studie č. 4

3. Metodika

Použitá metodika je popsána v odpovídajících sekcích u jednotlivých studií a příložených publikačních výstupech.

4. Výsledky

Výsledky jsou uvedeny v odpovídajících sekcích jednotlivých studií a příložených publikačních výstupech

5. Souhrny jednotlivých studií

5.1. Studie č. 1: Reziduální vestibulární funkce po operaci vestibulárního schwannomu

5.1.1. Metodika

5.1.1.1. Pacienti

Studie se zúčastnilo 39 pacientů - 17 mužů, 22 žen, s věkovým průměrem 49 let (33-69 let), kteří podstoupili v období 2014-2016 jednostrannou operaci k odstranění vestibulárního schwannomu s vestibulární neurektomií retrosigmoidálním přístupem. Operace byla indikována na základě podrobného neurootologického vyšetření a MRI nálezu. Všichni pacienti měli těžkou ztrátu sluchu na straně tumoru.

Rozsah resekce během vestibulární neurektomie byl pooperačně hodnocen chirurgem jako: totální resekce, téměř totální resekce (< 2 % zbytkové hmoty tumoru), parciální resekce (zbývající 2–5 %) a subtotální resekce (> 5 % zbývající) (Kanzaki et al. 2003). Velikost tumoru byla klasifikována podle klasifikace dle Koose do 4 stupňů (Koons et al. 1976). Všichni pacienti byli vyšetřeni v období mezi 4. a 16. dnem po operaci v závislosti na klinickém stavu.

Kontrolní skupinu tvořilo 11 mužů, 25 žen s věkovým průměrem 36 let; všichni zdraví jedinci bez anamnézy vertiga a s normálním neurootologickým vyšetřením.

5.1.1.2. Testy vestibulárních funkcí

5.1.1.2.1. Kalorická zkouška

Všichni pacienti podstoupili bitermální kalorickou zkoušku s výplachem zevního zvukovodu vodou o teplotě 30° a 44°C podle metody Fitzgeralda-Hallpikea (Henry 1999). Paréza kanálu byla vypočtena podle Jongkeesova vzorce, přičemž hodnoty přesahující 25 % byly považovány za abnormální (Jacobson et al. 1997).

5.1.1.2.2. Video Head Impulse test (vHIT)

Ve studii jsme využili vHIT systém (ICS Impulse; GN Otometrics A/S, Dánsko) sestávající z lehkých těsně padnoucích brýlí vybavených vysokorychlostní infračervenou kamerou (vzorkovací frekvence, 250 Hz) a vestavěným akcelerometrem, do kamery odráželo obraz

pacientova pravého oka napůl postříbřené zrcadlo. Pacienti byli instruováni, aby fixovali bod v úrovni očí ve vzdálenosti přibližně 1 m. Vestibulo-okulární reflex byl vyvolán krátkými nepředvídatelnými pasivními pohyby hlavou (impulzy) v rovině vyšetřovaného polokruhového kanálu. Amplituda impulsu se pohybovala od 5° do 20°; rychlost hlavy byla až 300°/s. Impulzy prováděl vyšetřující stojící za subjektem. Díky zobrazení zpětné vazby hlava-rychlost byly k vyhodnocení gainu VOR využity impulzy se srovnatelným časovým průběhem. Chybné impulzy (nesprávné rychlosti nebo stimulační rovina) byly softwarem odmítnuty. Bylo vyšetřeno všech 6 polokruhových kanálků, každý 15–20 impulzy. Gain VOR byl vypočítán jako poměr ploch pod křivkami rychlosti oka a rychlosti hlavy od začátku do konce impulsu (McGarvie et al. 2015). Průměrný gain a indexy asymetrie byly vypočteny z hodnot gainu jednotlivých impulsů. Výsledky HIT jsme považovali za patologické, pokud byl průměrný gain všech impulsů pro vyšetřovaný kanálek menší než McGarvieho normativní hodnota pro věkově srovnatelnou skupinu a byly zaznamenány korekční sádky (McGarvie et al. 2015).

5.1.1.3. Statistická analýza

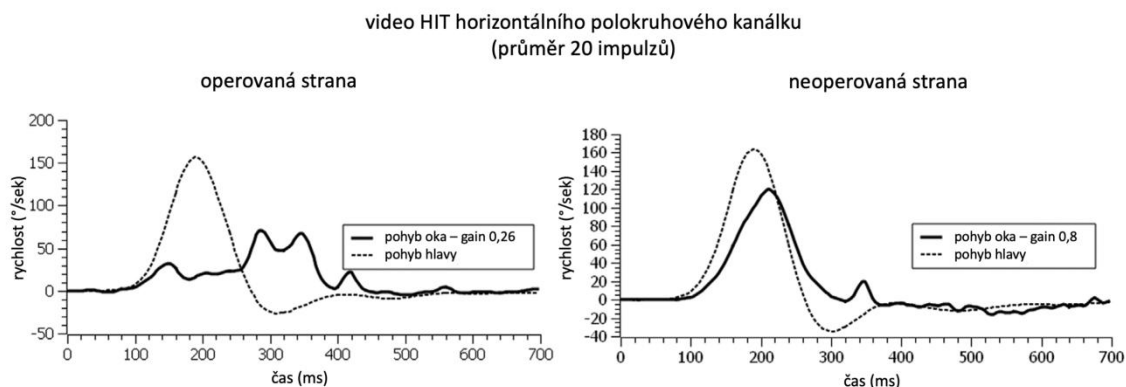
Numerické proměnné byly testovány na normalitu Shapiro-Wilkeho testem a výsledky byly vyjádřeny jako průměr a standardní odchylka. Pro testování statistické významnosti mezi numerickými proměnnými byl použit Studentův t-test. Analýza ANOVA byla použita pro testování meziskupinových rozdílů v nominálních proměnných (pohlaví, rozsah resekcce, zachování nervus vestibularis inferior). Pro všechny statistické analýzy byla považována za významnou 5% úroveň pravděpodobnosti.

5.1.2. Výsledky

U pacientů po operaci vestibulárního schwannomu prokázalo neurootologické vyšetření centrální vestibulární a mozečkový syndrom u 12 z nich (31 %, schwannom VI stadia), kompenzovaný vestibulární syndrom s nestabilitou bez nystagmu u 14 (36 %), nekompenzovaný vestibulární syndrom s nestabilitou, spontánním nystagmem a vertigem u 6 pacientů (15 %) a subjektivní nestabilitu u 7 (18 %).

5.1.2.1. Testy vestibulárních funkcí

U všech 39 pacientů byla na operované straně prokázána 100% paréza kanálku (na stimulaci nebyla detekovatelná žádná kalorická odpověď). Kalorická odpověď na neoperované straně byla v normálních mezích. Na operované straně byl dle vHIT typický nízký gain VOR a následně zvýšena asymetrií funkce kanálků. Typický příklad hyporeaktivní reakce HIT na levé straně je znázorněn na obrázku 2.



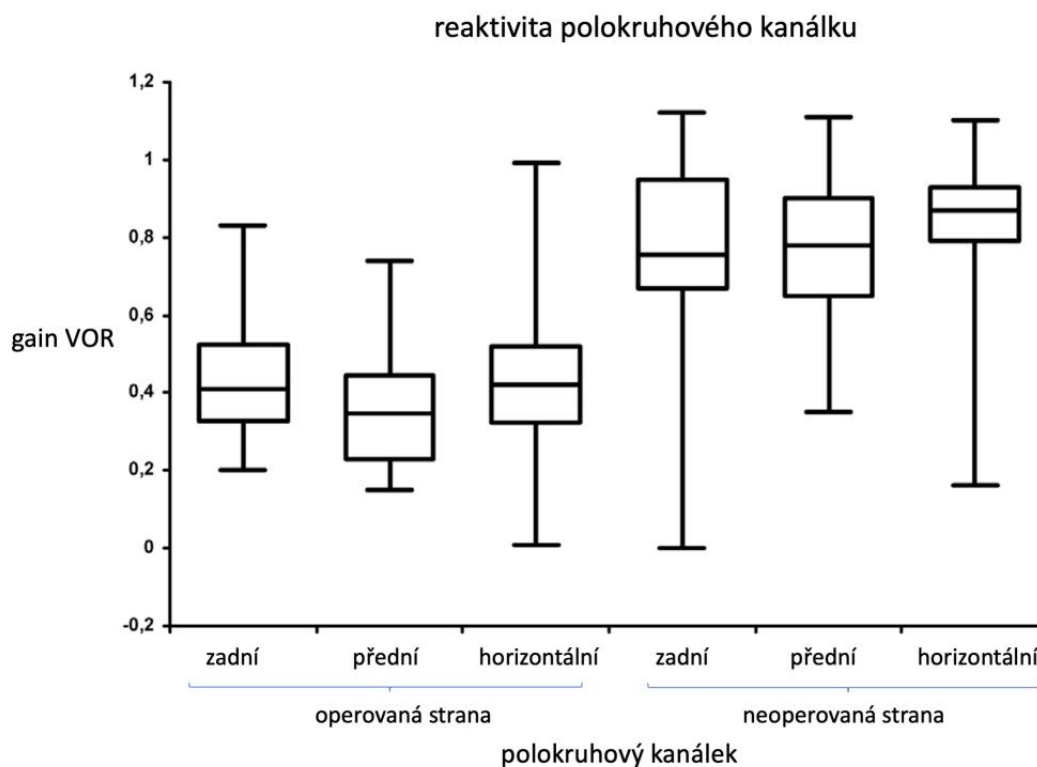
Obr. 2: vHIT v horizontální rovině – nalevo abnormální (nízký) gain VOR, vpravo VOR v normě. U patologického vHIT si lze všimnout korekční sakády (tzv. covert a overt sakády)

Průměrné gainy VOR a standardní odchylky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: průměrné gainy VOR

		pacienti (n=39)		zdravé kontroly (n=36)
		operovaná strana	neoperovaná strana	
video Head Impulse Test gain VOR (SD)	polokruhový kanálek			
	horizontální	0,45 (± 0,2)	0,85 (± 0,17)	1,07 (± 0,14)
	přední	0,37 (± 0,16)	0,78 (± 0,17)	0,84 (± 0,12)
	zadní	0,44 (± 0,14)	0,75 (± 0,25)	0,83 (± 0,09)

Na straně lézi byl značný rozptyl hodnot gainu VOR v rozmezí od nízkých (0,1) po normální (0,99), jak ukazuje obrázek 3. V průměru byl na straně operace gain VOR signifikantně nižší. 7 pacientů (18 %) však vykazovalo pooperačně vysoký gain VOR ($> 0,7$), tuto podskupinu pacientů jsme analyzovali samostatně.



Obr. 3: Distribuce gainu VOR jednotlivých polokruhových kanálků na operované vs. neoperované straně – boxplot graf.

Gain VOR pro horizontální polokruhový kanálek na neoperované straně byl významně vyšší (na úrovni 0,1) v podskupině s vysokým gainem než v podskupině s nízkým gainem. Gain VOR na neoperované straně byl mírně, ale signifikantně nižší než v kontrolní skupině. Všichni pacienti (podskupiny s vysokým i nízkým gainem) vykazovali kalorickou areflexii při stimulaci na operované straně. Výsledky statistické analýzy jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: statistická analýza výsledků vHIT

porovnávané skupiny	průměrný gain VOR (horizontální polokruhový kanálek)	statistika	P hodnota
operovaná strana vs. zdravé kontroly	0,45 vs. 1,1	t=18,96	<0,0001
neoperovaná strana vs. zdravé kontroly	0,85 vs. 1,1	t=7,24	<0,0001
neoperovaná strana u podskupin s vysokým vs. nízkým gainem VOR	0,96 vs. 0,82	t=1,77	0,0857
operovaná strana u podskupin s vysokým vs. nízkým gainem VOR	0,79 vs. 0,38	t=6,63	<0,0001
operovaná strana, dle faktoru „rozsah operace“ *	0,60 vs. 0,41	F=5,53	0,0241
operovaná strana, dle faktoru „zachování pars inferior n. vestibularis“	0,62 vs. 0,39	F=6,12	0,0197

t – t-test

F – ANOVA

* téměř totální vs. totální resekce

Abychom identifikovali faktory, které by mohly vysvětlit vysokou variabilitu odpovědi vHIT, porovnávali jsme skupiny pacientů podle nominálních proměnných na jednofaktorové ANOVA, kvůli velikosti vzorku, která byla nedostatečná pro dvoufaktorovou ANOVA zahrnující obě nezávislé proměnné. Gain VOR byl signifikantně vyšší v případech s méně radikální operací (téměř totální ve srovnání s totální resekci) a se zachováním nervus vestibularis inferior. Ostatní faktory (věk, pohlaví, trvání onemocnění, velikost tumoru a úroveň vestibulární kompenzace) neměly na pozorované rozdíly vliv.

5.1.3. Diskuse

Nejzajímavějším výsledkem této studie byla identifikace podskupiny pacientů s vysokými hodnotami gainu VOR na operované straně po extirpaci vestibulárního schwannomu. Jednalo se o pacienty, kteří podstoupili méně radikální operační výkon. Pacienti s nízkým gainem VOR naopak podstoupili radikálnější operaci a kompletnější vestibulární neurektomii. Ostatní faktory (včetně velikosti a gradu tumoru) vliv na pooperační vestibulární reaktivitu neměly. Je možné, že v podskupině pacientů s vysokým gainem VOR došlo k částečnému zachování vestibulárních nervových vláken. U těchto pacientů byl také gain VOR na neoperované straně signifikantně vyšší než u pacientů s nízkým gainem, pravděpodobně kvůli disfacilitační aktivitě z operované strany, která přispívá k vestibulo-okulárnímu reflexu směrem ke stimulované straně. K tomu je nutná aspoň částečně

zachovaná funkce vestibulárního nervu. V případě úplné ztráty labyrintové odpovědi je VOR směrem k neoperované straně řízen pouze ipsilaterální excitací a absence disfacilitace způsobuje další pokles gainu VOR.

Výsledky vHIT po neurektomii studovali Halmagyi et al., kteří na rozdíl od naší studie popisovali konzistentně nižší gain VOR na operované straně (Halmagyi et al. 1990). V další studii však v souladu s našimi výsledky pozorovali méně závažnou poruchu reaktivity polokruhových kanálků u částečných neurektomií oproti kompletním (Lehnen et al. 2004). Jiná studie korelující reaktivitu ve vHIT s high-resolution MR zobrazením vnitřního zvukovodu jasně prokázala zachování některých částí vestibulárního nervu po neurektomii u pacientů s refrakterní Meniérovou chorobou (Aw et al. 2006).

Batuecas-Caletrio et al. se při vyšetření vHIT u 49 pacientů po neurektomii zaměřili na korekční sakády. Pacienti s vysokým počtem korekčních sakád během impulzu a starší pacienti měli méně příznivý celkový výsledek se signifikantním zhoršením na škále Dizziness Handicap Inventory (Batuecas-Caletrio et al. 2017).

V nedávné studii byla vestibulární funkce hodnocena pomocí vHIT na souboru pouze 5 pacientů po resekcii vestibulárního schwannomu. Měření byla prováděna opakovaně během 5 pooperačních dnů a 30. pooperační den. Mezi hlavní nálezy patřil významný pokles gainu VOR na operované i kontralaterální straně. Od třetího pooperačního dne došlo k rychlé obnově VOR na kontralaterální straně a 30. den pouze k mírnému zlepšení na straně léze. Průměrný gain VOR horizontálního kanálku na straně lézí (0,27) byl nižší než v naší studii, kde však byly pozorovány podobné nízké hodnoty gainu VOR u podskupiny s kompletní neurektomií a u tumorů v pokročilém stádiu. Kromě toho tato studie také dokumentovala rozsah hodnot gainu VOR od 0,1 do 0,6 v časném pooperačním období (2. a 3. den) (Mantokoudis et al. 2014).

Celkově byly naše výsledky variabilnější než ve výše citovaných pracích, popsali jsme také podskupinu s vyšším gainem VOR. Konzervativnější postup šetřící funkčně významný podíl vestibulárních nervových vláken se zdá být nejpravděpodobnějším vysvětlením. Jiné faktory významně nekorelovaly s výsledky vestibulárního testu.

Pohybová odezva oka na impulzy s vysokým zrychlením není utlumena ani v případech úplné ztráty funkce labyrintu. Prvním a nejdůležitějším důvodem je, že impulzy hlavy vždy působí na oba labyrinty způsobem push-pull: ipsilaterální labyrint je excitován a kontralaterální inhibován. Podle druhého Ewaldova zákona je odezva asymetrická, s omezeným rozsahem na inhibiční straně, zejména při vysoké akceleraci a vysoké rychlosti

impulzů. Inhibiční příspěvek se odhaduje na 10–20 %, což bylo dokumentováno u zvířat (Minor et al. 1999; Lasker et al. 2000; Sadeghi et al. 2006) i lidí pomocí search coil techniky (Halmagyi et al. 1990; Weber et al. 2009). Výsledky u podskupiny pacientů s nízkým gainem VOR jsou ve shodě s těmito studii.

Druhým důvodem mohou být technické artefakty způsobené vadnými impulsy hlavy. I mírná dislokace přesné vertikální osy rotace během impulzů má za následek značné lineární zrychlení, které může zkreslit výsledný VOR translačními silami (interakce otolit-polokruhový kanálek) (Volf et al. 2016).

Tato studie měla několik omezení, tím hlavním bylo, že předoperační neuro-otologické vyšetření nezahrnovalo vHIT, takže jsme nemohli porovnávat gain VOR před a po operaci. V dalších studiích bude vhodné zaměřit se na hodnocení kvality života pomocí validovaných škál, které by mohly prokázat, zda pozorované rozdíly v gainech VOR korelují se skutečným klinickým zlepšením. Kontrolní vyšetření v delších pooperačních intervalech pomůžou posoudit dlouhodobou progresi, nicméně výsledky z jiných studií neprokázaly podstatné obnovení gainu VOR v průběhu času (Mantokoudis et al. 2014; Batuecas-Caletrio et al. 2017).

5.2. Studie č. 2: 3 Hz posturální tremor: Specifický a senzitivní příznak cerebelární dysfunkce u pacientů s cerebelární ataxií

5.2.1. Metodika

5.2.1.1. Pacienti

Studie se zúčastnilo 30 pacientů s degenerativním onemocněním mozečku. Diagnostické hodnocení zahrnovalo MRI mozku, metabolický screening (hladiny vitamínu B12 a E, folátu, volného tyroxinu a hormonu stimulujícího štítnou žlázu, alfa-fetoproteinu, sérových antigliadinových protilátek a antiendomysialních protilátek) a neurofyziologické vyšetření (EMG včetně indukčních studií a elektronystagmografie). Všichni pacienti podstoupili molekulárně genetické vyšetření panelu spinocerebelárních ataxií (SCA) typu 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 28, DRPLA (dentatorubro-pallidoluysianská atrofie) a Friedreichovy ataxie (FRDA). Do studie nebyli zahrnuti pacienti se sekundární příčinou ataxie ani pacienti s nekorigovatelnou zrakovou dysfunkcí. Pacienti s progresivním cerebelárním syndromem nejasné etiologie (s negativními testy pro sekundární ataxii a negativními výsledky molekulárně genetického vyšetření) byli klasifikováni jako ILOCA (idiopathic late onset cerebellar ataxia) - idiopatická cerebelární ataxie s pozdním nástupem, klinicky a neurofyziologicky neodlišitelná od hereditárních ataxií (Čakrt et al. 2012). Devět z 30 pacientů s fenotypem spinocerebelární ataxie bylo geneticky definováno: jeden pacient měl SCA-1, pět SCA-2, jeden SCA-3, jeden SCA-17, jeden SCA-28, jeden pacient měl Friedreichovu ataxii. 19 pacientů bylo klasifikováno jako ILOCA. U jednoho pacienta, který zpočátku splňoval klinická kritéria ILOCA, se v pozdějším průběhu onemocnění rozvinula významná ortostatická hypotenze a následně byl diagnostikován jako MSA-C. Ataxie (rozsah postižení) byla hodnocena pomocí škály SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)² (Subramony 2007).

Pro naši studii jsme vybrali dvě kontrolní skupiny. První soubor tvořilo 30 pacientů s chronickou periferní vestibulopatií – 14 pacientů s jednostrannou a 16 pacientů s oboustrannou vestibulopatií ve věku 30–80 let. U všech pacientů z této skupiny se elektronystagmografií (ENG) prokázala kalorická a rotační hyporeflexie. Pacienti nevykazovali žádné jiné neurologické postižení. ENG prokázala normální sledovací oční pohyby, nebyl patrný spontánní ani pohledový nystagmus, optokinetický nystagmus byl

2 škála hodnotí osm bodů: 1/chůze (0-8 bodů), 2/stoj (0-6 bodů), 3/ sed (0-4 body), 4/řeč (0-6 bodů), 5/taxe horních končetin – stíhání prstem v prostoru (0-4 body), 6/kinetický tremor - test nos-prst (0-4 body), 7/diadochokineze horních končetin (0-4 body), 8/taxe dolních končetin – sjíždění patou po holeni (0-4 body)

v normě, stejně tak i zraková suprese vestibulookulárního reflexu. MRI nevykazovala žádné známky mozečkového poškození. Druhou kontrolní skupinu tvořilo 40 zdravých dobrovolníků bez anamnézy vertiga nebo poruchy rovnováhy. Neužívali léky, které by mohly ovlivnit nebo vyvolat problémy s rovnováhou, neurologické vyšetření bylo u všech subjektů v této skupině s normálním nálezem.

5.2.1.2. Statická posturografie a elektronystagmografie

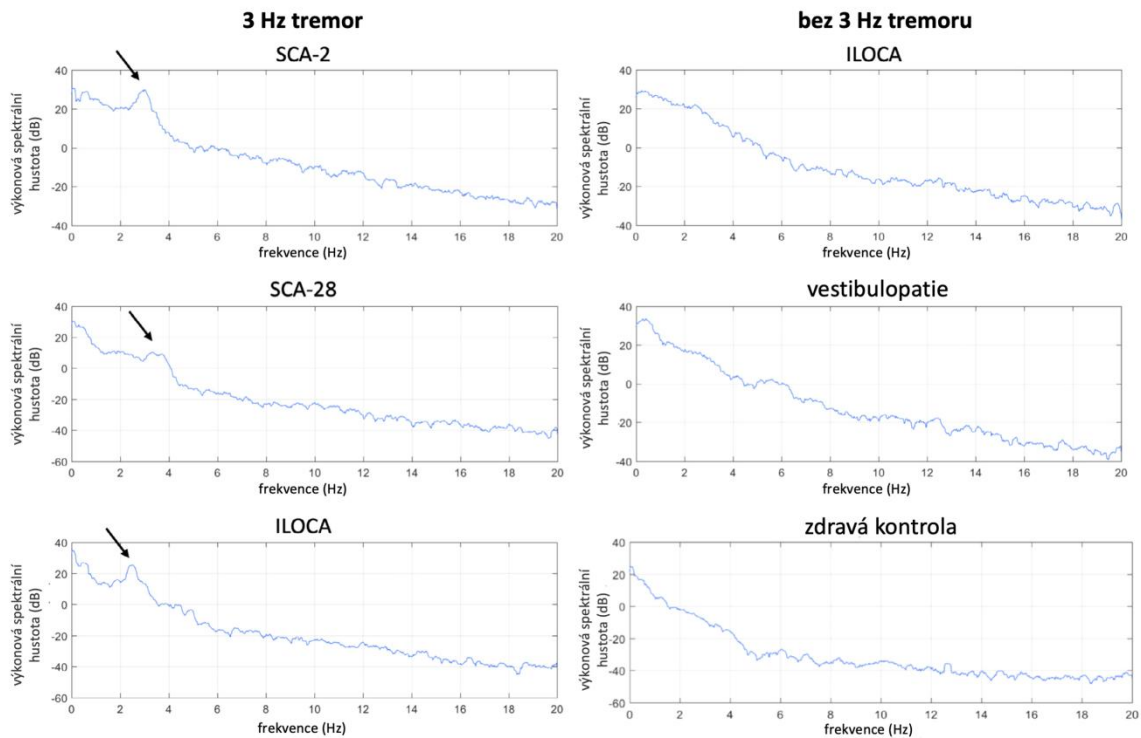
Statická posturografie kvantifikuje posun působišť výsledné tlakové síly – Centre of foot Pressure (COP). V naší práci jsme použili posturografický systém Synapsis (Marseille, Francie), vzorkovací frekvence 40 Hz, délka testu 60 s. Pro vyšetření stoje byl použitý standardizovaný postup - Modifikovaný klinický test pro senzoryckou integraci rovnováhy, který sestával ze čtyř různých senzoryckých podmínek: stoj na pevném podložce s otevřenými a zavřenými očima a stoj na pěnové podložce s otevřenými a zavřenými očima (Shumway-Cook and Horak 1986). V podmínkách s otevřenými očima subjekty fixovaly cíl v úrovni svých očí. Chodidla byla umístěna vedle sebe v úhlu 30°, paže ve svěšené poloze. Pokud se chodidla kdykoli během testu pohnula, jejich poloha byla upravena a test se opakoval.

Pro hodnocení posturálních deviací jsme použili tyto standardní parametry COP: celková plocha stabilogramu – Area (A), délka křivky stabilogramu – Sway Path (SP), střední rychlost pohybu COP – Mean Velocity (MV). Fourierova analýza (FFT, přizpůsobený software MATLAB, The MathWorks, Inc., Natick, MA) byla použita ke kvantifikaci rozložení energetické hodnoty ve frekvenčním spektru oscilací těla (Krafczyk et al. 2006; Fujimoto et al. 2014).

Pro kvantitativní analýzu třesu 3 Hz jsme hodnotili distribuci oscilační aktivity ve frekvenčním spektru rozděleném do tří pásem. První nízkofrekvenční pásmo (pásmo 1) mělo frekvenční rozsah 0,1 až 2,4 Hz, druhé středofrekvenční pásmo (pásmo 2) 2,4 až 3,5 Hz a třetí vysokofrekvenční pásmo (pásmo 3) 3,5–8 Hz. Pásma 1, 2 a 3 představují spektrální výkon frekvenčního pásma relativně (%) k celkovému výkonu (Krafczyk et al. 2006). Střední rychlost a rozložení oscilační aktivity ve frekvenčním pásmu 1 a 2 byly analyzovány také v předozadním směru.

Pro lepší kvalitativní odhad frekvenčního rozdělení jsme použili logaritmickou transformaci popsanou a použitou dříve Chagdesem et al. (Chagdes et al. 2009). 3Hz tremor se objevil

jako peak ve frekvenčním spektru v logaritmické škále, hodnocený vizuálně dvěma zaslepenými nezávislými hodnotiteli – příklady jsou znázorněny na obrázku 4.



Obr. 4: Kvalitativní (vizuální) analýza 3 Hz tremoru: příklady pozitivních a negativních nálezů

Přítomnost 3Hz tremoru byla hodnocena na pěnové podložce se zavřenými očima. Když pacient nebyl schopen tento úkol provést, 3Hz tremor byl hodnocen za nejnáročnějších podmínek pro daného pacienta (pěnová podložka s otevřenými očima, pevná podložka se zavřenými nebo otevřenými očima).

Elektronystagmografie byla provedena čtyřkanálovým zařízením (Toennies Nystagliner, SRN). Standardizovaná metoda zahrnuje kalibraci očních pohybů, detekci spontánního a pohledového nystagmu ($^{\circ}$), test sledovacích očních pohybů (kvalitativní nepravidelnost), optokinetického nystagmu (gain, symetrie a pravidelnost), rotační a kalorický test. Bitermální kalorizace spočívá ve výplachu zevního zvukovodu vodou o teplotě 30°C a 44°C podle metody Fitzgerald-Hallpikea (Henry 1999). Kritériem pro periferní vestibulopatii byla kalorická a rotační hyporeflexie. Paréza polokruhového kanálku byla vypočtena pomocí Jongkeesova vzorce a hodnoty úbytku přesahující 25 % byly považovány za abnormální (Jacobson et al. 1997).

5.2.1.3. Statistika

Průměrné věkové rozdíly mezi skupinami jsme vyhodnotili pomocí analýzy rozptylu (One-way ANOVA) s post hoc Tukeyho testem, poměry pohlaví pomocí Chí-kvadrát testu. Protože předpoklad normality byl porušen (hodnoty koeficientů šikmosti a špičatosti se pohybovaly mimo 1 až +1) pro většinu posturografických proměnných, k vyhodnocení rozdílů v těchto proměnných jsme použili neparametrický Kruskal Wallisův test s post hoc Mann-Whitneyho U testy. Jako korekce nenormální distribuce byl k prozkoumání bivariačních vztahů mezi dílčími SARA skóre a posturografickými proměnnými použit Spearmanův korelační koeficient. Abychom určili konzervativnější odhady předpokládaných asociací, použili jsme v korelační analýze Holm-Bonferroniho korekce pro vícenásobná srovnání. Statistická významnost byla nastavena na hladině $\alpha=0,05$ (jednostranný test). Analýzy byly provedeny pomocí softwaru IBM SPSS 13.0 pro Windows.

5.2.2. Výsledky

5.2.2.1. Demografie a klinické charakteristiky

Základní demografické a klinické charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 4. Skupiny se významně lišily věkem: zdravé kontroly byly významně mladší než pacienti s vestibulopatií a s CA ($p < 0,001$), pacienti s CA se ale věkem od pacientů s vestibulopatií významně nelišili. Nebyly zjištěny ani významné rozdíly v poměru pohlaví mezi skupinami ($p = 0,96$). Většina z našich pacientů s CA vykazovala difuzní cerebelární atrofii, atrofie předního laloku byla přítomna u dvou pacientů, atrofie vermis u dalších dvou. Čtyři pacienti neměli zjevnou atrofii mozečku – první byla pacientka s geneticky potvrzenou SCA-17, ostatní byli pacienti s ILOCA. Dva z nich měli pozitivní rodinnou anamnézu – jedním z nich byl 70letý pacient, který měl podobně postiženého bratra a 61letá pacientka s podobně postiženou matkou a matkou matky. Poslední byla 46letá pacientka bez pozitivní rodinné anamnézy, klinicky splňovala kritéria ILOCA s pomalu progredujícím cerebelárním syndromem od 43 let.

Tabulka 4: Demografické charakteristiky a výsledky posturografie

	Degenerativní cerebelární ataxie	Vestibulopatie	Zdravé kontroly
Počet subjektů: všech / mužů	30/16	30/15	40/21
Věk (M ± SD)	52,43±2.68	53,13±2.54	36,23±2,23
Trvání onemocnění (průměr ± SD)	7,7±0.926		
SARA (průměr ± SD)	10,5±0,804		
3Hz tremor ano/ne (kvalitativní analýza)	27/3	0/30	0/40
Pásmo 2 (% celkového výkonu) - předozadní směr, pevná podložka, oči otevřené: medián, (IQR) rozsah	0,245 (1.089) */# 0,01–19,33	0,08 (0,11) 0,01–6,44	0,11 (0,13) 0,01–1,82
Sway Path (mm) - pevná podložka, oči otevřené: medián, (IQR) rozsah	1038 (1556) */### 429,74–7075,29	65,6 (495,7) 335,48–1781,92	431,8 (301,4) 164,97–1234,28
Area (mm ²) - pevná podložka, oči otevřené: medián, (IQR) rozsah	809,7 (1643) */### 84,23–9296,52	438 (588) 102,32–2937,17	206,6 (262,3) 67,32–952,67
Mean Velocity (mm/s) - pevná podložka, oči otevřené: medián, (IQR) rozsah	20,35 (30) */### 8,42–138,6	12,92 (10) 6,57–34,91	9,66 (6) 5,87–24,18
Pásmo 2 (% celkového výkonu) - předozadní směr, pěnová podložka, oči zavřené: medián, (IQR) rozsah	4,15 (8,45) **/### 0,27–38,97	0,83 (1,35) 0,08–3,06	0,46 (0,62) 0,07–5,47
Sway Path (mm) - pěnová podložka, oči zavřené: medián, (IQR) rozsah	7179,49 (5362,57) */### 3141,29–19778,12	4195,95 (3545,69) 1467,18–10388,75	1468,59 (1045,20) 267,01–3478,43
Area (mm ²) - pěnová podložka, oči zavřené: medián, (IQR) rozsah	8814,05 (4717,54) */### 1049,86–29896,9	4033,14 (9210,06) 611,98–16328,55	869,18 (672,71) 107,45–10633,21
Mean Velocity (mm/s) - pěnová podložka, oči zavřené: medián, (IQR) rozsah	140,64 (105,04) */### 61,53–387,42	82,19 (69,46) 28,74–203,5	29,27 (18,46) 10,49–60,95

IQR – mezikvartilní rozsah, M – průměr, SD – standardní odchylka

/# - rozdíl od vestibulopatií () /zdravých kontrol (#) je signifikantní na hladině α 0,05 (jednostranný test)

/### - rozdíl od vestibulopatií () /zdravých kontrol (###) je signifikantní na hladině α 0,01 (jednostranný test)

5.2.2.2. Analýza 3Hz tremoru a dalších posturografických nálezů

3Hz posturální tremor byl detekován vizuálně jako peak ve frekvenčním spektru u 90 % (27 z 30) pacientů s CA, z toho pět pacientů bylo pouze lehce postižených (SARA 2 až 7) (tabulka 5). Shoda mezi dvěma zaslepenými hodnotiteli byla 100 %. 3Hz tremor se neprokázal u žádného z pacientů s periferní vestibulopatií ani u zdravých kontrol. 3Hz tremor jako příznak odlišující pacienty s CA od pacientů s vestibulopatií a zdravých kontrol

vykazoval tedy 90% senzitivitu a 100% specificitu při použití kvalitativní analýzy ano/ne. Mezi pacienty s CA bez 3Hz tremoru byli dva pacienti s geneticky potvrzenou SCA (SCA-1 a SCA-17), jeden pacient neměl geneticky určenou diagnózu, jeho rodinná anamnéza však svědčila pro AR dědičnost a 3Hz tremor byl u něj nalezen o šest let později při opakovaném testování.

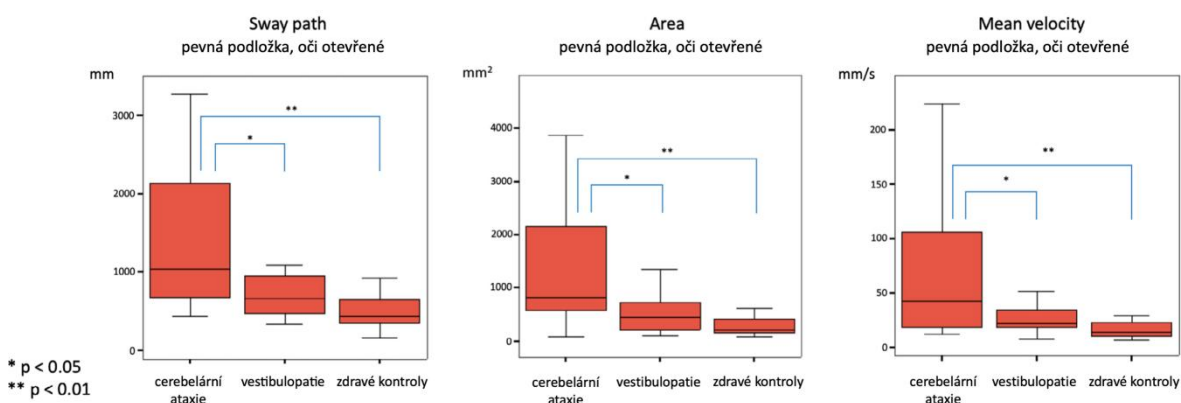
Tabulka 5: Kvalitativní analýza 3Hz tremoru (hodnoceno dichotomicky - vizuální analýza křivky) a charakteristika pacientů s cerebelární ataxií včetně MRI

genetika	SARA	Trvání onemocnění (roky)	3Hz tremor	MRI – hodnocení atrofie
SCA-1	13	19	ne	není k dispozici
SCA-2	10	8	ano	cerebelum
SCA-2	12	9	ano	cerebelum
SCA-2	13	5	ano	cerebelum a mozkový kmen
SCA-2	15	15	ano	cerebelum a mozkový kmen
SCA-2	18	9	ano	není k dispozici
SCA-3	6,5	10	ano	přední lalok cerebela
SCA-8	2	0	ano	vermis cerebela
SCA-17	4	5	ne	bez atrofie
SCA-28	9	10	ano	mezencefalon, cerebelum
FRDA	11	9	ano	cerebelum
ILOCA	5	1	ano	cerebelum
ILOCA	6	5	ano	bez atrofie
ILOCA	7	1	ano	bez atrofie
ILOCA	8	2	ne	cerebelum, difuzní mozková atrofie
ILOCA	9	7	ano	cerebelum
ILOCA	9	18	ano	cerebelum
ILOCA	9	5	ano	vermis cerebela
ILOCA	9	13	ano	bez atrofie
ILOCA	9	15	ano	cerebelum
ILOCA	10	4	ano	cerebelum
ILOCA	10	12	ano	cerebelum
ILOCA	10	8	ano	cerebelum
ILOCA	10	11	ano	cerebelum
ILOCA	11,5	6	ano	cerebelum
ILOCA	12	2	ano	cerebellar vermis
ILOCA	13	11	ano	cerebelum
ILOCA	13	4	ano	cerebelum, difuzní mozková atrofie
ILOCA	16	6	ano	přední lalok cerebela
ILOCA	25	1	ano	cerebelum, difuzní mozková atrofie

Přesná frekvence peaku „3Hz tremoru“ pozorovaného u pacientů s cerebelární ataxií se mezi pacienty mírně lišila, pohybovala se mezi 2,6–3,65 Hz s průměrnou hodnotou 3,25 Hz. U pacientů s SCA-2 se peak pohyboval mezi 2,72 a 3,36 Hz (2,72, 2,81, 2,83, 2,98 a 3,36 Hz),

u pacienta s SCA-28 byl peak o frekvenci 3,34 Hz, další pacient s SCA-3 měl peak 2,65 Hz a pacient s SCA-8 o frekvenci 3,65 Hz.

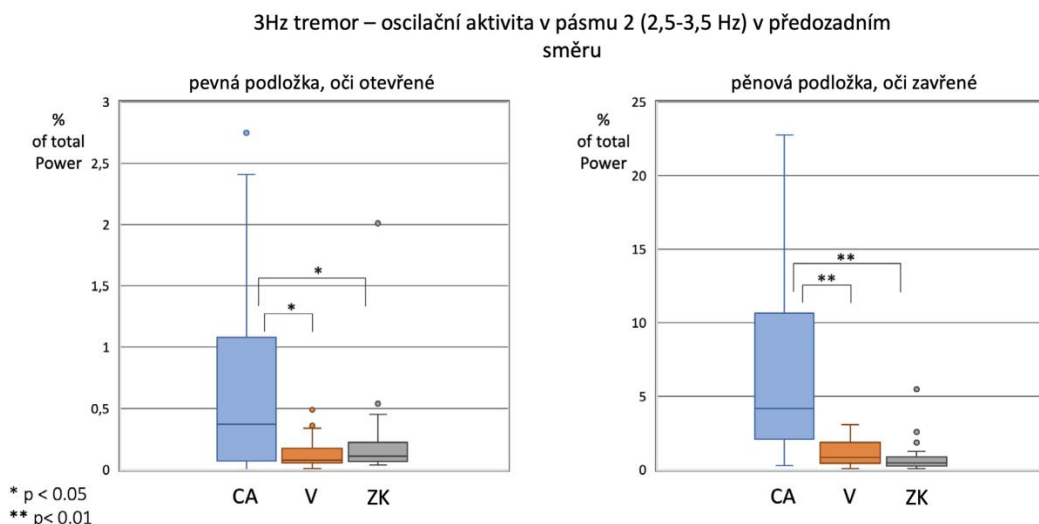
Obě skupiny pacientů (s CA i s vestibulopatií) se od zdravých kontrol lišily ve všech posturografických parametrech, jak ukazuje tabulka 4. Nejvýraznější rozdíly mezi oběma skupinami pacientů a zdravými kontrolami se objevily v parametrech: celková plocha stabilogramu - area (A), délka křivky stabilogramu - sway path (SP) a střední rychlost pohybu CoP - mean velocity (MV). Několik pacientů však vykazovalo hodnoty v normálním rozmezí, jak znázorňuje obrázek 5.



Obr. 5: Hodnocení standardních posturografických parametrů

5.2.2.3. Kvantitativní analýza třesu 3 Hz

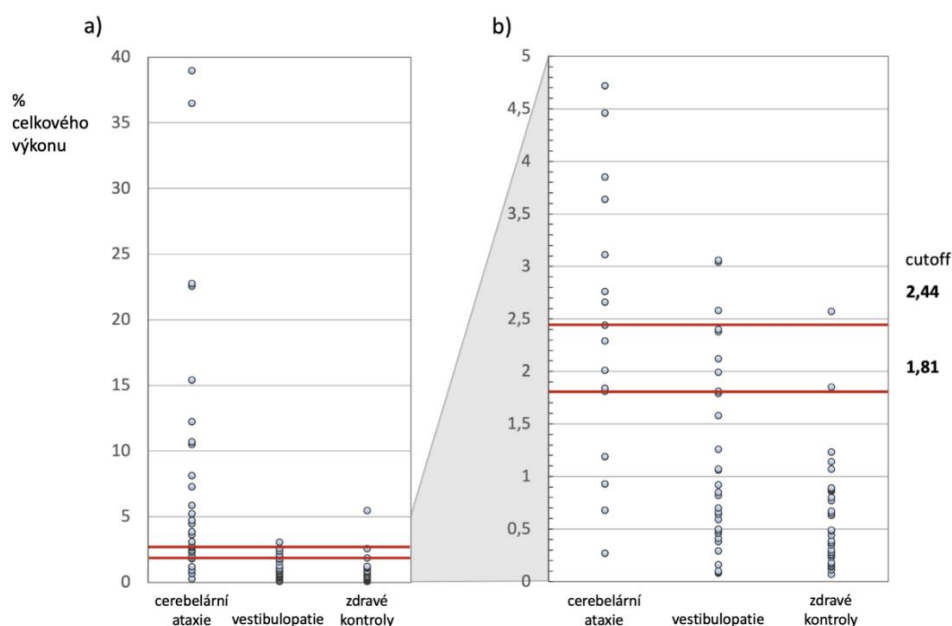
Signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami pacientů byl patrný ve frekvenční analýze (kvantitativní analýze 3Hz tremoru), která hodnotila distribuci oscilační aktivity ve frekvenčním spektru rozděleného do tří pásem (pásma 1–3). Pacienti s SCA vykazovali zvýšenou oscilační aktivitu ve frekvenčním pásmu 2,4–3,5 Hz (pásma 2) a v menší míře také ve frekvenčním pásmu 3,5–8 Hz (pásma 3). Oscilační aktivita ve frekvenčním pásmu 0,1–2,4 Hz (pásma 1) byla nižší ve srovnání s pacienty s vestibulopatií a zdravými kontrolami. Tyto rozdíly byly nejvíce patrné v předozadním směru, v podmínce stoje na pěnové podložce se zavřenými očima (obrázku 6).



Obr. 6: Kvantitativní analýza 3Hz tremoru: plocha pod křivkou ve frekvenčním pásmu 2 (2,4-3,5 Hz). CA – cerebelární ataxie, V - vestibulopatie, ZK - zdravé kontroly

5.2.2.4. Specificita a senzitivita 3Hz tremoru

Kvantitativní analýza 3Hz tremoru pomocí hodnocení oscilační aktivity ve frekvenčním pásmu 2,5–3,5 Hz (pásmo 2) prokázala 73,33 % senzitivitu a 90% specificitu pro diferenciaci pacientů s CA od pacientů s vestibulopatií a 73,33% senzitivitu a 95% specificitu pro odlišení pacientů s CA od zdravých kontrol. Hodnoty s definovanými diskriminačními limity jsou zobrazeny na obrázku 7.



Obr. 7: Kvantitativní analýza 3Hz tremoru (pásmo 2, předozadní směr, pěnová podložka, oči zavřené) s cutoff hodnotami pro senzitivitu a specificitu (červené linie): a) původní dotplot s hodnotami všech subjektů včetně outlierů, b) zoom na oblast kolem cutoff hodnot.

Senzitivita a specificita 3Hz tremoru převyšovala diskriminační schopnost standardních posturografických parametrů (tabulka 6).

Tabulka 6: Specificita a senzitivita posturografických parametrů a 3Hz tremoru (oscilační aktivita v pásmu 2 – 2,4-3,5Hz

	Cutoff	Senzitivita	Specificita – cerebelární ataxie vs. vestibulopatie	Specificita – cerebelární ataxie vs. zdravé kontroly
3Hz tremor kvalitativně	Hodnoceno dichotomicky	90 %	100 %	100 %
Pásmo 2 (2,4-3,5Hz)	2,44	73,33 %	90,00 %	95,00 %
	1,81	86,67 %	76,67 %	92,50 %
Sway Path (mm) pevná podložka, oči otevřené	988,13	53,33 %	80 %	97,50 %
	734,93	70,00 %	60,00 %	82,50 %
Area (mm ²) pevná podložka, oči otevřené	603,61	70,00 %	70,00 %	97,50 %
	525,41	80,00 %	63,33 %	92,50 %
	404,23	83,33 %	46,67 %	72,50 %
Mean velocity (mm/s) pevná podložka, oči otevřené	19,36	53,33 %	80,00 %	95,00 %
	14,4	70,00 %	60,00 %	77,50 %

5.2.2.5. Intenzita 3Hz tremoru

Intenzita 3Hz tremoru u pacientů s CA vyjádřená jako zvýšená oscilační aktivita ve frekvenčním pásmu 2,4–3,5 Hz, délka křivky stabilogramu, celková plocha stabilogramu a střední rychlost pohybu COP korelovaly s mírou postižení hodnocenou pomocí škály SARA. Střední až silné korelace byly nalezeny mezi jednotlivými položkami SARA a 3Hz tremorem (oscilační aktivita v pásmu 2,5–3,5 Hz) a mezi jednotlivými položkami SARA a standardními posturografickými parametry. Za podmínek stoje na pevné podložce s otevřenými očima byl korelační koeficient mezi pásmem 2 v předozadním směru a položkou „chůze“ 0,468 ($p < 0,01$) a 0,349 ($p < 0,05$) mezi pásmem 2 a položkou „stoj“. Za podmínek stoje na pevné podložce se zavřenými očima byl korelační koeficient mezi pásmem 2 v předozadním směru a položkou „chůze“ 0,377 ($p < 0,05$) a 0,338 ($p < 0,05$) mezi pásmem 2 a položkou „stoj“. Mezi intenzitou 3Hz tremoru a standardními posturografickými parametry byly nalezeny střední až silné korelace (tabulka 7).

Tabulka 7: Korelace hlavních posturografických parametrů u pacientů s cerebelární ataxií, hodnoceno v podmínce stoje na pevné podložce, oči otevřené

	Sway Path	Area	Mean velocity	Pásmo 2 (2,4-3,5 Hz) (předozadní směr)
Sway Path		,746 **	1,000 **	,719 **
Area	,746 **		,746 **	,244
SARA	,556 **	,488 **	,556 **	,451 **
1/ chůze	,503 **	,414 *	,503 **	,468 **
2/ stoj	,622 **	,515 **	,662 **	,349 *
3/ řeč	,492 **	,462 **	,492 **	,444 **
4/ taxe HK	,312 *	,308 *	,312 *	-,009
5/ kinetický tremor	,392 *	NS	,392 *	,527 **
6/ diadochokineze	NS	NS	-,135	-,105
7/ taxe DK	,338 *	NS	,338 *	,333 *

5.2.3. Diskuse

Prokázali jsme 100% specificitu a vysokou senzitivitu 3Hz posturálního tremoru k odlišení pacientů s degenerativními cerebelárními ataxiemi od pacientů s vestibulopatií a zdravých kontrol. 3Hz tremor byl přítomen u 90 % pacientů s CA, nevyskytl se u žádného z pacientů s vestibulopatií ani u zdravých kontrol. Senzitivita a specificita kvalitativní i kvantitativní analýzy 3Hz tremoru byla výrazně lepší než senzitivita a specificita standardních posturografických parametrů. Naše práce jako první systematicky studovala výskyt 3Hz posturálního tremoru u skupiny pacientů s degenerativními spinocerebelárními ataxiemi a porovnávala jeho senzitivitu a specificitu se standardními posturografickými parametry.

Intenzita 3Hz tremoru dobře odrážela možnou dysfunkci centrální části mozečku. Silně korelovala s ostatními posturografickými měřeními a korelovala středně s položkami SARA testujícími centrální část mozečku (stoj, chůze a řeč). Na druhé straně, pouze slabá korelace byla nalezena s položkami SARA spojenými s neocerebelární dysfunkcí.

Zatím není zcela jasné, které cerebelární struktury jsou zodpovědné za vznik 3Hz posturálního tremoru. 3Hz posturální tremor byl poprvé popsán u pacientů s atrofií předního laloku mozečku v důsledku chronického alkoholismu (Mauritz et al. 1979). Souvis 3Hz tremoru s postižením předního mozečkového laloku byl později podpořen pozorováním pacientů s více či méně definovanými fokálními lézemi mozečku (Diener et al. 1984a, 1984b), novější studie však prokázaly 3Hz posturální tremor i u pacientů s lézemi pontinního tegmenta, hlubokých cerebelárních jader i hemisfér mozečku způsobených cerebrovaskulárním onemocněním nebo nádory (Hayashi et al. 1997). Lokalizační

specifická pro přední lalok mozečku tedy pravděpodobně není tak vysoká, jak se původně předpokládalo.

Na posturální stabilitu u spinocerebelárních ataxií se dosud zaměřilo několik studií, jejich cíle a zkoumané parametry však byly odlišné a nehodnotily 3Hz tremor. Bakker a kol. zkoumali směr instability a změny kloubní hybnosti u devíti pacientů s autozomálně dominantní spinocerebelární ataxií (Bakker et al. 2006). Výchyly stoje u těchto pacientů převažovaly směrem dozadu. Van de Warrenburg a kol. analyzovali stoj a chůzi u 11 pacientů s SCA a popsali u nich oscilace trupu v předozadním směru o frekvenci 1,4 a 2,5 Hz (Van de Warrenburg et al. 2005). Převahu předozadního směru oscilací jsme pozorovali také v naší studii, rozdíly v oscilačních frekvencích mohli být způsobeny odlišnou technikou měření. Baloh a kol. se zaměřili na rozdíly v Rombergově testu mezi skupinou 10 pacientů s bilaterální vestibulopatií a 10 pacientů s cerebelární atrofií (Baloh et al. 1998). Signifikantní rozdíl v Rombergově poměru mezi těmito dvěma skupinami nebyl pozorován, u pacientů s cerebelární atrofií však také zaznamenali peak ve frekvenčním spektru mezi 2 a 3 Hz. Posturální tremor u těchto pacientů však byl zřejmý již pouhým okem, pacienti s lehkým cerebelárním deficitem nebyli zahrnuti.

V naší studii se 3Hz posturální tremor vyskytl u 90 % pacientů s cerebelární ataxií, nebyl detekován pouze ve třech případech. Genetická příčina cerebelární ataxie byla prokázána u dvou z těchto pacientů (SCA-1 se SARA 13, SCA-17 se SARA 4). U třetího pacienta rodinná anamnéza naznačovala autozomálně recesivní dědičnost. Přestože se 3Hz tremor u tohoto pacienta při prvním vyšetření neobjevil, byl přítomen při retestu po 6 letech.

Na rozdíl od studie Dienera et al., kteří 3Hz tremor nepozorovali u žádného z osmi pacientů s klinicky definovanou FRDA (Diener et al. 1984a, 1984b), jsme v naší studii 3Hz tremor u pacienta s FRDA potvrdili. 3Hz tremor byl viditelný jako peak ve frekvenčním spektru (kvalitativní analýza) v podmínce stoje na pěnové podložce se zavřenými očima. Tento pacient však byl jediným pacientem s FRDA vyšetřeným v naší studii, k potvrzení našeho zjištění je proto potřeba vyšetřit větší počet pacientů s touto diagnózou. Jedním z možných vysvětlení rozporu mezi studiemi by mohl být odlišný protokol vyšetření. V naší studii jsme vyšetřovali také na měkkém pěnovém povrchu, o kterém předpokládáme, že je citlivější.

Předchozí studie nespécifikovaly stádium onemocnění ani rozsah cerebelárního postižení, nezaměřovaly se na pacienty s mírným postižením či asymptomatické pacienty. V naší studii byl 3Hz posturální tremor přítomen u pěti pacientů s mírným postižením ($SARA \leq 7$). Tři pacienti byli klasifikováni jako ILOCA, jeden měl geneticky potvrzenou SCA-3. Ve dvou

případech ILOCA byl 3Hz tremor nalezen časně, v prvním roce od vzniku obtíží. V jednom případě byl 3Hz tremor náhodným nálezem, pacientka měla nespecifické vertiginózní obtíže. Pečlivé neurologické vyšetření následně odhalilo diskrétní známky mozečkového postižení, molekulárně genetické vyšetření provedená na základě těchto zjištění prokázalo SCA-8.

Pacienti s CA se od ostatních skupin významně lišili také ve standardních posturografických parametrech, mezi skupinou CA a oběma kontrolními skupinami však byly velké překryvy. Jediným parametrem, který spolehlivě odlišil pacienty s CA od pacientů s vestibulopatií a zdravých kontrol, byla přítomnost 3Hz posturálního tremoru, který se jevil jako peak ve frekvenčním spektru ve Fourierově transformaci. To se projevilo i v poměrech oscilační aktivity jednotlivých frekvenčních pásem.

Naše studie má několik limitací: Přestože byl soubor pacientů s CA v naší studii větší ve srovnání s předchozími studiemi, pouze část našich pacientů s CA byla geneticky definována – 19 pacientů z 30 byli pacienti s ILOCA. Dalším metodologickým problémem byl významně nižší věk ve skupině zdravých starších osob. Kontrolní skupina, kterou považujeme pro tuto studii za klíčovou (pacienti s vestibulopatií), však byla věkově párovaná. Konečně, existují práce, které naznačují, že posturální tremor o frekvenci 3 Hz by mohl být způsoben jakoukoli poruchou v oblouku reflexů s dlouhou latencí. Somatosenzorické postižení v důsledku postižení zadních provazců je u pacientů s SCA časté a mohlo by tedy teoreticky přispívat k manifestaci 3Hz posturálního tremoru. K objasnění této problematiky a potvrzení specifity 3Hz tremoru pro cerebelární postižení jsou nutná další vyšetření u pacientů s izolovaným postižením míchy.

5.3. Studie č. 3: Klinický test dynamické zrakové ostrosti u pacientů s cerebelární ataxií a vestibulopatií

5.3.1. Metodika

5.3.1.1. Pacienti

Celkem jsme vyšetřili 32 pacientů s degenerativní cerebelární ataxií (CA). U všech pacientů bylo MRI mozku kompatibilní s degenerativní etiologií, anamnéza ani laboratorní vyšetření neshodily pro získanou příčinu onemocnění. Všichni pacienti podstoupili molekulárně genetické vyšetření spinocerebelárních ataxií (SCA) typu 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 28, DRPLA (dentatorubro-pallidoluysianská atrofie) a Friedreichovy ataxie (FRDA). Pacienti s progresivním cerebelárním syndromem nejasné etiologie (po vyloučení sekundární příčiny ataxie, s negativní genetikou) byli klasifikováni jako idiopatická cerebelární ataxie s pozdním nástupem (ILOCA), klinicky a neurofyziologicky neodlišitelná od hereditárních ataxií (Čakrt et al. 2012).

Pacienti s CA podstoupili kompletní diagnostický protokol včetně vestibulárního vyšetření zahrnujícího elektronystagmografii s kalorimetrií a video Head Impulse Test (vHIT). Podle výsledků kalorizace byli tito pacienti dále rozděleni do dvou skupin – CA s bilaterální vestibulopatií – CA-V (n = 12) a CA bez vestibulopatie CA-NV (n = 20). Ataxie (rozsah postižení) byla hodnocena pomocí škály SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) (Subramony 2007).

Pro studii jsme zvolili tři kontrolní skupiny: pacienty s chronickou bilaterální vestibulopatií (BV) (n = 13), pacienty s chronickou jednostrannou vestibulopatií (UV) (n = 13) a 21 zdravých kontrol (ZK). Kontrolní skupiny věkově odpovídaly pacientům s CA. Pacienti s chronickou vestibulopatií splňovali kritéria jednostranné nebo oboustranné kalorické hyporeflexie, byli klinicky kompenzováni (bez spontánního nebo pohledového nystagmu). Pacienti s vestibulopatií nevykazovali žádné jiné neurologické postižení, elektronystagmografie (ENG) prokázala normální sledovací oční pohyby, neměli spontánní ani pohledový nystagmus, poruchu optokinetického nystagmu ani zrakové suprese vestibulo-okulárního reflexu. Všichni vestibulární pacienti podstoupili MRI mozku, která neodhalila žádné známky poškození mozečku. Etiologie vestibulopatií je uvedena v tabulce 8. Zdravé kontroly (ZK) neměly v anamnéze onemocnění CNS ani vestibulární onemocnění, ani neužívali léky, které by mohly ovlivnit nebo vyvolat problémy s rovnováhou. Jejich neurologické vyšetření bylo s normálním nálezem, vestibulární funkce byly ověřeny pomocí video Head Impulse testu.

5.3.1.2. Video Head Impulse Test (vHIT)

Všechny subjekty v naší studii byly vyšetřeny video Head Impulse Testem (vHIT). Použili jsme systém vHIT ICS Impulse (GN Otometrics, Dánsko) - lehký videookulografický (VOG) systém s vestavěným 9osým snímačem pro sledování pohybu a vysokorychlostní digitální kamerou, která snímá obraz pravého oka. Software přístroje (OTOSuite Vestibular Software Version 1 I 20 Build 310) automaticky vyhodnocuje jednotlivé impulzy a vypočítává průměrné gainy VOR.

Subjekty během vyšetření seděly a byly instruovány, aby fixovaly pohled na cíl v úrovni očí ve vzdálenosti 100 cm. Vestibulo-okulární reflex byl vyvolán pasivními pohyby hlavou - „impulzy“ v rovině páru polokruhových kanálků (SCC) s komplementární opačnou optimální reaktivitou, směřujícími na obě strany v náhodné sekvenci. Rychlost pohybu hlavy byla 100–200%/s, amplituda impulzu se pohybovala od 5° do 20° (Halmagyi et al. 2001; Weber et al. 2009; Mantokoudis et al. 2015).

Impulzy se srovnatelným časovým průběhem byly zaznamenávány pro vyhodnocení gainu VOR, neadekvátní impulzy (špatná rychlost nebo rovina stimulace) byly automaticky zamítnuty softwarovým filtrovacím algoritmem. Vyšetřených bylo všech šest polokruhových kanálků, každý 15–20 impulzy. Gain VOR byl vypočítán jako poměr plochy pod křivkou rychlosti pohybu oka a plochy pod křivkou rychlosti hlavy během provedení impulzu (od začátku do konce pasivního pohybu hlavou) (McGarvie et al. 2015). Průměrný gain VOR a index asymetrie byly vypočteny z hodnot gainů VOR jednotlivých impulsů hlavy. Výsledky vHIT byly považovány za patologické, pokud byl průměrný gain VOR všech impulsů pro příslušný polokruhový kanálek nižší než věkově odpovídající normativní data (typicky 0,7–0,8 pro horizontální kanálek) a byly zaznamenány korekční sakády (McGarvie et al. 2015).

5.3.1.3. Elektronystagmografie

Pacienti s CA a pacienti s chronickou vestibulopatií podstoupili elektronystagmografii (ENG) provedenou čtyřkanálovým zařízením (Toennies Nystagliner, Německo). ENG záznam zahrnoval kalibraci očních pohybů, detekci spontánního a pohledového nystagmu (°), hodnocení plynulých sledovacích očních pohybů (kvalitativní nepravidelnost), optokinetického nystagmu (gain, symetrie a pravidelnost), sakád (rychlost, latence), rotační testy bez a s fixací pohledu a kalorický test. Bitermální kalorizace zahrnovala vyplachování

zevního zvukovodu vodou o teplotě 30 °C a 44 °C podle metody Fitzgerald-Hallpika (Henry 1999).

Přítomnost periferní vestibulopatie byla určena na základě výsledků kalorizace a rotačních testů. Kritériem pro vestibulopatii podle kalorizace byl součet maximálních rychlostí pomalé fáze kaloricky indukovaného nystagmu po stimulaci teplou a studenou vodou <15%/s. Výsledky kalorické irigace byly vyjádřeny jako průměr rychlostí pomalé složky nystagmu – slow component velocity (SCV) z pravého a levého ucha. Jeden pacient ze skupiny BV nemohl podstoupit kalorizaci a bilaterální vestibulopatie byla definována těžkou rotační hyporeflexií s gainem VOR 0,01, kde gain je definován jako vrcholová rychlost pomalé fáze nystagmu dělená maximální rychlostí stimulu (křesla) (Baloh and Honubria 1990) a dále byla potvrzena bilaterálně nízkým gainem VOR pomocí vHIT.

5.3.1.4. Klinický test dynamické zrakové ostrosti

Klinický test dynamické zrakové ostrosti (dynamic visual acuity test - DVA test) byl prováděn pasivními pohyby hlavou, aby se minimalizoval účinek centrálního předprogramování na kontrolu pohledu (Longridge and Mallinson 1987; Herdman et al. 2001; Tian et al. 2001). Použili jsme LCD optotyp NIDEK SC-1600, který zobrazuje pět písmen na jednom řádku s odpovídajícím logMAR (logaritmem minimálního úhlu rozlišení), se změnou ostrosti 0,1 logMAR mezi každým řádkem. Písmena se stejnou čitelností byla zobrazena v náhodném pořadí, aby se zabránilo zapamatování. Subjekty byly usazeny na židli 5 m od monitoru a postupně identifikovaly písmena, počínaje řádkem 0,1, následně pokračovaly další řádky, dokud subjekt nevynechal tři z pěti písmen na řádku. Následně byly zaznamenány hodnoty logMAR tohoto řádku („chybějící tři“) a nejnižšího řádku, na kterém byly ještě všechny písmena určeny správně.

Vyšetření zrakové ostrosti bylo provedeno za následujících podmínek: bez pohybu hlavy - statická zraková ostrost (static visual acuity – SVA) a s pasivní rotací hlavou sinusově 20° od středu doleva a doprava - dynamická zraková ostrost (dynamic visual acuity – DVA) v rytmu metronomu o frekvenci 1 Hz a 2 Hz (Barber 1984; Longridge and Mallinson 1987; Burgio et al. 1992; Lee et al. 1997; Herdman et al. 1998, 2001; Tian et al. 2001; Rine and Braswell 2003), kdy vyšetření s pohybem o frekvenci 2Hz bylo považováno za náročnější podmínku. Amplituda pohybu hlavy byla kontrolována akcelerometrem s gyroskopickým senzorem WMS 3.0, Princip as, Praha, poskytující zpětnou vazbu pro vyšetřujícího k dosažení přesných pohybů hlavy.

Skóre dynamické zrakové ostrosti (DVA skóre) bylo vypočteno jako rozdíl mezi SVA a DVA, jako počet řádků v logMAR optotypu (Herdman et al. 1998). Princip tohoto testu neumožňuje vyhodnotit rozdíly mezi pravou a levou rotací hlavy. Podle Rineho et al. jsme definovali zhoršení DVA ≥ 2 S.D. nad normativní průměr jako abnormální (Rine and Braswell 2003), v našem případě to představuje DVA skóre > 1 .

Kromě objektivního měření klinického testu DVA byla přítomnost oscilopsie zjišťována pomocí otázky „Měli jste někdy problémy s míháním / skákáním obrazu nebo rozmazáním vizu?“.

5.3.1.5. Statistika

U každé skupiny jsme zhodnotili věkově adjustované průměry pro DVA 1 Hz, DVA 2 Hz, gain VOR horizontálních polokruhových kanálů dle vHIT a SCV dle kalorimetrie. Aby bylo možné porovnat věkově adjustované průměry, byla provedena analýza rozptylu (ANOVA) a post-hoc testy s korekcí dle Tukeyho pro zvýšení chyby I. typu.

Abychom prozkoumali vliv VOR a SARA skóre na DVA u pacientů s cerebelární ataxií, použili jsme několik lineárních regresních modelů. První model zkoumal vliv gainu VOR horizontálních polokruhových kanálů (SCC) na DVA po kontrole vlivu věku. Druhý model zkoumal účinek SARA skóre na DVA po kontrole pro věk. Třetí model zkoumal účinky SARA skóre a gain VOR horizontálního SCC na DVA po kontrole vlivu věku. Pro každý model byla vyhodnocena hodnota adjustovaného- R^2 , který odhaduje míru rozptylu v DVA skóre, která by vysvětlovala daný model.

5.3.2. Výsledky

5.3.2.1. Demografie a klinické charakteristiky

Základní demografické a klinické charakteristiky skupin jsou uvedeny v tabulce 8. Mezi skupinami nebyl signifikantní věkový rozdíl ($p = 0,13$). Nebyl nalezen žádný významný rozdíl v SARA skóre mezi pacienty s CA-V a CA-NV ($p = 0,96$). Zhoršení DVA bylo detekováno u 84,3 % pacientů s CA a u 79,9 % pacientů s vestibulopatií. Přítomnost oscilopsie pomocí screeningové otázky byla hlášena oběma podskupinami pacientů s CA i oběma vestibulárními kontrolními skupinami, ale nikoli zdravými kontrolami (56,2 % pacientů s CA: 58,3 % pacientů s CA-V a 55 % pacientů s CA-NV uvedlo, že přítomnost oscilopsie ve srovnání s 53,8 % UV, 76,9 % BV a 0 % ZK).

Tabulka 8: Demografie, klinické charakteristiky a výsledky

Demografické charakteristiky	Cerebelární ataxie		Kontrolní skupiny		
	CA – NV cerebelární ataxie bez vestibulopatie	CA – V cerebelární ataxie s vestibulopatií	BV bilaterální vestibulopatie	UV unilaterální vestibulopatie	ZK zdravé kontroly
Počet subjektů	20	12	13	13	21
Věk průměr (SD)	56,65 (15,43)	67,5 (16,13)	59,07 (19,22)	52,15 (10,15)	52,57 (20,46)
Etiologie	4 SCA-2 2 SCA-8 2 MSA-C 12 ILOCA	1 SCA-3 11 ILOCA	3 ototoxicita 10 idiopatické	10 vestibulární neuronitida 2 morbus Meniere 1 vaskulární	
trvání onemocnění (roky) průměr (SD)	7,65 (5,63)	7,16 (4,58)	5,05 (6,59)	1,94 (2,32)	
SARA průměr (SD)	11,32 (6,94)	11,22 (4,72)	není k dispozici	není k dispozici	není k dispozici
Kalorizace (SCV °/s) věkově adjustované skóre průměr (SE)	26,79 (23,98-29,58)	9,71 (6,26-13,15)	5,67 (2,34-8,99)	15,46 (12,2-18,72)	není k dispozici
gain VOR horizontálních SCC * (věkově adjustované skóre) průměr (SE)	1,05 (0,95-1,14)	0,71 (0,58-0,83)	0,61 (0,48-0,72)	0,86 (0,73-0,97)	1,09 (0,99-1,18)
gain VOR vertikálních SCC * (věkově adjustované skóre) průměr (SE)	0,82 (0,74-0,89)	0,62 (0,51-0,71)	0,63 (0,53-0,72)	0,79 (0,69-0,88)	0,92 (0,84-1,00)
DVA skóre při 1 Hz (věkově adjustované skóre) průměr (SE)	1,5 (0,88-2,11)	2,32 (1,49-3,13)	2,44 (1,67-3,20)	1,04 (0,27-1,81)	0,23 (-0,37-0,83)
DVA skóre při 2 Hz (věkově adjustované skóre) průměr (SE)	3,4 (2,65-4,15)	4,13 (3,13-5,12)	5,51 (4,58-6,44)	1,90 (0,96-2,83)	0,57 (-0,16-1,31)
Subjektivně vnímaná oscilopsie (% subjektů) **	55 %	58,3 %	76,9 %	53,8 %	0 %

SD – standardní odchylky

SE – standardní chyba (dolní a horní meze 95% spolehlivosti),

* Vzhledem k tomu, že klinický test DVA neumožňuje odlišit rozdíl mezi pohyby do pravé a levé strany, uvádíme hodnoty gainu VOR jako průměr obou stran.

** pozitivní odpověď na otázku „Měli jste někdy problémy s míháním / skákáním obrazu nebo rozmazáním vizu?“

5.3.2.2. Okulomotorické abnormality u CA

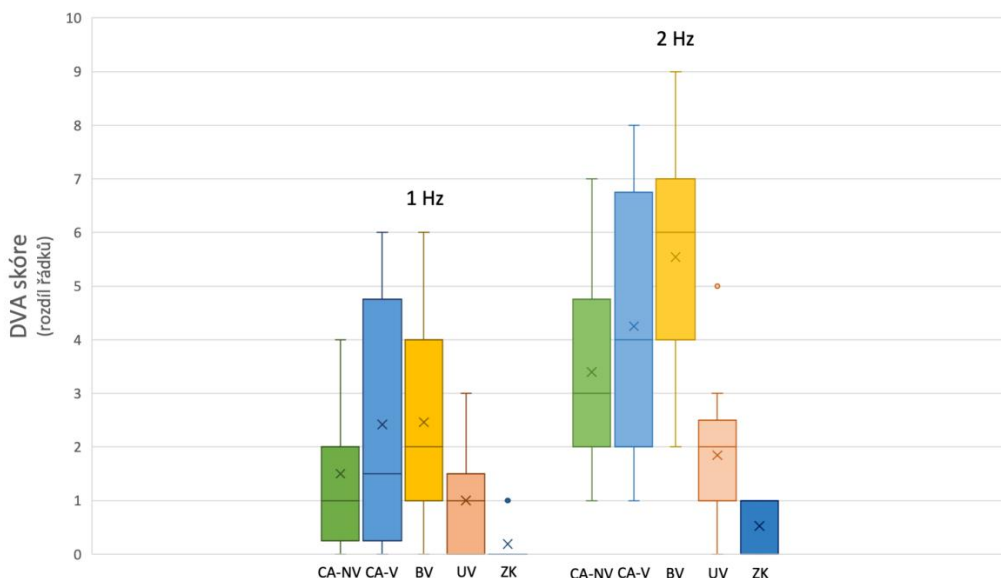
Podle ENG mělo pět pacientů spontánní nystagmus – tři ve skupině CA-NV (dva z nich downbeat nystagmus) a dva ve skupině CA-V. Pohledový nystagmus byl pozorován u 50 % pacientů – u devíti pacientů s CA-NV (dva z nich s downbeat nystagmem) a u sedmi pacientů s CA-V (dva z nich s downbeat nystagmem).

5.3.2.3. Vestibulo-okulární reflex

Gain VOR horizontálních polokruhových kanálků hodnocený vHIT byl mezi skupinami CA-NV a CA-V očekávaně významně odlišný ($p = 0,002$). Porucha VOR u pacientů s CA-V byla podobná jako u pacientů s BV. Hodnoty gainu VOR byly u CA-NV i u ZK v normálním rozmezí.

5.3.2.4. Dynamická zraková ostrost

Patologické DVA skóre (>1) mělo při 1 Hz 50 % CA-V, 40 % CA-NV, 69,2 % BV, 23 % UV a 0 % ZK. Při 2 Hz dosáhlo patologické DVA skóre (>1) 91,6 % CA-V a 80 % CA-NV, 100 % BV, 53,8 % UV a 0 % ZK. Distribuce DVA skóre mezi skupinami je znázorněno na obrázku 8.



Obr. 8: Distribuce DVA skóre v jednotlivých skupinách (boxplot graf). CA-NV – cerebelární ataxie bez vestibulopatie, CA-V – cerebelární ataxie s vestibulopatií, BV - bilaterální vestibulopatie, UV - unilaterální vestibulopatie, ZK - zdravé kontroly

Jak CA-V, tak CA-NV dosáhly horších výsledků ve srovnání se zdravými kontrolami v podmínkách DVA při 1 i 2 Hz ($p < 0,001$), ale vzájemně se nelišily. Navíc pacienti s CA-V skórovali hůře ve srovnání s UV při 2 Hz, ale nelišili se od BV při 1 ani 2 Hz a pacienti s CA-NV skórovali lépe než BV při 2 Hz. Tyto výsledky jsou shrnuty v tabulce 9.

Tabulka 9: Porovnání mezi skupinami

DVA skóre při 2 Hz: $p < .001$					
	CA-NV	CA-V	BV	UV	ZK
Věkově adjustované skóre	3,40	4,13	5,51	1,90	0,57
CA-NV	-				
CA-V	NS	-			
BV	,006**	NS	-		
UV	NS	,02*	<,001***	-	
ZK	<,001***	<,001***	<,001***	NS	-
DVA skóre při 1 Hz: $p < .001$					
	CA-NV	CA-V	BV	UV	ZK
Věkově adjustované skóre	1,50	2,32	2,44	1,04	0,23
CA-NV	-				
CA-V	NS	-			
BV	NS	NS	-		
UV	NS	NS	NS	-	
ZK	,03*	,001**	<,001***	NS	-
průměrný gain VOR horizontálních SCC: $p < .001$					
	CA-NV	CA-V	BV	UV	ZK
Věkově adjustované skóre	1,05	0,71	0,61	0,86	1,09
CA-NV	-				
CA-V	<,001***	-			
BV	<,001***	,75	-		
UV	,10	,48	,03*	-	
ZK	,98	<,001***	<,001***	,03*	-
průměrný gain VOR vertikálních SCC: $p < .001$					
	CA-NV	CA-V	BV	UV	ZK
Věkově adjustované skóre	0,82	0,62	0,63	0,79	0,92
CA-NV	-				
CA-V	,02*	-			
BV	,03*	,99	-		
UV	,99	,11	,14	-	
ZK	,29	<,001***	<,001***	,21	-

hodnoty p jsou uvedeny pro signifikantní rozdíly

CA-NV – cerebelární ataxie bez vestibulopatie, CA-V – cerebelární ataxie s vestibulopatií, DVA – dynamická zraková ostrost, VOR – vestibulo-okuární reflex, NS – nesignifikantní

5.3.2.5. Vztah DVA k vestibulárním testům a SARA

Mezi pacienty s cerebelární ataxií bylo zvýšení průměrného gainu VOR horizontálních polokruhových kanálků (dle vHIT) o jednu jednotku spojeno s poklesem DVA o -2,69 jednotek při 1 Hz a -2,43 jednotek při 2 Hz po kontrole vlivu věku; v kontrolních skupinách bylo zvýšení průměrného gainu VOR o jednu jednotku spojeno s poklesem DVA o -2,96

jednotek při 1 Hz a o -7,17 jednotek při 2 Hz po kontrole vlivu věku (všechny $p < 0,001$). Signifikantní spjitost mezi kalorizací (SCV) a DVA nebyla prokázána v žádné skupině (všechny $p > 0,1$).

Při zkoumání vlivu gainu VOR a SARA skóre na DVA u pacientů s cerebelární ataxií jsme použili několik lineárních regresních modelů. Míra rozptylu DVA skóre po kontrole vlivu věku vysvětlena jednotlivými modely byla vyjádřena jako Adjustovaný- R^2 . První model zkoumající vliv gainu VOR horizontálních SCC na DVA při 1 a 2 Hz vysvětlil 16,6 % a 8,7 % variability. Druhý model zkoumající vliv SARA skóre na DVA 1 a 2 Hz vysvětlil 4,1 % a 3,7 % variability. Třetí model zkoumající kombinované účinky SARA skóre a gainu VOR na DVA při 1 a 2 Hz vysvětlil 24,4 % a 14,2 % variability.

5.3.3. Diskuse

Prokázali jsme vysokou prevalenci poruchy dynamické zrakové ostrosti u obou skupin pacientů s cerebelární ataxií (CA-NV a CA-V). Pacienti s CA-V vykazovali podobné poškození DVA jako pacienti s bilaterální vestibulopatií. U zdravých kontrol byla DVA ve všech případech v normě. Více než polovina pacientů s CA uváděla známky oscilopsie. Objektivní poškození DVA u pacientů s CA souviselo s vestibulární funkcí měřenou video Head Impulse testem (gain VOR) a v menší míře se SARA skóre. Nejlepší prediktivní hodnoty bylo dosaženo společným výpočtem gainu VOR a SARA skóre.

V naší studii jsme poprvé objektivizovali postižení DVA u pacientů s progresivní cerebelární ataxií. Známky periferní vestibulopatie vykazovalo 37 % našich pacientů s CA, závažnost postižení DVA v této skupině byla srovnatelná s pacienty s bilaterální vestibulopatií.

Na druhé straně, signifikantní zhoršení DVA bylo vysoce prevalentní i ve skupině pacientů s CA bez vestibulopatie. Tyto výsledky dokazují, že postižení DVA u CA pravděpodobně souvisí i s dalšími faktory, jako je porucha modulace vestibulo-okulárního reflexu flokulem (Demer 1995; Baloh and Honrubia 2001; Leigh and Zee 2006). Flokulus je považován za centrum učení pro gain VOR – je součástí akcesorní dráhy k hlavnímu oblouku VOR a prostřednictvím vizuálního feedbacku rychle koriguje VOR, aby se udržel obraz na sítnici (Ito 1982).

Postižení cerebela může vést k okulomotorickým deficitům jako je spontánní nebo pohledový nystagmus, porucha plynulých sledovacích očních pohybů či dysmetrie sakád (Kheradmand and Zee 2011; Leigh and Zee 2015), které by mohly způsobit skluz obrazu na

sítnici, i když je VOR intaktní. Předpokládáme, že větší rozdíl mezi pacienty s CA a pacienty s vestibulopatií by byl patrný při aktivním provedení DVA testu (s pacientem volně iniciovanými pohyby hlavou). Pacienti s CA by pak pravděpodobně skórovali hůře než pacienti s vestibulopatií kvůli poruše centrálního předprogramování očních pohybů při předvídatelných pohybech hlavou (Herdman et al. 2001).

Oscilopsie byla hlášena celkově u 56,2 % našich pacientů s cerebelární ataxií. V předchozích studiích byla přítomnost oscilopsie popsána u části pacientů s Friedreichovou ataxií (Fahey et al. 2008), SCA-3 (Gordon et al. 2003) a dalšími spinocerebelárními ataxiemi (Zeigelboim et al. 2010), i když prevalence byla nižší. Zeigelboim a kol. vyšetřili 43 pacientů s SCA (SCA-2,3,4,6,7,10 a ILOCA) a popsali rozostření vidění u 11,6 % (Zeigelboim et al. 2010), ale nespécifikovali, zda rozostření vidění souviselo s pohybem. Fahey a kol. zaznamenali stížnosti na oscilopsii nebo rozmazané vidění u čtyř z 15 pacientů s Friedreichovou ataxií (Fahey et al. 2008). Gordon a kol. testovali sedm pacientů s SCA-3 a pouze jeden uváděl výskyt oscilopsie během chůze (Gordon et al. 2003). Rozdíly v prevalenci oscilopsie mezi studii mohly být způsobeny relativně malým počtem pacientů nebo také odlišnou adaptací na oscilopsii u těchto skupin pacientů. Náš soubor pacientů s CA byl spíše heterogenní, včetně pacientů s různými typy degenerativní CA v různých stádiích onemocnění.

Porucha DVA byla detekována u 84,3 % pacientů s CA, ale pouze 56,2 %, udávalo oscilopsii, zatímco pacienti s vestibulopatií si stěžovali na oscilopsii v 65,3 % a patologický klinický DVA test mělo 76,9 % těchto pacientů. Rozdílná adaptace na oscilopsii by mohla vysvětlit různou závažnost oscilopsie a postižení DVA u CA. U pacientů s vestibulopatií v tomto procesu hraje roli průběh vestibulární kompenzace, rozvoj tolerance k posunu obrazu na sítnici během pohybu (Grunfeld et al. 2000) a down-regulace časné excitability zrakové kůry (Ahmad et al. 2017). Oscilopsie nebývá častým příznakem u pacientů s okulomotorickými poruchami ani u pacientů s vrozeným nystagmem, pravděpodobně v důsledku snížení zrakové citlivosti na pohyb (Dieterich and Brandt 1987). To může být příčinou slabšího vnímání oscilopsie také u pacientů s CA.

Závažnost poruchy DVA významně souvisela s gainem vestibulo-okulárního reflexu hodnoceného pomocí vHIT, ale ne s kalorizací (SCV). Kalorizace sice slouží jako standardní test vestibulární funkce, je však nefyziologickou stimulací. Naopak video Head Impulse Test lze považovat za ekologicky validnější, a tedy vhodnější pro detekci reziduální vestibulární funkce (Halmagyi et al. 1990).

Při analýze vlivu skóre SARA na DVA u pacientů s ataxií jsme zjistili pouze slabý podíl SARA v regresním modelu, což ukazuje, že podíl stupně ataxie na DVA je marginální ve srovnání s vestibulární dysfunkcí a porucha DVA je spíše nezávislá na závažnosti ataxie u pacientů s CA.

Již dříve bylo prokázáno, že porucha DVA u pacientů s bilaterální vestibulopatií snižuje kvalitu života, významně interaguje s každodenními aktivitami a způsobuje pracovní neschopnost (Guinand et al. 2012). Porucha DVA u těchto pacientů může způsobovat obtíže zejména při pohybově náročných aktivitách včetně sportu nebo řízení auta (Cohen 1994). Ačkoli je obtížné oddělit různé faktory ovlivňující kvalitu života u pacientů s cerebelární ataxií, stejná prevalence a tíže poruchy DVA ve skupině CA-V jako u BV naznačuje, že porucha DVA by mohla významně přispívat k invaliditě a zhoršení kvality života i u pacientů s CA.

Naše studie má několik omezení: použili jsme heterogenní populaci pacientů s cerebelární ataxií (geneticky definované CA i ILOCA), takže studie neumožňuje poskytnout přímý pohled na patofyziologii poruchy DVA v celém vzorku. Naše skupina pacientů však odráží reálnou klinickou populaci Centra hereditárních ataxií a umožňuje zobecnění do běžné klinické praxe.

Dalším omezením je, že jsme prováděli pouze pasivní klinický test DVA v horizontální rovině. Zajímavé by bylo vyšetřit DVA v horizontální i vertikální rovině a aktivním i pasivním způsobem. Je možné, že pasivní provedení klinického testu DVA umožňuje čistší vyšetření VOR, aktivně prováděný test DVA by však byl blíže přirozenému chování.

5.4. Studie č. 4: CANVAS – nově identifikovaná genetická příčina ataxie s pozdním nástupem. Popis prvních diagnostikovaných pacientů v České republice

5.4.1. Metodika

5.4.1.1. Soubor pacientů

Ke genetickému vyšetření RFC1 genu bylo z Centra pro hereditární ataxie FN Motol indikováno celkem sedm pacientů s klinickým podezřením na CANVAS. Dva z nich (dále pacientka 1 a pacient 2) splňovali kompletní kritéria CANVAS (senzorická neuropatie, mozečkový syndrom a vestibulární areflexie) a u obou se onemocnění prokázalo, další dva pacienti vykazovali vestibulární hyporeflexii/ areflexii v kombinaci s ataxií a tři pacienti měli izolovanou vestibulární areflexii nejasné etiologie. Všichni byli vyšetřeni klinicky, absolvovali vestibulární vyšetření, vyšetření EMG a zobrazovací vyšetření mozku.

Třetí potvrzená pacientka (dále pacientka 3) byla odeslána na oddělení klinické genetiky FN Motol z neuromuskulární ambulance Neurologické kliniky VFN k dalšímu vyšetření pro senzitivní neuropatii nejasné etiologie a vzhledem ke klinicky dominující cerebelární ataxii byla neurogenetikem indikována k vyšetření CANVAS. Čtvrtý potvrzený pacient byl k vyšetření indikován genetiky z jiného pracoviště na základě cíleného podezření na CANVAS, podrobná klinická data však nemáme k dispozici.

5.4.1.2. Molekulárně genetické vyšetření

Molekulárně genetické stanovení diagnózy CANVAS spočívá v potvrzení bialelické expanze (AAGGG)_n v genu RFC1 pomocí repeat primed polymerase chain reaction (RP-PCR). Tato amplifikační reakce využívá trojici primerů: první primer se váže do různých míst repetice AAGGG a na svém konci nese úsek nekomplementární k lidské genomové DNA, kterým naváže druhý primer. Fluorescenčně značený třetí primer se váže vně repetice. Po hybridizaci prvního primeru do repetice AAGGG probíhá amplifikace pomocí druhého a třetího primeru ve specifických podmínkách (Cortese et al. 2019). RP-PCR vede ke vzniku různě dlouhých fragmentů, které se liší o délku jedné AAGGG repetice (5 nukleotidů), přičemž preferenčně se amplifikují kratší fragmenty. Reakce je vyhodnocena kapilární elektroforézou s fluorescenční detekcí fragmentů. Expanze vytváří charakteristický profil amplikonů, jejich množství s narůstající délkou postupně klesá. Metoda neurčí délku expanze, jen odhalí její přítomnost. Délku normálních alel přesně určí standardní PCR s

použitím dvou primerů (jeden je fluorescenčně značený) umístěných vně repetice. Detekce produktů a přesní určení jejich délky probíhá v kapilární elektroforéze.

U jedinců s bialelickou expanzí (AAGGG)_n nejsou normální alely přítomny. Diagnostiku může komplikovat polymorfismus v délce normálních alel a dále existence různých nukleotidů uvnitř repetice jak u normálních, tak u patologických alel – u normálních alel: nejčastěji (AAAAG)₁₁, dále (AAAAG)_{12–200} a (AAAGG)_{40–100}; u patologických expanzí: nejčastěji (AAGGG)_n, vzácně (ACAGG)_n či (AAAGG)_{10–25} (AAGGG)_{exp} (AAAGG)_{4–6} (Cortese et al. 2020). Proto je důležité expanzi (AAGGG)_n zjištěnou u pacienta ověřit u jeho relevantních příbuzných (rodiče, potomstvo).

5.4.2. Výsledky

Z devíti molekulárně geneticky vyšetřených pacientů jsme potvrdili bialelickou expanzi repetitivní sekvence v genu RFC1 u čtyř z nich. Jednalo se o dva pacienty s kompletně vyjádřeným syndromem CANVAS (pacientka 1 a pacient 2) a dále pacientku s dominující ataktickou neuropatií (pacientka 3), u čtvrtého potvrzeného pacienta nejsou bližší klinická data k dispozici. Jde o první případy geneticky verifikovaného onemocnění CANVAS v ČR. Výsledky klinických charakteristik pacientů jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: klinické charakteristiky pacientů s geneticky potvrzeným onemocněním CANVAS

	Pacientka 1	Pacient 2	Pacientka 3
věk začátku onemocnění	69 let	70 let	61 let
trvání onemocnění	8 let	7 let	10 let
klinické příznaky	cerebelární ataxie + neuropatie + vestibulopatie + chronický kašel -	cerebelární ataxie + neuropatie + vestibulopatie + chronický kašel + (dg. astma)	cerebelární ataxie + neuropatie + vestibulopatie ? chronický kašel + (dg. gastroezofageální reflux)
první příznak	porucha rovnováhy od 69 let parestezie DK od 66 let	porucha rovnováhy od 70 let	porucha rovnováhy od 61 let
oscilopsie	ano	ano	ne
SARA	8,5/40 (chůze bez opory)	11/40 (chůze bez opory)	není k dispozici (chůze s hůlkou)
MR mozku	bez atrofie cerebela, ojedinělé gliové změny frontálně	lehká difuzní atrofie mozku mírné gliové změny supratentoriálně	středně těžká cerebelární atrofie, mírná atrofie vermis mozečku leukoaraióza
EMG	těžká axonální senzitivní neuronopatie, bez postižení motorických vláken	těžká axonální senzitivní neuronopatie, bez postižení motorických vláken	těžká axonální senzitivní neuronopatie, bez postižení motorických vláken

	Pacientka 1	Pacient 2	Pacientka 3
ENG	těžká kalorická hyporeflexie oboustranně dysrytmie optokinetického nystagmu, porucha vizuo-vestibulární interakce	těžká oboustranná kalorická hyporeflexie až areflexie porucha sledovacích očních pohybů, porucha optokinetického nystagmu	neprovedeno
vHIT	nízký gain VOR všech polokruhových kanálků	nízký gain VOR všech polokruhových kanálků	neprovedeno
posturografie (přítomnost patologického 3Hz tremoru)	3Hz tremor +	3Hz tremor -	neprovedeno
rodinná anamnéza	negativní	bratr s pomalu progredující poruchou rovnováhy od 65 let, umřel v 80 letech porucha rovnováhy ve stáří u matky	negativní
genetika AD-SCA a FRDA	negativní	negativní	negativní
genetika RFC1	expanze repetitivní sekvence (AAGGG) _n , bez přítomnosti normální alely	expanze repetitivní sekvence (AAGGG) _n , bez přítomnosti normální alely	expanze repetitivní sekvence (AAGGG) _n , bez přítomnosti normální alely

5.4.3. Diskuse

Představili jsme první tři případy geneticky potvrzeného onemocnění CANVAS, které klinicky asociuje cerebelární ataxii, neuropatii a bilaterální vestibulopatii. Jedná se o ataxii/neuropatii s pozdním nástupem a pomalým průběhem.

Naši pacienti měli začátek příznaků ve věku 65–70 let, v souladu s publikovanými údaji předcházely ataxii příznaky senzitivní neuropatie (onemocnění postihuje nejdříve senzorické neurony, až později vestibulární systém a mozeček). V souladu s literaturou měli naši pacienti relativně pozvolný průběh, i po 8–14 letech od rozvoje prvních příznaků byli všichni schopni chůze bez opory či s malou oporou.

Onemocnění je autozomálně recesivně dědičné, v našem souboru byla u pacienta číslo 2 suspektní pozitivní rodinná anamnéza u bratra, nicméně pacient udával výskyt poruch rovnováhy ve stáří i u jeho matky.

Vzhledem ke způsobu nábory pacientů z našeho pracoviště měli všichni naši pacienti potvrzenou bilaterální vestibulopatii. Pacient referovaný z neuromuskulární ambulance nebyl vestibulárně vyšetřen.

U obou pacientů, kteří splňovali kompletní klinická kritéria CANVAS, byla diagnóza CANVAS na úrovni DNA analýzy potvrzena. Naopak z kohorty pacientů s vestibulární areflexií či s ataxií s pozdním nástupem bez přítomnosti neuropatie jsme nepotvrdili žádného pacienta s tímto onemocněním. To je ve shodě s literaturou udávající 100 % prevalenci senzitivní neuropatie u CANVAS.

Elektromyografie prokázala u pacientů s CANVAS charakteristickou poruchu pouze sensorických akčních potenciálů, která je přítomna u 100 % případů (chybění u 57 % pacientů na HK a 83 % na DK, u zbylých 43 a 17 % pak snížení jejich amplitudy). Naopak motorické akční potenciály jsou výbavné u téměř 90 % pacientů (Cortese et al. 2020). Tento nález byl potvrzen u všech našich pacientů s CANVAS. Diferenciálně diagnosticky je z hlediska EMG nutné odlišit obdobný nález u pacientů s Friedreichovou ataxií.

Zajímavým publikovaným příznakem CANVAS je přítomnost dráždivého kašle, který je přítomen u 60 % pacientů, objevuje se často již v časném stadiu či představuje prodromální příznaky přítomné již několik desítek let před vznikem prvních neurologických obtíží (Cortese et al. 2019). Jako příčina se zvažuje neurodegenerativní postižení neuronálního okruhu kašlacího reflexu (Cortese et al. 2020). U našich pacientů se kašel vyskytoval u případu 2, ale s ohledem na astma bronchiale, které bylo u pacienta diagnostikováno, není kašel možné dávat pouze do příčinné souvislosti s onemocněním CANVAS.

Vzhledem k tomu, že gen RFC1 kóduje subjednotku replikačního faktoru C, který se účastní procesu replikace a oprav DNA, byl u pacientů s CANVAS také zkoumán výskyt onkologických onemocnění, ten se však nelišil od ostatních pacientů s ataxií (Cortese et al. 2020).

Jak již bylo zmíněno, na molekulární úrovni je onemocnění podmíněno bialelickou expanzí AAGGG repetitivní sekvence v intronu genu RFC1. Neobvyklý typ repetitivní sekvence a navíc její umístění v intronu, tj. nekódující části genu, byly příčinou takto pozdního odhalení standardně používanými molekulárně genetickými metodami (pokusy zachytit variantu metodou celoexomového sekvenování nebyly úspěšné).

Zajímavé je, že na rozdíl od klasických onemocnění s expanzí repetitivní sekvence (např. Huntingtonova choroba nebo SCA2 s opakováním CAG repeatu v kódující oblasti kauzálních genů), nebyla u CANVAS nalezena klinická souvislost mezi délkou expanze a věkem nástupu/tíží onemocnění. Rovněž není zatím známo, zda je mutace při přenosu do další generace stabilní.

Z klinického hlediska je důležité připomenout, že vzhledem k malému počtu dětí v českých rodinách jsou onemocnění s autozomálně recesivní dědičností často považována za nehereditární, tedy sporadická. Ze známých dědičných ataxií se nabízí určitá paralela mezi CANVAS a nejčastější autozomálně recesivně dědičnou Friedreichovou ataxií (FRDA) (Campuzano et al. 1996). Obě jsou způsobené expanzí repetice v intronu, která leží v Alu elementu, avšak u CANVAS dochází kromě změny délky repetice i ke změně sekvence a též patogenní mechanismus obou chorob je rozdílný. U FRDA dochází ke snížení genové exprese a ztrátě funkce proteinu frataxinu (Campuzano et al. 1996).

Gen RFC1 kóduje velkou podjednotku replikačního faktoru C, který je nutný pro správnou funkci DNA polymerázy při replikaci a opravách DNA. Avšak přesný mechanismus, kterým autozomálně recesivní expanze repetitivní sekvence v tomto genu vede ke ztrátě Purkyňových buněk, vestibulárních nervů či neuronů ganglií dorzálních kořenů, dosud není jasný – nebylo totiž potvrzeno, že by docházelo k redukci exprese genu na úrovni mRNA či proteinu, nebo ke ztrátě genové funkce (tzv. loss of function) (Cortese et al. 2019). Patologická expanze v genu RFC1 by však mohla narušit sekvenci, a tím i funkci elementu AluSx3, kterého je součástí. Elementy Alu hrají rozhodující roli při tvorbě nervových sítí a epigenetické regulaci biochemických procesů v celém CNS. Dysregulace elementů Alu může narušit mitochondriální funkce, což má za následek zhoršení dostupnosti energie, buněčný stres a smrt neuronu (Larsen et al. 2018). Někteří autoři zvažují i možný dopad patologické expanze v genu RFC1 na strukturu chromatinu a související tkáňově specifické změny (Cortese et al. 2019).

6. Souhrnná diskuse

Poruchy vestibulárního systému a vizuo-vestibulární interakce jsou přítomny u velké části pacientů s degenerativní cerebelární ataxií (Zeigelboim et al. 2010, 2011). V současnosti se velká pozornost věnuje zejména abnormalitám vestibulo-okulárního reflexu (VOR) (Gordon et al. 2014). Tradičním způsobem vyšetření funkce vestibulárního labyrintu je elektronystagmografie (ENG), v rámci ní zvláště kvantitativní hodnocení vestibulo-okulárního reflexu (VOR) pomocí bitermální kalorizace nebo rotačních zkoušek. Video Head Impulse test (vHIT), jako poměrně nová metoda recentně uvedená do klinické praxe, umožňuje vyšetřit všech šest polokruhových kanálků, navíc na rozdíl od kalorizace či rotačních testů v rámci ENG vyšetřuje VOR ve fyziologickém rozsahu frekvenčních odpovědí (Weber et al. 2009; Curthoys and Manzari 2017). Tuto metodu jsme poprvé využili ve **studii 1** při hodnocení reziduální vestibulární funkce u pacientů po resekci vestibulárního schwannomu. Celkově byl na operované straně gain VOR signifikantně nižší než na straně zdravé. Přes to, že bitermální kalorizací jsme u všech pacientů prokázali na operované straně areflexii, pomocí vHIT jsme identifikovali podskupinu pacientů s pooperačně normálním gainem VOR. Jednalo se o pacienty, kteří podstoupili méně radikální výkon se zachováním dolní části vestibulárního nervu. Podobně jako v naší studii popsali méně závažnou poruchu reaktivity polokruhových kanálků u částečných neurektomii Lehnen et al (Lehnen et al. 2004). Zachovalou reziduální vestibulární funkci detekovali i Aw et al (Aw et al. 2006) po inkompletní neurektomii u pacientů s refrakterní Meniérovou chorobou.

Neurodegenerativní cerebelární ataxie tvoří velkou heterogenní skupinu onemocnění, které se projevují progresivním cerebelárním syndromem, často spojeným s příznaky postižení dalších částí nervového systému (například extrapyramidovým syndromem, polyneuropatií či vestibulopatií), což vede k fenotypové variabilitě (Yamada et al. 2008). Diagnostika těchto onemocnění je proto často obtížná. V prvních stádiích onemocnění mohou být klinické příznaky nespecifické, cerebelární a extracerebelární příznaky mohou být vyjádřeny různě a částečně se překrývat (Schöls et al. 2004), zejména pokud se jedná o posturální poruchy. Ty lze objektivizovat pomocí posturografie, přičemž určité posturografické nálezy mohou být pro některé poruchy patognomické. 3 Hz tremor je tradičně asociovaný s postižením předního laloku mozečku, poprvé popsán u pacientů s alkoholovou cerebelární degenerací (Mauritz et al. 1979; Diener et al. 1984a, 1984b). **Studie 2** je první,

kteřá systematicky studovala 3 Hz tremor u pacientů s neurodegenerativní cerebelární ataxií s pozdním nástupem.

Posturálním abnormitám u spinocerebelárních ataxií se dosud věnovalo několik studií: směrové výchylky a změny kloubní hybnosti studovali Bakker a kol., kteří pozorovali výchylky převažující směrem dozadu (Bakker et al. 2006). Van de Warrenburg a kol. analyzovali stoj a chůzi u 11 pacientů s SCA a popsali u nich oscilace trupu v předozadním směru o frekvenci 1,4 a 2,5 Hz (Van de Warrenburg et al. 2005). Převahu předozadního směru oscilací jsme pozorovali také v **studii 2**. Baloh a kol. u pacientů s cerebelární ataxií však podobně jako v naší studii zaznamenali peak ve frekvenčním spektru mezi 2 a 3 Hz, posturální tremor u těchto pacientů však byl zřejmý již volným okem, pacienti s lehkým cerebelárním deficitem nebyli zahrnuti (Baloh et al. 1998).

Ve **studii 2** jsme 3Hz tremor odhalili u 90 % pacientů s degenerativní cerebelární ataxií, kvalitativní hodnocení 3Hz tremoru dokázalo odlišit tyto pacienty od pacientů s vestibulopatií a zdravých kontrol se 100% specificitou. Senzitivita a specificita kvalitativní i kvantitativní analýzy 3Hz tremoru byla výrazně lepší než standardních posturografických parametrů, je tedy vhodnějším parametrem k odlišení cerebelárního postižení než standardní posturografické parametry. Intenzita 3Hz tremoru odpovídala dysfunkci centrální části mozečku, kdy korelovala s poruchou stoje a chůze vyjádřenou položkami SARA. 3Hz tremor jsme potvrdili i u pacientů s mírným postižením. U jednom případě, kde byl 3Hz tremor náhodným nálezem, bylo na základě toho nálezu indikováno podrobnější vyšetření a následně provedené molekulárně genetické vyšetření odhalilo SCA-8.

Vestibulo-okulární reflex (VOR) umožňuje stabilizaci pohledu při rychlých pohybech hlavy tím, že vytváří kompenzační pohyby očí s velmi krátkou latencí. Redukce gainu VOR bývá typicky způsobená periferní vestibulární poruchou (Gordon et al. 2003). Dynamické charakteristiky VOR a adaptivní modifikace zrakem jsou však řízeny mozečkem, zejména flokulem (Ito 1998). K optimalizaci kompenzačních pohybů očí a hlavy pak slouží také další mechanismy (např. sledovací oční pohyby, motorické předprogramování a predikce), na kterých se mozeček také podílí (Demer 1995).

Abnormality VOR vedou k postižení dynamické zrakové ostrosti (DVA) a oscilopsií – rozostření vizu nebo falešnému pocitu pohybu okolí v důsledku posunu obrazu na retině (Bronstein 2005; Bisdorff et al. 2009). Poruchu DVA pozorujeme typicky u pacientů s oboustrannou vestibulopatií (Hillman 1999, Strupp 2017). Periferní vestibulopatie byla

popsána také u mnoha neurodegenerativních cerebelárních ataxií, zejména u SCA-3, Friedreichovy ataxie nebo CANVAS (Gordon et al. 2003; Fahey et al. 2008; Zeigelboim et al. 2010; Szmulewicz et al. 2011). Oscilopsie a porucha dynamické zrakové ostrosti se proto u neurodegenerativních cerebelárních ataxií může projevit jako důsledek vestibulopatie i poruch modulačních mechanismů VOR či centrálních okulomotorických abnormit (Baloh and Honrubia 2001; Leigh and Zee 2006; Kaeser and Borruat 2010).

Dynamickou zrakovou ostrost jsme u pacientů s degenerativními cerebelárními ataxiemi zkoumali ve **studii 3**. Do klinické praxe jsme za tím účelem zavedli klinický test DVA. Ten byl prováděn pasivními pohyby hlavou, aby se minimalizoval účinek centrálního předprogramování na kontrolu pohledu, ve frekvencích 1 a 2 Hz (Longridge and Mallinson 1987; Burgio et al. 1992; Herdman et al. 1998, 2001; Tian et al. 2001). Nižší frekvence totiž při sledování umožňují využití plynulých sledovacích očních pohybů (Longridge and Mallinson 1987), vyšší frekvence kolem 5-7 Hz na druhé straně nemají dostatečnou senzitivitu a specifitu a vysoké rozdíly mezi statickou a dynamickou zrakovou ostroší dosahují i zdraví jedinci (Burgio et al. 1992).

Pokud je nám známo, poruchu dynamické zrakové ostrosti u degenerativních cerebelárních ataxií jsme publikovali jako první. U pacientů s cerebelární ataxií jsme prokázali vysokou prevalenci poruchy dynamické ostrosti, a to u obou podskupin – u pacientů s cerebelární ataxií bez vestibulopatie i v kombinaci s oboustrannou vestibulopatií. Více než polovina z nich uváděla také oscilopsii. Závažnost postižení dynamické zrakové ostrosti u pacientů s cerebelární ataxií v kombinaci s vestibulopatií byla podobná jako u pacientů se samotnou bilaterální vestibulopatií. Signifikantní zhoršení dynamické zrakové ostrosti jsme však potvrdili i ve skupině pacientů s cerebelární ataxií bez vestibulopatie. To dokazuje, že postižení dynamické zrakové ostrosti pravděpodobně souvisí i s poruchou funkce flokulu, který moduluje vestibulo-okulární reflex (Demer 1995; Baloh and Honrubia 2001; Leigh and Zee 2006) a s okulomotorickými abnormitami jako jsou spontánní a pohledový nystagmus, porucha plynulých sledovacích očních pohybů a dysmetrie sakád (Kheradmand and Zee 2011; Leigh and Zee 2015).

Postižení DVA u pacientů s cerebelární ataxií bylo úměrné zejména rozsahu vestibulární léze vyjádřenou gainem vestibulo-okulárního reflexu měřeného video Head Impulse testem, ne však s kalorizací, která sice slouží jako standardní test vestibulární funkce, jedná se však o nefyziologickou stimulaci. Video Head Impulse test lze i proto považovat za ekologicky validnější a vhodnější k hodnocení reziduální vestibulární funkce (Halmagyi et al. 1990).

Stupeň ataxie vyjádřený pomocí SARA skóre měl na poruše dynamické zrakové ostrosti u pacientů s ataxií menší podíl. Nejlepší prediktivní hodnoty bylo dosaženo společným výpočtem gainu VOR a SARA skóre.

CANVAS (syndrom cerebelární ataxie, neuropatie, vestibulární areflexie) je autozomálně recesivní ataxie/neuropatie s pozdním nástupem a pomalým průběhem. Dle některých autorů může být příčinou až 22 % případů cerebelárních ataxií s pozdním začátkem vedených jako sporadické (Cortese et al. 2019). Ve **studii 4** jsme vyšetřili prvních devět pacientů s podezřením na toto onemocnění a CANVAS jsme potvrdili u čtyř z nich. Jedná se o první potvrzené případy v České republice. V souladu s literaturou měli naši pacienti pozdní začátek příznaku a pozvolný průběh onemocnění. U všech pacientů ataxii předcházely příznaky senzitivní neuropatie. Dva pacienti splňovali kompletní kritéria onemocnění – cerebelární ataxii, čistě senzitivní neuronopatii a vestibulopatii. Pro pacienty s CANVAS je čistě senzitivní neuronopatie patognomická, je přítomná u 100 % případů (Cortese et al. 2020). **Studie 4** také nepotvrdila CANVAS u pacientů s cerebelární ataxií s vestibulopatií bez známek neuropatie, CANVAS se neprokázal ani u pacientů s izolovanou bilaterální vestibulární areflexií. Izolovaný cerebelární nebo vestibulární syndrom u CANVAS dosud nebyl popsán, na rozdíl od čistě neuropatických forem (Cortese et al. 2020).

Limitací této práce je, že jsme ve studiích využívali heterogenní populaci pacientů s geneticky definovanými cerebelárními ataxiemi a ILOCA. Studie 2 a 3 tak neumožňovala přesně odhalit patofyziologii 3 Hz posturálního tremoru a poruchy dynamické zrakové ostrosti v celé skupině. Na druhou stranu, metoda náboru pacientů reálně odráží složení populace pacientů sledovaných v Centru hereditárních ataxií 2.LF a FN Motol a umožňuje generalizaci pro rutinní klinickou praxi. Navzdory limitacím věříme, že naše práce umožní zkvalitnění péče o pacienty s neurodegenerativními cerebelárními ataxiemi.

7. Zhodnocení cílů a hypotéz práce, závěr

Prvním cílem disertační práce bylo prokázat schopnost video Head Impulse testu (vHIT) kvantifikovat vestibulární funkci. Hypotézou bylo, že touto metodou je možné kvantifikovat reziduální vestibulární funkci u pacientů po operačním odstranění vestibulárního schwannomu. Novou metodou jsme vyšetřili 39 pacientů, kteří v období 2014-2016 podstoupili jednostrannou operaci. Na operované straně byla klasickou metodou kalorizace prokázána paréza polokruhových kanálků u všech pacientů. Video Head Impulse Test v těchto případech odhalil u většiny nízký gain VOR a následně zvýšenou asymetrii vestibulární funkce. Rozptyl těchto hodnot však byl značný, svědčící pro různý stupeň reziduální vestibulární funkce. Pomocí vHIT jsme identifikovali sedm pacientů s pooperačně normálním gainem ($>0,7$). Tito pacienti podstoupili méně radikální operaci se zachováním nervus vestibularis inferior.

3Hz posturální tremor je tradičně považován za známku postižení předního laloku mozečku, pozorován však byl i u pacientů s postižením dalších mozečkových struktur. Naším cílem bylo zjistit prevalenci 3Hz tremoru u 30 pacientů s cerebelární ataxií neurodegenerativní etiologie a porovnat jeho senzitivitu a specifitu se standardními posturografickými parametry k odlišení od pacientů s periferními vestibulárními lézemi a zdravými kontrolami. Předpokládali jsme, že 3Hz tremor bude velmi častým nálezem u pacientů s neurodegenerativní cerebelární ataxií a nebude se vyskytovat u pacientů bez mozečkového postižení. 3Hz posturální tremor se vyskytoval u 90 % pacientů s cerebelární ataxií (CA), nebyl detekován u žádného z pacientů s vestibulopatií ani u zdravých kontrol. Kvantitativní analýza 3Hz tremoru s vyhodnocením oscilační aktivity frekvenčního pásma 2,5-3,5 Hz potvrdila vysokou senzitivitu a specifitu při odlišení CA pacientů od pacientů s vestibulopatií (senzitivita 73,33 %, specifita 90 %) i od zdravých kontrol (senzitivita 73,33 %, specifita 95 %) na rozdíl od standardních posturografických parametrů, které vykazovaly významně nižší hodnoty.

Dalším cílem bylo zjistit potenciál využití 3Hz posturálního tremoru jako časného markeru onemocnění. Předpokládali jsme, že 3Hz tremor bude přítomný i u pacientů v časných stádiích cerebelární ataxie s mírnou poruchou stoje a chůze. 3Hz tremor byl přítomen u pěti pacientů s lehkým postižením (SARA <7), z toho u dvou byl nalezen časně, v prvním roce od vzniku prvních příznaků onemocnění. Domníváme se tedy, že hodnocení 3Hz tremoru může být užitečné v případech, kdy je podezření na cerebelární postižení.

Dále jsme chtěli zjistit, zda existuje korelace mezi postižením stoje a chůze s intenzitou 3Hz tremoru. Předpokládali jsme, že tuto tuto korelace by měla být přítomna. Zjistili jsme, že intenzita 3Hz tremoru dobře odráží možnou dysfunkci centrálního mozečku. Střední až silné korelace jsme zjistili mezi intenzitou 3 Hz tremoru (resp. oscilační aktivitou ve frekvenčním pásmu 2,5-3,5 Hz) a postižením stoje a chůze vyjádřených v jednotlivých položkách SARA a standardními posturografickými parametry.

Do klinické praxe jsme u pacientů s cerebelární ataxií zavedli vyšetření video Head Impulse Testem a klinického testu dynamické zrakové ostrosti (DVA test). Pomocí tohoto testu jsme měli za cíl objektivizovat poruchu dynamické zrakové ostrosti (DVA) u pacientů s CA s vestibulopatií (CA-V) i bez vestibulopatie (CA-NV) a porovnat míru postižení DVA u pacientů s CA-V a CA-NV se třemi kontrolními skupinami: a) pacienty s jednostrannou periferní vestibulární lézí a b) pacienty s bilaterální periferní vestibulární lézí a c) zdravými, věkově srovnatelnými kontrolami. Předpokládali jsme, že DVA bude zhoršena u obou skupin pacientů (CA-V i CA-NV). Porucha dynamické zrakové ostrosti byla u pacientů s cerebelární ataxií vysoce prevalentní (84,3 %), a to jak u pacientů s kombinací s vestibulopatií (91,6 % CA-V), tak bez vestibulopatie (80 % CA-NV). Více než polovina pacientů s CA také subjektivně uváděla známky oscilopsie. Poruchu DVA jsme detekovali u 100 % pacientů s bilaterální vestibulopatií a 53,8 % pacientů s unilaterální vestibulopatií. U zdravých kontrol se porucha DVA nevyskytovala.

Cílem bylo také zjistit vztah mezi poruchou DVA u pacientů s CA a případnou periferní vestibulární lézí a rozsahem mozečkového postižení hodnoceného pomocí škály SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia). Hypotézou bylo, že porucha DVA bude úměrná především rozsahu vestibulární léze a v menší míře tíži cerebelární dysfunkce vyjádřenou pomocí škály SARA. Stupeň postižení DVA u pacientů s CA bylo úměrné především rozsahu vestibulární léze vyjádřenou redukcí gainu VOR měřeného pomocí video Head Impulse Testu, v menší míře však souviselo i cerebelární dysfunkcí vyjádřenou pomocí SARA skóre. Model kombinující VOR a SARA dosáhl nejlepší prediktivní hodnoty (Adjustovaný-R² 24,4 % pro DVA při 1 Hz a 14,2 % pro DVA při 2 Hz).

Posledním cílem práce bylo v rámci pilotní studie vyšetřit přítomnost expanze (AAGGG)_n v genu RFC1 u devíti pacientů s podezřením na onemocnění CANVAS (Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome) a podrobně prezentovat klinické projevy u potvrzených případů. Onemocnění CANVAS s bialelickou expanzí AAGGG jsme potvrdili

u čtyř pacientů. Klinický nález jsme popsali u třech z nich, projevy kombinovaly cerebelární ataxii, neuropatii a vestibulopatii. Jedná se o první případy CANVAS v České republice.

Naše pozorování potvrzují, že video Head Impulse Test, test dynamické zrakové ostrosti a posturografie jsou vhodnými objektivizačními metodami k vyšetřování vestibulo-okulárních a posturálních abnormit, které mohou přispět jak v počátečním kontaktu s pacientem, tak i v longitudinálních studiích. Vestibulární abnormity a porucha dynamické zrakové ostrosti jsou u pacientů s neurodegenerativní cerebelární ataxií poměrně časté. Sledování digitálních biomarkerů je důležité pro sledování progresu onemocnění a výhledově může sloužit k hodnocení efektu léčby. Znalost klinického průběhu CANVAS může mít podstatný význam pro běžnou klinickou praxi vzhledem k předpokládanému vysokému výskytu tohoto syndromu mezi pacienty s pozdním nástupem ataxie.

8. Souhrn

Neurodegenerativní cerebelární ataxie tvoří velkou heterogenní skupinu onemocnění, projevující se progresivním cerebelárním syndromem, často spojeným s postižením dalších částí nervového systému, což vede k fenotypové variabilitě. U velké části těchto pacientů jsou časté poruchy vestibulárního systému a vizuo-vestibulární interakce. Velká pozornost se v současnosti věnuje zejména abnormalitám vestibulo-okulárního reflexu (VOR). Ty se mohou projevit poruchou dynamické zrakové ostrosti. Postižení vestibulárního systému je typické zejména pro onemocnění CANVAS, kterého genetická příčina byla odhalena v roce 2019.

V rámci této práce jsme ve studii 1 zavedli do naší praxe novou metodu vestibulárního vyšetření – video Head Impulse test. Na skupině pacientů po operaci vestibulárního Schwannomu jsme prokázali jeho schopnost kvantifikovat reziduální vestibulární funkci a odlišit pacienty s různou funkční prognózou.

Ve studii 2 jsme zkoumali 3Hz tremor u pacientů s cerebelární ataxií – přítomný byl u 90 % z nich, včetně pacientů s mírným cerebelárním postižením. Kvalitativní analýzou 3Hz tremoru jsme dokázali odlišit pacienty s cerebelární ataxií od pacientů s periferní vestibulopatií a zdravých kontrol se 100% specificitou. Lepší senzitivitu a specificitu k odlišení cerebelárního postižení než standardní posturografické parametry měla i kvantitativní analýza 3Hz tremoru. Intenzita 3 Hz tremoru korelovala s poruchou stoje a chůze.

V rámci studie 3 jsme pomocí klinického testu DVA poprvé objektivizovali poruchu dynamické zrakové ostrosti u pacientů s degenerativní cerebelární ataxií a zkoumali její vztah k rozsahu vestibulární léze a cerebelární dysfunkci. Vysokou prevalenci postižení dynamické zrakové ostrosti jsme pozorovali u pacientů s cerebelární ataxií spojenou s vestibulopatií i bez ní.

Náplní studie 4 bylo v rámci pilotní studie vyšetřit přítomnost expanze (AAGGG)_n v RFC1 genu u pacientů s podezřením na CANVAS. Potvrdili jsme první čtyři případy CANVAS v České republice a v této studii jsme popsali jejich fenotyp.

Cílem předkládané práce bylo zkoumat vestibulární a posturální abnormality u pacientů s degenerativními cerebelárními ataxiemi u periferních vestibulárních lézí, zkvalitnění diferenciální diagnostiky pomocí specifických nálezů a zavedení molekulárně genetického vyšetření onemocnění CANVAS, což má velký význam pro klinickou praxi.

9. Summary

Neurodegenerative cerebellar ataxias are large heterogeneous group of diseases characterized by progressive cerebellar syndrome often associated with impairment of other parts of the nervous system, what leads to phenotype variability. Disorders of the vestibular system and visual-vestibular interaction are common among these patients. Much attention is currently paid to abnormalities of vestibulo-ocular reflex (VOR), that can lead to impairment of dynamic visual acuity. Vestibular impairment is typical especially for CANVAS, the genetic cause of which was discovered in 2019.

In the study no. 1, we introduced into our practice a new method of vestibular examination - video Head Impulse test. In the group of patients after vestibular Schwannom surgery, we demonstrated its ability to quantify residual vestibular function and distinguish patients with different functional prognosis.

In study no. 2, we examined 3Hz tremor in patients with neurodegenerative cerebellar ataxia - it was present in 90% of them, including patients with mild cerebellar involvement. By qualitative analysis of the 3Hz tremor, we were able to distinguish patients with cerebellar ataxia from patients with peripheral vestibulopathy and healthy controls with 100% specificity. Also, quantitative analysis of 3Hz tremor had better sensitivity and specificity to differentiate cerebellar involvement than standard posturographic parameters. The intensity of the 3 Hz tremor correlated with stance and gait impairment.

In study no. 3, we used for the first time the clinical DVA test to objectify a dynamic visual acuity impairment in patients with degenerative cerebellar ataxia and examined its relationship to the extent of the vestibular lesion and cerebellar dysfunction. We observed a high prevalence of dynamic visual acuity in patients with cerebellar ataxia associated with vestibulopathy as well as without vestibulopathy.

Study no. 4 was a pilot study, in which we investigated the presence of expansion (AAGGG)n in the RFC1 gene in patients with susceptible CANVAS. We confirmed the first four cases of CANVAS in the Czech Republic and described their phenotype in this study.

The aim of the present study was to examine vestibular abnormalities in patients with degenerative cerebellar ataxias, to improve differential diagnosis using specific findings and to introduce molecular genetic testing for CANVAS, which is of great importance for clinical practice.

10. Literatura

1. Ahmad H, Roberts RE, Patel M, Lobo R, Seemungal B, Arshad Q, et al. Downregulation of early visual cortex excitability mediates oscillopsia suppression. *Neurology*. 2017;89(11):1179–85.
2. Aw ST, Haslwanter T, Halmagyi GM, Curthoys IS, Yavor RA, Todd MJ. Three-dimensional vector analysis of the human vestibuloocular reflex in response to high-acceleration head rotations I. Responses in normal subjects. *J Neurophysiol*. 1996;76(6):4009–20.
3. Aw ST, Magnussen JS, Todd MJ, McCormack S, Halmagyi GM. MRI of the vestibular nerve after selective vestibular neurectomy. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(10):1053–6.
4. Bakker M, Allum JHJ, Visser JE, Grüneberg C, van de Warrenburg BP, Kremer BHP, et al. Postural responses to multidirectional stance perturbations in cerebellar ataxia. *Exp Neurol*. 2006;202(1):21–35.
5. Balík J, Bobek J, Polášek J. *Technický sborník oční optiky*. 2. Praha: Oční optika; 1975.
6. Baloh RW, Honrubia V. The central vestibular system. In: *Clinical neurophysiology of the vestibular system*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 53–107.
7. Baloh RW, Honrubia V. Rotational and Other Newer Diagnostic Tests. In: *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System (Edition 2)*. Philadelphia: F. A. Davis Company; 1990. p. 153–73.
8. Baloh RW, Jacobson KM, Beykirch K, Honrubia V. Static and dynamic posturography in patients with vestibular and cerebellar lesions. *Arch Neurol*. 1998;55(5):649–54.
9. Barber HO. Vestibular neurophysiology. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1984;92(1):55–8.
10. Batuecas-Caletrio A, Rey-Martinez J, Trinidad-Ruiz G, Matíño-Soler E, Cruz-Ruiz SS, Muñoz-Herrera A, et al. Vestibulo-ocular reflex stabilization after vestibular schwannoma surgery: A story told by saccades. *Front Neurol*. 2017;8(Suppl 1):37.
11. Bauer PO, Zumrova A, Matoska V, Marikova T, Krilova S, Boday A, et al. Absence of spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease within ataxic patients in the Czech population. *Eur J Neurol*. 2005;12(11):851–7.
12. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2009;19(1–2):1–13.
13. Bronstein AM. Oscillopsia: Editorial review. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(1):1–3.
14. Bronstein AM, Mossman S, Luxon LM. The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. *Brain*. 1991;114A(1):1–11.
15. Burgio DL, Blakley BW, Myers SF. The high-frequency oscillopsia test. *J Vestib Res*. 1992;2(3):221–6.
16. Bürk K, Fetter M, Abele M, Laccone F, Brice A, Dichgans J, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: Oculomotor abnormalities in families with SCA1, SCA2, and SCA3. *J Neurol*. 1999;246(9):789–97.

17. Čada Z, Balatková Z, Chovanec M, Čakrt O, Hrubá S, Jeřábek J, et al. Vertigo Perception and Quality of Life in Patients after Surgical Treatment of Vestibular Schwannoma with Pretreatment Prehabilitation by Chemical Vestibular Ablation. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6767216.
18. Čakrt, Funda, Černý, Kolář, Mužík, Jeřábek. Diagnosticky specifické nálezy při posturografickém vyšetření – dvě kazuistiky. *Ces Slov Neurol N.* 2012;75/108(1):88–91.
19. Čakrt O, Vyhnálek M, Slabý K, Funda T, Vuillerme N, Kolář P, et al. Balance rehabilitation therapy by tongue electro tactile biofeedback in patients with degenerative cerebellar disease. *NeuroRehabilitation.* 2012;31(4):429–34.
20. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science (80-).* 1996;271(5254):1423–7.
21. Cazzato D, Bella ED, Dacci P, Mariotti C, Lauria G. Cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome: a slowly progressive disorder with stereotypical presentation. *J Neurol.* 2016;263(2):245–9.
22. Chagdes JR, Rietdyk S, Haddad JM, Zelaznik HN, Raman A, Rhea CK, et al. Multiple timescales in postural dynamics associated with vision and a secondary task are revealed by wavelet analysis. *Exp Brain Res.* 2009;197(3):297–310.
23. Chovanec M, Zvěřina E, Profant O, Skřivan J, Čakrt O, Lisý J, et al. Impact of video-endoscopy on the results of retrosigmoid-transmeatal microsurgery of vestibular schwannoma: Prospective study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2013;270(4):1277–84.
24. Cohen H. Vestibular rehabilitation improves daily life function. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc.* 1994;48(10):919–25.
25. Collewijn H, Smeets JBJ. Early components of the human vestibulo-ocular response to head rotation: Latency and gain. *J Neurophysiol.* 2000;84(1):376–89.
26. Cortese A, Reilly MM, Houlden H. RFC1 CANVAS / Spectrum Disorder. [online]. *GeneReviews®.* 2020 Nov 25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564656/>
27. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovцова J, Tariq H, Yan YW, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet.* 2019;51(4):649–58.
28. Cortese A, Tozza S, Yau WY, Rossi S, Beecroft SJ, Jaunmuktane Z, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain.* 2020;143(2):489–90.
29. Coutinho P, Andrade C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands: A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. *Neurology.* 1978;28(7):703–9.
30. Crane BT, Demer JL. Effect of adaptation to telescopic spectacles on the initial human horizontal vestibuloocular reflex. *J Neurophysiol.* 2000;83(1):486–96.
31. Curthoys IS, Manzari L. Clinical application of the head impulse test of semicircular canal function. Vol. 15, *Hearing, Balance and Communication.* 2017.
32. Daughters RS, Tuttle DL, Gao W, Ikeda Y, Moseley ML, Ebner TJ, et al. RNA gain-

- of-function in spinocerebellar ataxia type 8. *PLoS Genet.* 2009;5(8):e1000600.
33. Demer JL. Evaluation of vestibular and visual oculomotor function. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112(1):16–35.
 34. Diaz GO, Fleites AN, Sagaz RC, Auburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: Clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguín, Cuba. *Neurology.* 1990;40(9):1369–75.
 35. Dichgans J, Fetter M. Compartmentalized cerebellar functions upon the stabilization of body posture. *Rev Neurol (Paris).* 1993;149(11):654–64.
 36. Diener HC, Dichgans J, Bacher M, Gompf B. Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar diseases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1984a;57(2):134–42.
 37. Diener HC, Dichgans J, Bacher M, Guschlbauer B. Characteristic alterations of long-loop “reflexes” in patients with Friedreich’s disease and late atrophy of the cerebellar anterior lobe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984b;47(7):679–85.
 38. Dieterich M, Brandt T. Impaired motion perception in congenital nystagmus and acquired ocular motor palsy. *Clin Vis Sci.* 1987;1(4):337–45.
 39. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: Polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):885–94.
 40. Fahey MC, Cremer PD, Aw ST, Millist L, Todd MJ, White OB, et al. Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia. *Brain.* 2008;131(4):1035–45.
 41. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol.* 2007;6(3):245–57.
 42. Fujimoto C, Kamogashira T, Kinoshita M, Egami N, Sugawara K, Demura S, et al. Power spectral analysis of postural sway during foam posturography in patients with peripheral vestibular dysfunction. *Otol Neurotol.* 2014;35(10):e317-23.
 43. van Gaalen J, van de Warrenburg BPC. A practical approach to late-onset cerebellar ataxia: Putting the disorder with lack of order into order. *Pract Neurol.* 2012;12(1):14–24.
 44. Gilman S, Bloedel JR, Lechtenberg R. Disorders of the Cerebellum: Contemporary Neurology Series. Philadelphia: FA Davis; 1981.
 45. Gordon CR, Caspi A, Levite R, Zivotofsky AZ. Mechanisms of vestibulo-ocular reflex (VOR) cancellation in spinocerebellar ataxia type 3 (SCA-3) and episodic ataxia type 2 (EA-2). *Prog Brain Res.* 2008 Jan [cited 2015 Aug 7];171:519–25.
 46. Gordon CR, Joffe V, Vainstein G, Gadoth N. Vestibulo-ocular arreflexia in families with spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(10):1403–6.
 47. Gordon CR, Zivotofsky AZ, Caspi A. Impaired vestibulo-ocular reflex (VOR) in spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3): Bedside and search coil evaluation. *J Vestib Res.* 2014;24:351–5.
 48. Grossman GE, Leigh RJ, Abel LA, Lanska DJ, Thurston SE. Frequency and velocity of rotational head perturbations during locomotion. *Exp Brain Res.* 1988;70(3):470–6.
 49. Grunfeld EA, Morland AB, Bronstein AM, Gresty MA. Adaptation to oscillopsia. A

- psychophysical and questionnaire investigation. *Brain*. 2000;123(2):277–90.
50. Guinand N, Boselie F, Guyot JP, Kingma H. Quality of life of patients with bilateral vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012;121(7):471–7.
 51. Halmagyi GM, Aw ST, Cremer PD, Curthoys IS, Todd MJ. Impulsive testing of individual semicircular canal function. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;942:192–200.
 52. Halmagyi GM, Curthoys IS, Cremer PD, Henderson CJ, Todd MJ, Staples MJ, et al. The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimulation before and after unilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res*. 1990;81(3):479–90.
 53. Harding AE. “Idiopathic” late onset cerebellar ataxia. A clinical and genetic study of 36 cases. *J Neurol Sci*. 1981;51(2) :259-71.
 54. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of 11 families, including descendants of “the Drew family of Walworth.” *Brain*. 1982;105(1):1–28.
 55. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983;321(8334):1151–5.
 56. Hayashi R, Tako K, Tokuda T, Yanagisawa N. Three-Hertz postural oscillation in patients with brain stem or cerebellar lesions. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1997;37(7):431–4.
 57. Hegemann SCA, Wenzel A. Diagnosis and Treatment of Vestibular Neuritis/Neuronitis or Peripheral Vestibulopathy (PVP)? Open Questions and Possible Answers. *Otol Neurotol*. 2017;38(5):626–31.
 58. Henry DF. Test-retest reliability of open-loop bithermal caloric irrigation responses from healthy young adults. *Am J Otol*. 1999;20(2):220–2.
 59. Herdman SJ, Schubert MC, Tusa RJ. Role of central preprogramming in dynamic visual acuity with vestibular loss. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2001;127(10):1205–10.
 60. Herdman SJ, Tusa RJ, Blatt P, Suzuki A, Venuto PJ, Roberts D. Computerized dynamic visual acuity test in the assessment of vestibular deficits. *Am J Otol*. 1998;19(6):790–6.
 61. Hillman EJ, Bloomberg JJ, McDonald PV, Cohen HS. Dynamic visual acuity while walking in normals and labyrinthine- deficient patients. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 1999;9(1):49–57.
 62. Horak FB, Diener HC. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *J Neurophysiol*. 1994;72(2):479–93.
 63. Infante J, García A, Serrano-Cárdenas KM, González-Aguado R, Gazulla J, de Lucas EM, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) with chronic cough and preserved muscle stretch reflexes: evidence for selective sparing of afferent Ia fibres. *J Neurol*. 2018;265(6):1454–62.
 64. Ito M. Cerebellar control of the vestibulo-ocular reflex--around the flocculus hypothesis. *Annu Rev Neurosci*. 1982;5:275–96.
 65. Ito M. Cerebellar learning in the vestibulo-ocular reflex. *Trends Cogn Sci*. 1998;2(9):313–21.
 66. Jacobson G, Newman C, Kartush J. Background and Technique of Caloric Testing.

- In: Handbook of Balance Function Testing. San Diego, London: Singular; 1997. p. 156–92.
67. Janky KL, Patterson J, Shepard N, Thomas M, Barin K, Creutz T, et al. Video Head Impulse Test (vHIT): The Role of Corrective Saccades in Identifying Patients with Vestibular Loss. *Otol Neurotol*. 2018;39(4):467–73.
 68. Kaeser PF, Borruat FX. Altered vision during motion: An unusual symptom of cerebellar dysfunction, quantifiable by a simple clinical test. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(7):791–6.
 69. Kanzaki J, Tos M, Sanna M, Moffat DA. New and modified reporting systems from the consensus meeting on systems for reporting results in vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*. 2003;24(4):642–8.
 70. Kheradmand A, Zee DS. Cerebellum and ocular motor control. *Front Neurol*. 2011;SEP(2):53.
 71. Von Kirschbaum C, Gürkov R. Audiovestibular Function Deficits in Vestibular Schwannoma. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4980562.
 72. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):94–104.
 73. Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):24.
 74. Klockgether T, Schroth G, Diener HC, Dichgans J. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(4):297–305.
 75. Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, et al. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet*. 2011;89(1):121–30.
 76. Koeppen AH. The pathogenesis of spinocerebellar ataxia. *Cerebellum*. 2005;4(1):62–73.
 77. Koos W, Spetzler R, Böck F, Salah S. Microsurgery of cerebellopontine angle tumors. In: *Clinical microneurosurgery*. Stuttgart: Georg Thieme; 1976. p. 91–112.
 78. Krafczyk S, Tietze S, Swoboda W, Valkovič P, Brandt T. Artificial neural network: A new diagnostic posturographic tool for disorders of stance. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(8):1692–8.
 79. Kremmyda O, Kirchner H, Glasauer S, Brandt T, Jahn K, Strupp M. False-positive head-impulse test in cerebellar ataxia. *Front Neurol*. 2012;NOV(November):1–7.
 80. Larsen PA, Hunnicutt KE, Larsen RJ, Yoder AD, Saunders AM. Warning SINEs: Alu elements, evolution of the human brain, and the spectrum of neurological disease. *Chromosom Res*. 2018;26(1–2):93–111.
 81. Lasker DM, Hullar TE, Minor LB. Horizontal vestibuloocular reflex evoked by high-acceleration rotations in the squirrel monkey. III. Responses after labyrinthectomy. *J Neurophysiol*. 2000;83(5):2482–96.
 82. Lee MH, Durnford SJ, Crowley JS, Rupert AH. Visual vestibular interaction in the dynamic visual acuity test during voluntary head rotation. *Aviat Sp Environ Med*. 1997;68(2):111–7.

83. Lehen N, Aw ST, Todd MJ, Halmagyi GM. Head impulse test reveals residual semicircular canal function after vestibular neurectomy. *Neurology*. 2004;62(12):2294–6.
84. Leigh RJ, Zee DS. The vestibular-optokinetic system. In: *The neurology of eye movements*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 20–107.
85. Leigh RJ, Zee DS. Disorders of Ocular Motility Due to Disease of the Brainstem, Cerebellum, and Diencephalon. In: *The Neurology of Eye Movements*. Oxford University Press; 2015. p. 836–915.
86. Li C, Layman AJ, Geary R, Anson E, Carey JP, Ferrucci L, et al. Epidemiology of vestibulo-ocular reflex function: Data from the Baltimore Longitudinal study of aging. *Otol Neurotol*. 2015;36(2):267–72.
87. Lin X, Ashizawa T. Recent progress in spinocerebellar ataxia type-10 (SCA10). *Cerebellum*. 2005;4(1):37–42.
88. Longridge NS, Mallinson AI. The Dynamic Illegible E (DIE) test: A simple technique for assessing the ability of the vestibulo-ocular reflex to overcome vestibular pathology. *J Otolaryngol*. 1987;16(2):97–103.
89. Maas EF, Huebner WP, Seidman SH, Leigh RJ. Behavior of human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimuli. *Brain Res*. 1989;499(1):153–6.
90. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology*. 2009;73(14):1134–41.
91. Mañago MM, Schenkman M, Berliner J, Hebert JR. Gaze stabilization and dynamic visual acuity in people with multiple sclerosis. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2017;26(5–6):469–77.
92. Mancall EL. Late (acquired) cortical cerebellar atrophy. In: Vinken P, Bruyn G, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1975. p. 477–508.
93. Manto MU. Dominant ataxias. In: *Cerebellar Disorders: A Practical Approach to Diagnosis and Management*. New York: Cambridge University Press; 2010. p. 189–283.
94. Mantokoudis G, Schubert MC, Saber Tehrani AS, Wong AL, Agrawal Y. Early adaptation and compensation of clinical vestibular responses after unilateral vestibular deafferentation surgery. *Otol Neurotol*. 2014;35(1):148–54.
95. Mantokoudis G, Tehrani ASS, Wozniak A, Eibenberger K, Kattah JC, Guede CI, et al. VOR gain by head impulse video-oculography differentiates acute vestibular neuritis from stroke. *Otol Neurotol*. 2015;36(3):457–65.
96. Mariotti C, Schuele-Freyer R, Ayme S, Bertini E, Claeys K, Dotti MT, et al. Diagnostic flowchart for adult ataxias, ERN-RND 2019 [Internet]. Available from: https://www.ern-rnd.eu/wp-content/uploads/2019/08/ERN-RND-Diagnostic-FlowchartAtaxia_FINAL.pdf
97. Mauritz KH, Dichgans J, Hufschmidt A. Quantitative analysis of stance in late cortical cerebellar atrophy of the anterior lobe and other forms of cerebellar ataxia. *Brain*. 1979;102(3):461–82.
98. Mauritz KH, Schmitt C, Dichgans J. Delayed and enhanced long latency reflexes as the possible cause of postural tremor in late cerebellar atrophy. *Brain*.

- 1981;104(1):97–116.
99. McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Burgess AM, Weber KP, Curthoys IS. The video head impulse test (vHIT) of semicircular canal function - age-dependent normative values of VOR gain in healthy subjects. *Front Neurol.* 2015;6(JUL):154.
 100. Migliaccio AA, Halmagyi GM, McGarvie LA, Cremer PD. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: Description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain.* 2004;127(2):280–93.
 101. Minor LB, Lasker DM, Backous DD, Hullar TE. Horizontal vestibuloocular reflex evoked by high-acceleration rotations in the squirrel monkey. I. Normal responses. *J Neurophysiol.* 1999;82(3):1254–70.
 102. Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum.* 2007;6(1):79–86.
 103. Muelleman T, Shew M, Subbarayan R, Shum A, Sykes K, Staecker H, et al. Epidemiology of Dizzy Patient Population in a Neurotology Clinic and Predictors of Peripheral Etiology. *Otol Neurotol.* 2017;38(6):870–5.
 104. Muzaimi MB, Thomas J, Palmer-Smith S, Rosser L, Harper PS, Wiles CM, et al. Population based study of late onset cerebellar ataxia in south east Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(8).
 105. Myrseth E, Møller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M. Untreated Vestibular Schwannoma: Vertigo is a Powerful Predictor for Health-Related Quality of Life. *Neurosurgery.* 2006;59(1):67–76.
 106. Myrseth E, Pedersen PH, Møller P, Lund-Johansen M. Treatment of vestibular schwannomas. Why, when and how? *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(7):647–60.
 107. Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease: A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology.* 1972;22(1):49–55.
 108. Ohbayashi S, Oda M, Yamamoto M, Urano M, Harada K, Horikoshi H, et al. Recovery of the vestibular function after vestibular neuronitis. *Acta Otolaryngol.* 1993;113(503):31–4.
 109. Orsoni JG, Zavota L, Pellistri I, Piazza F, Cimino L. Cogan syndrome. *Cornea.* 2002;21(4):356–9.
 110. Ota S, Tsuchiya K, Anno M, Niizato K, Akiyama H. Distribution of cerebello-olivary degeneration in idiopathic late cortical cerebellar atrophy: Clinicopathological study of four autopsy cases. *Neuropathology.* 2008;28(1):43–50.
 111. Pestronk A. Hereditary ataxias: Dominant [online]. Neuromuscular Disease Center, Washington University, St. Louis, MO USA 1996, poslední změna 2021-10-12 [cit. 2022-01-02]. Dostupné z: <https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html>.
 112. Peters BT, Mulavara AP, Cohen HS, Sangi-Haghpeykar H, Bloomberg JJ. Dynamic visual acuity testing for screening patients with vestibular impairments. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2012;22(2–3):145–51.
 113. Pozzo T, Berthoz A, Lefort L. Head stabilization during various locomotor tasks in humans - I. Normal subjects. *Exp Brain Res.* 1990;82(1):97–106.
 114. Profant O, Čada Z, Čákrť O, Kalitová P. Vestibulo-okulární reflex. In: Chrobok V, editor. *Závratě. TOBIÁŠ*; 2017. p. 33–6.

115. Riess O, Rüb U, Pastore A, Bauer P, Schöls L. SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. *Cerebellum*. 2008;7(2):125–37.
116. Rine RM, Braswell J. A clinical test of dynamic visual acuity for children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(11):1195–201.
117. Rocchi L, Chiari L, Cappello A, Horak FB. Identification of distinct characteristics of postural sway in Parkinson's disease: A feature selection procedure based on principal component analysis. *Neurosci Lett*. 2006;394(2):140–5.
118. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: A systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):174–83.
119. Rujescu D, Hartmann AM, Giegling I, Konte B, Herrling M, Himmelein S, et al. Genome-wide association study in vestibular neuritis: Involvement of the host factor for HSV-1 replication. *Front Neurol*. 2018;9(JUL):591.
120. Sadeghi SG, Minor LB, Cullen KE. Dynamics of the horizontal vestibuloocular reflex after unilateral labyrinthectomy: Response to high frequency, high acceleration, and high velocity rotations. *Exp Brain Res*. 2006;175(3):471–84.
121. Sargent EW, Goebel JA, Hanson JM, Beck DL. Idiopathic bilateral vestibular loss. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1997;116(2):157–62.
122. Schmidt T, Lindenberg KS, Krebs A, Schöls L, Laccone F, Herms J, et al. Protein surveillance machinery in brains with spinocerebellar ataxia type 3: Redistribution and differential recruitment of 26S proteasome subunits and chaperones to neuronal intranuclear inclusions. *Ann Neurol*. 2002;51(3):302–10.
123. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: Clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004;3(5):291–304.
124. Schwabová J, Malý T, Zahálka F, Mušová Z, Apltová I, Komárek V, et al. Význam zadněprovazcové symptomatiky v diferenciální diagnostice hereditárních ataxií The Importance of Posterior Column Signs for Differential Diagnosis of Hereditary Ataxias. *Česko-Slovenská Neurol*. 2015;109(3):336–42.
125. Serra A, Salame K, Liao K, Leigh RJ. Eye Movements, Vision, and the Vestibulo-Ocular Reflexes. In: Bronstein AM, editor. *Oxford Textbook of Vertigo and Imbalance*. Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 27–33.
126. Shumway-Cook A, Horak F. Assessing the influence of sensory interaction of balance. *Suggestion from the field. Phys Ther*. 1986;66(10):1548–50.
127. Soong B-W, Morrison PJ. Spinocerebellar ataxias. In: *Handbook of clinical neurology*. 2018. p. 143–174.
128. Storey E, Forrest SM, Shaw JH, Mitchell P, Gardner RJMK. Spinocerebellar ataxia type 2: Clinical features of a pedigree displaying prominent frontal-executive dysfunction. *Arch Neurol*. 1999;56(1):43–50.
129. Straumann D. Vestibular Physiology: How to be a Clinician and Yet Think Physiologically. In: Bronstein AM, editor. *Oxford Textbook of Vertigo and Imbalance*. Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 15–26.
130. Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, et al. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2017;27(4):177–

131. Strupp M, Magnusson M. Acute Unilateral Vestibulopathy. *Neurol Clin.* 2015;33(3):669–85.
132. Strupp M, Mandalà M, López-Escámez JA. Peripheral vestibular disorders: An update. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(1):165–73.
133. Subramony SH. SARA - A new clinical scale for the assessment and rating of ataxia. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(3):136–7.
134. Subramony SH. Degenerative Ataxias: challenges in clinical research. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;4(1):53–60.
135. Szmulewicz DJ, Roberts L, McLean CA, MacDougall HG, Michael Halmagyi G, Storey E. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Neurol Clin Pract.* 2016;6(1):61–8.
136. Szmulewicz DJ, Waterston JA, Macdougall HG, Mossman S, Chancellor AM, Mclean CA, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): A review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1233(1):139–47.
137. Tian JR, Shubayev I, Demer JL. Dynamic visual acuity during transient and sinusoidal yaw rotation in normal and unilaterally vestibulopathic humans. *Exp Brain Res.* 2001;136(4):12–25.
138. Volf P, Kutílek P, Hozman J, Cerný R, Koukolík T, Hejda J. System for measuring kinematics of vestibular system movements in neurological practice. *Acta Polytech.* 2016;56(4):328.
139. Van de Warrenburg BPC, Bakker M, Kremer BPH, Bloem BR, Allum JHJ. Trunk sway in patients with spinocerebellar ataxia. *Mov Disord.* 2005;20(8):1006–13.
140. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: Vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology.* 2008;70(6):454–63.
141. Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS. Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1164(Basic and Clinical Aspects of Vertigo and Dizziness):486–91.
142. Wist ER, Brandt TH, Krafczyk S. Oscillopsia and retinal slip: Evidence supporting a clinical test. *Brain.* 1983;106(1):153–68.
143. Wood NW. Neurogenetics: A guide for clinicians. *Neurogenetics: A Guide for Clinicians.* 2012.
144. Wu TY, Taylor JM, Kilfoyle DH, Smith AD, McGuinness BJ, Simpson MP, et al. Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia “CANVAS” syndrome. *Brain.* 2014;137(10):2649–56.
145. Yamada M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H. CAG repeat disorder models and human neuropathology: Similarities and differences. *Acta Neuropathol.* 2008;115(1):71–86.
146. Yoshizawa T, Nakamagoe K, Ueno T, Furusho K, Shoji S. Early vestibular dysfunction in Machado-Joseph disease detected by caloric test. *J Neurol Sci.* 2004;221(1–2):109–11.
147. Yu-Wai-Man P, Gorman G, Bateman DE, Leigh RJ, Chinnery PF. Vertigo and vestibular abnormalities in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol.* 2009;256(1):78–

82.

- 148.Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gucer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus on eye movements in primate. *J Neurophysiol.* 1981;46(4):878–99.
- 149.Zeigelboim BS, Teive HAG, Sampaio R, Arruda WO, Jurkiewicz AL, Marques JM, et al. Otoneurological findings in spinocerebellar ataxia. *Int Tinnitus J.* 2010;16(2):161–7.
- 150.Zeigelboim BS, Teive HAG, Sampaio R, Jurkiewicz AL, Liberalesso PBN. Electronystagmography findings in spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) and type 2 (SCA2). *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(5):760–5.
- 151.Zingler VC, Weintz E, Jahn K, Huppert D, Cnyrim C, Brandt T, et al. Causative factors, epidemiology, and follow-up of bilateral vestibulopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1164:505–8.
- 152.Zivotofsky A, Caspi A, Gordon C. Impaired Vestibular Ocular Reflex (VOR) in presymptomatic Spinocerebellar Ataxia Type 3 (SCA-3). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jun 16;54(15):174.
- 153.Zumrová A, Mušová Z, Košťálová E, Apltová L, Křepelová A, Paděrová K. Autosomálně recesivní a X-vázané ataxie. *Neurol pro praxi.* 2007;8(5):272–6.

11. Přehled publikační činnosti

11.1. Původní vědecké práce, které jsou podkladem disertace

ČERNÝ R, HRUBÁ S, DANKOVÁ M, VOLF P, KUTÍLEK P, PLZÁK J, BANDÚROVÁ V, KOUCKÝ V, MRÁZKOVÁ E, ČADA Z. Residual vestibular function after vestibular schwannoma surgery. *Neurochirurgie*. 2020, Apr;66(2):80-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2019.10.008. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31812711. **IF (2020): 1.553**

DANKOVÁ M, VYHNÁLEK M, FUNDA T, JEŘÁBEK J, ČAKRT O. 3 Hz postural tremor: A specific and sensitive sign of cerebellar dysfunction in patients with cerebellar ataxia. *Clin Neurophysiol*. 2020, Oct;131(10):2349-2356. doi: 10.1016/j.clinph.2020.07.007. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32828037 **IF (2020): 3.708**

DANKOVÁ M, JEŘÁBEK J, JESTER DJ, ZUMROVÁ A, PAULASOVÁ SCHWABOVÁ J, ČERNÝ R, KMETONYOVÁ S, VYHNÁLEK M. Clinical dynamic visual acuity in patients with cerebellar ataxia and vestibulopathy. *PLoS One*. 2021 Jul 29;16(7):e0255299. doi: 10.1371/journal.pone.0255299. PMID: 34324564; PMCID: PMC8320895 **IF (2021): NA, IF (2020): 3.240**

DANKOVÁ M, MUŠOVÁ Z, JEŘÁBEK J, PAULASOVÁ SCHWABOVÁ J, ZUMROVÁ A, VYHNÁLKOVÁ E, SKALSKÁ S, MAZANEC R, VYHNÁLEK M. CANVAS – nově identifikovaná genetická příčina ataxie s pozdním nástupem. Popis prvních diagnostikovaných pacientů v České republice. *Cesk Slov Neurol N* 2021; 84/117(4): 397-402. doi: 10.48095/cccsnn2021397 **IF (2021): NA, IF (2020): 0,350**

11.2. Původní vědecké práce bez vztahu k tématu disertace

PAULASOVÁ SCHWABOVÁ J, DANKOVÁ M. Ataxie. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81(2): 131-149. doi: 10.14735/amcsnn2018131 **IF (2018): 0.355**

DANKOVÁ M. Klinické vyšetření pacienta s vertigem. *Umění fyzioterapie* 2020;10 :29-35. ISSN 2464-6784 **bez IF**

11.3. Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních.

- **3Hz postural tremor in patients with spinocerebellar ataxia.** 3rd Congress of the European Academy of Neurology, Amsterdam, 24. – 27. června 2017, ústní prezentace
- **Changes in vestibulo-ocular reflex during Head Impulse Test in patients with cerebellar ataxia.** 30th Bárány Society Meeting, Uppsala, 10. – 13. června 2018, ústní prezentace
- **Sensitivity and specificity of 3Hz tremor in patients with cerebellar ataxia.** 30th Bárány Society Meeting, Uppsala, 10. – 13. června 2018, ústní prezentace
- **The video Head Impulse Test in patients with cerebellar ataxia.** 4th Congress of the European Academy of Neurology, Lisabon, 16. – 19. června 2018, e-poster
- **The video Head Impulse Test in patients with downbeat nystagmus.** 5th Congress of the European Academy of Neurology, Oslo, 29. června – 2. července 2019, e-poster
- **Využití posturografie při diagnostice u pacientů se spinocerebelární ataxií.** 30. český a slovenský neurologický sjezd, Praha, 23. – 26. listopadu 2016, ústní prezentace
- **Pacient s vestibulo-cerebelární problematikou.** Konference Neurologie pro praxi, 25. - 26. ledna 2017, přednáška
- **Cervikogenní vertigo.** 31. český a slovenský neurologický sjezd, Brno, 22. – 25. listopadu 2017, přednáška
- **Anatomické a fyziologické poznámky k řízení stability.** 32. slovenský a český neurologický sjezd, Martin, 28. listopadu – 1. prosince 2018, přednáška

12. Seznam příloh

Příloha č. 1: ČERNÝ R, HRUBÁ S, DANKOVÁ M, VOLF P, KUTÍLEK P, PLZÁK J, BANDÚROVÁ V, KOUCKÝ V, MRÁZKOVÁ E, ČADA Z. Residual vestibular function after vestibular schwannoma surgery. *Neurochirurgie*. 2020

Příloha č. 2: DANKOVÁ M, VYHNÁLEK M, FUNDA T, JEŘÁBEK J, ČAKRT O. 3 Hz postural tremor: A specific and sensitive sign of cerebellar dysfunction in patients with cerebellar ataxia. *Clin Neurophysiol*. 2020

Příloha č. 3: DANKOVÁ M, JEŘÁBEK J, JESTER DJ, ZUMROVÁ A, PAULASOVÁ SCHWABOVÁ J, ČERNÝ R, KMETONYOVÁ S, VYHNÁLEK M. Clinical dynamic visual acuity in patients with cerebellar ataxia and vestibulopathy. *PLoS One*. 2021

Příloha č. 4: DANKOVÁ M, MUŠOVÁ Z, JEŘÁBEK J, PAULASOVÁ SCHWABOVÁ J, ZUMROVÁ A, VYHNÁLKOVÁ E, SKALSKÁ S, MAZANEC R, VYHNÁLEK M. CANVAS – nově identifikovaná genetická příčina ataxie s pozdním nástupem. Popis prvních diagnostikovaných pacientů v České republice. *Cesk Slov Neurol N*. 2021