

**UNIVERZITA KARLOVA**

**2. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



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

Vestibular and postural biomarkers in spinocerebellar ataxias and peripheral  
vestibular lesions

**Michaela Danková**

Praha, 2022

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního a kombinovaného studia doktorského studijního programu Neurovědy na Neurologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Školitel: doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc., Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Konzultant: doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D., Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Neurovědy  
dne ..... v ..... od ..... hod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.,  
Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

Tato práce vznikla za podpory grantu Grantové agentury Univerzity Karlovy – projekt číslo 608218 a projekty MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203, IPE 2. LF UK č. 699012

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

## Obsah

Abstrakt .....	4
Abstract.....	5
1. Úvod do problematiky .....	6
1.1. Degenerativní cerebelární ataxie .....	6
1.2. Periferní vestibulární poruchy .....	7
1.3. Posturální abnormality u cerebelárních ataxií .....	7
1.4. Vestibulární a okulomotorické abnormality u neurodegenerativních cerebelárních ataxií .....	8
2. Cíle práce a hypotézy .....	10
3. Metodika .....	11
4. Výsledky .....	11
5. Souhrny jednotlivých studií .....	12
5.1. Studie č.1: Reziduální vestibulární funkce po operaci vestibulárního schwannomu .....	12
5.2. Studie č.2: 3 Hz posturální tremor: Specifický a senzitivní příznak cerebelární dysfunkce u pacientů s cerebelární ataxií .....	14
5.3. Studie č.3: Klinický test dynamické zrakové ostrosti u pacientů s cerebelární ataxií a vestibulopatií .....	19
5.4. Studie č.4: CANVAS – nově identifikovaná genetická příčina ataxie s pozdním nástupem. Popis prvních diagnostikovaných pacientů v České republice .....	24
6. Diskuse .....	27
7. Závěr .....	28
8. Souhrn.....	29
9. Summary.....	30
10. Použitá literatura .....	31
11. Přehled publikační činnosti: .....	36

## **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.

# **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.

# **1. Úvod do problematiky**

## **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). Diagnostika degenerativních cerebelárních ataxií proto bývá klinickou výzvou. 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 DRPLA), Friedreichovou ataxii a FXTAS syndrom. V indikovaných případech lze doplnit vyšetření NGS nebo cílenou analýzu vzácných příčin dle specifických klinických příznaků přímým sekvenováním (Soong and Morrison 2018).

### **1.1.1. Autozomálně dominantní spinocerebelární ataxie**

Nejčastějším typem AD SCA v České republice je spinocerebelární ataxie typu 2, pro kterou je typické zpomalení sakád, přítomné až u 90 % pacientů. Celosvětově nejrozšířenější spinocerebelární ataxie typu 3 se v České republice diagnostikovala zatím pouze několika pacientům. 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.

### **1.1.3. Idiopatická cerebelární ataxie s pozdním nástupem**

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). Tuto diagnózu lze určit až po vyloučení získaných a genetických příčin, stejně tak i multisystémové atrofie (MSA) (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). Molekulárně genetickým podkladem je expanze repetitivní sekvence AAGGG na obou alelách v intronu 2 genu RFC1 (replication factor complex subunit 1) (Cortese et al. 2019). Dle některých autorů může být příčinou až u 22 % případů cerebelárních ataxií s pozdním začátkem (late-onset) vedených jako sporadické (Cortese et al. 2019). Senzorická neuropatie byla popsána u všech pacientů, známky vestibulární dysfunkce u více než 80 % z nich, 60-80 % pacientů má i mozečkový syndrom. Část pacientů může mít pouze izolovanou neuronopatii, izolované mozečkové nebo vestibulární varianty nebyly zatím pozorovány (Cortese et al. 2020).

#### **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. Bilaterální vestibulopatie se projevuje zejména nestabilitou stoje a chůze, pacienti mohou udávat oscilopsie nebo rozmazání vizu při pohybu (Strupp et al. 2017, 2019), objektivně může být patrný pozitivní pulzní test (head impulse test). Klíčovými příznaky akutní unilaterální periferní vestibulopatie 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). U přibližné třetiny pacientů přetrvává jednostranná periferní vestibulární dysfunkce chronicky (Ohbayashi et al. 1993). Vestibulární nerv je přímo postižen vestibulárním schwannomem, u kterého bývá snížena reaktivita vestibulárního ústrojí prokázána až u 70-90 % pacientů (Von Kirschbaum and Gürkov 2016). K potvrzení periferní vestibulární poruchy je nutná verifikace pomocí kalorizace, sinusoidální stimulace na rotačním křesle v rámci elektronystagmografie nebo video Head Impulse testem (Strupp et al. 2017).

#### **1.3. Posturální abnormity 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 kromě toho způsobují také abnormity očních pohybů

(Gilman et al. 1981). Tyto abnormality dokáže objektivizovat posturografie, cennou může být zejména frekvenční analýza signálu (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). Na patofyziologické úrovni je předozadní 3Hz posturální tremor pravděpodobně výsledkem zvýšených a opožděných posturálních reflexů s dlouhou latencí (na kterých se podílí mozeček), což vede k synchronizaci napínacích reflexů (Mauritz et al. 1981). 3Hz posturální tremor byl poprvé popsán u pacientů s atrofií předního laloku mozečku v důsledku chronického alkoholismu (Mauritz et al. 1979; Diener et al. 1984b, 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 cerebelární dysfunkcí, ale i s abnormalitami 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). 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).

### **1.4.1. Vestibulo-okulární reflex**

Hlavní funkcí vestibulo-okulárního reflexu (VOR) je stabilizace obrazu na sítnici během pohybu tím, že s velmi krátkou latencí generuje kompenzační oční pohyby stejné rychlosti a zároveň opačného směru než pohyb hlavou (Serra et al. 2013). Jedním z fyziologických měřítek funkce VOR je gain VOR, který je poměrem rychlosti pohybu oka a rychlosti pohybu hlavy. Redukce



gainu VOR považovaná za známku periferní vestibulární poruchy (Gordon et al. 2003). Snížení gainu VOR (podle vHIT) však může způsobit také bilaterální flokulární postižení, a to i při normálních hodnotách v ostatních testech vestibulární stimulace (kalorizace, rotační testy) (Zee et al. 1981; Crane and Demer 2000; Kremmyda et al. 2012).

Neinvazivně lze vestibulo-okulární reflex vyšetřovat video Head Impulse testem, zavedeným do klinické praxe jen nedávno. Umožňuje ve fyziologickém rozsahu frekvenčních odpovědí vyšetřit funkci všech šesti polokruhových kanálků a kvantifikovat dynamické parametry VOR: latenci, gain a charakterizovat případné sakadické oční pohyby vznikající během impulzů (Weber et al. 2009; Curthoys and Manzari 2017).

Vestibulo-okulární reflex byl dosud zkoumán zejména u pacientů s SCA-3, u kterých byl pokles gainu VOR zvažován jako neurofyziologický biomarker choroby (Zivotofsky et al. 2013).

#### **1.4.2. Dynamická zraková ostrost a oscilopsie**

Schopnost udržet jasné vidění během pohybu hlavy se označuje jako dynamická zraková ostrost. Je zprostředkována především vestibulo-okulárním reflexem (VOR). 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. Dynamické charakteristiky VOR a adaptivní modifikace zrakem jsou řízeny mozečkem, zejména flokulem (Ito 1998).

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).

## 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 3 Hz tremoru u pacientů s cerebelární ataxií neurodegenerativní etiologie a porovnat senzitivitu a specificitu 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 CA.

**Hypotéza č. 2:** 3 Hz tremor bude velmi častým nálezem u pacientů s cerebelární ataxií a nebude se vyskytovat u pacientů bez mozečkového postižení. 3 Hz tremor bude vysoce senzitivním a specifickým příznakem, který bude vhodnější k odlišení mozečkového postižení než standardní posturografické parametry. 3 Hz tremor bude přítomen i u pacientů v časných stádiích cerebelární ataxie s mírnou poruchou stoje a chůze. Amplituda (intenzita) 3 Hz 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 DVA objektivizovat poruchu DVA u pacientů s CA a 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)<sub>n</sub> 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)<sub>n</sub> 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 souhrnech jednotlivých studií

### **4. Výsledky**

Výsledky jsou uvedeny v souhrnech jednotlivých studií

## **5. Souhrny jednotlivých studií**

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

#### **5.1.1. Metodika**

Studie se zúčastnilo 39 pacientů (17 mužů, 22 žen), s věkovým průměrem 49 let (33-69 let), kteří podstoupili jednostrannou operaci vestibulárního schwannomu. Velikost tumoru byla klasifikována dle Koose do 4 stupňů (Koons et al. 1976), rozsah resekce byl pooperačně hodnocen jako: totální resekce, téměř totální resekce (< 2 % zbytkové hmoty tumoru), parciální resekce (zbývající 2–5 %) a subtotální resekce (> 5 % zbývající) (Kanzaki et al. 2003). Kontrolní skupinu zdravých jedinců tvořilo 11 mužů a 25 žen s věkovým průměrem 36 let. Všichni pacienti podstoupili bitermální kalorizaci dle Fitzgeralda-Hallpikea (Henry 1999), paréza kanálku byla vypočtena podle Jongkeesova vzorce (Jacobson et al. 1997). Video Head Impulse Testem (vHIT) bylo u všech subjektů vyšetřených všech 6 polokruhových kanálků, hodnocen byl gain VOR (McGarvie et al. 2015).

#### **5.1.2. 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 resekce, zachování nervus vestibularis inferior). Pro všechny statistické analýzy byla považována za významnou 5% úroveň pravděpodobnosti.

#### **5.1.3. Výsledky**

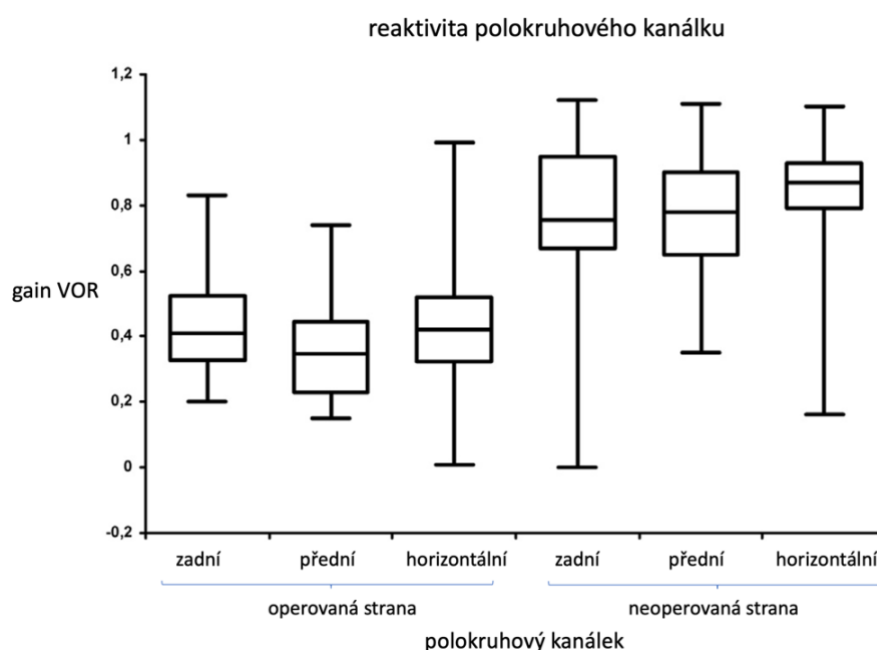
##### **5.1.3.1. Testy vestibulárních funkcí**

U všech 39 pacientů byla na operované straně kalorizací prokázána 100% paréza kanálku, na neoperované straně byla kalorizace v mezích normy. Dle vHIT byl na operované straně typický nízký gain VOR a následně zvýšena asymetrií funkce kanálků. Průměrné gainy VOR a standardní odchylky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: průměrné gainy VOR

		pacienti (n=39)		zdravé kontroly (n=36)
video Head Impulse Test gain VOR (SD)	polokruhový kanálek	operovaná strana	neoperovaná strana	
	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)

V průměru byl na straně operace gain VOR signifikantně nižší, 7 pacientů (18 %) však vykazovalo pooperačně vysoký gain VOR (> 0,7). Rozptyl hodnot gainu VOR ukazuje obrázek 3.



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. 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.

## 5.2. 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 – devět 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 (idiopathic late onset cerebellar ataxia). Ataxie (rozsah postižení) byla hodnocena pomocí škály SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) (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

a nevykazovali žádné jiné neurologické postižení. Druhou kontrolní skupinu tvořilo 40 zdravých dobrovolníků.

#### **5.2.1.2. Statická posturografie a elektronystagmografie**

Statická posturografie kvantifikovala posun působišť výsledné tlakové síly – Centre of foot Pressure (COP) ve čtyřech senzoričtých podmínkách: stoj na pevném podložce s otevřenými a zavřenými očima a stoj na pěnové podložce s otevřenými a zavřenými očima (Shumway-Cook and Horak 1986). Hodnotily se tyto standardní parametry COP: celková plocha stabilogramu – Area (A), délka křivky stabilogramu – Sway Path (SP), střední rychlost pohybu COP – Mean Velocity (MV). Fourierova analýza byla použita ke kvantifikaci rozložení energetické hodnoty ve frekvenčním spektru oscilací těla (Krafczyk et al. 2006; Fujimoto et al. 2014). Kvalitativně byl 3Hz tremor hodnocen vizuálně dvěma zaslepenými nezávislými hodnotiteli, kdy se 3Hz tremor se objevil jako peak ve frekvenčním spektru v logaritmické transformaci (Chagdes et al. 2009). Pro kvantitativní analýzu třesu 3 Hz jsme hodnotili distribuci oscilační aktivity ve frekvenčním spektru rozděleném do tří pásem, které představují spektrální výkon relativně (%) k celkovému výkonu (Krafczyk et al. 2006). Pásmo 1 mělo frekvenční rozsah 0,1 až 2,4 Hz, pásmo 2 2,4 až 3,5 Hz a pásmo 3 3,5–8 Hz. Střední rychlost a rozložení oscilační aktivity ve frekvenčním pásmu 1 a 2 byly analyzovány také v předozadním směru.

Elektronystagmografie zahrnovala kalibraci očních pohybů, detekci spontánního a pohledového nystagmu, test sledovacích očních pohybů, optokinetického nystagmu, rotační a kalorický test (Henry 1999). Kritériem pro periferní vestibulopatii byla kalorická a rotační hyporeflexie (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 testem. 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. Obě skupiny pacientů (s CA i s vestibulopatií) se od zdravých kontrol lišily ve všech posturografických parametrech, jak ukazuje tabulka 4.

Tabulka 4: Demografické charakteristiky a výsledky posturografie

	Degenerativní cerebelární ataxie	Vestibulopatie	Zdravé kontroly
<b>Počet subjektů: všech / mužů</b>	30/16	30/15	40/21
<b>Věk (M <math>\pm</math> SD)</b>	52,43 $\pm$ 2,68	53,13 $\pm$ 2,54	36,23 $\pm$ 2,23
<b>Trvání onemocnění (průměr <math>\pm</math> SD)</b>	7,7 $\pm$ 0,926		
<b>SARA (průměr <math>\pm</math> SD)</b>	10,5 $\pm$ 0,804		
<b>3Hz tremor ano/ne (kvalitativní analýza)</b>	27/3	0/30	0/40
<b>Pásmo 2 (% celkového výkonu) - předozadní směr, pevná podložka, oči otevřené: medián, (IQR) rozsah</b>	0,245 (1,089) */# 0,01–19,33	0,08 (0,11) 0,01–6,44	0,11 (0,13) 0,01–1,82
<b>Sway Path (mm) - pevná podložka, oči otevřené: medián, (IQR) rozsah</b>	1038 (1556) */### 429,74–7075,29	659,6 (495,7) 335,48–1781,92	431,8 (301,4) 164,97–1234,28
<b>Area (mm<sup>2</sup>) - pevná podložka, oči otevřené: medián, (IQR) rozsah</b>	809,7 (1643) */### 84,23–9296,52	438 (588) 102,32–2937,17	206,6 (262,3) 67,32–952,67
<b>Mean Velocity (mm/s) - pevná podložka, oči otevřené: medián, (IQR) rozsah</b>	20,35 (30) */### 8,42–138,6	12,92 (10) 6,57–34,91	9,66 (6) 5,87–24,18
<b>Pásmo 2 (% celkového výkonu) - předozadní směr, pěnová podložka, oči zavřené: medián, (IQR) rozsah</b>	4,15 (8,45) **/### 0,27–38,97	0,83 (1,35) 0,08–3,06	0,46 (0,62) 0,07–5,47



	Degenerativní cerebelární ataxie	Vestibulopatie	Zdravé kontroly
<b>Sway Path (mm) - pěnová podložka, oči zavřené: medián, (IQR) rozsah</b>	7179,49 (5362,57) */### 3141,29– 19778,12	4195,95 (3545,69) 1467,18–10388,75	1468,59 (1045,20) 267,01–3478,43
<b>Area (mm<sup>2</sup>) - pěnová podložka, oči zavřené: medián, (IQR) rozsah</b>	8814,05 (4717,54) */### 1049,86–29896,9	4033,14 (9210,06) 611,98–16328,55	869,18 (672,71) 107,45–10633,21
<b>Mean Velocity (mm/s) - pěnová podložka, oči zavřené: medián, (IQR) rozsah</b>	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 0,05 (jednostranný test)

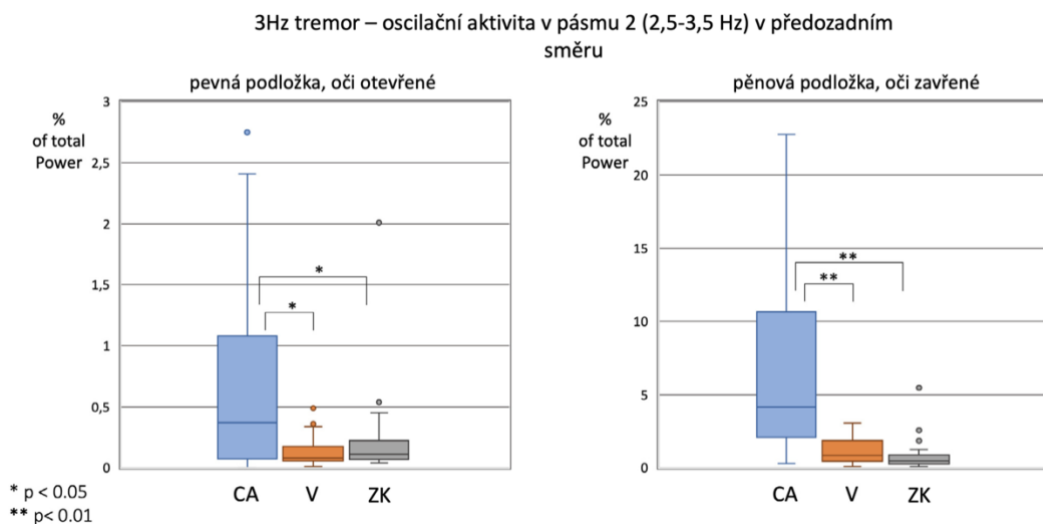
\*\*/### - rozdíl od vestibulopatií (\*\*) / zdravých kontrol (###) je signifikantní na hladině 0,01 (jednostranný test)

### 5.2.2.2. Kvalitativní analýza 3Hz tremoru

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. Prvním byl pacient s SCA-1 (SARA 13, příznaky trvající 19 let), druhá pacientka s SCA-17 (SARA 4, 5 let trvající příznaky, bez atrofie mozku a mozečku), 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 (v čase probíhající studie SARA 8, příznaky trvající 2 roky, na MR patrná atrofie cerebella a difuzní mozková atrofie).

### 5.2.2.3. Kvantitativní analýza třesu 3 Hz

Signifikantní rozdíl mezi skupinami pacientů byl patrný ve frekvenční analýze (kvantitativní analýze 3Hz tremoru). Pacienti s SCA vykazovali zvýšenou oscilační aktivitu ve frekvenčním pásmu 2,5–3,5 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. Všechny výše uvedené hodnoty byly výrazně lepší ve srovnání s hodnotami pro standardní posturografické parametry (tabulka 6).

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

	Cutoff	Senzitivita	Specificita – cerebelární ataxie vs. vestibulopatie	Specificita – cerebelární ataxie vs. zdravé kontroly
3Hz tremor kvalitativně	Hodnoceno dichotomicky	90 %	100 %	100 %
Pásmo 2	2,44	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 <sup>2</sup> ) 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 2,5–3,5 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 stojem. 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 *

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

### 5.3.1. Metodika

#### 5.3.1.1. Pacienti

Vyšetřili jsme 32 pacientů s degenerativní cerebelární ataxií (CA) – geneticky potvrzenou i ILOCA. 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 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 kompenzovanou jednostrannou vestibulopatií (UV) ( $n = 13$ )

a 21 zdravých kontrol, věkově odpovídající pacientům s CA. Zdravé kontroly (ZK) neměly v anamnéze vertigo, 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), stejnou metodikou jako ve studii 1 (Halmagyi et al. 2001; Weber et al. 2009; Mantokoudis et al. 2015; McGarvie et al. 2015).

#### **5.3.1.3. Elektronystagmografie**

Elektronystagmograficky byli vyšetřeni pacienti s CA a s chronickou vestibulopatií. ENG záznam zahrnoval detekci spontánního a pohledového nystagmu, hodnocení plynulých sledovacích očních pohybů, optokinetického nystagmu, sakád, rotační testy bez a s fixací pohledu a bitermální kalorizaci, která určila přítomnost periferní vestibulopatie. Reaktivita na kalorizaci byla vyjádřena průměrem rychlostí pomalé složky nystagmu – slow component velocity (SCV) z pravého a levého ucha.

#### **5.3.1.4. Klinický test dynamické zrakové ostrosti**

Klinický test dynamické zrakové ostrosti spočíval v určení rozdílu mezi statickou a dynamickou zrakovou ostrostit (SVA-DVA). Nejdříve subjekt bez pohybu hlavou v sedě na židli 5 m od monitoru (LCD optotyp, který zobrazuje pět písmen na jednom řádku, v náhodném pořadí, se změnou ostrosti 0,1 logMAR mezi každým řádkem) postupně identifikoval písmena počínaje řádkem 0,1, následně pokračovali další řádky, dokud subjekt nevynechal tři z pěti písmen na řádku. Postup se následně zopakoval s pasivní rotací hlavou sinusově 20° od středu doleva a doprava ve 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). Skóre dynamické zrakové ostrosti (DVA skóre) bylo vypočteno jako rozdíl mezi SVA a DVA, jako počet řádků v logMAR optotypu (Herdman et al. 1998). Jako abnormální jsme hodnotili zhoršení DVA  $\geq 2$  S.D. nad normativní průměr (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 kanálků (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<sup>2</sup>, 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 ( $p = 0,13$ ). Zhoršení DVA bylo detekováno u 84,3 % pacientů s CA a u 79,9 % pacientů s vestibulopatií.

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
<b>Počet subjektů</b>	20	12	13	13	21
<b>Věk průměr (SD)</b>	56,65 (15,43)	67,5 (16,13)	59,07 (19,22)	52,15 (10,15)	52,57 (20,46)
<b>Etiologie</b>	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	
<b>trvání onemocnění (roky) průměr (SD)</b>	7,65 (5,63)	7,16 (4,58)	5,05 (6,59)	1,94 (2,32)	
<b>SARA průměr (SD)</b>	11,32 (6,94)	11,22 (4,72)	není k dispozici	není k dispozici	není k dispozici
<b>Kalorizace (SCV %/s) skóre upravené podle věku průměr (SE)</b>	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

	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
<b>gain VOR horizontálních SCC *</b> (skóre upravené podle věku) 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)
<b>gain VOR vertikálních SCC *</b> (skóre upravené podle věku) 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)
<b>DVA skóre při 1 Hz</b> (skóre upravené podle věku) 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)
<b>DVA skóre při 2 Hz</b> (skóre upravené podle věku) 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)
<b>Subjektivně vnímaná oscilopsie (% subjektů) **</b>	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, rozhodli jsme se uvést hodnoty gainu VOR jako průměr obou stran.

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

### 5.3.2.2. Okulomotorické abnormality u CA

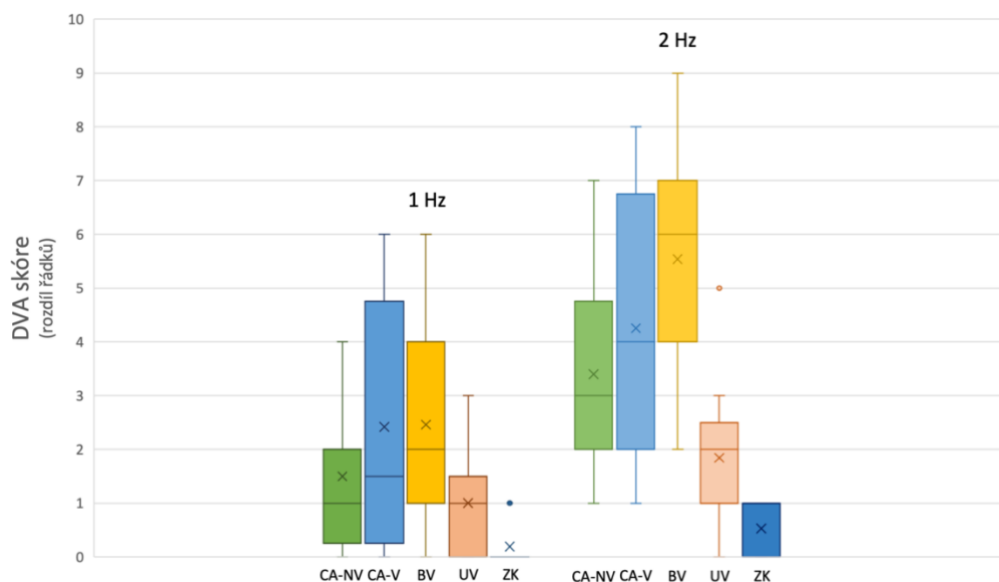
Podle ENG mělo pět pacientů spontánní nystagmus – tři ve skupině CA-NV (dva z nich downbeat nystagmus) a dva ve skupině CA-V. Pohledový nystagmus byl pozorován u 50 % pacientů – u devíti pacientů s CA-NV (dva z nich s downbeat nystagmem) a u sedmi pacientů s CA-V (dva z nich s downbeat nystagmem).

### 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.

### 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 spojitost 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<sup>2</sup>. První model zkoumající vliv gainu VOR horizontálních SCC na DVA při 1 a 2 Hz vysvětlil 16,6 % a 8,7 % rozptylu. Druhý model zkoumající vliv SARA skóre na DVA 1 a 2 Hz vysvětlil 4,1 % a 3,7 % rozptylu. Třetí model zkoumající kombinované účinky SARA skóre a gainu VOR na DVA při 1 a 2 Hz vysvětlil 24,4 % a 14,2 % rozptylu.

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

##### **7.4.1. Metodika**

###### **5.4.1.1. Soubor**

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)<sub>n</sub> v genu RFC1 pomocí repeat primed polymerase chain reaction (RP-PCR).

##### **7.4.2. 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
délka 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
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) <sub>n</sub> , bez přítomnosti normální alely	expanze repetitivní sekvence (AAGGG) <sub>n</sub> , bez přítomnosti normální alely	expanze repetitivní sekvence (AAGGG) <sub>n</sub> , bez přítomnosti normální alely

## 6. Diskuse

Prvním cílem práce bylo zavést do praxe nové vyšetření vestibulo-okulárního reflexu – video Head Impulse test (vHIT). 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. Pomocí vHIT jsme identifikovali podskupinu pacientů s pooperačně vysokým gainem VOR. Jednalo se o pacienty, kteří podstoupili méně radikální výkon se zachováním dolní části vestibulárního nervu.

Dalším cílem bylo pomocí posturografie objektivizovat poruchy posturální stability u spinocerebelárních ataxií. **Studie 2** poprvé systematicky studovala 3Hz tremor u těchto pacientů a odhalila 3Hz tremor v 90 %. 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 v časných stádiích onemocnění s mírným postižením.

Dynamickou zrakovou ostrost u pacientů s degenerativními cerebelárními ataxiemi jsme jako první zkoumali ve **studii 3**. Do klinické praxe jsme za tím účelem zavedli klinický test DVA. U pacientů s degenerativními cerebelárními ataxiemi jsme prokázali vysokou prevalenci poruchy dynamické ostrosti, a to jak u pacientů s cerebelární ataxií bez vestibulopatie, tak 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. 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. 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.

Ve **studii 4** jsme vyšetřili prvních devět pacientů s podezřením na onemocnění CANVAS a toto onemocnění jsme potvrdili u čtyř z nich. Prezentovali jsme klinické projevy třech z těchto pacientů, 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 ataxii s vestibulopatii bez známek neuropatie, CANVAS se neprokázal ani u pacientů s izolovanou bilaterální vestibulární areflexií.

## **7. Závěr**

Naše práce potvrdila, že vestibulární a posturografické vyšetření zkvalitňují diferenciální diagnostiku u pacientů s neurodegenerativními cerebelárními ataxiemi a s periferními vestibulárními lézemi. Vestibulární a posturální biomarkery mohou detekovat vestibulární a mozečkové poruchy již v časných stádiích onemocnění. Zavedení molekulárně genetického vyšetření onemocnění CANVAS pomůže objasnit příčinu u podstatné části pacientů s neurodegenerativní ataxií. Věříme, že naše práce umožní zkvalitnění péče o tyto pacienty.

## 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), které se mohou projevit poruchou dynamické zrakové ostrosti.

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. 3Hz tremor dokázal 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.

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)<sub>n</sub> 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 biomarkery u pacientů s degenerativními cerebelárními ataxiemi a u periferních vestibulárních lézí a zavedení molekulárně genetického vyšetření onemocnění CANVAS, což má velký význam pro klinickou praxi.

## 9. Summary

Neurodegenerative cerebellar ataxias are a 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.

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. 3Hz tremor was 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.

In study no. 3, we used for the first time the clinical DVA test to verify 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)<sub>n</sub> 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 and postural biomarkers in patients with degenerative cerebellar ataxias, and to introduce molecular genetic testing for CANVAS, which is of great importance for clinical practice.

## 10. Použitá literatura

1. Barber HO. Vestibular neurophysiology. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1984;92(1):55–8.
2. 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.
3. Bronstein AM. Oscillopsia: Editorial review. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(1):1–3.
4. Burgio DL, Blakley BW, Myers SF. The high-frequency oscillopsia test. *J Vestib Res.* 1992;2(3):221–6.
5. 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.
6. Čakrt, Funda, Černý, Kolář, Mužik, Jeřábek. Diagnosticky specifické nálezy při posturografickém vyšetření – dvě kazuistiky. *Ces Slov Neurol N.* 2012;75/108(1):88–91.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Crane BT, Demer JL. Effect of adaptation to telescopic spectacles on the initial human horizontal vestibuloocular reflex. *J Neurophysiol.* 2000;83(1):486–96.
11. Curthoys IS, Manzari L. Clinical application of the head impulse test of semicircular canal function. Vol. 15, *Hearing, Balance and Communication.* 2017.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Fujimoto C, Kamogashira T, Kinoshita M, Egami N, Sugasawa 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.
  16. Gilman S, Bloedel JR, Lechtenberg R. *Disorders of the Cerebellum: Contemporary Neurology Series*. Philadelphia: FA Davis; 1981.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983;321(8334):1151–5.
  22. 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.
  23. Henry DF. Test-retest reliability of open-loop bithermal caloric irrigation responses from healthy young adults. *Am J Otol*. 1999;20(2):220–2.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Horak FB, Diener HC. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *J Neurophysiol*. 1994;72(2):479–93.
  28. Ito M. Cerebellar learning in the vestibulo-ocular reflex. *Trends Cogn Sci*. 1998;2(9):313–



- 21.
29. 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.
  30. 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 Jul;24(4):642-8; discussion 648-9.
  31. Von Kirschbaum C, Gürkov R. Audiovestibular Function Deficits in Vestibular Schwannoma. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4980562.
  32. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):94–104.
  33. 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.
  34. Koos W, Spetzler R, Böck F, Salah S. Microsurgery of cerebellopontine angle tumors. In: Clinical microneurosurgery. Stuttgart: Georg Thieme; 1976. p. 91–112.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. Longridge NS, Mallinson AI. The dynamic illegible e-test: A technique for assessing the vestibulo-ocular reflex. *Acta Otolaryngol*. 1987;103(3–4):273–9.
  39. 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.
  40. 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.
  41. 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.
  42. 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.
43. 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.
  44. 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.
  45. Rine RM, Braswell J. A clinical test of dynamic visual acuity for children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(11):1195–201.
  46. 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.
  47. Shumway-Cook A, Horak F. Assessing the influence of sensory interaction of balance. Suggestion from the field. *Phys Ther.* 1986;66(10):1548–50.
  48. Soong B-W, Morrison PJ. Spinocerebellar ataxias. In: *Handbook of clinical neurology.* 2018. p. 143–174.
  49. 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):177–89.
  50. Strupp M, Magnusson M. Acute Unilateral Vestibulopathy. *Neurol Clin.* 2015;33(3):669–85.
  51. Strupp M, Mandalà M, López-Escámez JA. Peripheral vestibular disorders: An update. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(1):165–73.
  52. Subramony SH. SARA - A new clinical scale for the assessment and rating of ataxia. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(3):136–7.
  53. 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.
  54. 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.
  55. 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.
56. 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.
  57. 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.
  58. 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.
  59. 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.
  60. 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.
  61. 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.

## 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