

Doktorské studijní programy v biomedicíně
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Neurologická klinika I. LF UK a VFN

Školitel: Doc. MUDr. Robert Jech, PhD.

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

OBSAH

Abstrakt	4
Summary	5
Úvod	6
Cíle práce	7
Studie č. 1. Komplexní a jednoduché pohyby u pacientů s písářskou křečí - studie s funkční magnetickou rezonancí	8
Materiál a metoda	8
Výsledky	9
Diskuse	10
Studie č. 2. Repetitivní transkraniální magnetické stimulační primární somatosensorické kůry u pacientů s písářskou křečí	12
Materiál a metoda	12
Výsledky	12
Diskuse	17
Studie č. 3. Efekt hluboké mozkové mozkové stimulační (DBS) u pacienta s fenotypem syndromu dystonie – hluchota	19
Studie č. 4. DYT 6 – nová mutace THAP1 genu s výborným efektem DBS	20
Závěry	21
Seznam zkratk	22
Použitá literatura	23
Seznam publikací autorky	25

Abstrakt

Dystonie je definována jako mimovolní kontrakce svalů působící abnormální pohyby nebo postavení různých částí těla (*modifikováno dle (Fahn, 1987)*). Písařská křeč je nejčastějším zástupcem tzv. task – specific fokálních dystonií.

V první studii jsme hodnotili, zda se u pacientů s písařskou křečí (GF) liší vzorec kortikální aktivace při provádění pohybů, které mohou dystonii indukovat (komplexní pohyby) a pohybů, které ke křeči obvykle nevedou (jednoduché pohyby). U komplexních pohybů jsme navíc studovali význam obsahu psaného projevu a význam přítomnosti či absence vizuální zpětné vazby. Ačkoliv komplexní pohyb během vyšetření funkční magnetickou rezonancí (fMR) nevedl u GF pacientů ke vzniku dystonické křeče, byla u nich na rozdíl od jednoduchého pohybu zaznamenána abnormálně snížená kortikální aktivita. Nezáleželo přitom ani na charakteru písemného projevu ani na přítomnosti vizuální zpětné vazby. Naše výsledky tak podporují teorii o dualistickém chování sensorimotorického systému u GF.

Cílem druhé studie bylo ovlivnit příznaky písařské křeče pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace cílené na kontralaterální primární somatosensorickou kůru (SI rTMS). Jednalo se o placebem kontrolovanou jednoduše zaslepenou studii. Prokázali jsme, že SI rTMS vede k dlouhodobému zlepšení psaní u pacientů s písařskou křečí. Naopak po aplikaci placebo rTMS nedošlo k signifikantnímu zlepšení u žádného z pacientů. Kromě klinického efektu na psaní byly po aplikaci reálné rTMS patrné i změny aktivace rozsáhlých korových oblastí v obraze fMR, hlavně v průběhu aktivních pohybů postižené končetiny. Tyto změny jsou patrně výsledkem reorganizace mozkové kůry vlivem rTMS.

Ve třetí a čtvrté studii jsme se pokusili ovlivnit klinické příznaky vzácných dystonických syndromů pomocí hluboké mozkové stimulace (DBS) globus pallidus pars interna (GPi). V prvním případě se jednalo o pacienta s fenotypem syndromu dystonie - hluchota, u kterého byla DBS indikována po vyčerpání farmakologické terapie pro těžkou cervikální dystonii. Dystonie u pacienta způsobovala závažné polykací a dýchací obtíže. Po implantaci elektrod došlo k výraznému zlepšení stavu - poklesu skóre Burke – Fahn – Marsdenovy škály dystonie (BFMDS) o 75%. V druhém případě se jednalo o pacienta s novou mutací THAP 1 genu DYT 6 dystonie. U pacienta došlo k rozvoji status dystonicus, rezistentnímu na veškerou léčbu. Po implantaci elektrod došlo opět k dramatickému zlepšení stavu – pokles BFMDS o 85%.

Summary

Dystonia is a neurological syndrome characterized by the involuntary contraction of opposing muscles, causing twisting movements or abnormal postures (modified by Fahn, 1987). Writer's cramp is the most common form of task-specific focal dystonia.

In the first study, patients with writer's cramp were evaluated for differences in cortical activation during movements likely to induce cramps (complex movements) and movements which rarely lead to dystonia (simple movements). Although complex patient movements during fMRI were never associated with dystonic cramps, they exhibited abnormally decreased cortical activity. This was not observed in simple movements and was unrelated to the character of handwriting or the presence/absence of visual feedback. Our results support the theory of dualistic sensorimotor system behavior in writer's cramp.

As the somatosensory system is believed to be affected in focal dystonia, we focused on modulation of the primary somatosensory cortex (SI) induced by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the second study, in order to improve writer's cramp. In conclusion, 1 Hz rTMS of the SI cortex can improve manifestations of writer's cramp while increasing cortical activity in both hemispheres. Handwriting as well as subjective assessment improved in most patients, and lasted for two to three weeks. The beneficial effects of rTMS paralleled the functional reorganization in the SI cortex and connected areas, reflecting the impact of the somatosensory system on active motion control.

In the third study we presented a case involving deep brain stimulation (DBS) of the globus pallidus interna (GPI) and its positive clinical effects in a 30 year old male with dystonia-deafness phenotype, with severe cervical dystonia and swallowing and breathing difficulties. GPI-DBS resulted in dramatic improvement of dystonia documented by a 75% m

DYT6 is an early-onset dystonia caused by variable mutations of the gene encoding the thanatos-associated protein (THAP1). In the fourth study we described a novel mutation of the THAP1 gene in two siblings (male and female) with rapid generalization to life threatening status dystonicus in the male. In contrast to the seven previously reported patients, we observed excellent response to bilateral Gpi-DBS determined by an 85% decrease in BFMDS.

Úvod

Písařská křeč je nejčastější formou task-specific fokálních dystonií. Je podmíněna mimovolní svalovou kontrakcí agonistů a antagonistů předloktí a ruky, která je obvykle vázána na psaní jako na nejčastější komplexní pohyb (Marsden and Sheehy, 1990). U predisponovaného jedince vzniká na podkladě kombinace rizikových faktorů a nadměrné psací zátěže (Roze et al., 2009). Patofyziologické mechanismy písařské křeče zůstávají nejasné. Pravděpodobně se jedná o složitý proces, ve kterém hraje klíčovou úlohu postižení motorického i sensorického systému, a jejich vzájemná integrace (Abbruzzese et al., 2001; Vidailhet et al., 2009).

Jednou z metod, která je schopna zachytit změny sensorického i motorického systému u písařské křeče v průběhu vybraných úloh, je funkční magnetická rezonance (fMR). Pracuje na principu odlišných magnetických vlastností oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu. Na rozdíl od pozitronové emisní tomografie není třeba při BOLD technice fMR kontrastní látka.

Sensorický systém se zdá být vhodným cílem nových terapeutických metod u pacientů s písařskou křečí. Jednou z těchto metod je repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), která využívá principu elektromagnetické indukce a v přilehlé tkáni indukuje elektrický proud.

Další neuromodulační metodou využívanou v léčbě dystonií je hluboká mozková stimulace (DBS). Ta se využívá převážně u dystonických syndromů rezistentních na farmakologickou léčbu. Díky elektrodám implantovaným do určité části mozkových jader spojených s neurostimulátorem, ovlivňuje cílové struktury pomocí elektrického pole, a tím vede ke změnám excitability nervových buněk.

Cíle práce

- 1. Charakterizovat odlišnosti kortikální aktivace v obraze fMR u pacientů s písářskou křečí při jednoduchých a komplexních motorických úlohách.**
- 2. Ovlivnit klinické příznaky písářské křeče pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace primární somatosensorické kůry (SI rTMS).**
- 3. Ovlivnit klinické příznaky vzácných dystonických syndromů pomocí hluboké mozkové stimulace (DBS)**

Studie č. 1. Komplexní a jednoduché pohyby u pacientů s písářskou křečí - studie s funkční magnetickou rezonancí

Materiál a metoda

Do studie bylo zařazeno 11 pacientů s písářskou křečí (průměrný věk $41,5 \pm 6,9$ let) a 11 zdravých dobrovolníků ($43,9 \pm 7,8$ let). Do studie byli zařazeni pouze pacienti s rozvojem písářské křeče v dospělosti, u kterých sekundární příčina dystonie nebyla prokázána.

Komplexní pohybová úloha

Vyšetřovaný subjekt ležel na zádech v gantry MR přístroje, přičemž pravou rukou držel ovladač joysticku, který byl pro účel experimentu upraven tak, aby jej bylo možné držet jako tužku. Před sebou viděl obraz pracovní plochy, na kterou měl během úlohy kreslit nebo psát. V polovině případů (=událostí), bylo úkolem subjektu napsat písmeno, ve druhé polovině měl nakreslit náhodný obrazec. Zatímco u 50% událostí byla trajektorie pohybu joystickem na pracovní ploše průběžně vizualizována, u 50% událostí subjekt kreslenou čáru neviděl.

Jednoduchá pohybová úloha

Během úlohy subjekt prováděl volní, spontánně iniciovaný pohyb prsty pravé ruky, který spočíval v jednorázovém sevření a otevření dlaně. O tom, kdy bude pohyb proveden, rozhodoval výhradně subjekt. Během tréninku byl kladen důraz na správné provedení pohybu (pomalou flexi následovanou pomalou extenzí v metakarpofalangeálních a proximálních interfalangeálních kloubech II.–V. prstu o trvání přibližně 5 s

fMR protokol a statistické zpracování

Vyšetření magnetickou rezonancí bylo provedeno na 1.5 T přístroji Siemens Symphony (Erlangen, Germany). Pro blood oxygenation-level dependent (BOLD) fMR byla použita gradient echo planární T2*-vážená sekvence (TR=2900 ms; TE=56 ms; FA=90 st) s akvizicí 31 axiálních řezů, pokrývajících celý mozek a mozeček. Během komplexní úlohy byla detekce pohybu prováděna joystickem s průběžným ukládáním dat x, y souřadnic kurzoru, které bylo synchronizováno s akvizicí fMR. Během jednoduché úlohy byl pohyb ruky detekován digitální videokamerou synchronizovanou s akvizicí fMR. Individuální fMR data z obou úloh byly analyzovány pomocí programu SPM5 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, London, UK) a Matlab 6.5 (The MathWorks, Inc, Natick, MA).

Výsledky

Během motorické úlohy s komplexními ani jednoduchými pohyby nebyla během fMR u žádného pacienta objektivně ani subjektivně zaznamenána dystonická křeč.

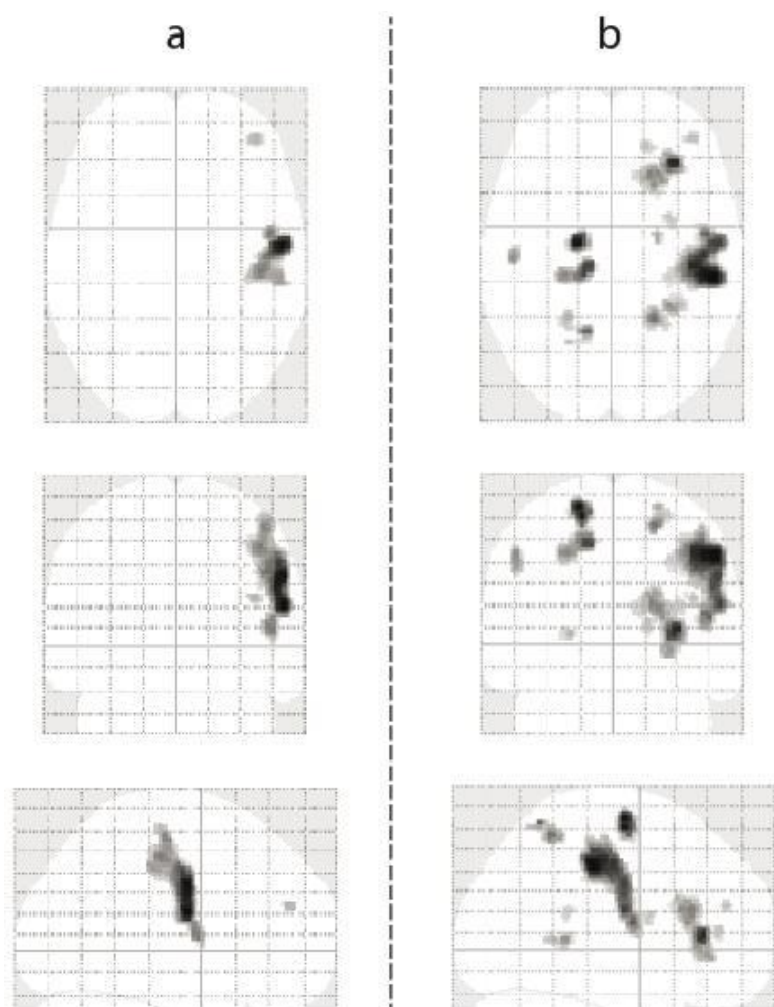
Komplexní pohyby

Psaní písmene ani náhodné kreslicí pohyby se z hlediska rychlosti psaní, délky čáry a tortuosity čáry mezi oběma skupinami subjektů statisticky nelišily. Provádění komplexních pohybů bylo u pacientů s písarskou křečí ve srovnání se zdravými kontrolami spojeno s významným snížením intenzity BOLD signálu v klastru pokrývající téměř celou rolandickou oblast (SM kortex) pravé hemisféry (Obrázek č. 2a). Po kompenzaci výsledků na všechny tři sledované kinematické parametry (délku čáry, dobu psaní a tortuositu čáry), došlo ke zvýraznění stávajících výsledků a objevení se dalších kortikálních oblastí obou hemisfér, jejichž aktivita byla u pacientů významně nižší než u zdravých osob (Obrázek č. 2b). Zvýšení BOLD signálu se přitom u pacientů neprojevilo v žádné z oblastí.

Jednoduché pohyby

Počet a trvání jednotlivých pohybů se mezi oběma skupinami subjektů nelišil. Provádění jednoduchých pohybů bylo u zdravých osob i u pacientů s písarskou křečí spojeno s očekávaným vzestupem BOLD signálu v obvyklých motorických a senzorních oblastech mozku. Při vzájemném srovnání obou skupin se však žádné signifikantní rozdíly v aktivaci mozkové kůry neprojevily.

Obrázek č. 2. Změny BOLD signálů u kontrol (N=11) a pacientů s písářskou křečí (N=11) při využití kinematických parametrů psaní.



a)- bez zohlednění těchto parametrů došlo ke snížení BOLD signálu u pacientů s písářskou křečí jen v rolandické oblasti pravé hemisféry, b) - při použití doby psaní, délky a trajektorie čáry jako kovariát je snížení BOLD signálu patrné i v dalších oblastech obou hemisfér (skupinová analýza na hladině $p < 0.05$ s FWE korekcí).

Diskuse

Provádění komplexního pohybu bylo u pacientů s písářskou křečí spojeno s významnou změnou BOLD signálu v řadě motorických i non-motorických oblastí obou hemisfér, a to i přesto, že z hlediska kinematických parametrů se pohybový výkon mezi pacienty a kontrolní skupinou nijak nelišil. Tento nálezní přitom nereflektuje klinickou manifestaci dystonie, protože během fMR vyšetření u žádného z pacientů nebyly projevy dystonické křeče zaznamenány. Jednalo se spíše o projev odlišné funkční organizace kortexu pacientů s písářskou křečí, který reagoval masivní deaktivací, vyvolané výhradně v kontextu provádění komplexního pohybu –

psaním písmene či kreslením jednoduchého obrazce, tedy ještě dříve než se dystonická křeč stačila projevit. Tito pacienti přitom při dlouhodobé zátěži komplexním pohybem v testu s opisováním textu (před fMR experimentem) reagovali očekávaným způsobem. Do dvou minut rozvinuli písářskou křeč, která oproti kontrolní skupině zhoršila jejich písemný projev o 40%. Naopak při provádění jednoduchého pohybu, který k dystonii nikdy nevedl, se funkční obraz aktivovaných oblastí mozku od nálezu zdravých osob vůbec nelišil.

Naše výsledky jsou tedy v souladu s dualistickým chováním sensorimotorického kortexu, kdy příprava a provádění volního pohybu může být realizována dvěma způsoby – fyziologickým nebo patologickým. Navazujeme tím na některé předchozí práce, které u pacientů popsaly korelát dystonické křeče (Ceballos-Baumann et al., 1997; Hu et al., 2006; Ibanez et al., 1999; Lerner et al., 2004; Odergren et al., 1998; Pujol et al., 2000) nebo hledaly změny kortikální aktivace během pohybu, který křeč během experimentu nevyvolával. (Butterworth et al., 2003; Ibanez et al., 1999; Islam et al., 2009; Odergren et al., 1998; Oga et al., 2002; Peller et al., 2006; Wu et al., 2009) Pohyby, které k dystonické křeči nevedou, bývají spojeny se sníženou aktivitou premotorických a motorických oblastí, zatímco pohyby, které jsou s dystonickou křečí spojeny, bývají doprovázeny abnormálně zvýšenou kortikální aktivitou.

Studie č. 2. Repetitivní transkraniální magnetické stimulace primární somatosensorické kůry u pacientů s písářskou křečí

Materiál a metoda

Do *pilotní studie* bylo zařazeno 9 pacientek s písářskou křečí, průměrný věk 42.5 ± 9 let. *Terapeutickou studii* absolvovalo 11 pacientů s písářskou křečí (8 žen a 3 muži), průměrný věk 40.3 ± 3 roky.

Každý pacient absolvoval v rámci studie dva čtyřtýdenní bloky, jeden s reálnou 1 Hz rTMS, druhý s placebo (falešnou) rTMS v náhodném pořadí. Jedna rTMS aplikace trvala 30 minut a byla opakována 5 po sobě následujících dní v každém bloku.

Pozice hot – spotu stimulační cívky byla definována odlišně v obou částech studie:

V *pilotní studii* byly pro vyhledání cíle – primární somatosensorické kůry (SI) – využity výsledky funkční magnetické rezonance v průběhu pasivních pohybů postiženou končetinou. Cívka byla zacílena nad místo s maximálním BOLD signálem v SI kontralaterálně k postižené končetině.

V *terapeutické studii* byl cíl pozměněn dle výsledků pilotní studie. Při analýze výsledků pilotní studie bylo zjištěno, že pacienti, u kterých byl patrný terapeutický efekt reálné rTMS (respondéři), byli stimulováni v oblasti sulcus postcentralis. Proto byl cíl v terapeutické studii umístěn do oblasti sulcus postcentralis kontralaterálně k postižené končetině.

fMR v této studii byla prováděna při jednoduchých aktivních a pasivních pohybech postiženou končetinou se stejnými technickými parametry jako v studii č. 1.

V terapeutické studii byly navíc díky metodě dynamického kauzálního modelování (DCM – Dynamic Causal Modeling) studovány spoje mezi jednotlivými oblastmi, které byly aktivovány při fMR úlohách.

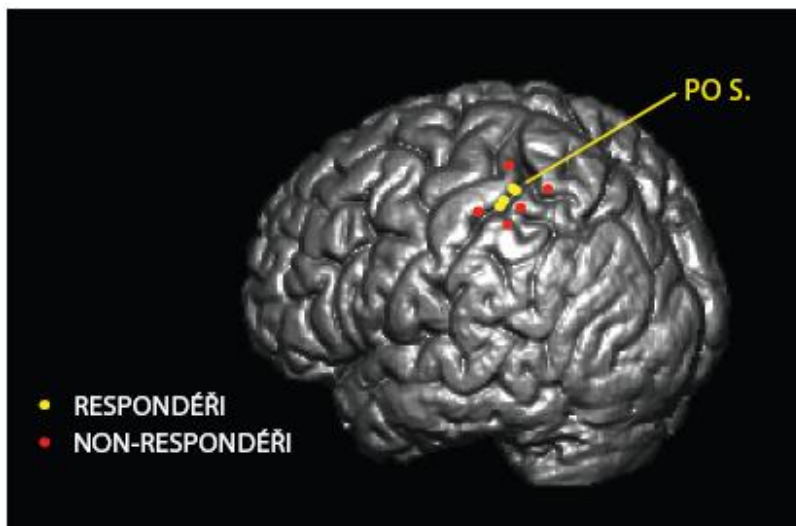
Výsledky

Pilotní studie

Na konci pětidenní série reálné rTMS, pozorovaly čtyři z devíti pacientek subjektivní zlepšení písma (SEP). Tyto pacientky jsme označili jako respondéry. Zlepšení bylo u všech čtyřech pacientek patrné i o týden později a u dvou z nich i o další dva týdny později. Po placebo rTMS jedna pacientka pozorovala mírné zhoršení písma. Objektivní efekt stimulace na kvalitu písma (OEP) prokázal jasné zlepšení písma u všech čtyřech respondérů. Po placebo stimulaci nedošlo k objektivnímu zlepšení písma u žádné z pacientek.

Pozice hot - spotu stimulační cívky všech pacientů byly převedeny do standardizovaného stereotaktického prostoru (obrázek č. 1). A bylo patrné, že zatímco hot - spoty cívky u respondérů byly umístěny v těsné blízkosti sulcus postcentralis, hot spoty u ostatních pacientů (non – respondérů) jsou rozptýleny v okolí.

Obrázek č. 1. Pozice hot – spotu stimulační cívky pacientů zařazených do *pilotní studie*



Pilotní studie – pozice hot – spotu stimulační cívky u 4 respondérů se zlepšením písma po reálné rTMS a 5 pacientů beze změn písma po rTMS. Pouze respondéři měli umístěný hot – spot cívky nad sulcus postcentralis (PO S.) (žluté body). Non – respondéři měli hot – spot umístěný v okolních oblastech (červené body). Průměrná pozice hot – spotu respondérů byla využita jako cíl stimulace v *terapeutické studii*.

Terapeutická studie

Subjektivní parametry

Deset z jedenácti pacientů zařazených do terapeutické studie vykazovalo signifikantní subjektivní zlepšení kvality písma ($\chi^2=36$, $P<10^{-5}$ s korekcí) po skončení pětidenní série reálné rTMS (tabulka č. 2, obrázek č. 2). U většiny bylo toto zlepšení patrné i týden a tři týdny po skončení stimulace.

U žádného z pacientů se písmo po reálné rTMS subjektivně nezhoršilo a nebyl patrný ani efekt pořadí jednotlivých stimulací.

Po placebo rTMS byly patrné pouze nesignifikantní změny SEP u pacientů. Subjektivní parametry funkce ruky při psaní a bolest ruky při psaní nevykazovaly signifikantní změny mezi reálnou a placebo stimulací.

Zlepšení OEP bylo zaznamenáno u všech pacientů po reálné rTMS ($\chi^2=44$, $P<10^{-6}$ s korekcí). Nejlepší efekt byl zaznamenán ve shodě s SEP ihned po skončení stimulace (zlepšení o $31\pm(\text{SD})14\%$, variance 8-58%, $P<0.01$), kdy u devíti pacientů bylo patrné maximální objektivní zlepšení písma.

Tabulka č. 2. Statistické zpracování výsledků subjektivních a objektivních parametrů terapeutické studie

Subjektivní hodnocení	P	Realná rTMS				placebo rTMS			
		V1	V2	V3	V4	V1	V2	V3	V4
SEP	10^{-5}		+29(18)**	+27(13)**	+21(15)**		+5(10)	0(16)	-2(8)
Funkce ruky	n.s.	3.7(2)	4.4(2)	4.0(2)	3.8(2)	4.1(2)	3.7(2)	3.8(2)	3.6(2)
Bolest ruky	n.s.	2.9(3)	2.0(3)	2.2(3)	2.1(3)	2.6(3)	1.9(2)	2.4(2)	2.9(3)
Objektivní hodnocení									
OEP	10^{-6}		+31(14)**	+23(19)**	+24(14)**		-6(12)	-7(12)	-13(14)
Počet napsaných slov	n.s.	170(68)	174(70)	172(74)	189(73)*	178(73)	178(71)	173(69)	174(71)
BFMDS	n.s.	3.0(1.2)	2.5(0.5)	2.5(0.5)	2.5(0.5)	2.8(1.2)	2.8(1.2)	2.8(1.2)	2.7(1.2)

V tabulce jsou uvedeny vždy průměrné hodnoty všech pacientů (\pm směrodatná odchylka) subjektivních a objektivních parametrů psaní 11 pacientů s písmařskou křečí před a po reálné nebo placebo rTMS.

P – hladina významnosti vypočtená Friedmanovým testem ** ($P < 0.01$), * ($P < 0.05$) – hladina významnosti určená hodnotou Wilcoxonova neparametrického testu, která porovnává korespondující kontroly po reálné versus placebo rTMS

V1 – kontrola před zahájením reálné či placebo rTMS V2 – kontrola ihned po ukončení reálné či placebo rTMS V3 – kontrola týden po ukončení reálné či placebo rTMS V4 – kontrola 3 týdny po ukončení reálné či placebo rTMS

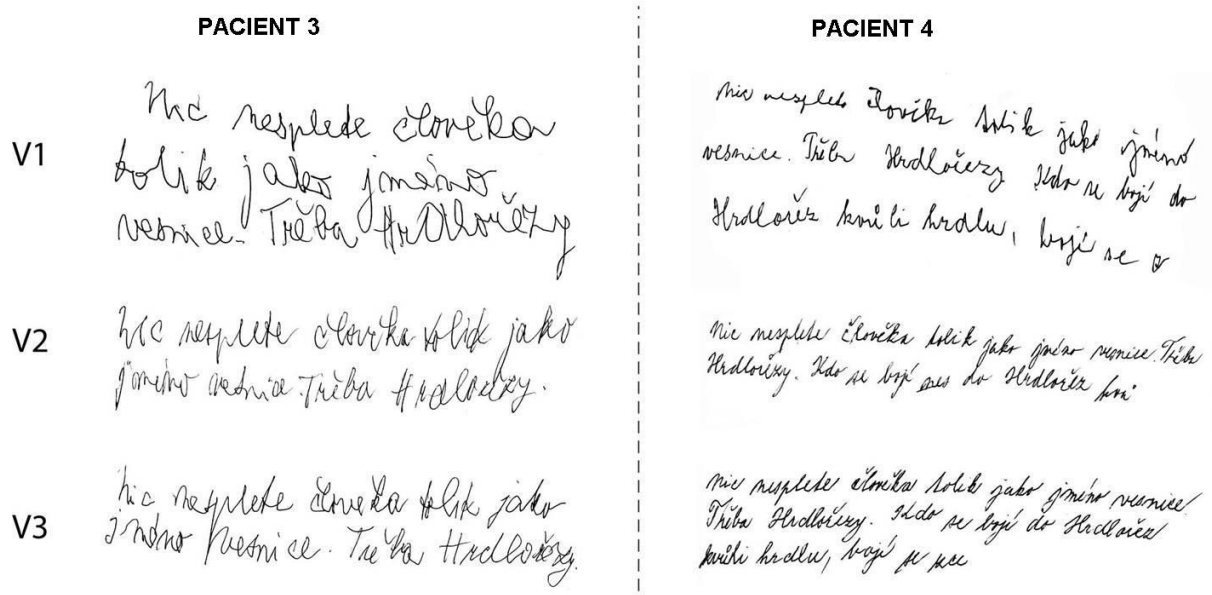
SEP – průměrný subjektivní efekt na psaní (%) – hodnoceno při V2, V3, V4 – porovnáván stav s V1 který hodnocen jako 0

Funkce ruky – subjektivní hodnocení postižení funkce ruky při psaní – hodnoceno pomocí subjektivní analogové škály (0 – ruka není schopna psát, 10 – normální psaní) Bolest ruky – subjektivní hodnocení bolesti ruky při psaní - hodnoceno pomocí subjektivní analogové škály (0 – žádná bolest-10 – nejhorší možná bolest)

OEP – objektivní efekt na psaní (průměr hodnocení 3 nezávislých hodnotitelů) (%) – hodnoceno při V2, V3, V4 – porovnáván stav s V1 který hodnocen jako výchozí hodnota – 0 Počet napsaných slov – počet slov napsaných za 2 minuty

BFMDS –Burke – Fahn – Marsdenova škála

Obrázek č. 2. Změny písma dvou pacientů před a po reálné rTMS



Zlepšení kvality písma po reálné rTMS cílené na primární somatosensorickou kůru u dvou pacientů s písmařskou křečí v terapeutické studii. Písmo před reálnou rTMS u pacienta č. 3 a 4 (V1), ihned po skončení rTMS (V2) a týden po skončení stimulace (V3).

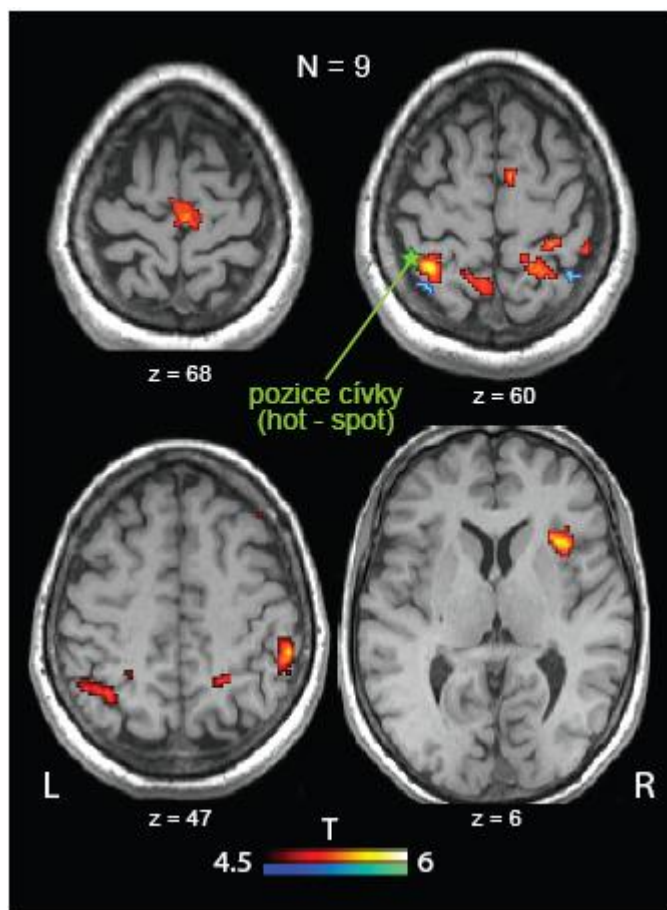
fMR výsledky

Skupinová analýza fMR výsledků ukazuje, že po aplikaci reálné rTMS oproti vyšetření před stimulací došlo při aktivních pohybech k vyšší aktivaci v různých oblastech obou hemisfér. Zvýšena byla aktivita jednak v oblasti levé SI (blízko místa stimulace), ale podobná aktivita byla patrna i kontralaterálně v oblasti SI pravé hemisféry, dále byl oboustranně zvýšený BOLD signál v posteriorní parietální kůře, suplementární motorické aree a v oblasti přední části inzuly vpravo (obrázek č. 3). Snížená aktivace nebyla patrna v žádné ze sledovaných oblastí.

Při úloze s pasivními pohyby byla po reálné rTMS patrna vyšší aktivita oboustranně pouze v oblasti lobulus parietalis superior (obrázek č. 3).

Po aplikaci placebo rTMS nebyly patrné ani při jedné z úloh žádné změny aktivace sledovaných korových oblastí.

Obrázek č. 3. Skupinová analýza změn BOLD signálu při úloze s aktivními a pasivními pohyby

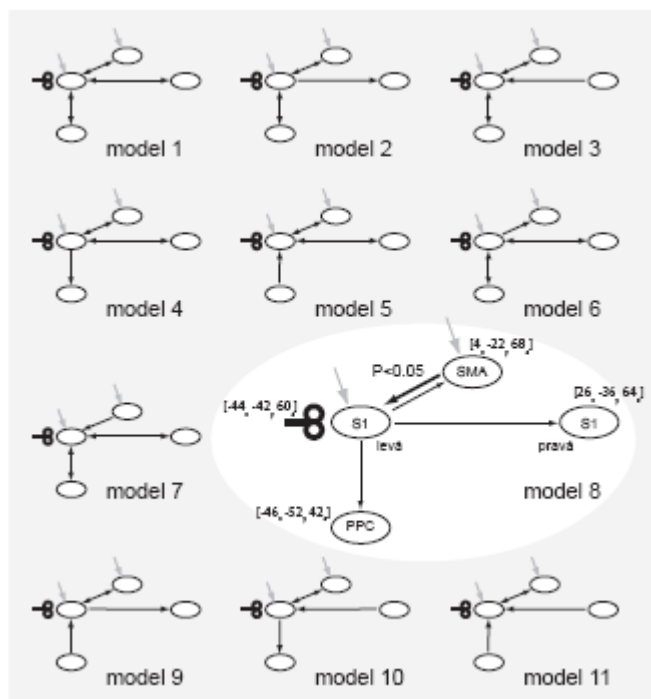


Terapeutická studie - Skupinová analýza efektu reálné rTMS při úloze s aktivními a pasivními pohyby pacientů s písářskou křečí (N=9). Obrázek ukazuje nárůst BOLD signálu po reálné rTMS (V2) v porovnání se stavem před reálnou rTMS (V1). Výsledky jsou zobrazeny nezávisle pro aktivní pohyby (žlutooranžová škála) a pro pasivní pohyby (modrozelená škála). Hot – spot cívký byl u všech pacientů umístěn v podobné pozici (sulcus postcentralis – označen hvězdičkou). Výsledky jsou zobrazeny na hladině významnosti ($P < 0.001$) s korekcí na úrovni klastru a promítnuty do normalizovaného obrazu mozku pacienta č. 1.

Výsledky DCM analýzy dynamického kauzálního modelování (DCM)

Bayesovský párový model porovnání 11 modelů (obrázek č. 4) ukazuje jako nejlepší model M8. Tento model popisující chování aktivovaných oblastí před rTMS ukázal jasnou preferenci na bazi parametru GBF u všech pacientů.

Obrázek č. 4. Výsledky analýzy dynamického kauzálního modelování (DCM)



Terapeutická studie - Dynamické kauzální modelování. U respondérů byl model č. 8 určen jako nejpřesnější ze všech 11 modelů. Po reálné rTMS v porovnání se stavem před rTMS se zvýraznily spoje z SMA do levé SI (t.j. místa stimulace) ($0.06 \pm (\text{SD}) 0.05\text{s}^{-1}$). Naopak po placebo rTMS nebyly patrné žádné změny konektivity.

Vysvětlivky:

SI – primární somatosensorická kůra

PPC – posteriorní parietální kůra

SMA – suplementární motorická area

Diskuse

Reálná rTMS cílená na kontralaterální primární somatosensorickou kůru měla pozitivní subjektivní a objektivní terapeutický efekt na klinické obtíže pacientů s písářskou křečí. V *pilotní studii* byl tento pozitivní vliv pozorován u čtyř pacientů z devíti, v *terapeutické studii* to bylo u deseti pacientů z jedenácti. Toto zlepšení bylo průměrně 30% a bylo nejvíce patrné ihned po skončení pětidenní série reálné rTMS, ale u většiny pacientů přetrvalo po

dobu tří týdnů. Sami pacienti označovali zlepšení stavu nejčastěji jako mírné či střední. Pozitivní subjektivní efekt byl podpořen i objektivními výsledky, kdy tři nezávislí hodnotitelé označili písmo po reálné rTMS jako zlepšené a toto zlepšení bylo také kromě jednoho pacienta patrné po dobu tří týdnů (tabulka č. 2, obrázek č. 2).

Ostatní parametry se ukázaly jako nedostatečně citlivé pro zachycení efektu rTMS.

Pozitivní efekt rTMS v naší studii je patrně důsledkem změn plasticity sensorimotorického systému díky reorganizaci somatosensorické kůry. Naše výsledky potvrzují úlohu somatosensorické kůry v etiopatogenezi písárecké křeče, tak jak to uvádí předešlé klinické studie (Abbruzzese et al., 2001; Baumer et al., 2007; Berardelli et al., 1998; Kanovsky, 2002; Quartarone et al., 2006; Tinazzi et al., 2000; Tinazzi et al., 2003)

V *pilotní studii* jsme prokázali závislost pozitivního terapeutického efektu na přesném umístění cívky nad určitou část somatosensorické kůry. A zjistili jsme při jejich promítnutí na standardizovaný model (obrázek č. 1), že pozitivní efekt rTMS pacientů byl vázaný pouze na stimulaci v oblasti podél sulcus postcentralis.

Tyto poznatky jsme dále využili v terapeutické studii, kdy jsme cíl stimulace umístili do oblasti podél sulcus postcentralis, který se jevil jako optimální místo pro stimulaci ze závěrů pilotní studie.

Pozitivní efekt na psaní v terapeutické studii byl provázen změnami BOLD signálu rozsáhlých oblastí mozkové kůry pacientů (obrázek č. 3). Po aplikaci reálné rTMS došlo ke zvýšení aktivace SI oboustranně včetně PPC, dále ke zvýšení aktivace SMA a pravé inzuly. Jedna z oblastí zvýšené aktivace v oblasti SI odpovídala přibližně hot spotu stimulační cívky v průběhu reálné rTMS t.j sulcus postcentralis. Naopak po aplikaci placebo rTMS nebyly patrné žádné signifikantní změny v aktivaci sledovaných mozkových oblastí. Změny aktivace jsou v jasné souvislosti s pozitivním efektem rTMS na psaní pacientů.

Studie č. 3. Efekt hluboké mozkové stimulace (DBS) u pacienta s fenotypem syndromu dystonie – hluchota

Syndrom dystonie – hluchota (dystonia deafness syndrome, Mohr – Tranebjaerg syndrome) (Tranebjaerg et al., 1995) je vzácné X recesivně vázané neurodegenerativní onemocnění. Je charakterizován časným rozvojem těžké sensorineurální poruchy sluchu (Bahmad et al., 2007), zpravidla již v kojeneckém či batolecím věku, která může ústít až do úplné hluchoty. Dystonie se objevuje zpravidla později, většinou v pubertě, adolescenci či mladé dospělosti (Mohr and Mageroy, 1960).

V této práci představujeme případ 30letého muže s negativní rodinnou anamnézou dystonie či poruchy sluchu. Přibližně ve 3 letech věku byla zjištěna těžká sensorineurální porucha sluchu, která se ale až do časně dospělosti nezhoršovala.

Ve věku 24 let pacient prodělal běžný stomatologický zákrok v lokální anestézii a od té doby začal pozorovat občasné stáčení hlavy na levou stranu, které bylo spojeno s mírnou poruchou polykání tuhých soust.

Ve věku 27 let došlo ke zhoršení stáčení hlavy na levou stranu, které od tohoto okamžiku bylo již permanentní a též se přidalo stáčení hlavy nazad. Se zhoršením stáčení hlavy u pacienta došlo i ke zhoršení poruchy polykání a objevily se dýchací obtíže. Klinicky byla u pacienta přítomna hluchota s těžkou dysartrií, těžká forma cervikální dystonie s počínající i trupovou dystonií, dysfagie a občasná dyspnoe.

Vzhledem ke generalizaci dystonie, ohrožení základních životních funkcí a vyčerpání konzervativních metod léčby, jsme se u pacienta rozhodli pro léčbu hlubokou mozkovou stimulací. Skóre Burke - Fahn - Marsdenovy škály dystonie (BFMDS) (Burke et al., 1985) dosahovalo krátce před operací 53 bodů.

Maximum efektu bylo dosaženo 10 měsíců po implantaci elektrod, BFMDS skóre kleslo na 13 bodů s parametry stimulace 1.5 V oboustranně. V klinickém obrazu přetrvává lehká dysfagie, lehká cervikální dystonie a dystonie trupu. Kvalita života pacienta je nyní, 16 měsíců po implantaci elektrod výrazně zlepšena. Pacient je však samozřejmě limitován v běžném životě poruchou sluchu.

Studie č. 4. DYT 6 – nová mutace THAP1 genu s výborným efektem DBS

Prezentujeme rodinu s dvěma nemocnými jedinci a pěti přenašeči v předchozích dvou generacích. Matka, dvě tety, dědeček a prarodiče pacientů byli asymptomatickými přenašeči mutace. Sekvenční analýza z periferní krve odhalila v této rodině novou mutaci (NM_018105.2) c.89C>G v exonu 2 genu THAP1 v heterozygotní konstituci, která vedla k záměně aminokyselin (p.Pro30Arg).

U dívky, nyní dvacetileté, se objevila v patnácti letech věku písáská křeč. Nyní se jedná o multifokální dystonii, která postihuje prsty u rukou, nohou, oromandibulární svaly (BFMDS=8).

U jejího bratra, nyní čtrnáctiletého, se písáská křeč objevila v osmi letech věku, a postupně došlo ke generalizaci a ve dvanácti letech se rozvinul status dystonicus (BFMDS=41). U tohoto pacienta i 2,5 roku po implantaci přetrvává excelentní efekt DBS GPi (BFMDS=3)(Jech et al., 2009). Při neočekávaném vypnutí stimulátoru vlevo došlo k znovuobjevení cervikální dystonie. Po opětovném zapnutí stimulátoru dystonie opět vymizela.

Nyní je pacient stimulován dobíjitelným RC stimulátorem (Medtronic, Minneapolis, MN). V současné době u pacienta přetrvává pouze lehká dystonie pravé ruky a mírná dysartrie (BFMDS=6).

Od objevení mutace THAP 1 genu c.89C>G, je toto první případ výborného efektu DBS u pacienta s DYT 6 dystonií a též patrně první případ status dystonicus u této diagnózy. Je řada důvodů, proč je u našeho pacienta patrný tak dobrý efekt DBS (98% zlepšení za 1 měsíc, 85% 32 měsíců po implantaci) na rozdíl od předchozí práce Groen et al.(Groen et al., 2010) (33% průměrné zlepšení 6 měsíců po implantaci) nebo dvou pacientů z další studie - Zittel et al.(Zittel et al., 2010) (mírné zlepšení). Kromě rozdílů v klinickém obraze a DBS parametrech, může být dalším důvodem právě specifická mutace THAP1 genu. Domníváme se, že každý exon ovlivňuje klinickou manifestaci a i odpověď pacienta na DBS.

Závěry

1. Prokázali jsme, že u pacientů s písářskou křečí dochází oproti zdravým osobám k rozsáhlým změnám aktivace mozkové kůry při provádění komplexních (potenciálně dystonii vyvolávajících), ale nikoliv jednoduchých pohybů postiženou rukou. Tyto změny byly přitom nezávislé na obsahu psaného projevu či přítomnosti vizuální zpětné vazby. Na rozdíl od předchozích studií jsme použili parametrický design fMR s použitím kinematických parametrů, které umožnily potlačit interindividuální rozdíly v pohybu ruky a vyjádřit hlavní podstatu odlišného kortikálního motorického vzorce pacientů.
2. Prokázali jsme, že nízkofrekvenční SI rTMS vede k dlouhodobému zlepšení psaní u pacientů s písářskou křečí. Toto zlepšení bylo patrné u deseti z jedenácti pacientů terapeutické studie. U všech trvalo zlepšení několik týdnů. Naopak po aplikaci placebo rTMS nedošlo k signifikantnímu zlepšení u žádného z pacientů. Pilotní studie měla hlavní význam v tom, že nás upozornila na vhodný cíl stimulace v rámci primární somatosensorické kůry. Tímto cílem byl úzký pruh podél sulcus postcentralis. Naše studie tedy ukazuje na rTMS jako na novou úspěšnou metodu léčby písářské křeče a zároveň podtrhuje významnou roli somatosensorické kůry v patogenezi tohoto onemocnění.
Po reálné SI rTMS jsme pozorovali rozsáhlé změny aktivace korových oblastí v obraze fMR hlavně v průběhu aktivních pohybů postižené končetiny. Jednalo se především o změny v primární somatosensorické kůře, posteriorní parietální kůře a suplementární motorické oblasti. Tyto změny jsou patrně výsledkem reorganizace mozkové kůry vlivem rTMS. Placebo rTMS naproti tomu neindukovala žádné změny.
3. U pacientů se vzácnými dystonickými syndromy (fenotyp syndromu dystonie – hluchota a DYT 6 dystonie) došlo po implantaci DBS GPi k výraznému subjektivnímu a objektivnímu zlepšení klinického stavu. Zlepšení klinického stavu bylo jasně průkazné při vyšetření BFMDS.

Seznam zkratk

GF	písařská křeč (grafospasmus)
fMR	funkční magnetická rezonance
SI rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace primární somatosensorické kůry
rTMS	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
DBS	hluboká mozková stimulace
GPI	globus pallidus, pars interna (vnitřní část)
BFMDS	Burke – Fahn – Marsdenova dystonická škála
DYT 6	idiopatická torzní dystonie typ 6
BOLD	blood oxygenation level dependent
MR	magnetická rezonance
SM	primární sensorimotorická kůra
SI	primární somatosensorická kůra
DCM	dynamické kauzální modelování
PPC	posteriošní parietální kůra
SMA	suplementární motorická area
THAP	thanatos – associated protein

Použitá literatura

- Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 2001; 124: 537-45.
- Bahmad F, Jr., Merchant SN, Nadol JB, Jr., Tranebjaerg L. Otopathology in Mohr-Tranebjaerg syndrome. *Laryngoscope* 2007; 117: 1202-8.
- Baumer T, Demiralay C, Hidding U, Bikmullina R, Helmich RC, Wunderlich S, et al. Abnormal plasticity of the sensorimotor cortex to slow repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with writer's cramp. *Mov Disord* 2007; 22: 81-90.
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998; 121 (Pt 7): 1195-212.
- Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73-7.
- Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, Bowtell R, Sawle GV. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord* 2003; 18: 673-82.
- Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain* 1997; 120 (Pt 4): 571-82.
- Fahn S, Marsden, CD., Calne, DB. Classification and investigation of dystonia. In Marsden, CD., Fahn, S. (Eds), *Movement Disorders 2*. London: Butterworths, 1987.
- Groen JL, Ritz K, Contarino MF, van de Warrenburg BP, Aramideh M, Foncke EM, et al. DYT6 dystonia: Mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation. *Mov Disord* 2010.
- Hu XY, Wang L, Liu H, Zhang SZ. Functional magnetic resonance imaging study of writer's cramp. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119: 1263-71.
- Ibanez V, Sadato N, Karp B, Deiber MP, Hallett M. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology* 1999; 53: 96-105.
- Islam T, Kupsch A, Bruhn H, Scheurig C, Schmidt S, Hoffmann KT. Decreased bilateral cortical representation patterns in writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurol Sci* 2009; 30: 219-26.
- Jech R, Bares M, Urgosik D, Cerna O, Klement P, Adamovicova M, et al. Deep brain stimulation in acute management of status dystonicus. *Mov Disord* 2009; 24: 2291-2.
- Kanovsky P. Dystonia: a disorder of motor programming or motor execution? *Mov Disord* 2002; 17: 1143-7.
- Lerner A, Shill H, Hanakawa T, Bushara K, Goldfine A, Hallett M. Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms. *Neuroimage* 2004; 21: 904-13.
- Marsden CD, Sheehy MP. Writer's cramp. *Trends Neurosci* 1990; 13: 148-53.
- Mohr J, Mageroy K. Sex-linked deafness of a possibly new type. *Acta Genet Stat Med* 1960; 10: 54-62.
- Odergren T, Stone-Elander S, Ingvar M. Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp. *Mov Disord* 1998; 13: 497-508.
- Oga T, Honda M, Toma K, Murase N, Okada T, Hanakawa T, et al. Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain* 2002; 125: 895-903.
- Peller M, Zeuner KE, Munchau A, Quartarone A, Weiss M, Knutzen A, et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain* 2006; 129: 2697-708.

- Pujol J, Roset-Llobet J, Rosines-Cubells D, Deus J, Narberhaus B, Valls-Sole J, et al. Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *Neuroimage* 2000; 12: 257-67.
- Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci* 2006; 29: 192-9.
- Roze E, Soumare A, Pironneau I, Sangla S, de Cock VC, Teixeira A, et al. Case-control study of writer's cramp. *Brain* 2009; 132: 756-64.
- Tinazzi M, Priori A, Bertolasi L, Frasson E, Mauguiere F, Fiaschi A. Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. *Brain* 2000; 123 (Pt 1): 42-50.
- Tinazzi M, Rosso T, Fiaschi A. Role of the somatosensory system in primary dystonia. *Mov Disord* 2003; 18: 605-22.
- Tranebjaerg L, Schwartz C, Eriksen H, Andreasson S, Ponjavic V, Dahl A, et al. A new X linked recessive deafness syndrome with blindness, dystonia, fractures, and mental deficiency is linked to Xq22. *J Med Genet* 1995; 32: 257-63.
- Vidailhet M, Grabli D, Roze E. Pathophysiology of dystonia. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 406-13.
- Wu CC, Fairhall SL, McNair NA, Hamm JP, Kirk IJ, Cunnington R, et al. Impaired sensorimotor integration in focal hand dystonia patients in the absence of symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009.
- Zittel S, Moll CK, Bruggemann N, Tadic V, Hamel W, Kasten M, et al. Clinical neuroimaging and electrophysiological assessment of three DYT6 dystonia families. *Mov Disord* 2010.

Seznam publikací autorky (souhrnný IF 10.463)

Původní práce související s dizertační prací:

1. **Havrankova P**, Jech R, Walker ND, Operto G, Tauchmanova J, Vymazal J, Dusek P, Hromcik M, Ruzicka E. Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer's cramp and enhances cortical activity. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31(1):73-86. **IF = 1.047**
2. **Havrankova P**, Jech R, Roth J, Urgosik D, Ruzicka E. Beneficial effect of deep brain stimulation of GPi in a patient with dystonia-deafness phenotype. *Mov Disord.* 2009 Feb 15;24(3):465-6. **IF = 4.014**
3. Jech R, Bareš M, Křepelová A, Urgošík D, **Havránková P**, Růžička E. DYT 6-A novel THAP1 mutation with excellent effect on pallidal DBS. *Mov Disord.* 2011; Epub Mar 21. **IF = 4.014**
4. Anders M, Dvorakova J, Rathova L, **Havrankova P**, Pelcova P, Vaneckova M, Jech R, Holcat M, Seidl Z, Raboch J. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31(2):238-49. **IF = 1.047**
5. **Havránková P**, Walker ND, Operto G, Sieger T, Vymazal J, Jech R. Cortical pattern of complex and not simple movements is affected in writer's cramp: an event related fMR study. *Clin Neurophysiol* – **v recenzním řízení**
6. Jech R, Müller K, Urgošík D, Sieger T, Holiga Š, Růžička F, Dušek P, **Havránková P**, Vymazal J, Růžička E. Acute effects of electrode penetration into the subthalamic nucleus on tapping task in Parkinson's disease: a functional MRI study in the absence of DBS. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* – **v recenzním řízení**

Ostatní původní práce:

- 7. Havránková P**, Ulmanová O, Roth J. Rabdomyolýza po aplikaci tiapridu u pacienta s Parkinsonovou chorobou, Čes a Slov Neurol Neurochir. 2006;69: 308-310. **IF = 0,05**
- 8. Šonka K**, Salvét A, **Havránková P**, Dušek P, Volná J, Pretl M. Úspěšné použití jediné otázky pro skrínink syndromu neklidných nohou v ČR. Čes a Slov Neurol Neurochir. 2007;70:685-6. **IF = 0,045**
- 9. Bezdíček O**, Balabánová P, **Havránková P**, Štochl J, Roth J, Růžička E. Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci, Čes a Slov Neurol Neurochir. 2010;73:150-6. **IF = 0,246**

Ostatní práce:

- 10. Roth J**, Havránková P. Vztah motorických a non – motorických symptomů Parkinsonovy nemoci k dopaminergní terapii: část první. Neurol prax 2008;9: 33-36
- 11. Roth J**, Havránková P. Vztah motorických a non – motorických symptomů Parkinsonovy nemoci k dopaminergní terapii: část druhá. Neurol prax 2008;9: 100-103
- 12. Roth J**, Havránková P. Parkinsonské syndromy v geriatrické praxi: diferenciálně diagnostický algoritmus. Čes Ger Rev 2008;6:220-6