

Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Neurologie

MUDr. Robert Opavský, lékař Neurologického oddělení Nemocnice Šternberk a student kombinované formy doktorského studijního programu *Neurologie* na LF UP v Olomouci

Téma disertační práce: „**Kortiko-subkortikální aktivace u cervikální dystonie a její modifikace terapií botulotoxinem**“

Obhajoba se konala v Olomouci dne 12. září 2012 v 11:00 hodin.

Komise:

předseda:	Prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO	✓
místopředseda:	Prof. MUDr. Karel Urbánek, CSc.	✓
členové:	Prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc.	✓
	Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.	✓
	Doc. MUDr. Ján Benetin, Ph.D.	✓
	Prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D.	✓
	Doc. MUDr. Michal Mayer, CSc.	✓
	Prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.	✓
	Prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.	✓
	Prof. MUDr. Ján Praško, CSc.	✓
	Doc. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.	✓
	MUDr. Marek Baláž, Ph.D.	✓
	Doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD.	✓
	Doc. MUDr. Ivanka Vlachová	✓
	Doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D.	✓
	MUDr. Alois Krobot, Ph.D.	✓

Školitel: Prof. MUDr. Ing. Petr Hlušík, Ph.D. ✓

Školitel specialista: Prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc. ✓

Oponenti:

MUDr. Marek Baláž, Ph.D.	✓
Neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno	
Doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD.	✓
I. neurologická klinika, Univerzitná nemocnica Bratislava	
Prof. MUDr. Josef Vymazal, PhD.	✓
Radiologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha	

Předsedající přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Uchazeč odpověděl na připomínky a dotazy oponentů.

Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo12.....členů komise. Kladně hlasovalo ...12.....členů, záporně0..... členů, neplatných lístků bylo odevzdáno0.....

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Robert Opavský** obhájil disertační práci a doporučili udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESC
předseda komise

Obhajoba dizertační práce – MUDr. Robert Opavský, 12.9.2012

Dotazy oponentů:

MUDr. M. Baláž, Ph.D.

Jaký je podle autora mechanismus, kterým vznikají „centrální“ účinky botulotoxinu Existují nějaké zvířecí modely, které by vysvětlily tento mechanismus?

Dle současných poznatků je centrální efekt botulotoxinu vysvětlován **nepřímým** ovlivněním okruhů CNS modulací proprioceptivní aferentace Ia vláknů indukované bloádou neuromuskulární junkce gamma motoneuronů, přesný mechanismus není ale znám [1]. Diskutován je také možný **přímý efekt** botulotoxinu zprostředkovaný retrográdní transcytózou, jak naznačují některé studie provedené na krysích modelech, kde po aplikaci BoNT-A do tectálních buněk bylo detekována rozštěpení SNAP-25 v buňkách fotoreceptorů [2]. U člověka nebyl tento efekt zatím demonstrován.

1. Kaňovský P, Rosales RL. Debunking the pathophysiological puzzle of dystonia-with special reference to botulinum toxin therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:S11-4.
2. Restani L et al. Botulinum neurotoxin a impairs neurotransmission following retrograde transynaptic transport. *Traffic* 2012;13:1083-9.

Doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD.

Z pohľadu súčasných poznatkov získaných elektrofyziologickými a funkčne zobrazovacími metódami dominuje funkcionalistický pohľad na etiopatogenézu idiopatických dystónií. Aký je názor autora na možnú metabolickú príčinu idiopatických dystónií s prvou manifestáciou v dospelosti, presnejšie neskorú mitochondriálnu dysfunkciu v duchu koncepcie „sekundárných mitochondriálnych ochorení“ (teda nie len Leighovho syndrómu)?

Jako **primární mitochondriální onemocnění** jsou označovány choroby způsobené přímo mutací mitochondriální DNA. Mezi onemocnění manifestující se dystonií, která patří do této skupiny, se řadí např. Leberova hereditární neuropatie optiku, Leighova choroba, syndrom hluchoty-dystonie-neuropatie optiku (Mohr-Tranebjaerg)[1].

Naopak **tzv. sekundární mitochondriální dysfunkce** jsou způsobeny jinými genetickými (mimo mitochondriální DNA) nebo exogenními vlivy. Mezi sekundární mitochondriální poruchy patří např. Wilsonova choroba.

V recentní literatuře jsem nenašel relevantní studie, které by systematicky studovaly možnou úlohu sekundárních mitochondriálních poruch při vzniku primárních dystonií. V některých starších pracích byla ale popisována mitochondriální dysfunkce (snížená aktivita NADH dehydrogenázy-komplex I) u některých idiopatických dystonií, ale bez upřesnění, zda jde o mitochondriální poruchu primárně či sekundárně mitochondriální[2].

Např. poruchy neuroplasticity by byly zřejmě obtížně vysvětlitelné pouhou mitochondriální dysfunkcí.

1. Thompson VB et al. Convergent mechanisms in etiologically-diverse dystonias. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:1387-403.
2. Benecke R et al. Electron transfer complex I defect in idiopathic dystonia. *Ann Neurol*

Doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD.

Ako interpretovať aktiváciu kontralaterálneho inzulárneho kortexu pri stimulácii n. medianus u kontrolnej skupiny a skupiny po liečbe BoNT-A, nie však u skupiny neliečenej, keď inzula je považovaná za kortikálnu štruktúru zapojenú do regulácie autonómnych nervových funkcií?

Inzula je histologicky a funkčne členená a participuje na spracovaní viscerosenzitívnych, visceromotorických informácií, ve spracovaní čichových, chuťových, zrakových, sluchových vjemů. Vícečetná pozorování naznačují, že inzulární kortex funguje jako integrátor různých konvergujících senzitivních informací [1]. Tato struktura se také účastní při obnově motorických funkcí po cévní mozkové příhodě [2] a může také participovat na senzitivně-motorické integraci.

Role inzuly ve spracovaní somatosenzitivních informací není zcela jasná. Kromě její dobře známé účasti na spracování bolestivých informací byla zobrazovacími studiemi dokumentována její účast i na centrálním spracování stimulů nebolestivých [3,4,6].

Inzula je jednou z kortikálních oblastí, jejichž aktivace u lidí byla opakovaně popsána v recentních fMRI studiích používajících stejný způsob stimulace na úrovni motor. prahu [3-5].

Nenalezení aktivace inzuly u pacientů před léčbou (společně s S2) interpretujeme jako obraz deficientní aktivace. Její příčinou může být interindividuální variabilita postižených somatosenzitivních okruhů u pacientů vedoucí k nízké průměrné aktivaci [7]. Přiblížení se aktivace u pacientů po léčbě nálezům u zdravých dobrovolníků by mohlo představovat normalizaci spracování somatosenzitivních informací po léčbě botulotoxinem.

1. Nagai M et al. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. Eur Psychiatry 2007;22:387-94.

2. Weiller C et al. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. Ann Neurol. 1993;33:181-9.

3. Backes WH et al. Somatosensory cortex responses to median nerve stimulation: fMRI effects of current amplitude and selective attention. Clin Neurophysiol 2000;111:1738-44.

4. Ferretti A et al.. Cortical brain responses during passive nonpainful median nerve stimulation low frequencies (0.5-4 Hz): an fMRI study. Hum Brain Mapp 2007;28:645-53.

5. Manganotti P et al. Steady-state activation in somatosensory cortex after changes in stimulus rate during median nerve stimulation. Magn Reson Imaging 2009;27:1175-86.

6. Francis ST et al. fMRI of the responses to vibratory stimulation of digit tips. Neuroimage 2000;11:188-202.

7. De Vries PM et al. Changed patterns of cerebral activation related to clinically normal hand movement in cervical dystonia. Clin Neurol Neurosurg 2008;12:120-8.

Prof. MUDr. Josef Vymazal, DSc.

Nenacházíme se u fMRI BOLD aktivace subkortikálních jader, jako bazální ganglia a thalamus, při 1.5 Tesla na limitu metody? Jsou tyto výsledky plně spolehlivé? Existuje korelace mezi daty pořízenými na přístrojích 3 T (event. T)?

Obtížnost zobrazování bazálních ganglií (BG) ve fMRI má více příčin [1,2]:

a/ testovanou úlohou indukované signálové změny v BG jsou nižší než v kortexu
b/ depozita feromagnetických částic v BG vedou k redukci T2* a tedy signálové intenzity u fMRI

c/ některé struktury BG relativně malé a interindividuálně variabilní

d/ závislost aktivace BG na typu prováděné úlohy

Nicméně existují i další studie, kde u zdravých byla aktivována BG při použití 1,5T přístrojů [2].

Srovnání s daty získanými na přístrojích 3T jsme nenalezli.

Přímé srovnání našich výsledků s jinými pracemi je obtížné, protože fMRI studie testující vliv botulotoxinu na dystonický mozek jsou relativně sporadické [3-5] a byly v nich studovány různé typy fokálních dystonií, byly

použity rozdílné úlohy testující senzitivní a motorický okruhy, byly testovány postižené i nepostižené části těla, aplikovány různé druhy analýz (ROI vs. "whole brain approach"), byl rozdílný design studií. Tyto experimenty byly prováděny s MR přístroji s intenzitou 1,5T.

Magnetické pole vyšší intenzity poskytuje vyšší BOLD senzitivitu, ale 1,5 T přístroje byly opakovaně použity i v dalších experimentech, které demonstrovaly abnormální aktivaci BG u fokálních dystonií [6].

1. Lehericy S et al. Motor control in basal ganglia circuits using fMRI and brain atlas approaches. Cereb Cortex 2006;16: 149-61.
2. Taniwaki T et al. Reappraisal of the motor role of basal ganglia: a functional magnetic resonance image study. J Neurosci 2003;23: 3432-8.
3. Dresel C et al. Botulinum toxin modulates basal ganglia but not deficient somatosensory activation in orofacial dystonia. Mov Disord 2011;26:1496-502.
4. Dresel C et al. Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. Brain 2006;129: 36-46.
5. Obermann M et al. Sensory disinhibition on passive movement in cervical dystonia.

Prof. MUDr. Josef Vymazal, DSc.

Pozoroval autor vznik dystonií u pacientů léčených selektivními inhibitory re-uptake serotoninu či dopaminu? Jak ve své práci uvádí, tyto mediátory (zvláště dopamin), hrají v patofyziologii dystonie svoji úlohu.

Dystonie jako nežádoucí účinek inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu

Nejčastěji se s polékovou dystonií setkáváme při použití neuroleptik a jejich derivátů, kdy vznik dystonie je vysvětlován nerovnováhou mezi dopaminergním a acetylcholinergním systémem v důsledku postsynaptické blokády dopaminergních receptorů u akutních dystonií a hypersenzitivitou D2 receptorů v důsledku jejich chronické blokády u tardivních dystonií.

Prof. MUDr. Josef Vymazal, DSc.

FSL, SPM, AFNI, CD není uvedeno v seznamu zkratk a ani vysvětleno v text. Nejedná se o vžité zkratky, které jsou každému známy.

FSL, SPM, AFNI – softwarové balíky pro analýzu fMRI dat:

FSL – knihovna nástrojů pro fMRI, MRI a difuzní traktografii vytvořená na Functional Magnetic Resonance Centre, Oxford, Velká Británie

SPM – Statistical Parametric Mapping

AFNI – Analysis of Functional NeuroImages

CD – cervikální dystonie

Dotazy v rámci diskuze:

Doc. MUDr. Michal Mayer, CSc.

Jaké jsou charakteristiky špatných respondérů před zahájením terapie botulotoxinem u cervikální dystonie?

scans.