

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO
V OLOMOUCI**



Klinické a patofyziologické aspekty tremoru u dystonie

Disertační práce

Obor Neurologie

MUDr. Lenka Hvizdošová

Olomouc 2021

Autorské prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně s použitím uvedené literatury.

V Olomouci dne 27.4.2021

MUDr. Lenka Hvizdošová

Poděkování

Ráda bych poděkovala zejména svému školiteli prof. MUDr. Petrovi Kaňovskému, CSc., za jeho podporu a odborné vedení mého studia. Dále děkuji všem kolegům, spolupracovníkům a hlavně vedení Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc za jejich pomoc, motivaci během studia a za vytvoření podnětného pracovního prostředí s možnostmi realizace ve výzkumné oblasti.

Velké díky samozřejmě patří mé rodině za podporu a trpělivost.

Obsah

Autorské prohlášení	2
Poděkování	3
Obsah	4
Seznam zkratk	7
1. Úvod do problematiky	10
2. Dystonie	11
2.1. Definice	11
2.2. Epidemiologie	12
2.3. Klasifikace a diagnostika	12
2.3.1. Dělení podle klinických charakteristik	14
2.3.2. Dělení podle etiologie	15
2.4. Škály pro hodnocení dystonie	15
2.5. Patofyziologie	16
2.6. Dystonie a třes	20
2.7. Terapie	21
2.7.1. Botulotoxin	21
2.7.2. Perorální farmakoterapie	24
2.7.3. Chirurgická léčba	26
3. Cíle disertační práce	28
4. Prevalence dystonického třesu a třesu asociovaného s dystonií u pacientů s cervikální dystonií	29
4.1. Úvod	29
4.2. Pacienti a metody	30
4.3. Výsledky	31
4.4. Diskuze	35

5. Změny klidové mozečkové konektivity v návaznosti na terapii botulotoxinem u pacientů s cervikální dystonií.....	38
5.1. Úvod.....	38
5.2. Metodika.....	39
5.3. Pacienti.....	39
5.4. Akvizice dat.....	40
5.5. Předzpracování dat.....	41
5.6. Extrakce časových řad.....	41
5.7. Statistická analýza obrazových dat.....	42
5.8. Výsledky.....	44
5.8.1. Klinická data.....	44
5.8.2. Zobrazovací data.....	44
5.9. Diskuze.....	53
6. Závěr.....	57
7. Souhrn.....	59
8. Summary.....	61
9. Seznam použité literatury.....	63
10. Publikační činnost.....	80
10.1. Práce související s disertační prací.....	80
10.1.1. Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF.....	80
10.1.2. Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech.....	80
10.1.3. Kapitoly v monografiích.....	80
10.1.4. Publikovaná abstrakta.....	81
10.1.5. Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech.....	82
10.2. Ostatní publikace.....	83

10.2.1. Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF	83
10.2.2. Původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech.....	83
10.2.3. Publikovaná abstrakta	84
10.2.4. Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech.....	84
10.3. Seznam citací.....	85
11. Ocenění	87
12. Přílohy.....	88

Seznam zkratek

BOLD	blood-oxygen-level-dependent imaging
BoNT	botulotoxin
BoNT-A	botulotoxin A
CD	cervikální dystonie
CDIP-58	Cervical Dystonia Impact Scale
CNS	centrální nervový systém
cSP	cortical silent period – kortikální tichá perioda
DBS	deep brain stimulation – hluboká mozková stimulace
DMN	default mode network
DT	dystonický třes
EMG	elektromyografie
EPI	echo-planar imaging - echoplanární zobrazování
ET	esenciální třes
FLAME	FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects
fMRI	funkční magnetická rezonance
FoV	field of view
FSL	FMRIB's Software Library
FWE	family-wise error
GABA	gamma-aminobutyric acid – kyselina gama-aminomáselná

HMJ	hluboká mozečková jádra
L-DOPA	levodopa
LICI	long intracortical inhibition – dlouhá intrakortikální inhibice
MRI	magnetická rezonance
n.	nucleus
p	hladina statistické významnosti
PET	pozitronová emisní tomografie
PJ	pontinní jádra
RI	reciprocal inhibition – reciproční inhibice
ROI	region of interest – oblast zájmu
SAI	short-latency afferent inhibition
SICI	short intracortical inhibition – krátká intrakortikální inhibice
SMA	supplementary motor area
SNAP-25	synaptosomal nerve associated protein of 25kDa
STN	subthalamické jádro
SYX	syntaxin
TAWD	tremor associated with dystonia – třes asociovaný s dystonií
TE	echo time
TR	repetition time
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

VAMP vesicle associated membrane protein, synaptobrevin

W0 week 0

W4 week 4

1 Úvod do problematiky

Extrapyramidové hyperkinetické poruchy hybnosti jsou heterogenní skupinou onemocnění, vyznačující se mimovolnými, abnormálními pohyby různých částí těla. Podle klasického dělení se do této skupiny onemocnění řadí dystonie, tremor, chorea, myoklonus, tik a další vzácné poruchy hybnosti, které se od sebe klinicky liší typem abnormálního pohybu.

Přesná příčina hyperkinetických poruch hybností zůstává stále neznáma, předpokládanou primární příčinou je ale nesouhra v činnosti a aktivaci přímé a nepřímé striatopalidální dráhy v okruzích bazálních ganglií. S narůstajícími znalostmi hlavně z oblasti neurofyziologie a zobrazovacích studií funkční magnetickou rezonancí se předpokládá významný podíl i dalších struktur, zapojených do plánování a realizace motorické úlohy. Poruchy hybnosti jsou tedy stále víc považovány za funkční poruchy, vzniklé narušením neuronálních sítí na různých úrovních kontroly motorického aktu.

2 Dystonie

2.1 Definice

Dystonie byla poprvé popsána Oppenheimem v roce 1911 jako *dystonia musculorum deformans* - onemocnění, při kterém dochází k mimovolním svalovým kontrakcím vedoucím k abnormálním pohybům nebo posturám (Oppenheim 1911). Tato definice byla v průběhu let mnohokrát pozměněna, aktuální definice popisuje dystonii jako „*motorickou poruchu charakterizovanou trvalými nebo přerušovanými svalovými kontrakcemi, které způsobují abnormní, často repetitivní pohyby, postury nebo obojí. Dystonické pohyby mají typický vzorec, jsou stáčivého charakteru a mohou být tremulózní. Dystonie je často provokována nebo zhoršována volnými pohyby a spojena s nadměrnou svalovou aktivací.*“ (Albanese et al. 2013; Hvizdošová et al. 2020).

Základním klinickým rysem dystonie je mimovolní dystonická postura či pohyb, která vede k typickému, pro daného pacienta konzistentnímu, postavení/pohybu určité části těla. Mimo základní dystonický projev může být součástí fenotypu tzv. **overflow fenomén** neboli fenomén přetečení svalové aktivity, kdy dochází k šíření dystonické kontrakce na další, dystonií nepostížené, blízké svalové skupiny (Albanese 2003). Dalším doprovodným fenoménem je senzoričtý trik, tzv. **geste antagonistè**, při kterém pacient dokáže dystonickou aktivitu částečně potlačit nebo i přechodně zcela utlumit provedením specifického taktilního nebo proprioceptivního podnětu. Jako tzv. **zrcadlovou dystonií** (mirror dystonie) popisujeme vyvolání dystonického pohybu či postury na postižené části těla při provádění specifického pohybu částí těla, která dystonií postižená není (Jedynak et al. 2001). Typickým příkladem, který lze pozorovat u téměř poloviny pacientů s písáckou křečí je zrcadlová dystonie dominantní ruky při psaní opačnou, dystonií nepostíženou rukou (Albanese et al. 2009).

Mezi nejčastější **non-motorické příznaky** dystonie patří deprese a úzkost, přičemž oba mají zásadní vliv na kvalitu života pacientů s dystonií (Ben-Shlomo et al. 2002; Page et al. 2007). Z dalších non-motorických příznaků můžeme pozorovat například poruchy spánku (Avanzino et al. 2010; Paus et al. 2011; Eichenseer et al. 2014) nebo bolest (Kutvonen et al. 1997), kterou referuje až 75% pacientů s cervikální dystonií (CD).

2.2 Epidemiologie

Dystonie je po esenciálním třesu a Parkinsonově nemoci třetí nejčastější poruchou z okruhu onemocnění s poruchou hybnosti, nicméně existuje pouze několik systematických studií, zabývajících se epidemiologií dystonie s různými výsledky (Defazio 2010). Vzhledem k výrazné heterogenitě dystonických onemocnění je přesné stanovení její prevalence obtížné, dle dostupných informací z publikovaných studií však byla prevalence primární dystonie odhadnuta na 16,43/100 000 lidí (Steeves et al. 2012). Mezi nejčastější dystonické syndromy patří idiopatické sporadické fokální dystonie se vznikem v dospělosti a pozdní dospělosti, manifestující se postižením pouze izolované tělesné lokalizace či svalové skupiny, bez známého příčinného vyvolávajícího faktoru či pozitivní rodinné anamnézy (Dressler et al. 2018).

2.3 Klasifikace a diagnostika

V průběhu let byla navržena řada klasifikačních systémů dystonických onemocnění, která byla postupně s přibývajícimi poznatky rozšiřována a obměňována. Podle doporučeného konsenzu Albaneseho et al. z roku 2013 byla zavedena klasifikace, která dystonická onemocnění popisuje podle dvou os – na základě klinických charakteristik a etiologie (Albanese et al. 2013; Jinnah et al. 2014; Škorvánek 2020). Každá z klasifikačních os má další podkategorie, které napomáhají detailnímu popisu a zařazení dystonického syndromu a navzájem jsou obě osy na sobě nezávislé (tabulka č. 1).

Diagnóza dystonie je stanovena na základě klinického obrazu, bližší zařazení dystonického onemocnění se následně řídí zmíněnou klasifikací. Elektromyografické vyšetření (EMG) se používá jako doplňková, komplementární metoda při nenaplnění klinických kritérií (Albanese et al. 2009). Další diagnostické metody (zobrazovací vyšetření, laboratorní testy) slouží k vyloučení eventuální sekundarity a řídí se klinickými charakteristikami a asociovanými příznaky.

Tabulka č. 1: Klasifikace dystonie (převzato z Albanese et al. 2013; Hvizdošová et al. 2020)

1) Dělení podle klinických charakteristik																					
a)	Věk v době vzniku																				
	<table border="1"> <tr> <td>i)</td> <td><i>Rané dětství</i> (do 2 let věku)</td> </tr> <tr> <td>ii)</td> <td><i>Dětství</i> (3-12 let věku)</td> </tr> <tr> <td>iii)</td> <td><i>Adolescence</i> (13-20 let věku)</td> </tr> <tr> <td>iv)</td> <td><i>Dospělost</i> (21-40 let věku)</td> </tr> <tr> <td>v)</td> <td><i>Pozdní dospělost</i> (nad 40 let věku)</td> </tr> </table>	i)	<i>Rané dětství</i> (do 2 let věku)	ii)	<i>Dětství</i> (3-12 let věku)	iii)	<i>Adolescence</i> (13-20 let věku)	iv)	<i>Dospělost</i> (21-40 let věku)	v)	<i>Pozdní dospělost</i> (nad 40 let věku)										
i)	<i>Rané dětství</i> (do 2 let věku)																				
ii)	<i>Dětství</i> (3-12 let věku)																				
iii)	<i>Adolescence</i> (13-20 let věku)																				
iv)	<i>Dospělost</i> (21-40 let věku)																				
v)	<i>Pozdní dospělost</i> (nad 40 let věku)																				
b)	Tělesná distribuce																				
	<table border="1"> <tr> <td>i)</td> <td><i>Fokální</i> – postižení pouze jedné, často velmi malé, části těla, nebo relativně malé svalové skupiny (blefarospasmus, spastická dysfonie, cervikální dystonie, písářská křeč apod.)</td> </tr> <tr> <td>ii)</td> <td><i>Segmentální</i> – postižení dvou a více sousedících svalových segmentů (např. Meigeův syndrom – kraniocervikální dystonie)</td> </tr> <tr> <td>iii)</td> <td><i>Multifokální</i> – postižení dvou nesousedících nebo vícero (sousedících nebo ne) svalových segmentů</td> </tr> <tr> <td>iv)</td> <td><i>Generalizovaná</i> – postižení trupu a alespoň dvou dalších oblastí</td> </tr> <tr> <td>v)</td> <td><i>Hemidystonie</i> – postižení vícero oblastí pouze na jedné polovině těla</td> </tr> </table>	i)	<i>Fokální</i> – postižení pouze jedné, často velmi malé, části těla, nebo relativně malé svalové skupiny (blefarospasmus, spastická dysfonie, cervikální dystonie, písářská křeč apod.)	ii)	<i>Segmentální</i> – postižení dvou a více sousedících svalových segmentů (např. Meigeův syndrom – kraniocervikální dystonie)	iii)	<i>Multifokální</i> – postižení dvou nesousedících nebo vícero (sousedících nebo ne) svalových segmentů	iv)	<i>Generalizovaná</i> – postižení trupu a alespoň dvou dalších oblastí	v)	<i>Hemidystonie</i> – postižení vícero oblastí pouze na jedné polovině těla										
i)	<i>Fokální</i> – postižení pouze jedné, často velmi malé, části těla, nebo relativně malé svalové skupiny (blefarospasmus, spastická dysfonie, cervikální dystonie, písářská křeč apod.)																				
ii)	<i>Segmentální</i> – postižení dvou a více sousedících svalových segmentů (např. Meigeův syndrom – kraniocervikální dystonie)																				
iii)	<i>Multifokální</i> – postižení dvou nesousedících nebo vícero (sousedících nebo ne) svalových segmentů																				
iv)	<i>Generalizovaná</i> – postižení trupu a alespoň dvou dalších oblastí																				
v)	<i>Hemidystonie</i> – postižení vícero oblastí pouze na jedné polovině těla																				
c)	Dynamika																				
	<table border="1"> <tr> <td>i)</td> <td><i>Průběh onemocnění</i></td> </tr> <tr> <td></td> <td> <table border="1"> <tr> <td>1.</td> <td>Stacionární</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>Progredující</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td>ii)</td> <td><i>Variabilita příznaků</i></td> </tr> <tr> <td></td> <td> <table border="1"> <tr> <td>1.</td> <td>Trvalé</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>Vázané na činnost</td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td>Diurnální</td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td>Paroxysmální</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>	i)	<i>Průběh onemocnění</i>		<table border="1"> <tr> <td>1.</td> <td>Stacionární</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>Progredující</td> </tr> </table>	1.	Stacionární	2.	Progredující	ii)	<i>Variabilita příznaků</i>		<table border="1"> <tr> <td>1.</td> <td>Trvalé</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>Vázané na činnost</td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td>Diurnální</td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td>Paroxysmální</td> </tr> </table>	1.	Trvalé	2.	Vázané na činnost	3.	Diurnální	4.	Paroxysmální
i)	<i>Průběh onemocnění</i>																				
	<table border="1"> <tr> <td>1.</td> <td>Stacionární</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>Progredující</td> </tr> </table>	1.	Stacionární	2.	Progredující																
1.	Stacionární																				
2.	Progredující																				
ii)	<i>Variabilita příznaků</i>																				
	<table border="1"> <tr> <td>1.</td> <td>Trvalé</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>Vázané na činnost</td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td>Diurnální</td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td>Paroxysmální</td> </tr> </table>	1.	Trvalé	2.	Vázané na činnost	3.	Diurnální	4.	Paroxysmální												
1.	Trvalé																				
2.	Vázané na činnost																				
3.	Diurnální																				
4.	Paroxysmální																				
d)	Asociace s dalšími poruchami hybnosti																				
	<table border="1"> <tr> <td>i)</td> <td><i>Izolovaná dystonie</i></td> </tr> <tr> <td>ii)</td> <td><i>Kombinovaná dystonie</i></td> </tr> </table>	i)	<i>Izolovaná dystonie</i>	ii)	<i>Kombinovaná dystonie</i>																
i)	<i>Izolovaná dystonie</i>																				
ii)	<i>Kombinovaná dystonie</i>																				
e)	Přítomnost dalších neurologických příznaků																				
2) Dělení podle etiologie																					
a)	Zjevná příčinná patologie nervového systému																				
	<table border="1"> <tr> <td>i)</td> <td><i>Průkaz degenerativních změn</i></td> </tr> </table>	i)	<i>Průkaz degenerativních změn</i>																		
i)	<i>Průkaz degenerativních změn</i>																				

	ii)	<i>Průkaz strukturální (často statické) léze</i>
	iii)	<i>Bez průkazu degenerativních změn nebo strukturální léze</i>
	b)	Hereditární
	i)	<i>Autosomálně dominantní</i>
	ii)	<i>Autosomálně recesivní</i>
	iii)	<i>X-vázaná dědičnost</i>
	iv)	<i>Mitochondriální</i>
	c)	Získané
	i)	<i>Perinatální mozkové poškození (dětská mozková obrna)</i>
	ii)	<i>Infekce</i>
	iii)	<i>Polékové</i>
	iv)	<i>Toxické</i>
	v)	<i>Vaskulární</i>
	vi)	<i>Novotvary</i>
	vii)	<i>Traumata mozku</i>
	viii)	<i>Funkční poruchy</i>
	d)	Idiopatické
	i)	<i>Sporadické</i>
	ii)	<i>Familiární</i>

2.3.1 Dělení podle klinických charakteristik

První osa popisuje dystonické syndromy na základě věku v době vzniku prvních potíží, tělesné distribuce dystonických projevů, dynamiky onemocnění stran jeho dlouhodobého průběhu a variability klinických příznaků, asociace s dalšími poruchami hybnosti či jinými neurologickými příznaky.

Věk nástupu příznaků je rozdělen do podkategorií rané dětství (do 2 let věku), dětství (3-12 let věku), adolescence (13-20 let věku), dospělost (21-40 let věku) a pozdní dospělost (nad 40 let věku).

Dělení dle tělesné distribuce dystonických projevů je obdobné jako u předchozích klasifikací, a rozlišuje fokální, segmentální, multifokální, generalizovanou a

hemidystonií. Dle nové klasifikace je pro stanovení diagnózy generalizované dystonie nutné postižení trupu a alespoň dvou dalších oblastí, není již nutné postižení dolních končetin (Skogseid 2014).

Kritérium dynamiky onemocnění rozlišuje mezi stacionárním a progredujícím průběhem onemocnění a navíc zohledňuje i variabilitu příznaků v průběhu dne (příznaky trvalé, vázané na specifickou činnost, diurnální, paroxysmální).

Dystonie může být asociována s dalšími poruchami hybnosti – či už hypokinetickými (např. parkinsonismem) nebo hyperkinetickými poruchami hybnosti, nebo s dalšími neurologickými příznaky (např. kognitivní deficit). Rozlišujeme tedy izolovanou a kombinovanou dystonií. Asociaci s **myoklonem** pozorujeme u onemocnění ze skupiny myoklonických dystonií, kde u některých je již známá mutace, lokus nebo defektní protein odpovědný za vznik onemocnění (Roze et al. 2018). Asociace dystonie s **třese**m je dlouze známá, nově však byla zahrnuta přímo do definice samotné dystonie. Bližší popis vztahu mezi dystonií a třesem je uveden v kapitole 2.6.

2.3.2 Dělení podle etiologie

Etiologická klasifikace dystonických onemocnění je založena na přítomnosti či nepřítomnosti zjevné příčinné patologie nervového systému, ať už charakteru strukturální léze nebo degenerativních změn, a její případné dědičnosti – idiopatická, získaná, hereditární dystonie. Mezi získané příčiny dystonie řadíme perinatální mozkové poškození, infekce, polékové či toxické vlivy, vaskulární změny, novotvary, trauma mozku a v neposlední řadě i funkční poruchy.

Mezi nejčastější formy dystonických syndromů patří idiopatické sporadické fokální dystonie, manifestující se postižením pouze izolované tělesné lokalizace či svalové skupiny, bez známého příčinného vyvolávajícího faktoru či pozitivní rodinné anamnézy.

2.4 Škály pro hodnocení dystonie

Stejně jako u ostatních onemocnění, výběr vhodné škály k hodnocení tíže a rozsahu dystonie je stěžejní k popisu aktuálního stavu, progresu onemocnění v čase nebo naopak regrese po adekvátním terapeutickém ovlivnění. Škála musí být validní, spolehlivá a

reprodukovatelná. Existují separátní škály pro generalizované dystonie a pro dystonie fokální pro každou postiženou část těla.

Nedávná komplexní revize hodnotících škál pro fokální a generalizované dystonie byla zveřejněna specializovanou pracovní skupinou Movement Disorders Society, jejímž cílem bylo kriticky zhodnotit existující škály pro hodnocení dystonie (Albanese et al. 2013). Na základě systematického přehledu literatury byly škály vyhodnoceny jako doporučené nebo navržené k využití v klinické praxi.

Pro generalizovanou dystonii byla doporučena Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale, z dalších dostupných škál byla navržena k využití v klinické praxi Unified Dystonia Rating Scale nebo Global Dystonia Rating Scale (Fahn 1989; Burke et al. 1985; Comella et al. 2003).

K hodnocení tíže CD je na prvním místě doporučována škála Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), k hodnocení disability a vlivu na běžné denní aktivity pak Cervical Dystonia Impact Scale (CDIP-58); z dalších navržených škál je nutno zmínit Tsui Scale a Functional Disability Questionnaire (Tsui et al. 1988; Consky et al. 1994; Tarsy 1997; Greene et al. 1990; Cano et al. 2004, 2006).

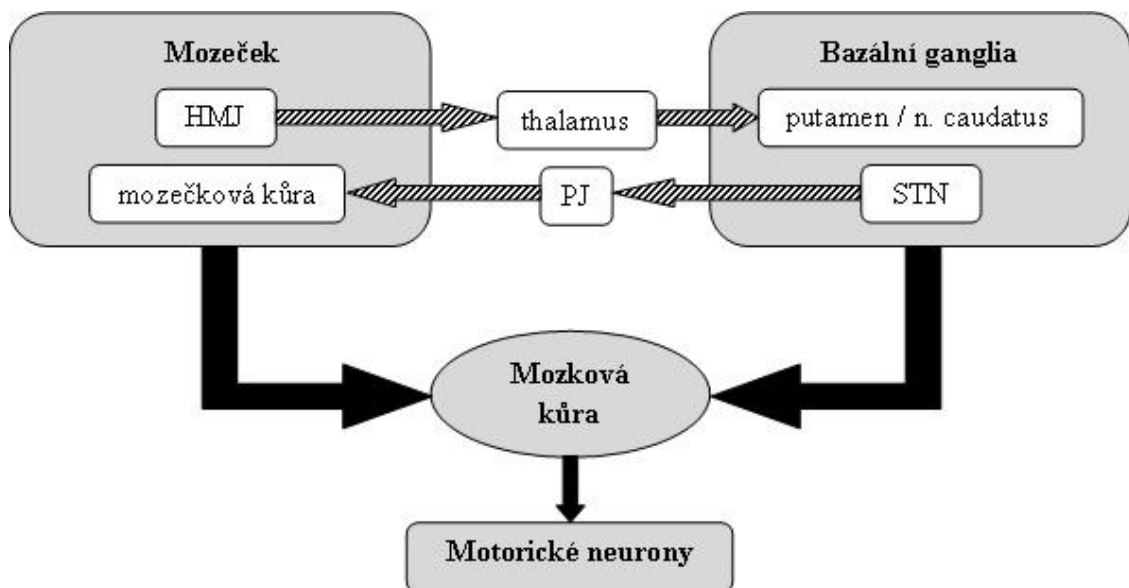
U ostatních fokálních dystonií došlo taky k revizi a doporučení nejvhodnějších hodnotících škál, jejichž výčet je však nad rámec tohoto textu (Albanese et al. 2013; Dressler et al. 2018).

2.5 Patofyziologie

Vzhledem k výrazné heterogenitě v klinickém obrazu dystonických onemocnění je i předpokládaná patofyziologie velice komplexní a rozsáhlá, základní mechanismy ale pravděpodobně vykazují určité společné znaky na základě pozorování, že pacienti mohou mít více než jeden typ dystonie a různí členové jedné rodiny mohou mít různé typy dystonie (Dressler et al. 2018). Tradičně se na dystonie pohlíželo jako na onemocnění bazálních ganglií, v současné době je však stále jasnější, že na vzniku dystonie se podílí mnoho dalších struktur centrálního nervového systému, včetně mozkové kůry, mozečku, thalamu a mozkového kmene (Hendrix et al. 2012; Corp et al. 2019). Jejich schématické propojení zobrazuje Obrázek 1. Vzhledem k etiologické a

klinické heterogenitě není ani zapojení různých oblastí mozku překvapivé. Byl tedy navržen **model motorické sítě**, ve kterém mohou být různé typy dystonie způsobeny defekty v různých oblastech této sítě (Jinnah et al. 2017). Dystonie tedy nemusí být způsobena výhradně lézí bazálních ganglií, jak se dříve předpokládalo, ale může být výsledkem dysfunkce jiných uzlů v síti, kombinované dysfunkce více uzlů nebo aberantní komunikace mezi uzly (Neychev et al. 2011). Která z těchto možností nejlépe platí pro dystonii, zůstává nejasné.

Obrázek č. 1: Schematické znázornění anatomických substrátů pro dystonii, upraveno podle Dressler et al. 2018. Tradiční hlavní výstupní cesty z bazálních ganglií a mozečku do mozkové kůry jsou zobrazeny černě, subkortikální propojení mezi těmito oblastmi jsou zobrazeny šrafovaně. Schéma bylo zjednodušeno a nezobrazuje všechna známá propojení. Zkratky: HMJ – hluboká mozečková jádra; PJ – pontinní jádra; STN – subthalamické jádro, n. – nucleus.



Dostupné důkazy dále naznačují, že je důležitý i charakter lézí v jednotlivých uzlech neuronální sítě. Například destruktivní léze, jakou je např. iktus, způsobují dystonii častěji, pokud se vyskytnou v bazálních gangliích nebo thalamu. Destruktivní léze v mozečku však zřídka způsobují dystonii. Místo toho destruktivní mozečkové léze častěji

způsobují ataxii. Jedním z možných vysvětlení tohoto rozdílu je, že různé typy lézí mozečku způsobují spíše alteraci nebo zvýšení aktivity Purkyňových neuronů než ztrátu aktivity (Neychev et al. 2011). Batten již před více než 100 lety předpokládal rozdíl mezi „iritačními“ a „paralytickými“ lézemi mozečku ve vztahu k CD (Batten 1903). Tato teorie je rovněž podporována studii dystonie na zvířatech, které naznačují spíše zvýšenou mozečkovou aktivitu než ztrátu aktivity (Chen et al. 2009; LeDoux et al. 1998; Pizoli et al. 2002) a rovněž pozorováním, že převaha mozečkových lézí způsobujících dystonii zahrnuje prostorově výrazné léze, jako jsou např. nádory, kde je větší pravděpodobnost, že výstup naruší, než jej eliminují (Neychev et al. 2011).

Model motorické sítě získal silnou podporu z mnoha studií na zvířatech, které poskytly jednoznačný důkaz, že určité podtypy dystonie mohou pocházet z dysfunkce v bazálních gangliích, mozečku nebo v kombinaci obou. Podobné důkazy se začaly objevovat z humánních studií, i když výsledky zatím nejsou přesvědčivé kvůli limitacím typů experimentálních intervencí, které lze u lidí použít (Jinnah et al. 2017).

Mezi další patofyziologické abnormity, společné pro různé formy dystonie, patří **ztráta inhibice**, prokázaná na úrovni míšni, mozkového kmene i kortikální (Hallett 2011). Důsledkem ztráty inhibičních funkcí jsou mimo jiné nadměrné pohyby, charakteristické pro dystonii, a „overflow“ fenomén (Berardelli et al. 1998). Zatímco u zdravých lidských subjektů byly nalezeny různé typy inhibice jako je reciproční inhibice (reciprocal inhibition, RI) H reflexů, krátká intrakortikální inhibice (short intracortical inhibition, SICI), dlouhá intrakortikální inhibice (long intracortical inhibition, LICI), kortikální tichá perioda (cortical silent period, cSP), krátkodobá aferentní inhibice (short-latency afferent inhibition, SAI), dlouhodobá aferentní inhibice (long-latency afferent inhibition, LAI) a prostorová inhibice, u pacientů s dystonií bylo zjištěno, že jsou v různé míře alterovány (Dressler et al. 2018).

Další patofyziologickou abnormitou je **senzorická dysfunkce**, vedoucí k mírným senzitivním příznakům, poruše časové a prostorové diskriminace a aberantní senzomotorické integraci (Abbruzzese et al. 2003). Pacienti s fokální dystonií mají potíže s rozlišováním senzoriálních podnětů v prostorové i časové doméně (Bara-Jimenez et al. 2000). Podstatné je, že tyto abnormality jsou přítomny i na částech těla nepostížených dystonií (Scontrini et al. 2009). Svalová vřeténka se u dystonie též chovají abnormálně, jak bylo postulováno Rosalesem a Dresslerem již před 10 lety

(Rosales et al. 2010), s čímž souvisejí i pozorované abnormality v percepci vibračních stimulů u pacientů s dystonií (Yoneda et al. 2000). Tyto změny mohou souviset s narušenou somatotopickou reprezentací v sensorickém kortexu u pacientů s dystonií, prokázanou studii s využitím somatosenzorických evokovaných potenciálů a elektroencefalografie (Bara-Jimenez et al. 1998), magnetoencefalografie (Meunier et al. 2001), funkční magnetické rezonance (Butterworth et al. 2003; Nelson et al. 2009) nebo pozitronové emisní tomografie (Catalan et al. 2012). Klinický fenomén geste antagonistè, představující sensorický trik redukující dystonickou aktivitu po taktilní stimulaci určité tělesné oblasti, je dalším indikátorem narušené senzomotorické integrace, jeho přesný mechanismus působení ale zůstává neobjasněn (Ramos et al. 2014).

Důkazy ze zvířecích modelů i od pacientů s primární dystonií odhalily navíc významné **změny synaptické plasticity** (Quartarone et al. 2013). Typickým příkladem maladaptivní plasticity je rozvoj task-specific dystonie po období intenzivního tréninku konkrétního pohybu (Quartarone et al. 2006; Roze et al. 2009). Zdá se být pravděpodobné, že některé abnormality plasticity mohou způsobit, že někteří jedinci jsou náchylnější k rozvoji dystonie, pokud jsou plastické změny tlačeny do extrému častým opakováním. Tato abnormální plasticita se neomezuje na neuronální okruhy ovlivněné dystonií, ale je generalizována v celém senzomotorickém systému (Quartarone et al. 2008).

Role mozečku v patofyziologii dystonie se v posledních letech dostává stále více do popředí (Neychev et al. 2011; Filip et al. 2013; Avanzino et al. 2012; Sadnicka et al. 2011). Zobrazovací a neurofyziologické studie naznačují, že mozeček hraje významnou roli v patofyziologii dystonie, ale neposkytují přesvědčivé důkazy o tom, že mozeček je primárním nebo jediným neuroanatomickým místem původu (Shakkottai et al. 2017). Otázkou pak zůstává i to, zda jsou funkční změny v mozečku zdrojem nebo důsledkem dystonie (Nevrlý et al. 2018).

Anatomická heterogenita, která je základem dystonie, byla oceněna teprve nedávno. Dokud nebude tato heterogenita lépe pochopena, je důležité vyvarovat se příliš všeobecných závěrů o všech formách dystonie ze studií jediného podtypu. S ohledem na pozoruhodnou klinickou heterogenitu dystonie není překvapující související

heterogenita podkladových anatomických substrátů. Lepší pochopení této heterogenity lze použít jako vodítko při vývoji nových strategií léčby.

2.6 Dystonie a třes

Asociace třesu s dystonií byla popsána Oppenheimem již v roce 1911, nicméně na třes u dystonie byl kladen velmi malý důraz až do 90. let 20. století, kdy začalo být zjevné, že existuje značné klinické překrývání mezi třesem pacientů s dystonií a třesem pacientů s esenciálním temorem (ET) (Oppenheim et al 1911; Klein et al 2013). Ukazuje se, že pacienti s třesem jsou často nesprávně klasifikováni a že mezi dystonií a třesem může existovat skrytá patofyziologická souvislost (Jain et al. 2006; Louis et al. 2009). Výzkum v této oblasti je však stále ve svých počátcích a souvislost třesu a dystonie je předmětem mnoha studií.

Zjištění prevalence různých forem třesu bylo předmětem řady studií, s různorodými výsledky, rozpětí frekvence výskytu třesu u dystonie se uvádí mezi 10 a 85% (Rudzińska et al. 2013; Defazio et al. 2015). Studie jsou ve velké většině malého rozsahu, zkoumají různorodé skupiny pacientů s odlišným fenotypem i etiologií dystonie, nebo hodnotí přítomnost třesu pouze na základě revize dokumentace a ne na základě klinického vyšetření. Je proto obtížné z těchto studií vyvodit solidní závěry, i když jsou brány souhrnně.

Třes u dystonie se vyskytuje ve dvou formách: jako **dystonický třes** (DT), který se objevuje na části těla postižené dystonií, a **třes asociovaný s dystonií** (tremor associated with dystonia, TAWD), který pozorujeme na jiné, dystonií nepostižené části těla (Defazio et al. 2013, Defazio et al. 2015, Hvizdošová et al. 2020). Oba typy třesu jsou obvykle posturální, mohou mít kinetickou složku nebo v některých případech mohou být vázané na určitou motorickou úlohu (task-specific) a bývají unilaterální nebo alespoň stranově asymetrické (Defazio et al. 2013; Erro et al. 2014). DT je nepravidelný, trhaný, amplituda se může zvětšovat ve směru dystonického pohybu až do „nulového bodu“, kdy se amplituda sníží nebo třes zcela ustoupí při dosažení pozice, do které má dystonie tendenci umístit dystonickou část těla (Albanese et al. 2016; Jedynek et al. 1991, Deuschl et al. 1998). TAWD však tyto charakteristiky nemusí vždy splňovat; například u pacientů s cervikální dystonií byl opakovaně popsán posturální

třes rukou s nízkou amplitudou a frekvencí kolem 6-8 Hz, a tím se stává prakticky klinicky neodlišitelným od ET (Deuschl et al. 1997; Shaikh et al. 2008).

O možném společném patofyziologickém podkladu dystonie a ET se vedou rozsáhlé diskuze. Podporují to i pozorování, že v rodinách s výskytem ET je i vyšší prevalence dystonie, a že u pacientů s dlouhodobým ET se také mohou časem objevit dystonické pohyby/postury (Jankovic et al. 1997; Louis et al. 2013). Existují značné důkazy, že patofyziologické změny u ET zahrnují i změny v oblasti mozečku – studie s použitím funkční magnetické rezonance (fMRI) nebo pozitronové emisní tomografie (PET) prokazují zvýšenou aktivitu a průtok krve v mozečku pacientů s ET; strukturální zobrazovací studie prokazují snížený objem mozečku u pacientů s ET; postmortální studie prokazují abnormality Purkinjeho neuronů v oblasti mozečku u pacientů s ET (Passamonti et al. 2012; Louis 2016).

Vzhledem ke známým změnám v oblasti mozečku u pacientů s ET a rostoucímu množství důkazu o účasti mozečku v patofyziologii dystonie je nutné zvažovat i společný patofyziologický podklad těchto onemocnění a možnou významnou roli mozečku.

2.7 Terapie

V léčbě dystonie sehrávají významnou roli farmakoterapeutické i chirurgické postupy v kombinaci s rehabilitací.

Pouze u několika málo klinických jednotek, u kterých známe přesné patofyziologické mechanismy onemocnění, je terapie specifická (např. Wilsonova nemoc, metabolické příčiny či DOPA-responzivní dystonie). U ostatních klinických jednotek je farmakoterapie primárně terapií symptomatickou, zaměřenou na potlačení dystonické hyperkineze. Rozlišujeme preparáty perorální a aplikované intramuskulárně do dystonických svalů.

2.7.1 Botulotoxin

První místo v terapii dystonie zastává **botulotoxin (BoNT)**. Jeho role je nezastupitelná hlavně v léčbě fokálních a segmentálních dystonií, u generalizované dystonie pro nutnost použití velkých terapeutických dávek již převažují rizika

negativních nežádoucích účinků a efekt terapie již není natolik uspokojivý ve srovnání s jinými, hlavně invazivními metodami. Poprvé byl v této indikaci zaveden do klinické praxe v osmdesátých letech minulého století, o další desetiletí později se dostal již do běžné praxe ve většině evropských zemí.

BoNT je produktem gram pozitivní sporulující anaerobní tyčinkovité bakterie *Clostridium botulinum* (typ I – IV) a v širším slova smyslu sestává ze směsi proteinů obsahujících botulinový neurotoxin a různé netoxické proteiny. Neurotoxin se skládá z těžkého řetězce a lehkého řetězce spojených jednou disulfidovou vazbou. Je syntetizován jako relativně neaktivní jednořetězcový polypeptid s molekulovou hmotností přibližně 150 kD. Aktivuje se, když je polypeptidový řetězec proteolyticky štěpen na 100kD těžký řetězec a 50kD lehký řetězec (Dressler et al. 2005). Těžký řetězec slouží k navázání molekuly botulotoxinu na struktury axonální membrány a k následné internalizaci do cytoplazmatické vezikuly. Lehký řetězec se po oddělení od těžkého řetězce s velkou specificitou váže k proteinům SNARE komplexu, které v normálním stavu zabezpečují fúzi membrán cytoplazmatických vezikul, obsahujících kvanta acetylcholinu, s membránou axonu v oblasti synaptické štěrbině s jejich následným uvolněním.

Existuje celkem sedm sérotypů BoNT (A-G), v České republice se v lékařském využití setkáme se sérotypy A a B. Jejich efektivita v léčbě fokálních dystonií byla srovnávána ve vícerych studiích se závěrem, že neexistují žádné klinické důkazy, které by podporovaly nebo zpochybňovaly preferenční použití jedné formy botulotoxinu před druhou formou (Costa et al. 2005; Duarte et al. 2016). Dávkování jednotlivých preparátů je vzhledem k jejím odlišným vlastnostem, antigennímu profilu, cílovým intracelulárním proteinům a biologické potenciaci rozdílné a řídí se doporučeními pro každý preparát v určité indikaci (Brin et al. 2014)

Primární terapeutický efekt, který pozorujeme při léčbě dystonie, je na úrovni periferního nervového systému. Jedná se o ireverzibilní blokádu exocytózy acetylcholinu do synaptické štěrbině na presynaptické membráně nervosvalové ploténky. Mechanismus tohoto děje spočívá v rozrušení proteinů vazebního komplexu SNARE lehkým řetězcem BoNT, za pomoci kterého jsou při normálním neuromuskulárním přenosu signálu vezikuly obsahující acetylcholin „přitahovány“ k presynaptické membráně a následně po fúzi membrán jsou kvanta acetylcholinu

uvolněny do synaptické štěrby. Při rozrušení těchto proteinů je exocytóza zabráněna a vezikuly obsahující acetylcholin jsou zadrženy v cytoplazmě neuronu. Jednotlivé sérotypy BoNT rozrušují různé proteiny SNARE komplexu: BoNT A, C a E rozrušují SNAP-25 (synaptosomal nerve-associated protein of 25kDa), BoNT B, D, F a G rozrušují synaptobrevin (VAMP, vesicle associated membrane protein) a BoNT C rozrušuje syntaxin (SYX) (Dolly 2003). Výsledkem je tedy parciální nebo kompletní paralýza svalu mechanismem chemické denervace, která nastupuje 5-7 dnů po aplikaci a trvá přibližně 12 týdnů (u BoNT-A). Mimo působení na cholinergních synapsích účinkuje BoNT i na synapsích muskarinových, což vede k manifestaci některých autonomních příznaků (omezení činnosti exokrinních žláz, snížená reaktivita zornic apod.). BoNT navozena inhibice exocytózy acetylcholinu je postupně ukončena hlavně obnovením proteinů SNARE komplexu, ostatní mechanismy jako je např. mechanismus pučení („axonal sprouting“), při kterém dochází již za 48 hodin po prvotní blokadě k tvorbě nových „výhonků“ axonálního zakončení, mají pouze doplňkový efekt (Dressler et al. 2005; De Paiva et al. 1999).

Ačkoli je všeobecně známo, že terapeutický účinek BoNT je primárně na úrovni periferního nervového systému, předpokládají se také jeho další účinky na vzdálená místa a centrální nervový systém (Weise et al. 2019). Mohou být důsledkem hematogenního šíření, retrográdního neuronálního transportu BoNT do centrálního nervového systému (CNS) nebo nepřímého působení v důsledku denervace a změn aferentního vstupu, které vedou k plastické reorganizaci CNS (Currà et al. 2009). Teorie retrográdního transportu, i když je podporována zejména několika studiemi na zvířatech zůstává kontroverzní při terapeutickém dávkování u člověka (Antonucci et al. 2008). Zatímco molekuly BoNT transportované periferními nervy mohou působit na míchu, přímý dopad na vzdálené centrální struktury je spíše hypotetický (Hok et al. 2021). Centrální účinky jsou tak pravděpodobně vyvolány nepřímými mechanismy, které zahrnují sníženou aferentaci ze svalů léčených BoNT. Protože BoNT brání neuromuskulárnímu přenosu i mezi intrafuzálními svalovými vlákny a zakončeními gama-motoneuronů, nevyhnutelně mění i aferentaci ze svalových větének prostřednictvím aferentních Ia vláken (Rosales et al. 2010). Snížená excitabilita spinálních drah tak nepřímo moduluje supraspinální centra motorické kontroly, včetně senzomotorické kůry (Currà et al. 2004). Toto je předpokládaný mechanismus, jak může BoNT aplikovaný na periferii vyvolat kortikální reorganizaci. Na základě této

hypotézy bylo navrženo, že některé z klinických účinků BoNT mohou být zprostředkovány (nepřímo) centrálními strukturami (Giladi 1997).

Jako každá jiná terapie má i léčba BoNT určité kontraindikace a nežádoucí účinky. Hlavní kontraindikací terapie jsou poruchy nervosvalového přenosu, jako je myastenie gravis, Lambert-Eatonův syndrom apod. Další kontraindikace vyplývají ze samotné intramuskulární aplikace léku (poruchy krevní srážlivosti, lokální kožní změny či vážnější dermatologické onemocnění). U těhotných a kojících žen nejsou k dispozici adekvátní údaje o použití BoNT-A, terapie se tedy nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné. Z nežádoucích účinků můžeme pozorovat komplikace samotné intramuskulární aplikace (hematom nebo otok v místě aplikace, přechodná lokální bolestivost), nebo specifické komplikace terapie botulotoxinem, jako je výraznější slabost aplikovaných svalů po podání nadměrné dávky botulotoxinu, nepřesném cílení aplikace nebo difuzí BoNT do přilehlých svalů (např. oslabení šíjových svalů s přepadáváním hlavy do anteflexe u cervikální dystonie; poruchy polykání při aplikaci do musculus sternocleidomastoideus nebo musculi scaleni; ptóza, pokles ustního koutku či diplopie u blefarospazmu atd.).

Nedostatečný efekt terapie bývá nejčastěji způsoben nepřesnou lokalizací aplikace léků, čemu se lze vyhnout využitím navigované aplikace pomocí EMG přístroje nebo ultrazvukového přístroje (Lim et al. 2007). I přes dokonalé cílení terapie však někteří pacienti vykazují nedostatečný benefit terapie, a to buď již od počátku terapie (primární rezistence), nebo po určité době účinné léčby (sekundární rezistence). Rezistence je způsobená přítomností neutralizačních protilátek, jejichž hladinu je možno laboratorně stanovit. V běžné klinické praxi lze navíc případnou neodpovídavost na terapii botulotoxinem ověřit aplikací malé dávky BoNT jednostranně do musculus frontalis, vedoucí v případě zachované účinnosti terapie k přechodnému poklesu obočí na této straně.

2.7.2 Perorální farmakoterapie

V případě nedostatečného efektu terapie BoNT nebo v případě její kontraindikace lze přistoupit k perorální farmakoterapii. Terapeutické výsledky však nebývají natolik uspokojivé jako u cílené terapie BoNT a jsou zatíženy častým výskytem nežádoucích účinků. Mezi preparáty využívané v klinické praxi patří anticholinergika,

antidopaminové přípravky, benzodiazepiny a baclofen (Filip et al. 2020; Dressler et al. 2016).

U mladších pacientů je nutné vždy vyzkoušet terapii **L-DOPA** pro možný výskyt i když vzácného, ale dobře terapeuticky ovlivnitelného onemocnění, DOPA-responzivní dystonie. Jedná se o geneticky podmíněné onemocnění s převážně autozomálně dominantním typem dědičnosti způsobené alterací biosyntézy dopaminu, nejčastěji mutací v genu pro GTP-cyklohydrolázu I (Necpál 2015). V klinickém obrazu se často kromě progredující dystonie objevují i další hyper- i hypokinetické poruchy hybnosti (třes, parkinsonismus apod.).

Z anticholinergik byl nejlepší efekt prokázán u **trihexyfenidylu**, který ale není v České republice dostupný (Brans et al. 1996). Z dostupných preparátů lze použít **biperiden** nebo **procyklidin** s pozvolnou titrací dávky. Mezi hlavní nežádoucí účinky terapie patří suchost v ústech, rozmazané vidění, poruchy paměti, nervozita, malátnost, močová retence a zácpa (Dressler et al. 2015). Tyto nežádoucí účinky bývají méně výrazné u dětských pacientů, proto je u nich i léčba lépe tolerovaná a efektivnější.

Menší antidystonický efekt mají i blokátory dopaminových receptorů jako je clozapin nebo tetrabenazin. Některé z depletorů dopaminu však mohou způsobovat tardivní dystonii, proto jsou v této indikaci většinou kontraindikovány. **Clozapin** má pouze částečný terapeutický efekt a řadu nežádoucích účinků, ale nezpůsobuje tardivní dystonii. Z nejběžnějších nežádoucích účinků je nutno uvést riziko výraznější sedace či agranulocytózy, z čeho plyne nutnost pravidelných kontrol krevního obrazu hlavně v úvodu terapie. U pacientů s tardivní dystonií lze z depletorů dopaminu s parciálním úspěchem použít **tetrabenazin**, jehož hlavními nežádoucími účinky jsou deprese či parkinsonismus (Jankovic et al. 2011).

U dystonie s myoklony lze terapeuticky využít agonisty GABA-A receptoru ze skupiny benzodiazepinů, například **clonazepam**, **diazepam**. Hlavním rizikem terapie je vznik syndromu závislosti a nadměrná sedace při užívání v průběhu dne.

Agonista GABA-B receptoru, **baklofen**, se primárně využívá v léčbě spasticity, má ale i částečný antidystonický efekt, včetně dobrého ovlivnění tzv. off-dystonie u

parkinsonismu. Podávání je v některých indikacích možné i kontinuálně intrathékálně pomocí baklofenové pumpy.

V obzvlášť rezistentních případech nebo u akutně exacerbované generalizované dystonie (dystonické bouře) lze použít tzv. **Marsdenův koktejl**, sestávající z anticholinergika, blokátoru a depletoru dopaminu (Marsden et al. 1984).

Specifickou oblastí jsou *akutní polékové dystonie* (např. okulogyrní krize, opistotonus, akutní cervikální dystonie apod.), vznikající nejčastěji v návaznosti na terapii přípravky blokujícími dopaminové receptory, např. typická antipsychotika, antiemetika, antikonvulziva (Filip et al. 2020). V těchto případech lze dobrou klinickou odpověď očekávat od preparátů ze skupiny **anticholinergik** (procyklidin, biperiden), **antihistaminik** (difenhydramin), či **benzodiazepinů** (klonazepam, diazepam).

Další specifickou skupinou jsou *paroxysmální kinezigenní dystonie*, u kterých byl popsán dobrý efekt antikonvulzivní medikace, dominantně **karbamazepinu**. U *paroxysmálních non-kinezigenních dystonií* lze lepší efekt pozorovat při použití benzodiazepinů (Dressler et al. 2016).

2.7.3 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba dystonie zaznamenala za posledních pár desetiletí obrovský vývoj, je však stále vyhrazena pro pacienty, u nichž selhaly možnosti konzervativní terapie (perorální farmakoterapie nebo léčba BoNT). V dnešní době je základním přístupem neuromodulační terapie **hlubokou mozkovou stimulací** (DBS) vnitřního segmentu globus pallidus. Je indikována u pacientů s izolovanou nebo kombinovanou generalizovanou a segmentální dystonií, fokální dystonií nereagující na terapii botulotoxinem, tardivní dystonií nebo status dystonicus (Baláž et al. 2020). Farmakoterapie generalizované dystonie je ve většině případů málo efektivní, proto by měla být možnost DBS zvážena včas, dokud nedojde k fixaci příznaků nebo k výraznému zhoršení kvality života (Toda et al. 2016). Samostatnou kapitolou je farmakorezistentní status dystonicus, u kterého se může jednat i o život zachraňující výkon (Lobato-Polo et al. 2018). U pacientů se závažnou tardivní dystonií neodpovídající na standardní metody farmakoterapie lze taky použít terapii DBS, ke

zhoršení příznaků základního psychiatrického onemocnění dle recentních studií dochází pouze zřídka (Macerollo et al. 2018; Baláž et al. 2020).

K terapii dystonie lze ve speciálních indikacích použít i jiné implantační cíle DBS než vnitřní segment globus pallidus, jako např. subthalamické jádro či thalamus, jejichž zavedení do běžné praxe však bude vyžadovat další výzkum a oporu ve větších klinických studiích (Dressler et al. 2018).

Ablativní chirurgické zákroky, jako jsou **pallidotomie** nebo **thalamotomie**, též prodělaly v posledních desetiletích výrazný vývoj, významnou roli mají hlavně v léčbě primární generalizované dystonie, i když i v této indikaci se dostává do popředí terapie metodou DBS. Obě metody mají své přínosy i rizika a výběr vhodné metody pro daného pacienta zůstává na zvyklostech a zkušenostech daného pracoviště.

Z dalších, již v dnešní době sporadicky používaných chirurgických metod terapie dystonie je nutno zmínit periferní chirurgické zákroky, jakými jsou např. **myotomie** nebo **myektomie**, které našly v minulosti využití hlavně u fokálních či segmentových dystonií (cervikální dystonie, befarospasmus apod.). Tyto zákroky jsou však doprovázeny vysokým rizikem nežádoucích účinků a komplikací se sporným klinickým efektem. Z denervačních zákroků se prováděly intradurální (**rhizotomie**) i extradurální (**zadní ramisektomie**) sekční výkony nervových kořenů a **selektivní periferní denervace** (Bertrand 1993). Intradurální výkony však byly zatíženy velkým rizikem komplikací, jako jsou dysfagie, oslabení krčních svalů, likvorové píštěle či lokální infekce (Dressler et al. 2018). Extradurální a periferní denervace jsou doprovázeny menším množstvím komplikací a v některých centrech přetrvávají v kombinaci s myotomií/myektomií jako jeden z přístupů k chirurgickému řešení farmakorezistentní dystonie (Krauss 2010).

U pacientů se závažnou generalizovanou dystonií v kombinaci s těžkou spasticitou se využívá **intrathékální baklofenová pumpa**, s pozitivními výsledky hlavně u pacientů s dominantním postižením dolních končetin (Albright et al. 2001).

3 Cíle disertační práce

Cílem práce bylo na základě provedených studií u pacientů s cervikální dystonií ověřit dvě hypotézy:

- zda třes asociovaný s dystonií je skutečně jiným druhem třesu, než častý koincidentální esenciální třes,
- zda léčba botulotoxinem mění klidovou mozečkovou konektivitu

Kromě ověření těchto hypotéz bylo cílem práce zjistit četnost výskytu a klinické charakteristiky různých forem třesu u pacientů s idiopatickou cervikální dystonií a prozkoumat, do jaké míry se na vzniku idiopatické cervikální dystonie, ať již doprovázené DT/TAWD nebo ne, podílí mozeček

K ověření těchto hypotéz jsme navrhli design dvou otevřených průřezových studií, přičemž v první z nich jsme pro stanovení charakteristik třesu použili klinické vyšetření včetně standardizovaných hodnotících škál, v druhé jsme k demonstraci změn klidové funkční konektivity jednotlivých mozečkových oblastí použili data získaná pomocí funkční magnetické rezonance.

4 Prevalence dystonického třesu a třesu asociovaného s dystonií u pacientů s cervikální dystonií

4.1 Úvod

Dystonii poprvé popsal Oppenheim v roce 1911 jako poruchu, při které mimovolní svalové kontrakce vedou k abnormálním pohybům nebo posturám (Oppenheim et al. 1911). Tato definice byla od té doby s narůstajícími znalostmi o fenomenologii, etiologii a patofyziologických mechanismech dystonie mnohokrát revidována. Současná definice popisuje dystonii jako motorickou poruchu charakterizovanou trvalými nebo přerušovanými svalovými kontrakcemi, které způsobují abnormní, často repetitivní pohyby, postury nebo obojí. Dystonické pohyby mají typický vzorec, jsou stáčivého charakteru a mohou být tremulózní. Dystonie je často provokována nebo zhoršována volnými pohyby a je spojena s nadměrnou svalovou aktivací (Albanese et al. 2013).

Současná definice dystonie zahrnuje třes jako součást komplexního klinického projevu dystonie. Výskyt různých typů třesu u dystonických onemocnění byl popsán v mnoha studiích. Jeho frekvence se pohybuje mezi 10 a 85 % v závislosti na studované populaci (Rudzińska et al. 2013). V souvislosti s dystonií jsou popsány dva typy třesu: dystonický třes (DT), který se objevuje na části těla postižené dystonií, a třes asociovaný s dystonií (tremor associated with dystonia, TAWD), který se objevuje na částech těla, kde se dystonie nevyskytuje, ačkoli pacient má dystonii jinde (Defazio et al. 2015).

DT se může objevit na kterékoli části těla postižené dystonií, ale nejčastěji se vyskytuje u cervikální dystonie (CD) jako třes hlavy nebo třes rukou u „*task specific*“ dystonie vázané na určitou činnost (např. písářská křeč) (Rudzińska et al. 2013). Třes se může objevovat ve statické poloze (statický tremor) nebo při volném pohybu (akční tremor). Někteří pacienti mají třes v klidové poloze (klidový třes), který je často jednostranný; u pacientů s oboustranným klidovým třesem obvykle převládá na jedné straně (Erro et al. 2014). DT se nejčastěji manifestuje současně s rozvojem dystonie nebo po určité době trvání onemocnění (Defazio et al. 2013), může ale také předcházet rozvoji dystonie o mnoho let, což způsobuje nejistotu v diagnostice (Rivest et al. 1990; Deuschl 2003). Na rozdíl od esenciálního třesu (ET), může být DT potlačen

senzorickým trikem (geste antagonisté) a může zcela vymizet nebo alespoň být redukován v pozicích, do kterých má dystonie tendenci umístit dystonickou část těla (Albanese et al. 2016). Frekvence a amplituda DT může být různá a nepravidelná.

TAWD se vyskytuje na části těla, která není postižená samotnou dystonií. Nejběžnějším příkladem tohoto typu třesu je třes končetin u pacientů s CD. TAWD se taky může projevit mnoho let před, současně nebo mnoho let po nástupu dystonie (Schiebler et al. 2011; Münchau et al. 2001).

O roli ET u pacientů s dystonií se vedlo mnoho debat. Některé studie upřednostňují koncept koincidence ET a CD (Schiebler et al. 2011; Hedera et al. 2010; Koller et al. 1994; Jankovic et al. 1997); někteří popisují „ET plus dystonii“ jako podtyp ET (Schiebler et al. 2011; Hedera et al. 2010). Na druhé straně, další studie popírají shodu nebo jakoukoli souvislost dystonie s ET a podporují koncept dystonického syndromu, který zahrnuje třes jako možný znak komplexního klinického projevu dystonie (Schiebler et al. 2011; Münchau et al. 2001).

V této studii jsme si kladli za cíl zjistit prevalenci různých typů třesu u pacientů s CD léčených pravidelnými lokálními aplikacemi BoNT-A na naší klinice, prozkoumat případnou závislost výskytu třesu na různých klinických charakteristikách onemocnění, shrnout současné poznatky o těchto různých typech třesu a poukázat na rozdíly mezi TAWD a ET.

4.2 Pacienti a metody

Do studie byli zařazeni pacienti s izolovanou CD s rozvojem příznaků v dospělém věku, sledovaní v Centru pro diagnostiku a terapii neurodegenerativních onemocnění Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarácí z roku 1964 (revize 2013) a byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc. Do studie nebyli zahrnuti pacienti se sekundární CD ani pacienti se segmentální nebo multifokální dystonií. Všichni pacienti byli ve věku nad 18 let a před zařazením do studie poskytli informovaný souhlas. Všichni pacienti byli pravidelně léčeni lokálními aplikacemi BoNT-A, a klinické hodnocení bylo provedeno tři měsíce po posledním podání.

Pacienti podstoupili podrobné neurologické vyšetření v Centru pro diagnostiku a terapii neurodegenerativních onemocnění se zaměřením na přítomnost jakýchkoliv jiných poruch hybnosti. Pacienti byli dále podrobně dotazováni s cílem odhalit jakékoli subjektivní příznaky, naznačující přítomnost poruchy hybnosti. Před zařazením pacienta do studie byla provedena paraklinická a laboratorní vyšetření, aby se vyloučila sekundární forma dystonie. Kromě zmíněného neurologického vyšetření byla závažnost dystonie hodnocena pomocí standardizovaných škál: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (Consky et al. 1994; Consky et al. 1990) a Modified Tsui Scale for Cervical Dystonia (Tsui et al. 1986; Poewe et al. 1998). Přítomnost třesu byla hodnocena klinickým vyšetřením pacienta v klidovém stavu: třes hlavy ve vzpřímené poloze s hlavou v neutrální poloze nebo při otáčení na obě strany; třes horních končetin při sezení ve vzpřímené poloze s rukama pohodlně položenými na stehnech (klidový třes), předpaženými v pronaci (posturální třes) nebo při cílení prstem na nos (kinetický třes). Hledali jsme také třes na jiných částech těla během klinického vyšetření a při odebrání anamnézy od pacienta, ale žádný z pacientů nevykazoval známky třesu v jiných lokalizacích.

Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí softwaru IBM SPSS Statistics, verze 22 (IBM Corporation, USA). Kontinuální proměnné byly popsány jako medián a rozsah. K odhalení vztahu mezi třesem hlavy a / nebo horní končetiny a kvantitativními parametry byl použit Kruskal-Wallisův test. K vyhodnocení vztahu mezi třesem a kvalitativními parametry byl použit Fisherův přesný test. Normální rozdělení bylo ověřeno Shapiro-Wilkovým testem. Hladina významnosti menší než 0,05 byla považována za statisticky významnou ($P < 0,05$).

4.3 Výsledky

Do této studie bylo zahrnuto celkem 120 pacientů, z toho 25 mužů (20,8 %) a 95 žen (79,2 %). Průměrný věk pacienta byl 59,3 roku v rozmezí od 29 do 90 let. Průměrná délka léčby byla 8,4 roku. Klinické charakteristiky pacientů jsou podrobně uvedeny v tabulkách 2 a 3.

U celkem 71 pacientů byla přítomná určitá forma třesu (obr. 2). Ve většině případů byl třes přítomen jako DT hlavy (70 pacientů, 58,3 %). Čtrnáct pacientů (11,7 %) mělo TAWD na horních končetinách, 13 z nich mělo také DT hlavy; pouze jeden pacient měl

pouze třes horních končetin. Oba typy třesu se vyskytovaly mnohem častěji u pacientek ženského pohlaví. Poměr žen k mužům u DT byl 11:3; u TAWD to bylo 13:1. TAWD nebyl přítomen v klidové poloze, všech 14 pacientů s TAWD mělo třes horních končetin ve statické poloze, sedm z nich (5,85 %) mělo také TAWD během pohybu, zejména při přiblížení se k cíli během cílení prstem na nos.

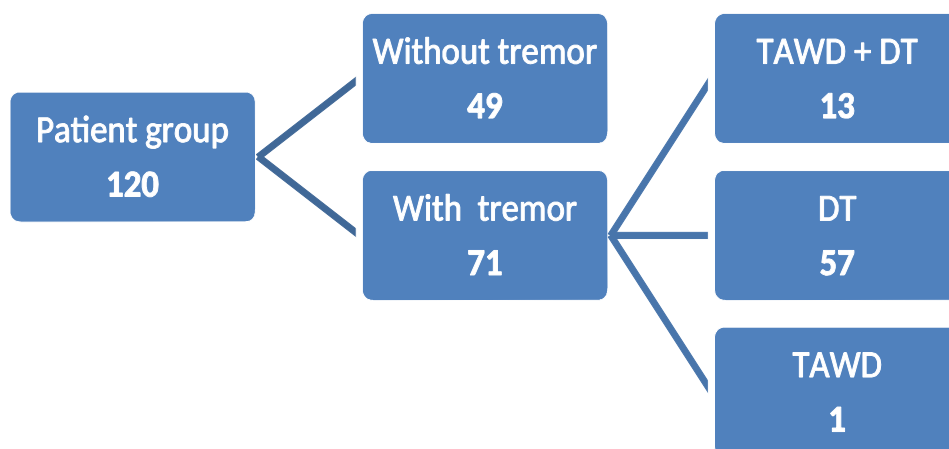
Tíže dystonie byla hodnocena pomocí standardizovaných škál TWSTRS a Modified Tsui Scale for Cervical Dystonia. Průměrné skóre v TWSTRS škále bylo 14,2, v rozmezí od 2 do 28. Při použití Modified Tsui Scale for Cervical Dystonia bylo průměrné skóre 5,2 bodů, s minimálním skóre 1 a maximálním skóre 18.

Pro další srovnání jsme rozdělili pacienty do tří podskupin: pacientů s TAWD a DT, s DT a bez třesu (tabulka 4). Podskupina pacientů s TAWD nebyla zahrnuta do srovnání pro malý počet subjektů.

Nebyla pozorována statistická významnost ve vztahu závažnosti dystonie nebo délce léčby k výskytu třesu (tabulka 5). Ve vztahu k věku byla p-hodnota Kruskal-Wallisova testu $<0,05$, ale mezi podskupinami nebyl signifikantní rozdíl ve srovnání s Dunnovým post hoc testem.

Pacienty jsme dále rozdělili dle konkrétního fenotypu onemocnění podle různých typů dystonických pohybů hlavy a krku: pravostranná nebo levostranná torticollis, laterocollis, retrocollis a anterocollis. Nejistili jsme statistickou významnost výskytu třesu ve vztahu k typu dystonického pohybu.

Obrázek č. 2: Stromový diagram ukazující prevalenci různých typů třesu v souboru pacientů.



Tabulka č. 2: Klinické charakteristiky souboru pacientů

	Průměr	SD	Minimum	Maximum	Medián
Věk	59.3	13.2	29.0	90.0	60.0
Délka terapie (roky)	8.4	5.4	0.2	26.0	8.0
TSUI	5.2	3.1	1.0	18.0	5.0
TWSTRS	14.2	5.0	2.0	28.0	14.0

SD – standardní odchylka, TSUI - Modified Tsui Scale for Cervical Dystonia, TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

Tabulka č. 3: Klinické charakteristiky typu dystonie v souboru pacientů

	Torticollis		Laterocollis		Antecollis	Retrocollis
	<i>pravostranná</i>	<i>levostranná</i>	<i>pravostranná</i>	<i>levostranná</i>		
Počet	42	59	31	26	5	14
	(35.0 %)	(49.2 %)	(25.8 %)	(21.7 %)	(4.2 %)	(11.7 %)

Tabulka č. 4: Klinické charakteristiky jednotlivých podskupin v souboru pacientů.

		DT + TAWD		DT		Bez třesu		Fisherův přesný test p
		Počet	%	Počet	%	Počet	%	
Délka terapie	<i>≥ 13 let</i>	3	23.1 %	15	26.3 %	19	38.8 %	0.323
	<i>< 13 let</i>	10	76.9 %	42	73.7 %	30	61.2 %	
Pohlaví	<i>muži</i>	1	7.7 %	14	24.6 %	10	20.4 %	0.450
	<i>ženy</i>	12	92.3 %	43	75.4 %	39	79.6 %	

DT – dystonický třes, TAWD – třes asociovaný s dystonií (tremor associated with dystonia), p – hladina statistické významnosti

Tabulka č. 5: Srovnání mezi jednotlivými podskupinami v souboru pacientů v závislosti na věku, délce terapie a tíži dystonie.

		DT + TAWD	DT	Bez třesu	Kruskal- Wallis test p
Věk	<i>Medián</i>	67.0	61.0	58.0	0.0489
	<i>Minimum</i>	43	37	29	
	<i>Maximum</i>	83	90	82	
Délka terapie (roky)	<i>Medián</i>	6.0	8.0	10.0	0.408
	<i>Minimum</i>	2	1	0	
	<i>Maximum</i>	14	26	23	
TSUI	<i>Medián</i>	4.0	5.0	4.0	0.424
	<i>Minimum</i>	2	1	1	
	<i>Maximum</i>	12	18	15	
TWSTRS	<i>Medián</i>	13.0	15.0	14.0	0.438
	<i>Minimum</i>	2	2	5	
	<i>Maximum</i>	19	24	28	

TSUI - Modified Tsui Scale for Cervical Dystonia, TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, p – hladina statistické významnosti, DT – dystonický třes, TAWD – třes asociovaný s dystonií (tremor associated with dystonia)

4.4 Diskuze

V této studii byl třes běžným doprovodným rysem izolované CD s nástupem v dospělém věku, vyskytující se u více než poloviny pacientů. V dříve publikovaných studiích se výskyt třesu pohyboval od 10 do 85 %, v závislosti na studované populaci (Rudzińska et al. 2013). Tento široký rozptyl výskytu třesu u dystonie lze přičíst různým faktorům, jako například malé vzorky pacientů, hodnocení pouze jednoho nebo naopak různých typů dystonie, hodnocení přítomnosti třesu pouze na základě revize dokumentace, a ne na základě klinického vyšetření, či zařazování pacientů se získanou dystonií.

Předchozí studie pozorovaly vyšší frekvenci výskytu DT a TAWD v ženské populaci než v mužské (Erro et al. 2014; Defazio et al. 2013; Pandey et al. 2016). Naše studie tento fakt potvrzuje, i když je nutno zmínit, že náš studovaný soubor pacientů sestával převážně z ženských pacientek, s poměrem žen k mužům 19:5. Tato převaha pohlaví byla opakovaně pozorována a studována, ale nebylo popsáno žádné jasné vysvětlení (Soland et al. 1996).

Podle současné definice dystonie mohou být dystonické pohyby tremulózní a tento třes může předcházet rozvoji dystonie o mnoho let (Albanese et al. 2013; Rivest et al. 1990; Deuschl et al. 2003). Z toho vyvstává otázka, zda jsou pacienti s různými typy třesu, kteří dosud nevykazují zjevné příznaky dystonie, správně diagnostikováni a vhodně léčeni, zejména pokud se uvažuje o invazivní terapii, jako je například hluboká mozková stimulace. Ve skupině onemocnění s tremorem jako dominujícím příznakem je nejčastěji diagnostikovanou klinickou jednotkou ET. Diagnóza ET je založena čistě na klinických kritériích. ET je definován jako oboustranný, do značné míry symetrický, perzistentní a viditelný posturální nebo kinetický třes, který postihuje ruce a předloktí (Schiebler et al. 2011; Deuschl et al. 1998).

Různé studie, které hodnotily kohorty pacientů se stanovenou diagnózou izolovaného ET, pozorovaly současně i známky dystonie na různých částech těla (Lou et al. 1991; Louis et al. 2013), nebo známky jiných neurologických onemocnění, jako například Parkinsonovy nemoci (Schrag et al. 2000; Jain et al. 2006).

Podle Jain et al. byla přibližně u každého třetího pacienta s třesem stanovena nesprávná diagnóza ET, přičemž nejčastějšími mylnými diagnózami byly Parkinsonova nemoc a dystonie. Louis et al. naznačují, že chybná diagnóza ET se stanovuje ve 30 až 50 % případů, což naznačuje, že by se mohlo jednat o nejčastěji nesprávně diagnostikovanou poruchu hybnosti (Jain et al. 2006; Louis et al. 2009). Mezi zavádějící faktory v diagnostice ET patří, že pacienti s CD s DT mohou také vykazovat ovlivnitelnost etylalkoholem (tj. přechodné signifikantní zlepšení nebo až vymizení třesu po užití již malé dávky alkoholu), což je jeden z nejčastějších doprovodných příznaků u ET, nebo mít autosomálně dominantní rodinnou anamnézu (Erro et al. 2014; Rubio-Agusti et al. 2013). Celkově se zdá, že mezi dystonií a třesem dochází k velkému překrývání a jeden z příznaků může být lehce přehlídnut, pokud není výrazný.

Existují i další příznaky, které mohou během klinického vyšetření diagnózu směřovat k CD místo ET. DT může na rozdíl od ET reagovat na smyslové triky (geste antagonistè), při kterých dotek na konkrétní část těla vede ke snížení třesu nebo dystonické postury. Agnew et al. studovali prevalenci třesu u pacientů s CD a ET v poloze vleže na zádech a ve vzpřímené poloze. Jejich výsledky naznačují, že třes hlavy u pacientů s ET je posturální třes, který se zmírňuje nebo úplně mizí, když pacient leží, zatímco u pacientů s CD třes hlavy častěji přetrvává (Agnew et al. 2012).

Další často nadměrně diagnostikovanou klinickou jednotkou se zdá být izolovaný třes hlavy jako součást fenotypového spektra ET. Louis et al. studovali soubor 583 pacientů s ET a nenalezli žádného s izolovaným třesem hlavy s úplnou absencí třesu horních končetin a pouze 2,7 % pacientů s třesem hlavy a pouze mírným třesem rukou (Louis et al. 2009).

Proč jsou onemocnění s tremorem jako dominujícím příznakem tak často nesprávně diagnostikována zůstává neznámo, ale naznačuje to potřebu přesnějších revidovaných kritérií a definic těchto poruch. Přesné patofyziologické pozadí dystonických a tremulóznic onemocnění zůstává neznámé a vyžaduje další studie.

Bereme na vědomí, že naše studie může mít určitá omezení. Nejedná se o populační studii, ale o průřezovou studii zaměřenou pouze na pacienty s CD. Zaměřili jsme se pouze na pacienty s fokální CD; nezahrnuli jsme pacienty, kteří kromě CD vykazovali

dystonii v dalších částech těla. Výsledky studií prevalence třesu u pacientů s jinou, než fokální dystonií se mohou lišit.

Do hodnocení jsme nezahrnuli dobu trvání příznaků před zahájením léčby a také jsme nezahrnuli údaje o prvotním příznaku u daného pacienta (třesu nebo dystonie) kvůli možné vysoké nepřesnosti retrospektivně shromážděných údajů. Srovnávací skupina pacientů s CD bez specifické terapie lokálními aplikacemi BoNT-A by byla také velmi důležitá pro určení, zda léčba ovlivňuje přítomnost třesu a také, zda tíže neléčené dystonie souvisí s přítomností třesu nebo jeho typem.

Výsledky této studie odhadují prevalenci různých typů třesu u pacientů s CD. DT se zdá být častým doprovodným znakem u pacientů s CD (58,3 %); TAWD se zdá být mnohem méně častý (11,7 %). Dále ve studii poukazujeme na rozdíly mezi třesem u dystonie a u ET, pravděpodobně nejčastěji nesprávně diagnostikovaného onemocnění v této oblasti. Ve světle těchto pozorování poukazujeme na nutnost aktivního pátrání po příznacích dystonie u pacientů s poruchami hybnosti i na částech těla primárně bez signifikantního postižení.

5 Změny klidové mozečkové konektivity v návaznosti na terapii botulotoxinem u pacientů s cervikální dystonií

5.1 Úvod

Lokální aplikace botulotoxinu A (BoNT-A) je v současné době preferovanou, i když symptomatickou, léčbou fokální dystonie (Jankovic 2004). Ačkoli primární místo působení BoNT-A je na neuromuskulárním spojení, předpokládá se, že klinický účinek u dystonie je zprostředkován dynamickými změnami na více úrovních senzomotorického systému, což bylo prokázáno v několika studiích neurofyziologických (Abbruzzese et al. 2006; Gilio et al. 2000; Kaňovský et al. 1998), studiích s použitím funkční magnetické rezonance (Nevrlý et al. 2018; Opavský et al. 2012, 2011) a v klinických studiích (např. Deuschl et al. 1992; Gelb et al. 1991; Kaňovský et al., 1997).

U idiopatické cervikální dystonie (CD) dosud nebyly pozorovány žádné konzistentní morfologické abnormality ve studiích s použitím strukturální magnetické rezonance (MRI) nebo v histopatologických studiích (Balint et al. 2018; Gracien et al. 2019). Nicméně důkazy ze studií funkční magnetickou rezonancí (fMRI) demonstrují změny ve vícerých klidových neuronálních sítích (např. Delnooz et al. 2013), které se částečně normalizují terapií botulotoxinem A (BoNT-A), což naznačuje primárně funkční poruchu řízení motoriky (Gracien et al. 2019; Lehéricy et al. 2013). Existuje však pouze několik publikací zabývajících se zobrazováním fMRI v klidovém stavu u pacientů s CD (Corp et al. 2019; Delnooz et al. 2015, 2013; Jiang et al. 2019; Li et al. 2017; Norris et al. 2020; Sarasso et al. 2020). Tyto studie demonstrují funkční změny konektivity na kortikální nebo subkortikální úrovni, o nichž se předpokládá, že odrážejí defektní plánování, narušené prostorové kognitivní funkce a kompenzatorní zapojení exekutivních funkcí při řízení přesných pohybů (Delnooz et al. 2013).

Poslední dobou je stále častěji diskutována role mozečku v patofyziologii dystonie (Avanzino et al. 2012; Corp et al. 2019; Filip et al. 2017, 2013; Sadnicka et al. 2012; Shakkottai et al. 2017). Prominentní postižení mozečku bylo shledáno jak ve studiích fMRI se specifickou úlohou (task-related), tak v klidovém stavu (Filip et al. 2017; Corp et al. 2019). Zajímavé je, že mozeček byl jedinou oblastí vykazující konzistentní

postmortální histopatologické změny u 6 pacientů s CD (Prudente et al. 2013) a jednou ze dvou oblastí mozku specificky spojených se sekundární CD (Corp et al. 2019). Účinky BoNT-A na mozečkově-kortikální konektivitu v klidovém stavu však dosud nebyly dostatečně podrobně zkoumány. Jediné studie hodnotící účinek BoNT-A na klidovou konektivitu buď nevyhodnocovaly žádné oblasti zájmu v mozečku (region of interest – ROI), nebo hodnotily mozeček jako jedinou oblast zájmu (Brodoehl et al. 2019; Delnooz et al. 2013). Zbývající studie klidové konektivity u CD nehodnotily účinky léčby a zahrnovaly pacienty s různou dobou od jejich předchozí injekce BoNT-A (Li et al. 2017; Norris et al. 2020). Absence podrobné analýzy změn mozečkové funkční konektivity souvisejících s léčbou tedy představuje překvapivě významnou mezeru v dosavadních poznatcích, zejména s ohledem na potenciálně důležitou roli mozečku v patofyziologii dystonie.

Proto bylo cílem naší studie porovnat funkční konektivitu jednotlivých mozečkových oblastí napříč celým mozkem před a po zahájení léčby. Vzhledem k očekávané variabilitě klinického účinku první injekce BoNT-A (Jost et al. 2019) se analýza zaměřila na vztah mezi funkční konektivitou a individuálním klinickým zlepšením.

5.2 Metodika

Diagnóza CD byla stanovena po komplexním neurologickém vyšetření specialistou na poruchy hybnosti na základě anamnézy typických klinických příznaků po dobu nejméně 12 měsíců a polyelektromyografického vyšetření krčních svalů. U všech subjektů bylo recentně provedeno zobrazení mozku magnetickou rezonancí (MRI) bez strukturálních abnormalit. Každý pacient byl podrobně informován o cíli a průběhu vyšetřování a podepsal formulář informovaného souhlasu. Protokol studie byl schválen místní etickou komisí (Etická komise Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, Česká republika) v souladu se zásadami a doporučeními Helsinské deklarace z roku 1975 a pozdějšími revizemi.

5.3 Pacienti

Do studie bylo zařazeno 17 pacientů s CD indikovaných k léčbě BoNT-A (14 žen ve věku $50,2 \pm 8,5$ roku, rozmezí 38–63 let). Klinická a funkční MRI vyšetření byla provedena bezprostředně před a 4 týdny po první injekci BoNT-A.

Závažnost CD byla hodnocena pomocí Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (Consky et al. 1994) ve dvou sezeních: v týdnu 0 (W0 – v den prvního vyšetření fMRI bezprostředně před injekcí BoNT-A); a v týdnu 4 (W4 - v den druhého vyšetření fMRI čtyři týdny po injekci BoNT-A). Léčba BoNT-A byla indikována a prováděna v souladu s národními a mezinárodními standardy a žádná experimentální léčba nebyla zahrnuta. U všech pacientů byly injikované svaly stanoveny na základě polyelektromyografického vyšetření poskytnutého 4kanálovou pracovní stanicí Keypoint, Medtronic, Minneapolis, MN, USA. Podrobnosti elektromyografického vyšetření a injekce BoNT-A byly popsány v naší předchozí práci (Kaňovský et al. 1998). Všichni pacienti byli léčeni onabotulinum toxinem typu A (Botox; Allergan, Inc, Irvine, CA, USA) v koncentracích 25 IU / ml. Demografické a klinické údaje o pacientech jsou uvedeny v tabulce č. 6.

5.4 Akvizice dat

Získávání dat MRI bylo prováděno při návštěvách W0 a W4 pomocí 1,5T MR přístrojů (Siemens Aera, Avanto a Symphony, Erlangen, Německo) se standardními hlavovými cívkami. Aby se předešlo možným vlivům způsobeným použitým přístrojem, byly návštěvy spárovány nebo balancovány. Aby byl zajištěn maximální komfort a minimalizován pohyb hlavy, byla pacientova hlava imobilizována měkkými vycpávkami. Během akvizice byli pacienti požádáni, aby nehybně leželi se zavřenými očima a nemysleli na nic konkrétního. Protokol MRI sestával z funkčního T_2^* -váženého BOLD obrazu získaného pomocí sekvence gradientního echa s echoplanárním zobrazováním (EPI) s 30 axiálními řezy rovnoběžnými s linií mezi přední a zadní komisurou, tloušťkou řezu 5 mm, repetičním časem / časem echa (repetition time / echo time – TR / TE) = 2500/40 ms, sklápěcím úhlem 80° , zobrazované pole (field of view - FoV) = 220 mm, matice 64×64 , rozlišení $3,4 \times 3,4 \times 5,0$ mm, 192 objemů. Dále byly pomocí sekvence gradientního echa s totožnou geometrií snímány fázové a magnitudové obrazy mapy pole za účelem korekce obrazových distorzí v důsledku nehomogenity B_0 . Pro anatomické srovnání byl také snímán obraz pomocí trojrozměrné sekvence MPRAGE s vysokým rozlišením.

5.5 Předzpracování dat

Vstupně byla fMRI data kontrolována na susceptibilitu nebo závažné pohybové artefakty, ale žádný subjekt nemusel být vyřazen. Statistická analýza BOLD časových řad byla provedena v nástroji FEAT verze 6.00, která je součástí balíku FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl), verze 5.0.9 (Jenkinson et al. 2012). Zabudovaná série kroků pro předzpracování zahrnovala: korekci zkreslení B_0 , korekci pohybu pomocí MCFLIRT, odstranění mimomozkových struktur a prostorové vyhlazení pomocí filtru s Gaussovým jádrem s 8,0mm pološířkou (FWHM). U každého pacienta byly vypočítány afinní registrační matice mezi funkčními obrazy z obou vyšetření a jedním anatomickým referenčním obrazem. Anatomická reference byla vybrána na základě hodnocení kvality obou dostupných T_1 -vážených skenů. Nakonec byla vypočítána nelineární registrace anatomického obrazu do standardního prostoru MNI 152 pomocí nástroje FNIRT (Grabner et al. 2006). Dále byly z funkčních časových řad odstraněny zbytkové pohybové artefakty pomocí regrese nástrojem ICA-AROMA pro klasifikaci šumových komponent (Pruim et al. 2015) a byla aplikována filtrace časového průběhu s horní propustí se $\sigma = 60,0$ s. V paralelním kroku předzpracování byly stejné šumové komponenty detekované pomocí ICA-AROMA odstraněny z dat bez použití prostorového vyhlazení. Tato nevyhlazená sada dat byla použita k extrakci jak signálu zájmu, tak šumového signálu jiného než neuronálního původu.

5.6 Extrakce časových řad

Časové řady pro tzv. seed-based konektivitu (konektivitu z oblasti zájmu) byly extrahovány pomocí anatomicky definovaných ROI založených na parcelaci dle Probabilistického cerebelárního atlasu implementovaného v FSL s 50% prahem pravděpodobnosti (Diedrichsen et al. 2009), viz obr. 3, panel F. Při tomto prahu obsahovala maska oblasti 9 (Vermis Crus I) 0 voxelů, a byla proto vyřazena. Binarizované masky byly transformovány do individuálního funkčního prostoru pomocí invertovaného nelineárního transformačního pole stanoveného při předzpracování dat, převzorkovány pomocí trilineární interpolace a prahovány na hodnotě 0,5. Po převzorkování maska oblasti 15 (Vermis VIIb) obsahovala 0 voxelů u několika subjektů a byla také vyřazena. Konečný soubor ROI tedy sestával z 26 regionů. Z každé ROI

byla extrahována první vlastní komponenta a ta byla použita jako reprezentativní časová řada po odstranění průměrné hodnoty.

Abychom poskytli širší kontext pro změny v mozečkových sítích, provedli jsme doplňkovou exploratorní analýzu konektivity pomocí několika oblastí zájmu v mozkové kůře a bazálních gangliích, vybraných apriorně jako referenční oblasti. Konkrétní postupy doplňkové analýzy jsou popsány v Suplementu, zbývající postupy byly identické s hlavní analýzou.

Kromě toho byl získán šumový signál ze šesti zdrojů v bílé hmotě a jednoho zdroje v postranních komorách, jak je popsáno jinde (Hok et al. 2019).

5.7 Statistická analýza obrazových dat

Analýza seed-based funkční konektivity byla provedena pomocí nástroje FILM (Woolrich et al. 2001). Pro každou ROI byla na úrovni subjektu provedena samostatná analýza s jedním regresorem zájmu, jeho časovou derivací, která zohledňuje nejednotné časování řezů a hemodynamické zpoždění, 6 vypočítaných parametrů pohybu a 6 regresorů pro šumový signál z bílé hmoty a 1 z komor (viz část Extrakce časových řad).

V hlavní skupinové analýze (1) jsme analyzovali změny ve funkční konektivitě, přičemž jsme zohlednili vliv individuální změny ve skóre TWSTRS mezi W0 a W4 (před a po BoNT-A) zahrnutím změny v TWSTRS jako kovariátu; a (2) také jsme zkoumali vztah mezi změnou funkční konektivity a změnou skóre TWSTRS. Za tímto účelem byly párové individuální rozdíly modelovány spolu s další (vysvětlující) proměnnou, kterou tvořily odpovídající individuální rozdíly v TWSTRS. Účel (vysvětlující) proměnné byl dvojitý: (1) byla použita jako regresor (kovariát) kontrolující individuální variabilitu klinického účinku při hodnocení průměrných změn ve funkční konektivitě a (2) zároveň jako prediktor změn specificky asociovaných s klinickým účinkem BoNT-A. Druhý přístup využívá individuální variabilitu v odpovědi na léčbu, která je méně pravděpodobně ovlivněna jinými faktory, které by mohly zkreslit průměrné rozdíly. K začlenění jak párových rozdílů, tak regresoru/prediktoru pro změny v TWSTRS byla použita dvoustupňová analýza. Individuální rozdíly byly nejprve vypočítány pomocí analýzy fixních efektů. Odhadované hodnoty beta a odchylky byly poté přeneseny do konečné analýzy smíšených efektů (fixní efekty + náhodné efekty), v

níž skupinový průměr tvořil první regresor a změna TWSTRS druhý. Poslední krok tedy vygeneroval 2 páry kontrastů: $W0 > W4$ a $W4 > W0$; Pozitivní korelace se změnou TWSTRS a Negativní korelace se změnou TWSTRS. Konečná analýza smíšených efektů byla provedena pomocí FLAME (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects) ve variantě „stage 1“ (Woolrich et al. 2004). Analýza celého mozku byla omezena na standardní mozkovou masku MNI (Grabner et al. 2006) po odečtení masky bílé hmoty, jak je popsáno jinde (Hok et al. 2019). Statistické mapy s výsledným Z skóre (normalizované T) byly prahovány pomocí klastrů definovaných prahovou hodnotou $Z > 3$. Hladina statistické významnosti klastrů po FWE (*family-wise error*) a Bonferroniho korekci (s ohledem na počet ROI a dva kontrasty v jednom páru) byla $p < 0,00096$ (vypočteno jako $0,05 / [26 * 2]$). Při exploratorním vyhodnocení konektivity kortikálních a subkortikálních ROI, které nebyly součástí hlavních hypotéz, jsme v doplňkové analýze použili stejnou Bonferroniho korekci jako v hlavní analýze (viz Supplementum), podobně jako v exploratorní analýze popsané Delnoozovou et. al. (2013).

Signifikantní klastry byly anatomicky klasifikovány podle kortikálních a subkortikálních strukturálních atlasů Harvard-Oxford (Desikan et al., 2006) a probabilistického cerebelárního atlasu (Diedrichsen et al., 2009). Výsledné statistické mapy byly vygenerovány v nástroji Mango verze 4.0 (Research Imaging Institute, UT Health Science Center v San Antoniu, TX, USA).

Post-hoc grafy

K určení typu změny detekované pomocí skupinových kontrastů, jako je vymizení pozitivní nebo negativní funkční konektivity, nárůst pozitivní nebo negativní konektivity, nebo obojí, byla provedena *post-hoc* analýza pomocí masek signifikantních klastrů ve skupinové analýze. Nejprve byla z individuálních statistických map extrahována průměrná skóre Z pomocí nástroje Featquery (součást FSL), který zahrnuje zpětnou transformaci masek klastrů ze standardního do individuálního funkčního prostoru. Nakonec byly hodnoty vizualizovány jako krabicové diagramy (kontrasty $W0 > W4$ a $W4 > W0$) nebo bodové grafy s regresní přímkou (kontrasty Pozitivní korelace se změnou TWSTRS a Negativní korelace se změnou TWSTRS).

Post-hoc vizualizace průměrné konektivity mozečkových ROI

K určení funkční role ROI se signifikantními efekty v hlavní analýze byla provedena *post-hoc* analýza konektivity. Průměrné efekty za obě sezení (W0 + W4) byly sloučeny za účelem vizualizace funkčních sítí spojených s jednotlivými ROI bez ohledu na léčbu. Tyto *post-hoc* statistické mapy (průměrná konektivita) vytvořené pouze pro účely vizualizace byly prahovány bez Bonferroniho korekce. Pro potřeby interpretace byla prahová hodnota pro definici klastrů retrospektivně upravena s cílem dosáhnout vizuálně srovnatelných úrovní koaktivace napříč všemi mapami funkční konektivity.

5.8 Výsledky

5.8.1 Klinická data

Všichni pacienti byli injikováni do svalů identifikovaných klinickým hodnocením a polyelektromyografií. Průměrná celková dávka onabotulinum toxinu na pacienta byla $161,8 \pm 39,6$ IU. Průměrná hodnota TWSTRS v týdnu 0 (W0) byla $14,3 \pm 3,1$ a v týdnu 4 (W4) $8,7 \pm 3,2$ ($p = 0,00002$, jednostranný párový t-test), viz tabulka č. 6. Významné snížení TWSTRS čtyři týdny po injekcích naznačuje dobrý klinický účinek léčby BoNT-A.

5.8.2 Zobrazovací data

První pár kontrastů (W0>W4 a W4>W0) odhalil významné snížení konektivity (W0>W4) mezi lobulus VIIIa mozečkové vermis a levou dorzální meziální frontální kůrou (obr. 4, panel A). Po terapii se funkční konektivita změnila z pozitivní na negativní (obr. 4, panel B). Žádná jiná ROI nevykazovala po léčbě BoNT-A průměrné změny ve funkční konektivitě. Tento výsledek představuje průměrný efekt léčby BoNT-A po korekci interindividuálních rozdílů v klinickém účinku (stanoveno jako změna TWSTRS). Jinými slovy, funkční konektivita po léčbě poklesla bez ohledu na skutečné klinické zlepšení.

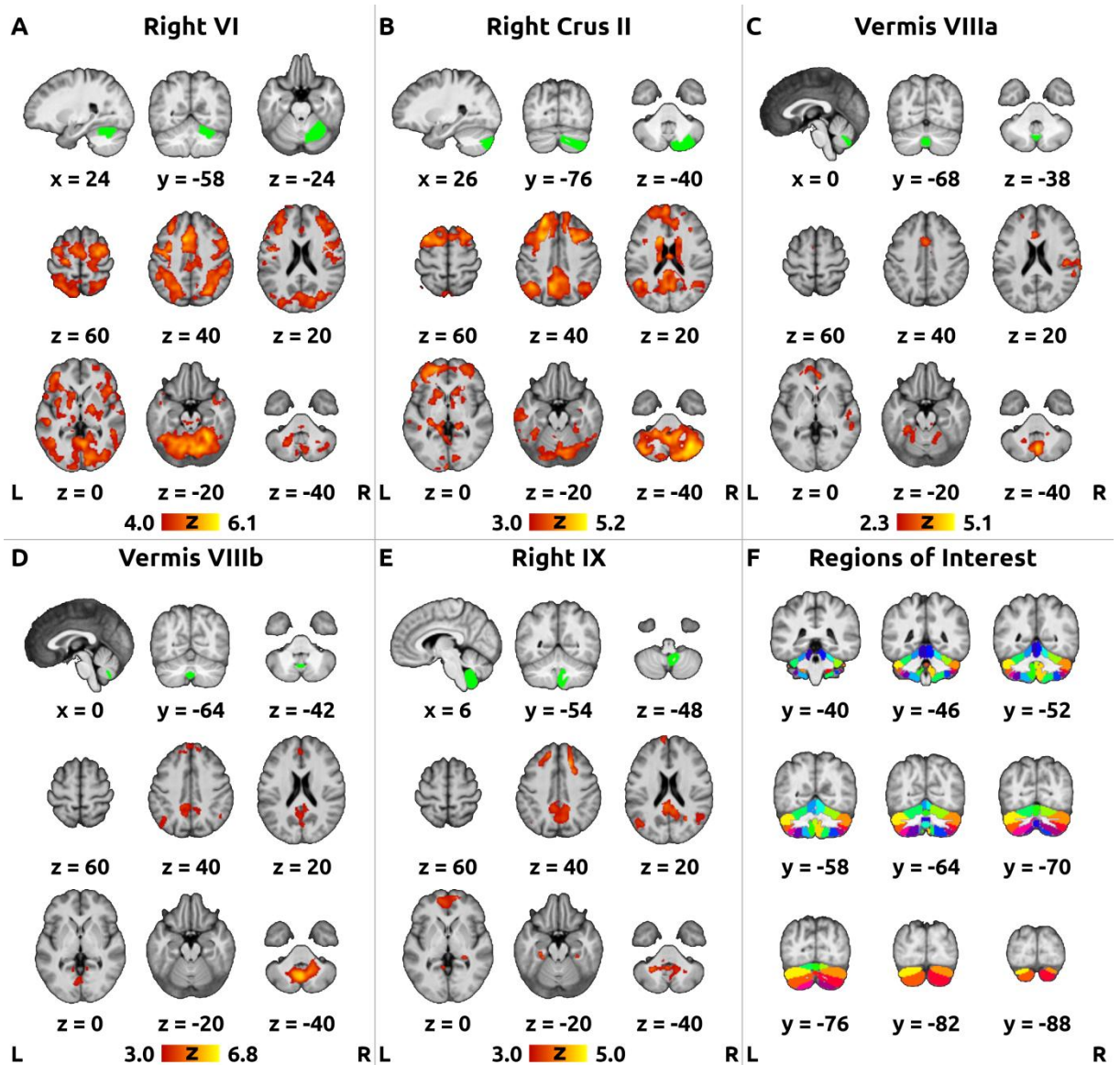
Změny funkční konektivity, které korelovaly s individuálními rozdíly v klinickém účinku, byly hodnoceny pomocí druhé sady kontrastů (pozitivní korelace se změnou TWSTRS a negativní korelace se změnou TWSTRS). Byly detekovány pozitivní korelace mezi rozdíly v konektivitě (W0>W4) a klinickým zlepšením (TWSTRS W0>W4) pro pravý lobulus VI, pravý crus II, vermis VIIIb a pravý lobulus IX (obr. 5).

Po Bonferroniho korekci nebyla pozorována žádná významná negativní korelace. Všechny klastry rozdílů a korelací souvisejících s léčbou (včetně těch, které po korekci nedosáhly významnosti) jsou shrnuty v tabulce č. 7.

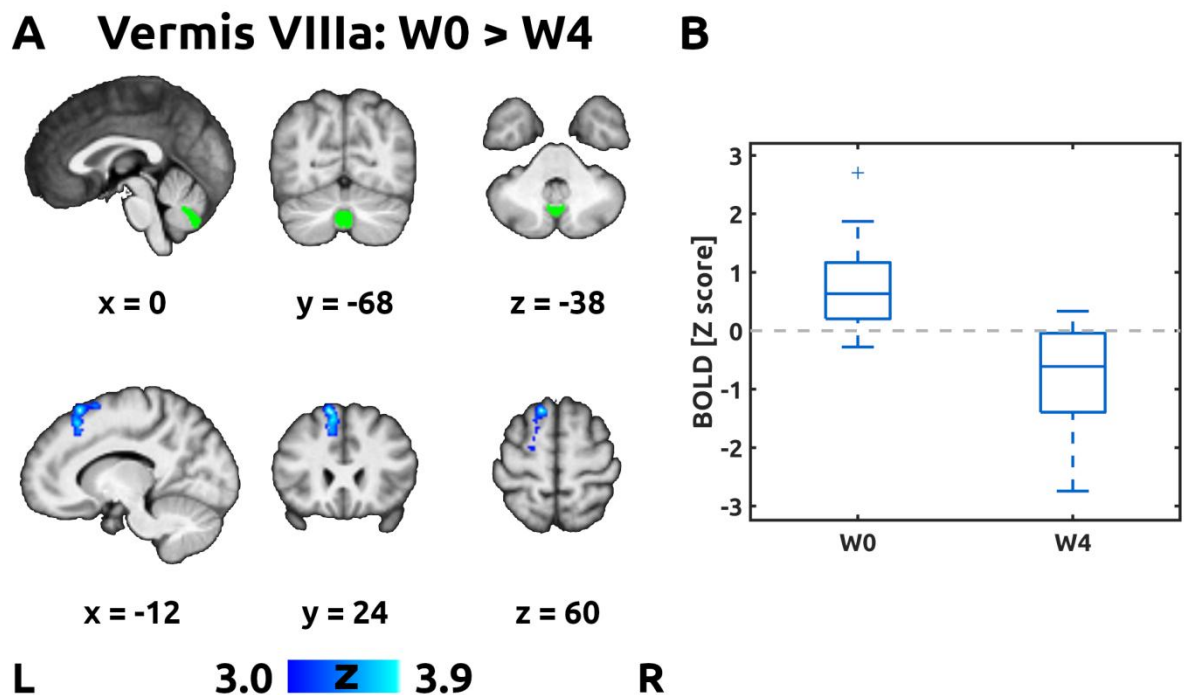
V doplňkové analýze kortikálních a subkortikálních ROI nebyly po Bonferroniho korekci patrné žádné významné efekty (viz Supplementum).

Post-hoc vizualizace průměrné konektivity (W0+W4) pro ty ROI s významnými klastry v hlavní analýze je zobrazena na obr. 3. Lobulus VI byl funkčně spojen převážně s bilaterální premotorickou kůrou, suplementární motorickou oblastí (SMA), přední cingulární kůrou a bilaterálním intraparietálním sulcem; pravý crus II, vermis VIIIb a pravý lobulus IX vykazovaly hlavně konektivitu s bilaterální zadní cingulární kůrou, precuneem, parietookcipitální a meziální prefrontální kůrou; vermis VIIIa vykazoval hlavně konektivitu s přední cingulární kůrou a pravou temporoparietální junkcí (obr. 3).

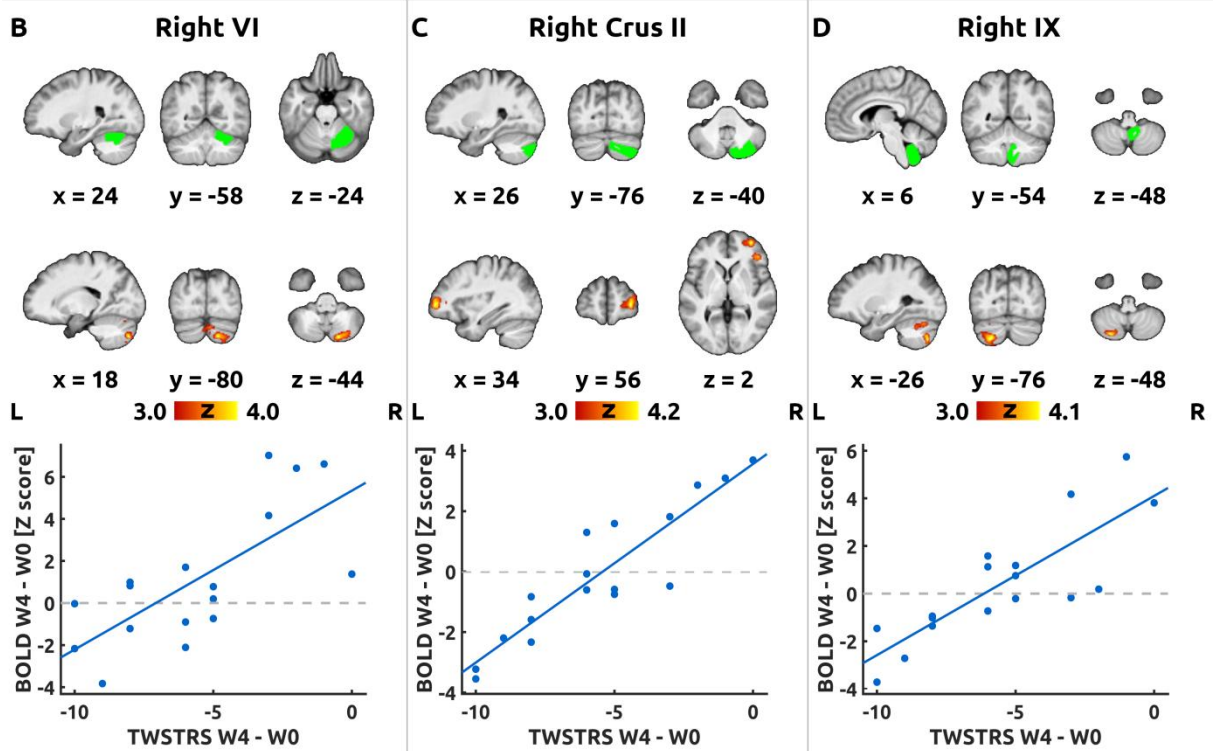
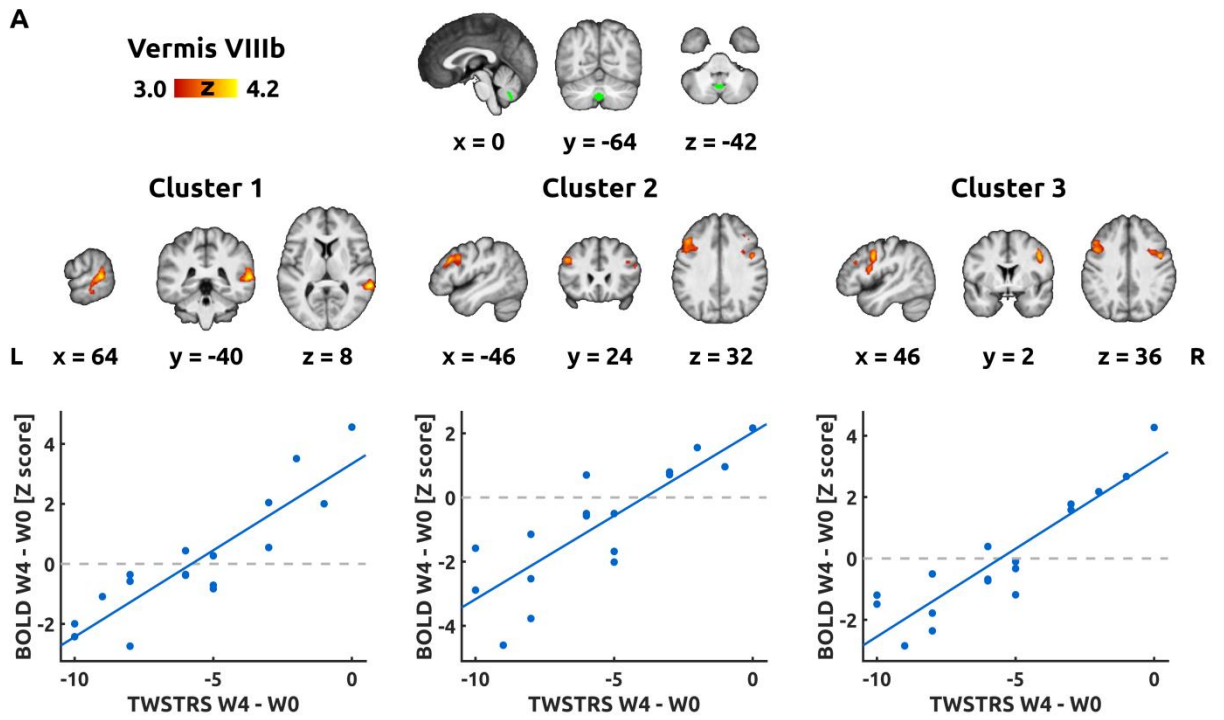
Obrázek č. 3: Průměrná funkční konektivita vybraných oblastí zájmu. Obrázek ukazuje průměrnou funkční konektivitu v obou sezeních (W0 + W4) z oblastí zájmu, u kterých byl prokázán signifikantní rozdíl v souvislosti s léčbou: (A) Pravý lobulus VI, (B) Pravý Crus II, (C) Vermis VIIIa, (D) Vermis VIIIb a (E) Pravý lobulus IX. Zelené překrytí v horní řadě panelů A-E ukazují příslušné oblasti zájmu v mozečku. Červeno-žluté překrytí ve spodních řadách panelů A-E ukazují signifikantní klastry v celém mozku s použitím prahové hodnoty $Z > 3,0$ (panel A: $Z > 4,0$; panel C: $Z > 2,3$) při korigované hladině statistické významnosti $p < 0,05$. Jako pozadí byl použit průměrný T1 vážený obraz se standardními prostorovými souřadnicemi MNI152. Pravé strana (R) je vpravo podle neurologické konvence.



Obrázek č. 4: Párové rozdíly v konektivitě. Obrázek ukazuje signifikantní párové rozdíly ve funkční konektivitě z oblasti zájmu ve Vermis VIIIa mezi prvním (W0) a druhým sezením (W4). Zelené překrytí v horní řadě ukazuje oblast zájmu v mozečku. Modré překrytí ve spodní řadě ukazuje signifikantní klastr v levostranném gyrus frontalis superior s použitím prahové hodnoty $Z > 3,0$ a korigovanou hladinou statistické významnosti $p < 0,00096$.



Obrázek č. 5: Korelace mezi funkční konektivitou a TWSTRS. Obrázek ukazuje signifikantní klastry korelace mezi změnami v Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) a změnami funkční konektivity od prvního (W0) po druhé sezení (W4). Každý panel zobrazuje signifikantní klastry pro jinou oblast zájmu: (A) Vermis VIIIb, (B) Pravý Lobulus VI, (C) Pravý Crus II a (D) Pravý Lobulus IX. Zelené překrytí v horní řadě na každém panelu ukazuje oblast zájmu v mozečku. Červeno-žluté překrytí ve spodní řadě ukazuje signifikantní klastry s použitím prahové hodnoty $Z > 3,0$ a korigovanou hladinou statistické významnosti $p < 0,00096$. Pod každou mapou ukazuje jednotlivé hodnoty bodový graf se změnami TWSTRS v horizontální ose a změnami BOLD signálu ve vertikální ose.



Tabulka č. 6: Demografické a klinické údaje subjektů. Seznam 17 subjektů s jejich pohlavím, věkem, celkovou dávkou BoNT-A použitou pro jednu aplikaci a skóre TWSTRS v době W0 a W4. Zkratky: F – žena (female), M – muž (male)

pohlaví	věk	Celková dávka BoNT-A (Botox®)	TWSTRS W0	TWSTRS W4
F	39	150	15	6
F	55	200	11	5
F	38	100	12	4
F	50	200	16	6
F	47	200	16	6
M	49	150	12	6
F	61	150	13	10
F	49	125	14	12
F	60	200	21	13
F	60	200	18	13
F	44	200	13	13
F	58	200	10	5
F	63	175	13	12
M	43	100	17	11
F	40	125	14	9
F	56	175	18	10
M	41	100	10	7
průměr	50.2	161.8	14.3	8.7

Tabulka č. 7: Seznam signifikantních klastrů v kontrastech W0>W4, W4>W0 a korelace se změnou TWSTRS.

Seed	Contrast	Cluster Index	Cluster P value	Volume [cm ³]	Z _{max}	Z _{max} MNI coordinates	Atlas
Pravý Lobulus VI	pozitivní korelace	1	8.30E-04	4.08	3.99	18 -80 -44	79.8 % R CRBL Crus II 10.0 % R CRBL VIIb
		1	8.24E-05	6.11	4.20	34 56 2	63.7 % R Frontal Pole 18.6 % R Inferior Frontal G, p.t. 12.7 % R Inferior Frontal G, p.o.
Pravý Crus II	pozitivní korelace	2	1.34E-02	2.62	3.68	-40 38 8	70.7 % L Frontal Pole 17.4 % L Middle Frontal G 6.1 % L Inferior Frontal G, p.t.
		1	6.77E-04	3.21	3.92	-12 24 60	92.3 % L Superior Frontal G 7.7 % L Paracingulate G
Vermis VIIIa	W0>W4	1	1.54E-04	4.20	4.16	64 -40 8	31.6 % R Supramarginal G, p.d. 28.2 % R Middle Temporal G, t-o.p. 22.5 % R Middle Temporal G, p.d. 14.9 % R Superior Temporal G, p.d.
		2	3.19E-04	3.81	3.84	-46 24 32	86.3 % L Middle Frontal G 8.4 % L Inferior Frontal G, p.o. 5.0 % L Precentral G
		3	4.46E-04	3.63	3.96	46 2 36	44.1 % R Precentral G 30.0 % R Middle Frontal G 25.3 % R Inferior Frontal G, p.o.
Vermis VIIIb	pozitivní korelace	4	1.39E-03	3.06	4.31	34 -76 -46	50.5 % R CRBL Crus II 22.5 % R CRBL VIIb 19.4 % R CRBL Crus I 6.5 % R CRBL VI
		5	5.39E-03	2.42	3.84	-6 -74 -28	53.6 % L CRBL VI 30.1 % CRBL Vermis VI 22.5 % L Lingual G

							8.6 % R Lingual G
							6.0 % L Occipital Fusiform G
							5.3 % L CRBL Crus I
							60.1 % R Frontal Pole
		6	5.39E-03	1.74	3.56	46 22 -6	20.6 % R Frontal Orbital C
							14.2 % R Inferior Frontal G, p.t.
							46.2 % L Middle Temporal G, t-o.p.
		7	3.09E-02	1.66	3.75	-56 -48 4	34.1 % L Planum Temporale
							16.8 % L Superior Temporal G, p.d.
							32.5 % L CRBL Crus II
							31.5 % L CRBL Crus I
							20.6 % L CRBL VI
							15.4 % L CRBL VIIb
Pravý Lobulus IX	pozitivní korelace	1	6.57E-04	4.16	4.13	-26 -76 -48	
		2	4.76E-02	1.76	4.06	8 -34 -42	100 % Brain-Stem

Tabulka uvádí signifikantní klastry t-testu v kontrastu W0>W4, W4>W0, pozitivní a negativní korelace se změnou TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale). **Tučně** označuje signifikantní klastry po Bonferroniho korekci. K dispozici jsou anatomické popisky s nejvyšší pravděpodobností na voxel, včetně podílu označených voxelů. Zobrazeny jsou pouze popisky, které obsahují alespoň 5 % aktivovaných voxelů. Je nutno zmínit, že mozečkové popisky se mohou překrývat s kortikálními. Zkratky: C – kůra (cortex); CRBL – mozeček (cerebellum); G - gyrus; L – vlevo (left); MNI - Montréal Neurological Institute; p.d. – zadní část (posterior division); p.o. – pars opercularis; p.t. - pars triangularis; R – vpravo (right); t-o.p. - temporooccipitální část (temporooccipital part); W0 - týden 0; W4 – týden 4; Z_{max} - maximální skóre Z.

5.9 Diskuze

V předložené studii jsme zkoumali změny v mozečkové funkční konektivité a možný modifikující účinek injekcí BoNT-A u CD pomocí klidové fMRI a atlasové parcelace.

Opakovaně bylo postulováno, že CD je poruchou organizace sítě (Battistella et al. 2017; Li et al. 2017; Neychev et al. 2011; Prudente et al. 2014). Předchozí studie uvádějí spíše difuzní nebo nepřekrývající se strukturální (Gracien et al. 2019; Prell et al. 2013; Ramdhani et al. 2014) a funkční (de Vries et al. 2008; Li et al. 2017; Prudente et al. 2016) změny v mnoha oblastech mozku, včetně senzomotorické kůry, bazálních ganglií, thalamu a nověji i v mozečku. Bylo tedy navrženo, že dystonie je způsobena kombinovanou dysfunkcí několika síťových uzlů nebo jejich abnormální konektivitou (Neychev et al. 2011). Zůstává však neznámé, která možnost nejlépe popisuje patofyziologii dystonie (Li et al. 2017).

Role mozečku v patofyziologii CD je stále kontroverzní, protože není jasné, zda jsou funkční změny v mozečku zdrojem nebo důsledkem dystonie (Nevrlý et al. 2018). I přesto mozeček vykazoval konzistentní postmortální histopatologické změny u 6 pacientů s CD (Prudente et al. 2013) a byl jednou ze dvou oblastí mozku specificky asociovaných se sekundární CD (Corp et al. 2019). Ačkoli poškození mozečku je obvykle spojeno s negativními příznaky (ztráta funkce), lze tvrdit, že různé druhy nebo lokalizace lézí mohou způsobit různé klinické projevy založené na postižených drahách (Nevrlý et al. 2018). Abnormality v předním laloku mozečku mohou být spojeny s dysfunkcí kortikálních senzomotorických oblastí u dystonie (Piccinin et al. 2014). Filip et al. (2017) prokázali mozečkovou dysfunkci hlavně v levé zadní hemisféře. Rovněž prokázali, že CD byla spojena se sníženou funkční konektivitou mezi levým mozečkovým lobulus VI a kontralaterálním prefrontálním kortexem a mezi levým mozečkovým crus I a ipsilaterálním středním temporálním gyrem. Studie Filipa et al. (2017) analyzovala mozečkovou konektivitu během vizuoprostorové úlohy a pouze z omezeného počtu oblastí zájmu (seeds - lobulus VI, crus I a vermis VIIb), proto výsledky nejsou přímo srovnatelné s našimi.

V této studii jsme pozorovali, že konektivita v klidovém stavu z řady mozečkových oblastí zájmu v zadní vermis a pravé zadní mozečkové hemisféře se s léčbou snížila. Čím vyšší byl klinický přínos léčby, tím větší byl pokles funkční konektivity (obr. 5).

Mozečkové oblasti zájmu spojené s těmito změnami byly nalezeny v následujících oblastech: pravý lobulus VI, pravý crus II, vermis VIIIa a VIIIb a pravý lobulus IX.

V souladu s předchozími daty u zdravých jedinců (Buckner et al. 2011) ukazují mapy průměrné funkční konektivity na obr. 3, že lobulus VI je připojen k síti somatomotorické, ventrální a dorzální pozornostní síti (ventral and dorsal attention network) a frontoparietální síti (Yeo et al. 2011), zatímco crus II a lobulus IX se převážně připojují k frontoparietální síti (crus II) a „default mode“ síti (default mode network, DMN) (jak crus II, tak lobulus IX), jak je definovali Yeo et al. (2011). Přestože byl lobulus VIII spojován s motorickou kontrolou (Buckner et al. 2011; Diedrichsen et al. 2019), v naší kohortě byl vermis VIIIa spojen s uzly ventrální pozornostní sítě, zatímco vermis VIIIb byl spojen s DMN (Yeo et al. 2011).

Mezi pozorovanými účinky souvisejícími s léčbou BoNT-A vynikal jeden: konektivita mezi vermis VIIIa a levostranným gyrus frontalis superior se snížila bez ohledu na individuální rozdíly v klinickém výsledku (obr. 4). Gyrus frontalis superior (BA6/9/10) byl shledán jako jedna z oblastí vykazujících vyšší funkční konektivitu v klidovém stavu u CD než v kontrolní skupině, a to jak s kortiko-subkortikální motorickou oblastí zájmu (Delnooz et al. 2013; Li et al. 2017) či se senzomotorickým kortexem (Feng et al., 2020), a také se u jiných fokálních dystonií projevil odlišnou strukturální konektivitou (Hanekamp a Simonyan, 2020) a zvýšeným objemem šedé hmoty (Martino et al., 2011). Námí pozorovaný efekt související s léčbou BoNT-A může být relevantní, ačkoliv může souviset se sekundárními jevy po léčbě BoNT-A, např. s behaviorálními nebo afektivními změnami spojenými se zlepšením motoriky.

Zbývající statisticky významné změny v konektivitě byly proporční ke stupni klinického zlepšení motoriky. Změna TWSTRS byla buď korelována se silou funkčních spojení uvnitř mozečku, jako v případě oblastí zájmů v pravém lobulus VI a pravém lobulus IX, nebo spojení mozko-mozečkovými, jako v případě oblastí zájmu v pravém crus II a vermis VIIIb (obr. 5).

Pravý lobulus VI, který je převážně spojen se senzomotorickými kontrolními oblastmi, vykazoval u pacientů dobře reagujících na léčbu klesající konektivitu s pravým crus II (obr. 5, panel B), cerebelární oblastí spojenou s DMN (Buckner et al. 2011). Naproti tomu pravý lalok IX vykazoval klesající konektivitu s levým crus II

(obr. 5, panel D). V tomto případě jsou obě oblasti funkčně spojeny s DMN (Buckner et al., 2011).

Pokud jde o mozko-mozečkové propojení, klinické zlepšení (změna v TWSTRS) bylo korelováno se silou funkční konektivity mezi pravým crus II a pravým laterálním prefrontálním kortexem, tj. komponentou frontoparietální sítě (Vincent et al. 2008). Dále byla pozorována korelace se změnou TWSTRS mezi vermis VIIIb a klastry v pravé temporoparietální junkci, levém gyrus frontalis medius a pravé premotorické kůře, které představují uzly ventrální pozornostní sítě, frontoparietální sítě a dorzální pozornostní sítě (Vincent et al. 2008; Yeo et al. 2011).

Stručně řečeno, injekce BoNT-A následovaná úspěšným potlačením příznaků CD vedla ke (1) snížení vnitřní konektivity v zadním mozečku, včetně konektivity mezi motorickými a kognitivními oblastmi mozečku. Dále (2) vermis VIIIa a VIIIb, které se podílejí na motorické kontrole, vykazovaly sníženou konektivitu s oboustranným dorsolaterálním frontálním a premotorickým a pravým temporoparietálním kortexem a (3) crus II, převážně zapojený do kognitivních funkcí, vykazoval sníženou konektivitu s pravou prefrontální kůrou.

Klesající mozko-mozečková konektivita po léčbě je v souladu s důkazy svědčícími pro abnormálně „zvýšenou“ (tj. méně negativní) konektivitu u CD mezi senzomotorickou kůrou a oblastí v mozečkové vermis definované jako překryv mozkových lézí asociovaných s dystonií (Corp et al., 2019). Naše výsledky je také nutné diskutovat v kontextu předchozích publikovaných článků o centrálních účincích léčby idiopatické dystonie (např. Delnooz et al. 2013; Fečíková et al. 2018; Nevrlý et al. 2018).

Naše předchozí studie prokázala po léčbě BoNT-A snížení aktivace během komplexní úlohy s klepáním prsty v celém senzomotorickém systému, včetně předního mozečku (Nevrlý et al. 2018). Přestože by tento pokles mohl být interpretován jako snížení motorickou úlohou navozené mozko-mozečkové konektivity, tedy kompatibilní s našimi současnými výsledky, srovnání dat snímaných v klidovém stavu a při provádění motorické úlohy není triviální. Předchozí klidová fMRI studie u pacientů s CD, která hodnotila účinek BoNT-A, neodhalila žádný rozdíl v mozečkové síti (Delnooz et al. 2013). Mozečková konektivita byla nicméně v této studii hodnocena

globálně, de facto s použitím jediné mozečkové oblasti zájmu (počátečního bodu). I když je tento přístup opodstatněný při hledání rozsáhlejších změn, menších změny na úrovni jednotlivých mozečkových lobulů nemusí být zachyceny.

Další důkazy o roli mozečku pocházejí ze strukturálních zobrazovacích studií. U pacientů s různými typy dystonie chronicky léčených hlubokou mozkovou stimulací (DBS) odhalila studie pomocí morfometrie založené na voxelu zvýšenou denzitu šedé hmoty ve vermis mozečku, suplementární motorické oblasti (SMA) a přední cingulární kůře, která byla zvýrazněna u pacientů dobře reagujících na léčbu (Fečíková et al. 2018). Spolu s našimi daty tato studie naznačuje významnou roli mozečku a jeho frontálních spojů v normalizaci motorické funkce, ačkoli přesné mechanismy u DBS a BoNT-A se mohou značně lišit.

Je nutné zmínit, že mechanismus účinku BoNT-A na centrální struktury nebyl dosud zcela objasněn. Známé mechanismy shrnuje Marchand-Pauvert et al. (2013), včetně blokády zakončení gama motorických neuronů, plasticity vyvolané blokádou neuromuskulárního přenosu a retrográdního transportu a transcytózy BoNT-A. Ačkoli není zcela jasné, který z mechanismů hraje klíčovou roli v klinickém zlepšení po BoNT-A, existuje řada důkazů z nedávných studií o modulaci aktivity různých struktur v centrálním nervovém systému po BoNT-A v motorické i senzorické oblasti. Předpokládáme tedy, že u fokálních dystonií účinky vyvolané BoNT-A zahrnují složité mechanismy nad rámec chemodenervace injikovaných svalů (Berardelli et al. 2019).

Předložená data poskytují důkazy o modulaci mozko-mozečkové konektivity vyplývající z úspěšné léčby BoNT-A.

6 Závěr

Etiologie a patofyziologie hyperkinetických poruch hybnosti je v současnosti předmětem zájmu mnoha studií a výzkumů. Klinický obraz u jednotlivých syndromů bývá různorodý, dochází k častému vzájemnému překrývání s dalšími poruchami hybnosti a, bohužel, i k častým omylům v diagnostice a klasifikaci.

Disertační práce se zaměřuje na dvě nejčastější hyperkinetické poruchy hybnosti – dystonii a třes, jejich klinické charakteristiky, možnosti terapie, frekvenci výskytu a vzájemnou koincenci a zároveň na společné znaky v patofyziologii. Proč jsou onemocnění z okruhu poruch hybnosti tak často mylně diagnostikovány zůstává neznámo, ale svědčí to pro potřebu přesnějších revidovaných kritérií a definic těchto poruch.

Z patofyziologického hlediska se na hyperkinetické poruchy hybnosti, a zvláště dystonii v minulosti pohlíželo jako na onemocnění bazálních ganglií, v současné době je však stále jasnější, že na jejich vzniku se podílí mnoho dalších struktur centrálního nervového systému, včetně mozkové kůry, mozečku, thalamu a mozkového kmene. Pořád více se zmiňuje významná role mozečku a jeho zapojení do neuronálních sítí napříč celým mozkem, nicméně přesné patofyziologické pozadí dystonických a tremulózničních onemocnění zůstává neznámé.

V léčbě dystonie, zejména fokální a segmentální, má nezastupitelné místo botulotoxin, jehož efekt mimo klinicky zjevnou periferní chemickou denervaci je podle recentních studií patrně i centrální s vícerymi mechanismy působení. Pro zmiňovanou pravděpodobně signifikantní roli mozečku na vzniku dystonie jsme i náš výzkum zaměřili na posouzení mozečkové funkční konektivity u pacientů s idiopatickou fokální cervikální dystonií v návaznosti na úspěšnou terapii botulotoxinem. Zaměřili jsme se konkrétně na jednotlivé oblasti zájmu v mozečku a jejich funkční propojení s ostatními oblastmi mozku před a po terapii botulotoxinem vzhledem na to, že z dostupné literatury plyne absence dat v této oblasti. Námi publikována data poskytují zjevné důkazy o modulaci mozko-mozečkové konektivity vyplývající z úspěšné léčby BoNT-A.

Detailnější objasnění patofyziologických mechanismů vzniku jednotlivých hyperkinetických poruch hybnosti vyžaduje i vzhledem k výraznému klinickému prolínání mezi jednotlivými syndromy další výzkum. Cílem je zlepšení samotné diagnostiky již v počátcích onemocnění, vývoj nových možností cílené terapie a konečně i zlepšení kvality života pacientů s poruchami hybnosti.

7 Souhrn

Disertační práce podává ucelený přehled o dystonii se zaměřením na idiopatickou cervikální dystonii dospělého věku.

V úvodu práce jsou shrnuty obecné fakty o dystonii, aktuální klasifikační a hodnotící schémata, epidemiologie, patofyziologie a možnosti terapie. Důraz je kladen hlavně na oblast patofyziologie a na koncept dystonie jako onemocnění sítě (network disorder). Detailně jsou probrány aktuální možnosti terapie dystonie se zaměřením na léčbu fokálních dystonií chemickou denervací botulotoxinem.

V samotném výzkumu jsme se zaměřili na roli mozečku v patofyziologii cervikální dystonie. První studie posuzuje frekvenci výskytu různých forem třesu jako jednoho z doprovodných klinických příznaků u pacientů s idiopatickou fokální cervikální dystonií léčených pravidelnými injekcemi botulotoxinu A do dystonických svalů, a její případnou závislost na různých klinických charakteristikách onemocnění. Studie poukazuje na podobnosti i rozdíly dystonického třesu a třesu asociovaného s dystonií s esenciálním třesem, o jejímž možném společném patofyziologickém podkladu, a speciálně o roli mozečku, se vedou rozsáhle diskuze. Do studie bylo zařazeno celkem 120 pacientů s idiopatickou fokální cervikální dystonií sledovaných v Centru pro diagnostiku a terapii neurodegenerativních onemocnění Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc (95 žen a 25 mužů, průměrný věk 59,3 roku, rozmezí 29-90 let). Nebyl nalezen statisticky významný faktor z klinických charakteristik sledované skupiny ovlivňující frekvenci výskytu třesu. Dystonický třes se jeví být častým doprovodným příznakem u pacientů s idiopatickou fokální cervikální dystonií (58,3 %), naopak třes asociovaný s dystonií se objevuje pouze u přibližně desetiny pacientů (11,7 %).

Druhá studie je zaměřená na změny klidové mozečkové konektivity u pacientů s cervikální dystonií v návaznosti na terapii botulotoxinem. S použitím funkční magnetické rezonance jsme porovnávali klidovou funkční konektivitu jednotlivých mozečkových oblastí napříč celým mozkem před a po zahájení léčby BoNT. Do studie bylo zařazeno 17 pacientů s cervikální dystonií indikovaných k léčbě BoNT (14 žen ve věku $50,2 \pm 8,5$ roku, rozmezí 38–63 let). Klinická a fMRI vyšetření byla provedena před a 4 týdny po injekci BoNT. Analýza funkční konektivity z oblastí zájmu byla

provedena pomocí dat extrahovaných z atlasem definovaných cerebelárních oblastí v obou datových sadách. Klinická skóre prokázala uspokojivý účinek BoNT. Po léčbě se snížila konektivita mezi lobulus VIIIa mozečkové vermis a levou dorzální meziální frontální kůrou. Pozitivní korelace mezi rozdíly v konektivitě a klinickým zlepšením byly detekovány pro pravý lobulus VI, pravý crus II, vermis VIIIb a pravý lobulus IX. Data tedy poskytují důkazy o modulaci mozečkovo-kortikální konektivity vyplývající z úspěšné léčby botulinovým neurotoxinem.

8 Summary

The dissertation provides a comprehensive overview of dystonia with a focus on idiopathic adult cervical dystonia.

The introduction summarizes general facts about dystonia, current classification and evaluation schemes, epidemiology, pathophysiology and treatment options. Emphasis is placed mainly on the field of pathophysiology and the concept of dystonia as a network disorder. Current possibilities of dystonia therapy with a focus on the treatment of focal dystonias by chemical denervation with botulinum toxin are discussed in detail.

In the research itself, we focused on the role of the cerebellum in the pathophysiology of cervical dystonia. The first study assesses the frequency of various forms of tremor as one of the accompanying clinical signs in patients with idiopathic focal cervical dystonia treated with regular injections of botulinum toxin A into dystonic muscles, and its possible dependence on various clinical characteristics of the disease. The study points out the similarities and differences between dystonic tremor and tremor associated with dystonia with essential tremor, its possible common pathophysiological basis and especially the role of the cerebellum is being widely discussed. A total of 120 patients with idiopathic focal cervical dystonia treated at the Center for Diagnostics and Therapy of Neurodegenerative Diseases of the Department of Neurology, Olomouc University Hospital (95 women and 25 men, mean age 59.3 years, range 29-90 years) were included in the study. No statistically significant factor was found from the clinical characteristics of the observed group influencing the frequency of tremor. Dystonic tremor appears to be a common sign in patients with idiopathic focal cervical dystonia (58.3 %), whereas tremor associated with dystonia occurs in only about one-tenth of patients (11.7 %).

The second study focuses on changes in resting state cerebellar connectivity in patients with cervical dystonia following botulinum toxin therapy. Using functional magnetic resonance imaging, we compared resting state functional connectivity between cerebellar subdivisions and the rest of the brain before and after BoNT treatment. The study included 17 patients with cervical dystonia indicated for the BoNT treatment (14 women aged 50.2 ± 8.5 years, range 38–63 years). Clinical and fMRI examinations were carried out before and 4 weeks after BoNT injection. Functional

connectivity analysis from regions of interest was performed using data extracted from atlas-defined cerebellar areas in both datasets. Clinical scores demonstrated satisfactory BoNT effect. After treatment, connectivity between the vermis lobule VIIIa and the left dorsal mesial frontal cortex decreased. Positive correlations between differences in connectivity and clinical improvement were detected for right lobule VI, right crus II, vermis VIIIb and right lobule IX. Thus, the data provide evidence for modulation of cerebello-cortical connectivity resulting from successful botulinum neurotoxin treatment.

9 Seznam použité literatury

- Abbruzzese, G., Berardelli, A., 2006. Neurophysiological effects of botulinum toxin type a. *Neurotox Res* 9, 109–114. <https://doi.org/10.1007/BF03033927>
- Abbruzzese, G., Berardelli, A., 2003. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 18, 231–240. <https://doi.org/10.1002/mds.10327>
- Agnew, A., Frucht, S.J., Louis, E.D., 2012. Supine head tremor: a clinical comparison of essential tremor and spasmodic torticollis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83, 179–181. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300823>
- Albanese, A., 2003. The clinical expression of primary dystonia. *J Neurol* 250, 1145–1151. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0236-8>
- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S.B., Delong, M.R., Fahn, S., Fung, V.S.C., Hallett, M., Jankovic, J., Jinnah, H.A., Klein, C., Lang, A.E., Mink, J.W., Teller, J.K., 2013a. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 28, 863–873. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>
- Albanese, A., Lalli, S., 2009. Is this dystonia? *Mov Disord* 24, 1725–1731. <https://doi.org/10.1002/mds.22597>
- Albanese, A., Sorbo, F.D., 2016. Dystonia and Tremor: The Clinical Syndromes with Isolated Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 6, 319. <https://doi.org/10.7916/D8X34XBM>
- Albanese, A., Sorbo, F.D., Comella, C., Jinnah, H.A., Mink, J.W., Post, B., Vidailhet, M., Volkman, J., Warner, T.T., Leentjens, A.F.G., Martinez-Martin, P., Stebbins, G.T., Goetz, C.G., Schrag, A., 2013b. Dystonia rating scales: critique and recommendations. *Mov Disord* 28, 874–883. <https://doi.org/10.1002/mds.25579>
- Albright, A.L., Barry, M.J., Shafton, D.H., Ferson, S.S., 2001. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol* 43, 652–657. <https://doi.org/10.1017/s0012162201001190>
- Ambler, Z., Bednařík, J., Růžička, E., 2008. *Klinická neurologie*. Triton, Praha.
- Antonucci, F., Rossi, C., Gianfranceschi, L., Rossetto, O., Caleo, M., 2008. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J Neurosci* 28, 3689–3696. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0375-08.2008>
- Avanzino, L., Abbruzzese, G., 2012. How does the cerebellum contribute to the pathophysiology of dystonia? *Basal Ganglia* 2, 231–235. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2012.05.003>

- Avanzino, L., Martino, D., Marchese, R., Aniello, M.S., Minafra, B., Superbo, M., Defazio, G., Abbruzzese, G., 2010. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study. *Eur J Neurol* 17, 576–581. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02884.x>
- Baláž, M., Košťutká, Z., Chrastina, J., 2020. Deep brain stimulation in the treatment of dystonia. *Neurol. pro Praxi* 21, 27–30. <https://doi.org/10.36290/neu.2020.009>
- Balint, B., Mencacci, N.E., Valente, E.M., Pisani, A., Rothwell, J., Jankovic, J., Vidailhet, M., Bhatia, K.P., 2018. Dystonia. *Nat Rev Dis Primers* 4, 25. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0023-6>
- Bara-Jimenez, W., Catalan, M.J., Hallett, M., Gerloff, C., 1998. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 44, 828–831. <https://doi.org/10.1002/ana.410440520>
- Bara-Jimenez, W., Shelton, P., Hallett, M., 2000. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology* 55, 1869–1873. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.12.1869>
- Batten, F.E., 1903. On the diagnostic value of the position of the head in cases of cerebellar disease. *Brain* 26, 71–80. <https://doi.org/10.1093/brain/26.1.71>
- Battistella, G., Termsarasab, P., Ramdhani, R.A., Fuertinger, S., Simonyan, K., 2017. Isolated Focal Dystonia as a Disorder of Large-Scale Functional Networks. *Cereb Cortex* 27 (2), 1203-1215. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv313>
- Ben-Shlomo, Y., Camfield, L., Warner, T., ESDE collaborative group, 2002. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, 608–614. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.608>
- Berardelli, A., Conte, A., 2019. The Use of Botulinum Toxin for Treatment of the Dystonias, in: Whitcup, S.M., Hallett, M. (Eds.), *Botulinum Toxin Therapy, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 107–126. https://doi.org/10.1007/164_2019_339
- Berardelli, A., Rothwell, J.C., Hallett, M., Thompson, P.D., Manfredi, M., Marsden, C.D., 1998. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121 (Pt 7), 1195–1212. <https://doi.org/10.1093/brain/121.7.1195>
- Bertrand, C.M., 1993. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: surgical technique, results, and observations in 260 cases. *Surg Neurol* 40, 96–103. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(93\)90118-k](https://doi.org/10.1016/0090-3019(93)90118-k)

- Bhatia, K.P., Bain, P., Bajaj, N., Elble, R.J., Hallett, M., Louis, E.D., Raethjen, J., Stamelou, M., Testa, C.M., Deuschl, G., Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society, 2018. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 33, 75–87. <https://doi.org/10.1002/mds.27121>
- Brans, J.W., Lindeboom, R., Snoek, J.W., Zwarts, M.J., van Weerden, T.W., Brunt, E.R., van Hilten, J.J., van der Kamp, W., Prins, M.H., Speelman, J.D., 1996. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology* 46, 1066–1072. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.1066>
- Brin, M.F., James, C., Maltman, J., 2014. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics* 8, 227–241. <https://doi.org/10.2147/BTT.S65603>
- Brodoehl, S., Wagner, F., Prell, T., Klingner, C., Witte, O.W., Günther, A., 2019. Cause or effect: Altered brain and network activity in cervical dystonia is partially normalized by botulinum toxin treatment. *NeuroImage: Clinical* 22, 101792. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101792>
- Buckner, R.L., Krienen, F.M., Castellanos, A., Diaz, J.C., Yeo, B.T.T., 2011. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology* 106, 2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Burke, R.E., Fahn, S., Marsden, C.D., Bressman, S.B., Moskowitz, C., Friedman, J., 1985. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 35, 73–77. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.1.73>
- Butterworth, S., Francis, S., Kelly, E., McGlone, F., Bowtell, R., Sawle, G.V., 2003. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord* 18, 673–682. <https://doi.org/10.1002/mds.10416>
- Cano, S.J., Hobart, J.C., Edwards, M., Fitzpatrick, R., Bhatia, K., Thompson, A.J., Warner, T.T., 2006. CDIP-58 can measure the impact of botulinum toxin treatment in cervical dystonia. *Neurology* 67, 2230–2232. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249310.25427.f2>
- Cano, S.J., Warner, T.T., Linacre, J.M., Bhatia, K.P., Thompson, A.J., Fitzpatrick, R., Hobart, J.C., 2004. Capturing the true burden of dystonia on patients: the Cervical

- Dystonia Impact Profile (CDIP-58). *Neurology* 63, 1629–1633.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142962.11881.26>
- Catalan, M.J., Ishii, K., Bara-Jimenez, W., Hallett, M., 2012. Reorganization of the human somatosensory cortex in hand dystonia. *J Mov Disord* 5, 5–8.
<https://doi.org/10.14802/jmd.12002>
- Chen, G., Popa, L.S., Wang, X., Gao, W., Barnes, J., Hendrix, C.M., Hess, E.J., Ebner, T.J., 2009. Low-Frequency Oscillations in the Cerebellar Cortex of the Tottering Mouse. *Journal of Neurophysiology* 101, 234–245.
<https://doi.org/10.1152/jn.90829.2008>
- Comella, C.L., Leurgans, S., Wu, J., Stebbins, G.T., Chmura, T., 2003. Rating scales for dystonia: A multicenter assessment. *Movement Disorders* 18, 303–312.
<https://doi.org/10.1002/mds.10377>
- Consky, E.S., 1994. Clinical assessment of patients with cervical dystonia. Therapy with botulinum toxin 211–237.
- Consky, E.S., Basinski, A., Belle, L., Ranaway, R., Lang, A.E., 1990. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology* 40, 445.
- Corp, D.T., Joutsa, J., Darby, R.R., Delnooz, C.C.S., van de Warrenburg, B.P.C., Cooke, D., Prudente, C.N., Ren, J., Reich, M.M., Batla, A., Bhatia, K.P., Jinnah, H.A., Liu, H., Fox, M.D., 2019. Network localization of cervical dystonia based on causal brain lesions. *Brain* 142, 1660–1674.
<https://doi.org/10.1093/brain/awz112>
- Costa, J., Borges, A., Espírito-Santo, C., Ferreira, J., Coelho, M., Moore, P., Sampaio, C., 2005. Botulinum toxin type A versus botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* CD004314.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004314.pub2>
- Currà, A., Berardelli, A., 2009. Do the unintended actions of botulinum toxin at distant sites have clinical implications? *Neurology* 72, 1095–1099.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345010.98495.fc>
- Currà, A., Trompetto, C., Abbruzzese, G., Berardelli, A., 2004. Central effects of botulinum toxin type A: evidence and supposition. *Mov Disord* 19 Suppl 8, S60–64. <https://doi.org/10.1002/mds.20011>
- de Paiva, A., Meunier, F.A., Molgó, J., Aoki, K.R., Dolly, J.O., 1999. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch

- of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 3200–3205. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.3200>
- de Vries, P.M., Johnson, K.A., de Jong, B.M., Gieteling, E.W., Bohning, D.E., George, M.S., Leenders, K.L., 2008. Changed patterns of cerebral activation related to clinically normal hand movement in cervical dystonia. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 110, 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2007.09.020>
- Defazio, G., 2010. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *Eur J Neurol* 17 Suppl 1, 9–14. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03053.x>
- Defazio, G., Conte, A., Gigante, A.F., Fabbrini, G., Berardelli, A., 2015. Is tremor in dystonia a phenotypic feature of dystonia? *Neurology* 84, 1053–1059. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001341>
- Defazio, G., Gigante, A.F., Abbruzzese, G., Bentivoglio, A.R., Colosimo, C., Esposito, M., Fabbrini, G., Guidubaldi, A., Girlanda, P., Liguori, R., Marinelli, L., Morgante, F., Santoro, L., Tinazzi, M., Livrea, P., Berardelli, A., 2013. Tremor in primary adult-onset dystonia: prevalence and associated clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84, 404–408. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303782>
- Delnooz, C.C.S., Pasman, J.W., Beckmann, C.F., van de Warrenburg, B.P.C., 2015. Altered striatal and pallidal connectivity in cervical dystonia. *Brain Struct Funct* 220, 513–523. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0671-y>
- Delnooz, C.C.S., Pasman, J.W., Beckmann, C.F., van de Warrenburg, B.P.C., 2013. Task-Free Functional MRI in Cervical Dystonia Reveals Multi-Network Changes That Partially Normalize with Botulinum Toxin. *PLoS ONE* 8, e62877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062877>
- Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 31, 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Deuschl, G., 2003. Dystonic tremor. *Rev Neurol (Paris)* 159, 900–905.
- Deuschl, G., Bain, P., Brin, M., 1998. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 13 Suppl 3, 2–23. <https://doi.org/10.1002/mds.870131303>

- Deuschl, G., Heinen, F., Guschlbauer, B., Schneider, S., Glocker, F.X., Lücking, C.H., 1997. Hand tremor in patients with spasmodic torticollis. *Mov Disord* 12, 547–552. <https://doi.org/10.1002/mds.870120411>
- Deuschl, G., Heinen, F., Kleedorfer, B., Wagner, M., Lücking, C.H., Poewe, W., 1992. Clinical and polymyographic investigation of spasmodic torticollis. *J Neurol* 239, 9–15. <https://doi.org/10.1007/BF00839204>
- Diedrichsen, J., Balsters, J.H., Flavell, J., Cussans, E., Ramnani, N., 2009. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage* 46, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.045>
- Diedrichsen, J., King, M., Hernandez-Castillo, C., Sereno, M., Ivry, R.B., 2019. Universal Transform or Multiple Functionality? Understanding the Contribution of the Human Cerebellum across Task Domains. *Neuron* 102, 918–928. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.021>
- Dolly, O., 2003. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache* 43 Suppl 1, S16-24. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.43.7s.4.x>
- Dressler, D., Altenmueller, E., Bhidayasiri, R., Bohlega, S., Chana, P., Chung, T.M., Frucht, S., Garcia-Ruiz, P.J., Kaelin, A., Kaji, R., Kanovsky, P., Laskawi, R., Micheli, F., Orlova, O., Relja, M., Rosales, R., Slawek, J., Timerbaeva, S., Warner, T.T., Saberi, F.A., 2016. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 123, 251–258. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1453-x>
- Dressler, D., Altenmüller, E., Krauss, J.K. (Eds.), 2018. *Treatment of Dystonia*. Cambridge University Press, Cambridge. <https://doi.org/10.1017/9781316459324>
- Dressler, D., Saberi, F.A., Barbosa, E.R., 2005. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 63, 180–185. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2005000100035>
- Duarte, G.S., Castelão, M., Rodrigues, F.B., Marques, R.E., Ferreira, J., Sampaio, C., Moore, A.P., Costa, J., 2016. Botulinum toxin type A versus botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 10, CD004314. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004314.pub3>
- Eichenseer, S.R., Stebbins, G.T., Comella, C.L., 2014. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 20, 405–408. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.01.004>

- Eickhoff, S.B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M.-H., Evans, A.C., Zilles, K., Amunts, K., 2007. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *NeuroImage* 36, 511–521. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.060>
- Erro, R., Rubio-Agusti, I., Saifee, T.A., Cordivari, C., Ganos, C., Batla, A., Bhatia, K.P., 2014. Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85, 965–968. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305876>
- Fahn, S., 1989. Assessment of the primary dystonias. Quantification of neurologic deficit 241–270.
- Fečíková, A., Jech, R., Čejka, V., Čapek, V., Šťastná, D., Štětkářová, I., Mueller, K., Schroeter, M.L., Růžička, F., Urgošík, D., 2018. Benefits of pallidal stimulation in dystonia are linked to cerebellar volume and cortical inhibition. *Sci Rep* 8, 17218. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34880-z>
- Feng, L., Yin, D., Wang, X., Xu, Y., Xiang, Y., Teng, F., Pan, Y., Zhang, X., Su, J., Wang, Z., Jin, L., 2021. Brain connectivity abnormalities and treatment-induced restorations in patients with cervical dystonia. *Eur J Neurol* 28, 1537–1547. <https://doi.org/10.1111/ene.14695>
- Filip, P., Baláž, M., 2020. Oral pharmacotherapy of dystonia. *Neurol. pro Praxi* 21, 15–18. <https://doi.org/10.36290/neu.2020.021>
- Filip, P., Gallea, C., Lehericy, S., Bertasi, E., Popa, T., Mareček, R., Lungu, O.V., Kašpárek, T., Vaníček, J., Bareš, M., 2017. Disruption in cerebellar and basal ganglia networks during a visuospatial task in cervical dystonia: Cerebellar Disruption in Cervical Dystonia. *Mov Disord.* 32, 757–768. <https://doi.org/10.1002/mds.26930>
- Filip, P., Lungu, O.V., Bareš, M., 2013. Dystonia and the cerebellum: A new field of interest in movement disorders? *Clinical Neurophysiology* 124, 1269–1276. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.003>
- Gelb, D.J., Yoshimura, D.M., Olney, R.K., Lowenstein, D.H., Aminoff, M.J., 1991. Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis. *Ann Neurol.* 29, 370–376. <https://doi.org/10.1002/ana.410290407>
- Giladi, N., 1997. The mechanism of action of botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathways

- at the injected site. *J Neurol Sci* 152, 132–135. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(97\)00151-2](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(97)00151-2)
- Gilio, F., Currà, A., Lorenzano, C., Modugno, N., Manfredi, M., Berardelli, A., 2000. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. *Ann Neurol* 48, 20–26.
- Grabner, G., Janke, A.L., Budge, M.M., Smith, D., Pruessner, J., Collins, D.L., 2006. Symmetric atlasing and model based segmentation: an application to the hippocampus in older adults. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 9, 58–66. https://doi.org/10.1007/11866763_8
- Gracien, R.-M., Petrov, F., Hok, P., van Wijnen, A., Maiworm, M., Seiler, A., Deichmann, R., Baudrexel, S., 2019. Multimodal Quantitative MRI Reveals No Evidence for Tissue Pathology in Idiopathic Cervical Dystonia. *Front. Neurol.* 10, 914. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00914>
- Greene, P., Kang, U., Fahn, S., Brin, M., Moskowitz, C., Flaster, E., 1990. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 40, 1213–1218. <https://doi.org/10.1212/wnl.40.8.1213>
- Hallett, M., 2011. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 42, 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.08.025>
- Hanekamp, S., Simonyan, K., 2020. The large-scale structural connectome of task-specific focal dystonia. *Human Brain Mapping* 41, 3253–3265. <https://doi.org/10.1002/hbm.25012>
- Hedera, P., Phibbs, F.T., Fang, J.Y., Cooper, M.K., Charles, P.D., Davis, T.L., 2010. Clustering of dystonia in some pedigrees with autosomal dominant essential tremor suggests the existence of a distinct subtype of essential tremor. *BMC Neurol* 10, 66. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-66>
- Hendrix, C.M., Vitek, J.L., 2012. Toward a network model of dystonia. *Ann N Y Acad Sci* 1265, 46–55. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06692.x>
- Hok, P., Opavský, J., Labounek, R., Kutín, M., Šlachtová, M., Tüdös, Z., Kaňovský, P., Hlušík, P., 2019. Differential Effects of Sustained Manual Pressure Stimulation According to Site of Action. *Front. Neurosci.* 13, 722. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00722>

- Hok, P., Veverka, T., Hlušík, P., Nevrlý, M., Kaňovský, P., 2021. The Central Effects of Botulinum Toxin in Dystonia and Spasticity. *Toxins (Basel)* 13, 155. <https://doi.org/10.3390/toxins13020155>
- Hvizdošová, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Hlušík, P., Kaňovský, P., Zapletalová, J., 2020. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. *Sci Rep* 10, 1436. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58363-2>
- Hvizdošová, L., Otruba, P., Nevrlý, M., Kaňovský, P., 2020. Botulinum toxin A in the treatment of dystonia. *Neurol. pro Praxi* 21, 21–26. <http://doi.org/10.36290/neu.2020.022>
- Jain, S., Lo, S.E., Louis, E.D., 2006. Common Misdiagnosis of a Common Neurological Disorder: How Are We Misdiagnosing Essential Tremor? *Arch Neurol* 63, 1100. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.8.1100>
- Jankovic, J., 2004. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Movement Disorders* 19, S109–S115. <https://doi.org/10.1002/mds.20024>
- Jankovic, J., Beach, J., Pandolfo, M., Patel, P.I., 1997. Familial essential tremor in 4 kindreds. Prospects for genetic mapping. *Arch Neurol* 54, 289–294. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550150047015>
- Jankovic, J., Clarence-Smith, K., 2011. Tetrabenazine for the treatment of chorea and other hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurother* 11, 1509–1523. <https://doi.org/10.1586/ern.11.149>
- Jedynak, C.P., Bonnet, A.M., Agid, Y., 1991. Tremor and idiopathic dystonia. *Mov Disord* 6, 230–236. <https://doi.org/10.1002/mds.870060307>
- Jedynak, P.C., Tranchant, C., Beyl, D.Z. de, 2001. Prospective clinical study of writer's cramp. *Movement Disorders* 16, 494–499. <https://doi.org/10.1002/mds.1094>
- Jenkinson, M., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Woolrich, M.W., Smith, S.M., 2012. FSL. *NeuroImage*, 20 YEARS OF fMRI 62, 782–790. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>
- Jiang, W., Lei, Y., Wei, J., Yang, L., Wei, S., Yin, Q., Luo, S., Guo, W., 2019. Alterations of Interhemispheric Functional Connectivity and Degree Centrality in Cervical Dystonia: A Resting-State fMRI Study. *Neural Plasticity* 2019, e7349894. <https://doi.org/10.1155/2019/7349894>

- Jinnah, H.A., Albanese, A., 2014. The New Classification System for the Dystonias: Why Was it Needed and How was it Developed? *Mov Disord Clin Pract* 1, 280–284. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12100>
- Jinnah, H.A., Neychev, V., Hess, E.J., 2017. The Anatomical Basis for Dystonia: The Motor Network Model. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 7, 506. <https://doi.org/10.7916/D8V69X3S>
- Jost, W.H., Schramm, A., Müngersdorf, M., Stenner, A., Schwingenschuh, P., Maisonobe, P., Koch, M., Haslinger, B., 2019. Effectiveness of botulinum neurotoxin type A injections in naïve and previously-treated patients suffering from Torti- or Laterocollis or -caput: Results from a German-Austrian open-label prospective post-marketing surveillance study. *Journal of the Neurological Sciences* 399, 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.02.017>
- Kaňovský, P., Dufek, J., Halačková, H., Rektor, I., 1997. Change in the pattern of cervical dystonia might be the cause of benefit loss during botulinum toxin treatment. *European Journal of Neurology* 4, 79–84. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1997.tb00303.x>
- Kaňovský, P., Streitová, H., Dufek, J., Znojil, V., Daniel, P., Rektor, I., 1998. Change in lateralization of the P22/N30 cortical component of median nerve somatosensory evoked potentials in patients with cervical dystonia after successful treatment with botulinum toxin A. *Movement Disorders* 13, 108–117. <https://doi.org/10.1002/mds.870130122>
- Klein, C., Fahn, S., 2013. Translation of Oppenheim's 1911 paper on dystonia. *Mov Disord* 28, 851–862. <https://doi.org/10.1002/mds.25546>
- Koller, W.C., Busenbark, K., Miner, K., 1994. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol* 35, 717–723. <https://doi.org/10.1002/ana.410350613>
- Krauss, J.K., 2010. Surgical treatment of dystonia. *European Journal of Neurology* 17, 97–101. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03059.x>
- Kutvonen, O., Dastidar, P., Nurmikko, T., 1997. Pain in spasmodic torticollis. *Pain* 69, 279–286. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(96\)03296-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03296-4)
- LeDoux, M.S., Hurst, D.C., Lorden, J.F., 1998. Single-unit activity of cerebellar nuclear cells in the awake genetically dystonic rat. *Neuroscience* 86, 533–545. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00007-4)

- Lehéricy, S., Tijssen, M.A.J., Vidailhet, M., Kaji, R., Meunier, S., 2013. The anatomical basis of dystonia: Current view using neuroimaging. *Movement Disorders* 28, 944–957. <https://doi.org/10.1002/mds.25527>
- Li, Z., Prudente, C.N., Stilla, R., Sathian, K., Jinnah, H.A., Hu, X., 2017. Alterations of resting-state fMRI measurements in individuals with cervical dystonia. *Human Brain Mapping* 38, 4098–4108. <https://doi.org/10.1002/hbm.23651>
- Lim, E.C.-H., Seet, R.C.S., 2008. Botulinum toxin: description of injection techniques and examination of controversies surrounding toxin diffusion. *Acta Neurol Scand* 117, 73–84. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00931.x>
- Lobato-Polo, J., Ospina-Delgado, D., Orrego-González, E., Gómez-Castro, J.F., Orozco, J.L., Enriquez-Marulanda, A., 2018. Deep Brain Stimulation Surgery for Status Dystonicus: A Single-Center Experience and Literature Review. *World Neurosurg* 114, e992–e1001. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.129>
- Lou, J.S., Jankovic, J., 1991. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 41, 234–238. https://doi.org/10.1212/wnl.41.2_part_1.234
- Louis, E.D., 2016. Essential Tremor: A Common Disorder of Purkinje Neurons? *Neuroscientist* 22, 108–118. <https://doi.org/10.1177/1073858415590351>
- Louis, E.D., Dogu, O., 2009. Isolated Head Tremor: Part of the Clinical Spectrum of Essential Tremor? Data from Population-Based and Clinic-Based Case Samples. *Mov Disord* 24, 2281–2285. <https://doi.org/10.1002/mds.22777>
- Louis, E.D., Hernandez, N., Alcalay, R.N., Tirri, D.J., Ottman, R., Clark, L.N., 2013. Prevalence and Features of Unreported Dystonia in a Family Study of “Pure” Essential Tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 19, 359–362. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.09.015>
- Macerollo, A., Deuschl, G., 2018. Deep brain stimulation for tardive syndromes: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 389, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.013>
- Marchand-Pauvert, V., Aymard, C., Giboin, L.-S., Dominici, F., Rossi, A., Mazzocchio, R., 2013. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. *The Journal of Physiology* 591, 1017–1029. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.239178>
- Marsden, C.D., Marion, M.H., Quinn, N., 1984. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47, 1166–1173.

- Martino, D., Giorgio, A.D., D'Ambrosio, E., Popolizio, T., Macerollo, A., Livrea, P., Bertolino, A., Defazio, G., 2011. Cortical gray matter changes in primary blepharospasm: A voxel-based morphometry study. *Movement Disorders* 26, 1907–1912. <https://doi.org/10.1002/mds.23724>
- Meunier, S., Garnero, L., Ducorps, A., Mazières, L., Lehericy, S., du Montcel, S.T., Renault, B., Vidailhet, M., 2001. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol* 50, 521–527. <https://doi.org/10.1002/ana.1234>
- Münchau, A., Schrag, A., Chuang, C., MacKinnon, C.D., Bhatia, K.P., Quinn, N.P., Rothwell, J.C., 2001. Arm tremor in cervical dystonia differs from essential tremor and can be classified by onset age and spread of symptoms. *Brain* 124, 1765–1776. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1765>
- Necpál, J., 2015. Klinicko-genetická heterogenita dopa-responzivnej dystónie. *Neurologie pro praxi* 16, 163–166.
- Nelson, A.J., Blake, D.T., Chen, R., 2009. Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Ann Neurol* 66, 146–154. <https://doi.org/10.1002/ana.21626>
- Nevrlý, M., Hlušík, P., Hok, P., Otruba, P., Tüdös, Z., Kaňovský, P., 2018. Changes in sensorimotor network activation after botulinum toxin type A injections in patients with cervical dystonia: a functional MRI study. *Exp Brain Res* 236, 2627–2637. <https://doi.org/10.1007/s00221-018-5322-3>
- Neychev, V.K., Gross, R.E., Lehericy, S., Hess, E.J., Jinnah, H.A., 2011a. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis* 42, 185–201. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.01.026>
- Neychev, V.K., Gross, R.E., Lehericy, S., Hess, E.J., Jinnah, H.A., 2011b. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiology of Disease, Special Issue: Advances in dystonia* 42, 185–201. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.01.026>
- Norris, S.A., Morris, A.E., Campbell, M.C., Karimi, M., Adeyemo, B., Paniello, R.C., Snyder, A.Z., Petersen, S.E., Mink, J.W., Perlmutter, J.S., 2020. Regional, not global, functional connectivity contributes to isolated focal dystonia. *Neurology* 95, e2246–e2258. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010791>
- Opavský, R., Hlušík, P., Otruba, P., Kaňovský, P., 2012. Somatosensory Cortical Activation in Cervical Dystonia and Its Modulation With Botulinum Toxin: An

- fMRI Study. *International Journal of Neuroscience* 122, 45–52.
<https://doi.org/10.3109/00207454.2011.623807>
- Opavský, R., Hlušík, P., Otruba, P., Kaňovský, P., 2011. Sensorimotor network in cervical dystonia and the effect of botulinum toxin treatment: A functional MRI study. *Journal of the Neurological Sciences, Special Section: ECF 2009* 306, 71–75. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.03.040>
- Oppenheim, H., 1911. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica lordotica progressive, Dystonia musculorum deformans). *Neurol Cbl* 30, 1090–1107.
- Page, D., Butler, A., Jahanshahi, M., 2007. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. *Mov Disord* 22, 341–347.
<https://doi.org/10.1002/mds.21234>
- Pandey, S., Sarma, N., 2016. Tremor in dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 29, 3–9.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.024>
- Passamonti, L., Cerasa, A., Quattrone, A., 2012. Neuroimaging of Essential Tremor: What is the Evidence for Cerebellar Involvement? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2. <https://doi.org/10.7916/D8F76B8G>
- Paus, S., Gross, J., Moll-Müller, M., Hentschel, F., Spottke, A., Wabbels, B., Klockgether, T., Abele, M., 2011. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: a controlled study. *J Neurol* 258, 1835–1840. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6029-6>
- Piccinin, C.C., Santos, M.C.A., Piovesana, L.G., Campos, L.S., Guimarães, R.P., Campos, B.M., Torres, F.R., França, M.C., Amato-Filho, A.C., Lopes-Cendes, I., Cendes, F., D’Abreu, A., 2014. Infratentorial gray matter atrophy and excess in primary craniocervical dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders* 20, 198–203.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.10.026>
- Pizoli, C.E., Jinnah, H.A., Billingsley, M.L., Hess, E.J., 2002. Abnormal Cerebellar Signaling Induces Dystonia in Mice. *J. Neurosci.* 22, 7825–7833.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-17-07825.2002>
- Poewe, W., Deuschl, G., Nebe, A., Feifel, E., Wissel, J., Benecke, R., Kessler, K., Ceballos-Baumann, A., Ohly, A., Oertel, W., Kunig, G., 1998. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport®. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 13–17.

- Prell, T., Peschel, T., Köhler, B., Bokemeyer, M.H., Dengler, R., Günther, A., Grosskreutz, J., 2013. Structural brain abnormalities in cervical dystonia. *BMC Neuroscience* 14, 123. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-123>
- Prudente, C.N., Hess, E.J., Jinnah, H.A., 2014. Dystonia as a network disorder: What is the role of the cerebellum? *Neuroscience* 260, 23–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.062>
- Prudente, C.N., Pardo, C.A., Xiao, J., Hanfelt, J., Hess, E.J., LeDoux, M.S., Jinnah, H.A., 2013. Neuropathology of cervical dystonia. *Experimental Neurology* 241, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.11.019>
- Prudente, C.N., Stilla, R., Singh, S., Buetefisch, C., Evatt, M., Factor, S.A., Freeman, A., Hu, X.P., Hess, E.J., Sathian, K., Jinnah, H.A., 2016. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Head Movements in Cervical Dystonia. *Front. Neurol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00201>
- Pruim, R.H.R., Mennes, M., van Rooij, D., Llera, A., Buitelaar, J.K., Beckmann, C.F., 2015. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage* 112, 267–277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.064>
- Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Siebner, H.R., Dattola, V., Scalfari, A., Morgante, F., Battaglia, F., Romano, M., Girlanda, P., 2003. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 126, 2586–2596. <https://doi.org/10.1093/brain/awg273>
- Quartarone, A., Hallett, M., 2013. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord* 28, 958–967. <https://doi.org/10.1002/mds.25532>
- Quartarone, A., Morgante, F., Sant'angelo, A., Rizzo, V., Bagnato, S., Terranova, C., Siebner, H.R., Berardelli, A., Girlanda, P., 2008. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 985–990. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.121632>
- Ramdhani, R.A., Kumar, V., Velickovic, M., Frucht, S.J., Tagliati, M., Simonyan, K., 2014. What's special about task in dystonia? A voxel-based morphometry and diffusion weighted imaging study. *Movement Disorders* 29, 1141–1150. <https://doi.org/10.1002/mds.25934>

- Ramos, V.F.M.L., Karp, B.I., Hallett, M., 2014. Tricks in dystonia: ordering the complexity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85, 987–993. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306971>
- Rivest, J., Marsden, C.D., 1990. Trunk and head tremor as isolated manifestations of dystonia. *Mov Disord* 5, 60–65. <https://doi.org/10.1002/mds.870050115>
- Rosales, R.L., Dressler, D., 2010. On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin. *Eur J Neurol* 17 Suppl 1, 71–80. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03056.x>
- Roze, E., Lang, A.E., Vidailhet, M., 2018. Myoclonus-dystonia: classification, phenomenology, pathogenesis, and treatment. *Curr Opin Neurol* 31, 484–490. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000577>
- Roze, E., Soumaré, A., Pironneau, I., Sangla, S., de Cock, V.C., Teixeira, A., Astorquiza, A., Bonnet, C., Bleton, J.P., Vidailhet, M., Elbaz, A., 2009. Case-control study of writer's cramp. *Brain* 132, 756–764. <https://doi.org/10.1093/brain/awn363>
- Rubio-Agusti, I., Pareés, I., Kojovic, M., Stamelou, M., Saifee, T.A., Charlesworth, G., Sheerin, U.M., Edwards, M.J., Bhatia, K.P., 2013. Tremulous cervical dystonia is likely to be familial: Clinical characteristics of a large cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 19, 634–638. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.02.017>
- Rudzińska, M., Krawczyk, M., Wójcik-Pędziwiatr, M., Szczudlik, A., Wasielewska, A., 2013. Tremor associated with focal and segmental dystonia. *Neurol Neurochir Pol* 47, 223–231. <https://doi.org/10.5114/ninp.2013.35584>
- Růžička, E., Kaňovský, P., Roth, J., 2002. *Dyskinetické syndromy a onemocnění*. Galén, Praha.
- Sadnicka, A., Hoffland, B.S., Bhatia, K.P., van de Warrenburg, B.P., Edwards, M.J., 2012a. The cerebellum in dystonia - help or hindrance? *Clin Neurophysiol* 123, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.027>
- Sadnicka, A., Hoffland, B.S., Bhatia, K.P., van de Warrenburg, B.P., Edwards, M.J., 2012b. The cerebellum in dystonia – Help or hindrance? *Clinical Neurophysiology* 123, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.027>
- Sarasso, E., Agosta, F., Piramide, N., Bianchi, F., Butera, C., Gatti, R., Amadio, S., Del Carro, U., Filippi, M., 2020. Sensory trick phenomenon in cervical dystonia: a functional MRI study. *J Neurol* 267, 1103–1115. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09683-5>

- Schiebler, S., Schmidt, A., Zittel, S., Bäumer, T., Gerloff, C., Klein, C., Münchau, A., 2011. Arm tremor in cervical dystonia--is it a manifestation of dystonia or essential tremor? *Mov Disord* 26, 1789–1792. <https://doi.org/10.1002/mds.23837>
- Schrag, A., Münchau, A., Bhatia, K.P., Quinn, N.P., Marsden, C.D., 2000. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol* 247, 955–959. <https://doi.org/10.1007/s004150070053>
- Scontrini, A., Conte, A., Defazio, G., Fiorio, M., Fabbrini, G., Suppa, A., Tinazzi, M., Berardelli, A., 2009. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 1315–1319. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.178236>
- Shaikh, A.G., Jinnah, H.A., Tripp, R.M., Optican, L.M., Ramat, S., Lenz, F.A., Zee, D.S., 2008. Irregularity distinguishes limb tremor in cervical dystonia from essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 187–189. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131110>
- Shakkottai, V.G., Batla, A., Bhatia, K., Dauer, W.T., Dresel, C., Niethammer, M., Eidelberg, D., Raike, R.S., Smith, Y., Jinnah, H.A., Hess, E.J., Meunier, S., Hallett, M., Fremont, R., Khodakhah, K., LeDoux, M.S., Popa, T., Gallea, C., Lehericy, S., Bostan, A.C., Strick, P.L., 2017a. Current Opinions and Areas of Consensus on the Role of the Cerebellum in Dystonia. *Cerebellum* 16, 577–594. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0825-6>
- Shakkottai, V.G., Batla, A., Bhatia, K., Dauer, W.T., Dresel, C., Niethammer, M., Eidelberg, D., Raike, R.S., Smith, Y., Jinnah, H.A., Hess, E.J., Meunier, S., Hallett, M., Fremont, R., Khodakhah, K., LeDoux, M.S., Popa, T., Gallea, C., Lehericy, S., Bostan, A.C., Strick, P.L., 2017b. Current Opinions and Areas of Consensus on the Role of the Cerebellum in Dystonia. *Cerebellum* 16, 577–594. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0825-6>
- Skogseid, I.M., 2014. Dystonia--new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand Suppl* 13–19. <https://doi.org/10.1111/ane.12231>
- Škorvánek, M., 2020. Classification and general differential diagnostic approach to dystonic syndromes. *Neurol. pro Praxi* 21, 12–14. <https://doi.org/10.36290/neu.2020.020>
- Soland, V.L., Bhatia, K.P., Marsden, C.D., 1996. Sex prevalence of focal dystonias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 204–205.

- Steeves, T.D., Day, L., Dykeman, J., Jette, N., Pringsheim, T., 2012. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 27, 1789–1796. <https://doi.org/10.1002/mds.25244>
- Tarsy, D., 1997. Comparison of clinical rating scales in treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord* 12, 100–102. <https://doi.org/10.1002/mds.870120117>
- Toda, H., Saiki, H., Nishida, N., Iwasaki, K., 2016. Update on Deep Brain Stimulation for Dyskinesia and Dystonia: A Literature Review. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 56, 236–248. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0002>
- Tsui, J.K., Eisen, A., Calne, D.B., 1988. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Adv Neurol* 50, 593–597.
- Tsui, J.K., Eisen, A., Stoessl, A.J., Calne, S., Calne, D.B., 1986. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 2, 245–247. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)92070-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)92070-2)
- Vincent, J.L., Kahn, I., Snyder, A.Z., Raichle, M.E., Buckner, R.L., 2008. Evidence for a Frontoparietal Control System Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *Journal of Neurophysiology* 100, 3328–3342. <https://doi.org/10.1152/jn.90355.2008>
- Weise, D., Weise, C.M., Naumann, M., 2019. Central Effects of Botulinum Neurotoxin—Evidence from Human Studies. *Toxins* 11, 21. <https://doi.org/10.3390/toxins11010021>
- Woolrich, M.W., Behrens, T.E.J., Beckmann, C.F., Jenkinson, M., Smith, S.M., 2004. Multilevel linear modelling for fMRI group analysis using Bayesian inference. *NeuroImage* 21, 1732–1747. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.023>
- Woolrich, M.W., Ripley, B.D., Brady, M., Smith, S.M., 2001. Temporal Autocorrelation in Univariate Linear Modeling of fMRI Data. *NeuroImage* 14, 1370–1386. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0931>
- Yoneda, Y., Rome, S., Sagar, H.J., Grünewald, R.A., 2000. Abnormal perception of the tonic vibration reflex in idiopathic focal dystonia. *Eur J Neurol* 7, 529–533. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2000.t01-1-00102.x>

10 Publikační činnost

10.1 Práce související s disertační prací

10.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF

Hvizdošová, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Hluštík, P., Kaňovský, P., Zapletalová, J., 2020. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. Sci Rep 10, 1436. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-58363-2> **IF 3,998**

Hok, P.*, **Hvizdošová, L.***, Otruba, P., Kaiserová, M., Trnečková, M., Tüdös, Z., Hluštík, P., Kaňovský, P., Nevrlý, M., 2021. Botulinum toxin injection changes resting state cerebellar connectivity in cervical dystonia. Sci Rep 11, 8322. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-87088-z> **IF 3,998**

Kaňovský, P., Rosales, R., Otruba, P., Nevrlý, M., **Hvizdošová, L.**, Opavský, R., Kaiserová, M., Hok, P., Menšíková, K., Hluštík, P., Bareš, M., 2021. Contemporary clinical neurophysiology applications in dystonia. J Neural Transm. <http://doi.org/10.1007/s00702-021-02310-6> **IF 3,505**

10.1.2 Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Hvizdošová, L., Otruba, P., Nevrlý, M., Kaňovský, P., 2020. Botulotoxin A v léčbě dystonie. Neurologie pro praxi 21, 21-26. <https://doi.org/10.36290/neu.2020.022>

10.1.3 Kapitoly v monografiích

Hvizdošová, L. Třes. In: Kaňovský, P., Bártková, A. et al., 2020. Speciální neurologie. Univerzita Palackého v Olomouci, s. 389-401. ISBN 978-80-244-5611-9.

10.1.4 Publikovaná abstrakta

Hvizdosova, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Kanovsky, P., 2018. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. *Neurology* 90 (15 Supplement), P5.049.

Hvizdosova, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Kanovsky, P., 2018. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. *European Journal of Neurology* 25 (Suppl. 2), 277–573.

Hvizdošová, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Kaňovský, P., 2017. Prevalence dystonického třesu a třesu asociovaného s dystonií u pacientů s cervikální dystonií. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 80 (Suppl 2), 113.

Hvizdosova, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Kanovsky, P., 2018. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. *Movement Disorders* 33 (Suppl 2), pp. S1-S929.

Hvizdosova, L., Hok, P., Lachmanova, D., Nevrlý, M., Otruba, P., Hlustik P., Kanovsky, P., 2019. Abnormal Sensorimotor Processing in Cervical Dystonia in Functional Magnetic Resonance Imaging. 4th International Congress on Treatment of Dystonia, Suppl. 1-60.

Hvizdosova, L., Hok, P., Lachmanova, D., Nevrlý, M., Otruba, P., Kanovsky, P., Hlustik, P., 2019. Abnormal Sensorimotor Processing in Cervical Dystonia in Functional Magnetic Resonance Imaging. *European Journal of Neurology* 26 (Suppl. 1), 347–551.

Hvizdosova, L., Hok, P., Lachmanova, D., Nevrlý, M., Otruba, P., Hlustik, P., Kanovsky, P., 2019. Abnormal Sensorimotor Processing in Cervical Dystonia in Functional Magnetic Resonance Imaging. *Movement Disorders* 34 (Suppl 2), pp. S1-S930.

10.1.5 Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

Hvizdosova, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Kanovsky, P. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. 70th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Los Angeles, California, USA, 26.4.2018.

Hvizdosova, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Kanovsky, P. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. 4th Congress of the European Academy of Neurology, Lisbon, Portugal, 17.6.2018.

Hvizdošová, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Kaňovský, P. Prevalence dystonického třesu a třesu asociovaného s dystonií u pacientů s cervikální dystonií. 31. český a slovenský neurologický sjezd, Brno, 24.11.2017.

Hvizdosova, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Kanovsky, P. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong, 7.10.2018.

Hvizdosova, L., Hok, P., Lachmanova, D., Nevrlý, M., Otruba, P., Hlustik, P., Kanovsky, P. Abnormal Sensorimotor Processing in Cervical Dystonia in Functional Magnetic Resonance Imaging. 4th International Congress on Treatment of Dystonia, Hannover, Germany, 11.5.2019.

Hvizdosova, L., Hok, P., Lachmanova, D., Nevrlý, M., Otruba, P., Kanovsky, P., Hlustik, P. Abnormal Sensorimotor Processing in Cervical Dystonia in Functional Magnetic Resonance Imaging. 5th Congress of the European Academy of Neurology, Oslo, Norway, 29.6.2019.

Hvizdosova, L., Hok, P., Lachmanova, D., Nevrlý, M., Otruba, P., Hlustik, P., Kanovsky, P. Abnormal Sensorimotor Processing in Cervical Dystonia in Functional Magnetic Resonance Imaging. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Nice, France, 24.9.2019.

Hvizdošová, L. Prevalence dystonického třesu a třesu asociovaného s dystonií u pacientů s cervikální dystonií, Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 20.12.2017.

Hvizdošová, L. Prevalence dystonického třesu a třesu asociovaného s dystonií u pacientů s cervikální dystonií, Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 19.12.2018.

Hvizdošová, L. Prevalence dystonického třesu a třesu asociovaného s dystonií u pacientů s cervikální dystonií, Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 16.12.2020.

10.2 Ostatní publikace

10.2.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF

Kurcova, S., Bardon, J., Vastik, M., Vecerkova, M., Frolova, M., **Hvizdosova, L.**, Nevrlý, M., Mensikova, K., Otruba, P., Krahulik, D., Kurca, E., Sivak, S., Zapletalova, J., Kanovsky, P., 2018. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on nonmotor and motor symptoms in Parkinson's disease: An open prospective single institution study. *Medicine (Baltimore)* 97(5), e9750. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009750>. **IF 1,552**

Bardon, J., Kurcova, S., Chudackova, M., Otruba, P., Krahulik, D., Nevrlý, M., Kanovsky, P., Zapletalova, J., Valosek, J., Hlustik, P., Vastik, M., Vecerkova, M., **Hvizdosova, L.**, Mensikova, K., Kurca, E., Sivak, S., 2020. Deep brain stimulation electrode position impact on parkinsonian non-motor symptoms. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* <https://doi.org/10.5507/bp.2020.034> **IF 1,000**

10.2.2 Původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Hvizdošová, L., Kaiserová, M., Kaňovský, P., Baláž, M., 2016. NBIA – neurodegenerace s akumulací železa. *Neurologie pro praxi* 17, 328-332. <https://doi.org/10.36290/neu.2016.068>

Hvizdošová, L., Kaiserová, M., Bártková, A., Kaňovský, P., 2020. Primární angitida centrálního nervového systému. *Neurologie pro praxi* 21: 64-67.
<https://doi.org/10.36290/neu.2020.028>

10.2.3 Publikovaná abstrakta

Hvizdosova, L., Kaiserova, M., Vecerkova, M., Mensikova, K., Kanovsky, P., 2016. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in two female patients. *European Journal of Neurology* 23 (Suppl. 2), 345–600.

Hvizdosova, L., Kaiserova, M., Vecerkova, M., Mensikova, K., Kanovsky P., 2016. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in two female patients. *Movement Disorders* 31 (Suppl 2), pp. S1–S697.

Hvizdošová, L., Kaiserová, M., Menšíková, K., Kaňovský, P., 2016. Syndrom fragilního chromozomu X s tremorem/ ataxií (FXTAS) – kazuistiky 2 pacientek. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 79 (Suppl 2), 112.

10.2.4 Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

Hvizdošová, L. Neurodegenerace s akumulací železa (NBIA), Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 16.12.2015.

Hvizdosova, L., Kaiserova, M., Vecerkova, M., Mensikova, K., Kanovsky, P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in two female patients. 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen, Denmark, 29.5.2016.

Hvizdošová, L. (2016). NBIA – neurodegenerace s akumulací železa. XIII. Symposium praktické neurologie - soutěžný blok kazuistik, Brno, 2.6.2016.

Hvizdosova, L., Kaiserova, M., Vecerkova, M., Mensikova, K., Kanovsky, P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in two female patients. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Berlin, Germany, 22.6.2016.

Hvizdošová, L. Syndrom fragilního chromozomu X, Seminář Neurologické kliniky FN Olomouc - Neurodegenerativní odpoledne, 9.11.2016.

Hvizdošová, L., Kaiserová, M., Menšíková, K., Kaňovský, P. Syndrom fragilního chromozomu X s tremorem/ ataxií (FXTAS) – kazuistiky 2 pacientek. 30. český a slovenský neurologický sjezd, Praha, 23.-26.11.2016.

Hvizdošová, L. Primární angiotida CNS. Propedeuticko kazuistický seminář Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 21.3.2018.

Hvizdošová, L. Primární angiotida CNS. XV. Symposium praktické neurologie - soutěžný blok kazuistik, Brno, 31.5.2018.

10.3 Seznam citací

Hvizdošová, L., Nevrlý, M., Otruba, P., Hlušík, P., Kaňovský, P., Zapletalová, J., 2020. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. *Sci Rep* 10, 1436.

Práce citována:

1. Chen, Q., Vu, J.P., Cisneros, E., Benadof, C.N., Zhang, Z., Barbano, R.L., Goetz, C.G., Jankovic, J., Jinnah, H.A., Perlmutter, J.S., Appelbaum, M.I., Stebbins, G.T., Comella, C.L. and Peterson, D.A., 2020. Postural Directionality and Head Tremor in Cervical Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 10. <http://doi.org/10.5334/tohm.526>
2. Deik, A., Comella, C., 2021. Etiology, clinical features, and diagnostic evaluation of dystonia. In: Eichler, A.F. (Ed.), UpToDate. Retrieved April 22, 2021, from https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-features-and-diagnostic-evaluation-of-dystonia?search=Etiology,%20clinical%20features,%20and%20diagnostic%20evaluation%20of%20dystonia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Ferrazzano, G., Berardelli, I., Belvisi, D., De Bartolo, M.I., Di Vita, A., Conte, A., Fabbrini, G., 2020. Awareness of Dystonic Posture in Patients With Cervical Dystonia. *Front. Psychol.* 11, 1434. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01434>

4. Herr, T., Gamain, J., Fleischmann, R., Lehnert, B., Vollmer, M., Willert, C., Veit, B., Stenner, A., Mueller, J.-U., Caspers, B., Kronenbuerger, M., 2020. Olfaction as a Marker for Dystonia: Background, Current State and Directions. *Brain Sciences* 10, 727. <https://doi.org/10.3390/brainsci10100727>
5. Kaňovský, P., Rosales, R., Otruba, P., Nevrlý, M., Hvizdošová, L., Opavský, R., Kaiserová, M., Hok, P., Menšíková, K., Hlušík, P., Bareš, M., 2021. Contemporary clinical neurophysiology applications in dystonia. *J Neural Transm.* <http://doi.org/10.1007/s00702-021-02310-6>
6. Pandey, S., Kreisler, A., Drużdż, A., Biering-Sørensen, B., Sławek, J., Tatu, L., Jost, W.H., 2020. Tremor in Idiopathic Cervical Dystonia – Possible Implications for Botulinum Toxin Treatment Considering the Col-Cap Classification. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 10, 13. <https://doi.org/10.5334/tohm.63>
7. Pontillo, G., Castagna, A., Vola, E.A., Macerollo, A., Peluso, S., Russo, C., Baglio, F., Manganelli, F., Brunetti, A., Coccozza, S., Esposito, M., 2020. The cerebellum in idiopathic cervical dystonia: A specific pattern of structural abnormalities? *Parkinsonism & Related Disorders* 80, 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.09.033>
8. Vu, J.P., Lee, H.Y., Chen, Q., Cisneros, E., Barbano, R.L., Goetz, C.G., Jankovic, J., Jinnah, H.A., Perlmutter, J.S., Berman, B.D., Appelbaum, M.I., Stebbins, G.T., Comella, C.L., Peterson, D.A., 2021. Head tremor and pain in cervical dystonia. *J Neurol.* <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10378-5>

Hvizdošová, L., Kaiserová, M., Kaňovský, P., Baláž, M., 2016. NBIA – neurodegenerace s akumulací železa. *Neurologie pro praxi* 17, 328-332.

Práce citována:

1. Daniš M., Cisár J., Krastev G., 2020. „Eye of tiger sign“ u pacientky s extrapyramídovým syndrómom–ojedinělá kazuistika. *Neurologie pro praxi* 21, 319-321. <http://doi.org/10.36290/neu.2020.036>

11 Ocenění

Cena Arnolda Picka udělena v rámci Symposia praktické neurologie v Brně dne 19.5.2017 za nejlepší sdělení z praxe/originální práci, zveřejněno v daném kalendářním roce v časopise Neurologie pro praxi, za práci *NBIA – neurodegenerace s akumulací železa*.

Cena přednosta Neurologické kliniky FNOL udělena v rámci Přednáškového odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc dne 16.12.2020 za článek *The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia*.

Cena děkana LF UP udělena 25.3.2021 za nejlepší studentskou vědeckou práci v roce 2020 za článek *The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia*.

12 Přílohy

Botulotoxin A v léčbě dystonie

MUDr. Lenka Hvizdošová, MUDr. Pavel Otruba, MBA, MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D.,
prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN
Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

Botulotoxin A je v léčbě dystonie používán od konce osmdesátých let minulého století a představuje neúčinnější metodu léčby fokální a segmentální dystonie. S úspěchem je ale používán i v léčbě dalších neurologických onemocnění, manifestujících se mimovolnými svalovými kontrakcemi či hypertone. Práce uvádí souhrn aktuálních poznatků o dystonii – fenomenologii, patofyziologii, klinickém obrazu, klasifikaci a možnostech terapeutického využití botulotoxinu A se zaměřením na léčbu nejčastějších forem dystonie.

Klíčová slova: dystonie, botulotoxin A, cervikální dystonie.

Botulinum toxin A in the treatment of dystonia

Botulinum toxin A has been used in the treatment of dystonia since the late 1980s and is the most effective method of treating focal and segmental dystonia, but has also been successfully used in the treatment of other neurological diseases manifesting with involuntary muscle contractions or muscular hypertonicity. The paper presents a summary of current knowledge about dystonia – phenomenology, pathophysiology, clinical picture, classification, and possibilities of therapeutic use of botulinum toxin A with a focus on the treatment of the most common forms of dystonia.

Key words: dystonia, botulinum toxin A, cervical dystonia.

Dystonie: fenomén, patofyziologie a klasifikace

Dystonie je jednou z hyperkinetických extrapyramidových poruch a její současná definice (podle Albaneseho et al., 2013) je formulována takto: „*Dystonie je motorická porucha charakterizovaná trvalými nebo přerušovanými svalovými kontrakcemi, které způsobují abnormní, často repetitivní pohyby, postury nebo obojí. Dystonické pohyby mají typický vzorec, jsou stáčivého charakteru a mohou být tremulózní. Dystonie je často provokována nebo zhoršována volními pohyby a spojená s nadměrnou svalovou aktivací.*“ (Albanese et al. 2013, český překlad autoři článku).

O objasnění patofyziologie dystonie se v posledních letech snaží autoři mnoha prací, nicméně přesný mechanismus vzniku této poruchy zůstává stále neznámý. Výsledky neuro-

fyziologických a zobrazovacích studií poukazují na významnou roli bazálních ganglií a thalamu v genezi dystonické dyskineze a také na význam funkčních abnormalit v premotorických a primárních senzomotorických kortikálních oblastech při vzniku fokálních dystonií (Nevrlý et al., 2018). Stále více studií přisuzuje důležitou roli při vzniku dystonie mozečku a jeho abnormálnímu zapojení do neuronálních sítí (Filip et al., 2013). Jedním z možných mechanismů vzniku se jeví i porucha senzomotorické integrace jak na kortikální, tak i subkortikální a možná i spinální úrovni CNS, která je interpretována jako důsledek neurotransmitterové poruchy (Desrochers et al., 2019). Neurofyziologické způsoby evaluace dystonie ukázaly poměrně vysoký počet abnormálních nálezů, které byly registrovány opakovaně a signalizovaly jednoznačně u dystonie přítomnost funkční poruchy motorického

aktu; tyto nálezy byly později potvrzeny pomocí funkční magnetické rezonance, a to zejména u pacientů léčených pro dystonii botulotoxinem A (Kaňovský et Rosales, 2011; Nevrlý et al., 2018). Proto je botulotoxin A považován u drtivé většiny dystonických onemocnění nejen za jediný lék první volby, ale i za nástroj exploračního tohoto onemocnění se zatím ne zcela objasněnou příčinou. Na základě výše uvedených skutečností byl vytvořen model dystonie jako čistě funkční poruchy, s abnormálním průběhem motorického aktu, který je způsoben pravděpodobně diskrétní neurochemickou poruchou (Comella, 2018).

Klinický obraz různých fenotypů dystonie je samozřejmě velmi pestrý. U **fixní dystonie** je abnormní postura prakticky konstantní, u **kinezigenní dystonie** se zvyrazňuje při pohybu pacienta, nejčastěji při chůzi nebo běhu. **Dystonický**

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Lenka Hvizdošová, lenka.hvizdosova@fnol.cz
Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(1): 21–26
Článek přijat redakcí: 22. 11. 2019
Článek přijat k publikaci: 21. 1. 2020

HLAVNÍ TÉMA

BOTULOTOXIN A V LÉČBĚ DYSTONIE

Tab. 1. Klasifikace dystonie (převzato z Albanese et al., 2013)

1.	Dělení dle klinických charakteristik
a.	Věk v době vzniku
I.	Rané dětství (do dvou let věku)
II.	Dětství (3–12 let věku)
III.	Adolescence (13–20 let věku)
IV.	Dospělost (21–40 let věku)
V.	Pozdní dospělost (nad 40 let věku)
b.	Tělesná distribuce
I.	Fokální – postižení pouze jedné, často velmi malé, části těla, nebo relativně malé svalové skupiny (blefarospasmus, spastická dysfonie, cervikální dystonie, písáfská křeč apod.)
II.	Segmentální – postižení dvou a více sousedících svalových segmentů (např. Meigeův syndrom – kraniocervikální dystonie)
III.	Multifokální – postižení dvou nesousedících nebo vícero (sousedících nebo ne) svalových segmentů
IV.	Generalizovaná – postižení trupu a alespoň dvou dalších oblastí
V.	Hemidystonie – postižení vícero oblastí pouze na jedné polovině těla
c.	Dynamika
I.	Průběh onemocnění 1. Stationární 2. Progredující
II.	Variabilita příznaků 1. Trvalé 2. Vázané na činnost 3. Důrné 4. Paroxysmální
d.	Asociace s dalšími poruchami hybnosti
I.	izolovaná dystonie
II.	Kombinovaná dystonie
e.	Přítomnost dalších neurologických příznaků
2.	Dělení dle etiologie
a.	Hereditární
I.	Autosomálně dominantní
II.	Autosomálně recesivní
III.	X-vázaná dědičnost
IV.	Mitochondriální
b.	Získané
I.	Perinatální mozkové poškození (dětská mozková obrna)
II.	Infekce
III.	Polékové
IV.	Toxické
V.	Vaskulární
VI.	Novotvary
VII.	Traumata mozku
VIII.	Funkční poruchy
c.	Idiopatické
I.	Sporadické
II.	Familiární

myoklonus je kombinací dystonické kontrakce a rychlých, trhavých svalových stahů připomínajících myoklonus. U tremulózních forem dystonie rozlišujeme dva typy třesu: **dystonický třes**, který se objevuje na části těla postižené dystonií (např. třes hlavy u cervikální dystonie), a **třes asociovaný s dystonií** (TAWD – „tremor associated with dystonia“), který se objevuje na jiné, vzdálené části těla nepostižené dystonií (Hvizdošová et al., in press). Další kategorií je tzv. **task-specific dystonie**, neboli na úkol vázaná dystonie, například ve formě písáfského

třesu. **Paroxysmální dystonie** je polymorfní dystonická dyskineze, většinou segmentálního nebo generalizovaného charakteru, která se objevuje na několik sekund nebo minut ve specifické situaci (například po cvičení); paroxysmální dystonie jsou řazeny do širší skupiny paroxysmálních dyskinezí, jejichž společným patofyziologickým podkladem je kanálopatie, synaptopatie nebo transportopatie, nejčastěji se týkající metabolismu a pohybu Ca^{2+} , ale i jiných iontů (Erro et al., 2017). Zvláštním typem relativně časté získané dystonie je **dystonie navozená**

léky. Rozlišujeme **akutní dystonickou reakci**

po podání např. typických či atypických neuroleptik, betablokátorů, triptanů, antiemetik s centrálním působením, či jiných látek v důsledku akutní blokády neurotransmiterových receptorů; a **tardivní dyskineze** jako následek dlouhodobého užívání některých léků (např. typických/atypických antipsychotik), často i s mnohaletým odstupem po ukončení terapie.

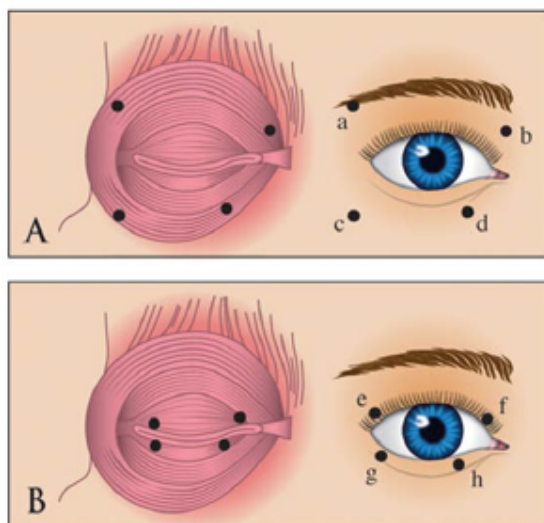
Klasifikace dle doporučeného konsenzu Albaneseho et al. z roku 2013 člení dystonie podle dvou základních parametrů: klinických charakteristik a etiologie. **Klinické charakteristiky** zahrnují věk v době vzniku příznaků, tělesnou distribuci příznaků, dynamiku klinických příznaků, asociaci s dalšími poruchami hybnosti a přítomnost dalších neurologických příznaků. Dle **etiologie** pak v případě absence zjevné související patologie centrálního nervového systému (ať už degenerativní nebo strukturální léze) dystonie dělíme na idiopatické, hereditární a získané ze známých příčin (tabulka 1). Detailní přehled dalších, minulých i současných, klasifikačních systémů dystonie je možno najít v recentních specializovaných monografiích (Kaňovský et al., 2015; Dressler et al., 2018).

Botulotoxin A v léčbě dystonie

Botulotoxin A (BoNT-A) je v léčbě dystonie sice používán od konce osmdesátých let minulého století a od začátku let devedesátých byl registrován a používán rutinně ve většině evropských zemí, ale jeho použití se stále omezuje na léčbu fokálních dystonií (blefarospazmu, cervikální dystonie, spastické dysfonie, končetinové dystonie) a některých segmentálních dystonií (oromandibulární dystonie, oromandibulolinguální dystonie, Meigeův syndrom). Použití botulotoxinu A v léčbě generalizované dystonie sice bylo zkoušeno, ale bez velkého úspěchu, riziko postranních účinků při velmi vysokých dávkách preparátu použitého léku bylo obtížně přijatelné. Se zavedením hluboké mozkové stimulace globus pallidus internus jako léčby první volby u generalizované dystonie bylo od použití botulotoxinu A v této indikaci upuštěno.

Botulotoxin A je jedním ze sedmi sérotypů botulotoxinu (A–G) produkovaného skupinou gram-pozitivních sporulujících anaerobních tyčinkovitých bakterií *Clostridium botulinum* (typu I–IV). V České republice jsou v klinické praxi dostupné pouze sérotypy A a B. Botulotoxin A pro

Obr. 1. Blefarospasmus – nejčastější místa aplikace při léčbě botulotoxinem A (převzato z medscape.org)



A – aplikace do m. orbitals oculi; B – pretarsální aplikace

léčbu dystonie a ostatních neurologických poruch je u nás dostupný ve formě třech komerčně vyráběných preparátů: **abobotulinumtoxin A** (Dysport®, Ipsen), **onabotulinumtoxin A** (Botox®, Allergan) a **incobotulinumtoxin A** (Xeomin®, Merz). Botulotoxin B je dostupný ve formě preparátu **rimabotulinumtoxin B** (Neurobloc®, Sloan Pharma S.à.r.l.). Jedná se o odlišné léky, které mají rozdílné vlastnosti, antigenní profil i biologickou potenci a při dávkování je třeba se řídit doporučeními platnými pro každý preparát v dané indikaci (Brin et al., 2014).

Botulotoxin je endopeptidáza, složená z lehkého a těžkého řetězce, které jsou navzájem spojeny disulfidovým můstkem. Při terapeutickém použití dochází po aplikaci do svalu nebo podkožně k tomu, že těžký řetězec se váže na axonální membránu a mechanismem endocytózy je internalizován do cytoplazmy. Při internalizaci se vytvoří cytoplazmatická vezikula, obsahující molekuly botulotoxinu a enzym ATP-ázu, která zde těžký řetězec (HC) a lehký řetězec (LC) od sebe navzájem oddělí. Následně dojde k tzv. translokaci (prostupu) LC přes membránu vezikuly do cytosolu. Tady se potom uvolněný LC konečně stává „toxickým“; podstata jeho toxicity spočívá v tom, že narušuje („stříhá“) na specifických místech proteiny vazebného komplexu SNARE, za pomoci kterých jsou acetylcholinové vezikuly „přitahovány“ k presynaptické membráně, aby

mohlo dojít k jejich vzájemné fúzi. Botulotoxin A, C a E „stříhají“ **SNAP-25** (synaptosomal nerve-associated protein of 25 kDa), botulotoxin B, F a G „stříhají“ **synaptobrevin** (VAMP), botulotoxin C „stříhá“ také **syntaxin** (SYX). Rozrušením tohoto komplexu je zabráněno exocytóze acetylcholinu do synaptické štěrbině, a tím jeho dalšímu působení na acetylcholinových receptorech nervosvalové ploténky. Tato blokáda je ireverzibilní pouze ve smyslu molekulárním, neboť axon je schopen mechanismem pučení („axonal sprouting“) již za 48 hodin po blokadě začít obnovovat přenos tvorbou nových „výhonků“ axonálního zakončení přenos je kompletně obnoven za 10–12 týdnů. Klinickým výsledkem této molekulární kaskády je částečná nebo kompletní paralýza svalu, rozvíjející se 5–7 dnů po aplikaci. Mimo tento paralytický efekt účinkem botulotoxinu na cholinergních synapsích působí botulotoxin i na muskarinových synapsích což rezultuje v rozvoji autonomních příznaků, jako je omezení tvorby slin, potu či snížená reaktivita zornic.

Kromě tohoto periferního efektu má botulotoxin pravděpodobně i efekt centrální. Patrně díky mechanismu retrogradního axonálního transportu je schopen dosáhnout příslušného míšního segmentu, šířit se prostředím sedé hmoty předních a zadních rohů míšních na opačnou stranu, a to mechanismem zvaným „**transcytóza**“. Následně je transportován ne-

urálními cestami do svalů opačné poloviny těla, kde je opět schopen způsobit blokádu uvolnění acetylcholinu (Koizumi et al., 2014). Další ze studovaných centrálních efektů je započat paralýzou intrafusálních vláken, která způsobí změnu propriocepce a její modulace v senzomotorickém kortexu; toto následně působí změnu aktivace řady struktur v celé senzomotorické síti (Kaňovský, 2002; Opavský et al., 2012; Nevrlý et al., 2018).

Kontraindikacemi léčby botulotoxinem jsou hlavně poruchy nervosvalového přenosu (myastenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom apod.), alergická reakce po podání botulotoxinu v anamnéze, těhotenství, kojení a pak všeobecné kontraindikace intramuskulárního podání léčiva, jako jsou poruchy koagulace, závažnější kožní onemocnění či lokální zánět v místě aplikace apod. (Dressler et al., 2018).

Nežádoucí účinky terapie se objevují hlavně při nadměrné dávce botulotoxinu a projevují se jako přílišná svalová slabost v místě aplikace, např. u cervikální dystonie může dojít kvůli oslabení šíjových svalů k přepadávání hlavy do anteflexe, při aplikaci do musculus sternocleidomastoideus nebo musculi scalenii k poruchám polykání; u blefarospazmu k poklesu víčka nebo ústního koutku či přechodné diplopii. Nelze se samozřejmě vyhnout zřídka lokálním vedlejším účinkům samotné aplikace (bolest v místě vpichu, lokální otok či drobný hematom).

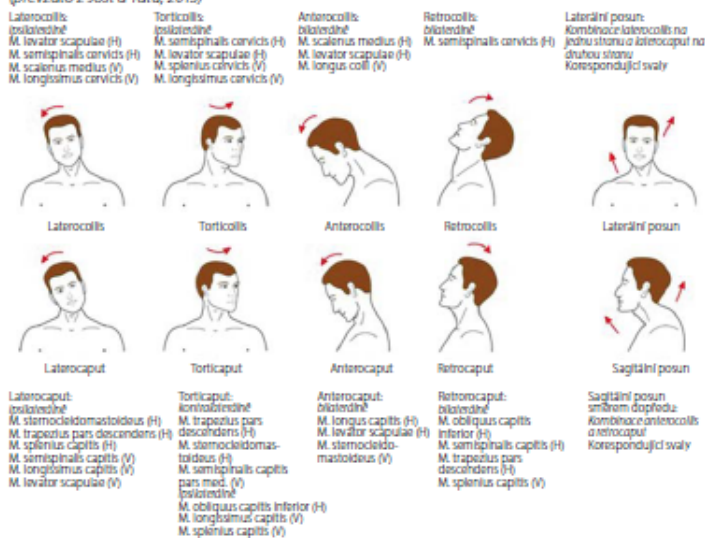
Ne u všech pacientů lze dosáhnout dostatečného terapeutického efektu botulotoxinu i přes využití navigované (ultrazvukem či EMG přístrojem) aplikace toxinu či navyšování do maximálních dávek. U těchto pacientů popisujeme **primární** (rezistence k léčbě již od počátku terapie) a **sekundární** (rezistence po určité době účinné léčby) **neuúčinnost terapie**. Je způsobena přítomností neutralizačních protilátek, jejichž hladinu v séru je možno laboratorně testovat. V klinické praxi se ale ke stanovení odpovědnosti na terapii botulotoxinem častěji používá jednostranná aplikace malé dávky botulotoxinu do musculus frontalis, která v případě zachované odpovědnosti vede k oslabení a asymetrii s poklesem obočí na straně aplikace.

Jak již bylo zmíněno dříve, botulotoxin A je používán v léčbě hlavně fokální a segmentální dystonie. Pro úplnost tedy uvádíme přehled nejčastějších forem fokální a segmentální dystonie, u kterých je v dnešní době botulotoxin A lékem první volby.

HLAVNÍ TÉMA

BOTULOTOXIN A V LÉČBĚ DYSTONIE

Obr. 2. Klinické obrazy cervikální dystonie dle COL-CAP konceptu spolu s daným svalovým vzorcem (převzato z Jost a Tatu, 2015)



H – hlavní sval; V – vedlejší sval

Fokální dystonie

Idiopatický blefarospasmus

Idiopatický blefarospasmus představuje nejčastější typ fokální kraniiální dystonie. Postižení je primárně *m. orbicularis oculi*, s progresí onemocnění ale mohou být do dystonické dyskineze zapojeny i další svaly v horní části obličeje. Prvním příznakem bývá zvýšená frekvence mrkání, pocit cizího tělesa v oku, postupně se rozvíjí silnější sevření obou víček, nejprve jenom v krátkých periodách, které se postupně prodlužují, u déletrvajícího onemocnění může docházet až ke stavům tzv. funkční slepoty. Potíže jsou akcentovány expozicí ostrému světlu, větru, sledováním televize, u pokročilých forem i čtením. Pacienti často používají senzorický trik (geste antagoniste), kterým dokážou dyskineze přechodně potlačit. Diferenciálně diagnosticky je nutno myslet na tzv. **reaktivní blefarospasmus** při afekcích oka, proto je detailní oční vyšetření nezbytnou nutností při stanovování diagnózy. Tíži blefarospazmu kvantifikujeme za použití různých klinických škál, nejčastěji používanou je škála, kterou vypracoval Jankovic (Jankovic et Orman, 1987). Tato stupnice zahrnuje dvě dílčí stupnice, které měří intenzitu a frekvenci spasmů očních víček na pětibodové stupnici.

Rozlišujeme formu **periorbitální** (postihuje pouze periorbitální část *m. orbicularis oculi*)

a **pretarsální** (s doprovodným pretarsálním postižením). V terapii má nezastupitelné místo lokální aplikace botulotoxinu A ve standardním schématu (obrázek 1), eventuálně doplněna o pretarsální aplikaci u blefarospazmu s výraznou pretarsální složkou. Mezi možné nežádoucí účinky patří pokles víčka, exoftalmus a epifora, které se mohou objevovat hlavně v případě zmiňované pretarsální aplikace, proto léčba patří do rukou specialistů v daném oboru.

Cervikální dystonie

Cervikální dystonie (CD), neboli spastická torticollis, je nejčastějším typem fokální dystonie. Prevalence onemocnění se odhaduje na 4,98/100 000 obyvatel, obě pohlaví jsou postižována ve stejné míře (Steeves et al., 2012). Onemocnění může začít v kterémkoliv věku, nejčastěji ale ve věku mezi čtyřiceti a šedesáti lety.

Svalová distribuce dystonického postižení je velice variabilní, mezi nejčastěji postižené svaly patří musculus sternocleidomastoideus, splenius capitis, trapezius, semispinalis capitis a semispinalis cervicis, levator scapulae a musculus scaleni. Méně často bývají postižené drobné svaly kranio-cervikálního přechodu. Výsledný tzv. svalový vzorec pak utváří čtyři základní klinické obrazy, které se mohou v různé míře kombinovat: **torticollis** – rotace hlavy v sagitální rovině doprava nebo doleva; **laterocollis** – úklon hlavy k rameni

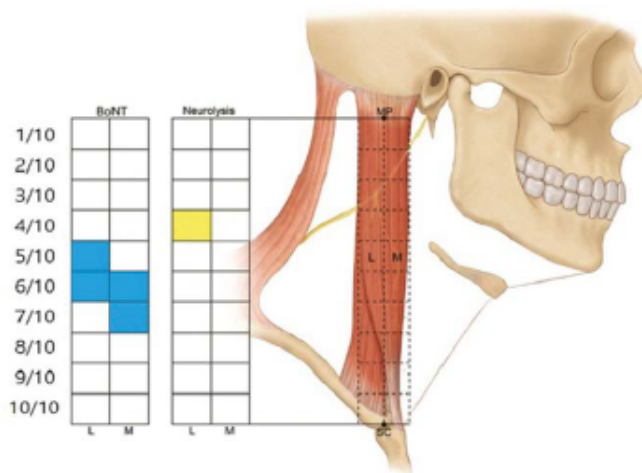
doprava nebo doleva; **anterocollis** – předklon hlavy a její přitahování ke hrudníku; **retrocollis** – záklon hlavy. K těmto základním klinickým obrazům se pak může přidat tzv. **bajonetové postavení hlavy** (neboli sagitální/laterální posun), kdy dochází k stranovému nebo předozadnímu posunu osy obličeje od osy trupu.

Jedním z přístupů k hodnocení CD je použití tzv. COL-CAP konceptu, který poprvé představil Reichel et al. v roce 2014, a jeho terapeutickému využití se blíže věnuje ve své práci Finsterer (Finsterer et al., 2015). Je založen na skutečnosti, že určité dystonické svaly jsou odpovědné za abnormální postavení výlučně krční páteře (typ „collum“) a jiné za abnormální postavení výlučně hlavy (typ „caput“). Podle tohoto konceptu lze rozlišit 11 subtypů CD (torticollis, torticaput, laterocollis, laterocaput, retrocollis, retrocaput, anterocollis, anterocaput, laterální posun, sagitální posun směrem dozadu, sagitální posun směrem dopředu) (obrázek 2). Ve většině případů se CD projevuje jako kombinace těchto 11 subtypů, přičemž obvykle jeden převládá.

CD bývá často doprovázená třesem, a to ve formě **dystonického třesu** hlavy (většinou charakteru ne-ne, méně často i ano-ano), či **třesu asociovaného s dystonií** (TAWD – Tremor Associated With Dystonia), který se objevuje na části těla nepostižených dystonií, nejčastěji na horních končetinách ve formě statického nebo klidového třesu rukou o variabilní frekvenci. Velmi zřídka se může manifestovat i jako **dystonický myoklonus**. U **kinezigenních forem** CD se abnormální postura akcentuje při chůzi.

První příznaky v podobě bolesti, pocitu ztuhlosti v krční oblasti, bývají často zaměřovány za vertebrogenní potíže. Postupně však dochází k rozvoji stáčení hlavy do abnormální polohy, často akcentované psychickým vypětím, stresem, které je pouze částečně vůlí potlačitelné. Diagnosticky přínosná je přítomnost **geste antagoniste**, tedy senzorického triku, kterým pacient dokáže projevy dystonie tlumit. V diagnostice a následně i cílené léčbě se mimo klinického obrazu využívá i polymyografické vyšetření, které napomáhá začít léčbu hlavně u komplikovanějších svalových vzorců. Lékem volby je lokální intramuskulární aplikace botulotoxinu A dle svalového vzorce. Konkrétní místo aplikace si ověřujeme pomocí EMG nebo ultrazvuku, pro větší svaly, jako například

Obr. 3. Doporučená místa aplikace botulotoxinu A do m. sternocleidomastoideus s ohledem na množství nervosvalových zakončení k dosažení nejlepšího efektu terapie (převzato z Yi et al., 2019)



Místa, kde je pravděpodobnost neúčinnější aplikace botulotoxinu, jsou zobrazena v levém panelu modrou barvou (5/10–6/10 laterálně a 6/10–8/10 mediálně). Místa, kde chemická neurolyza alkoholem a fenolem bude pravděpodobně neúčinnější, jsou uvedena ve středním panelu žlutou barvou (4/10–5/10 mediálně i laterálně). L – laterálně, M – mediálně, MP – processus mastoideus, SC – sternoclavikulární kloub

m. sternocleidomastoideus, je optimální místo aplikace určeno i distribucí nervosvalových zakončení (obrázek 3) (Yi et al., 2019). Tíží onemocnění a efekt terapie sledujeme pomocí různých klinických škál, v praxi nejčastěji používanými jsou TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) či modifikována Tsuiho škála (Consky et Lang, 1994; Consy et al., 1990; Tsui et al., 1986; Poewe et al., 1998).

Profesionální křeče

Jedná se o tzv. „task-specific“ dystonie, tedy na konkrétní činnost vázané dystonie, manifestující se při pravidelně prováděném specifickém pohybu, většinou v rámci pacientova povolání. Nejčastější z této skupiny je **grafospasmus** neboli písácká křeč, kdy na ruce, kterou pacient píše, dochází nejprve k rozvoji dyskomfortu v průběhu psaní, pozvolna se horší pacientovo písmo až nakonec dochází k rozvoji dystonického postavení ruky při psaní. Pacienti se často naučí psát druhostrannou končetinou, ale u části

pacientů se grafospasmus po určité době začne projevovat i zde. Dalším typem profesionálních křečí jsou **fokální dystonie hudebníků**, které postihují hráče na klávesové, žesťové, dřevěné dechové, strunové či bicí nástroje. Vyskytují se ale i u řady dalších povolání, které vyžadují vysoce koordinovanou manuální činnost, např. u hodinářů, zámečníků nebo i u určitých typů profesionálních sportovců. Pro pacienta jsou profesionální křeče samozřejmě velice sociálně invalidizující, protože ve většině případů nutí pacienta měnit zaměstnání. Přesný mechanismus vzniku dosud nebyl popsán, usuzuje se ale, že jedním ze spouštěcích faktorů může být „přetřívání“ dané svalové skupiny při vysoce specializovaném pohybu.

Léčba profesionálních křečí je svízelná vzhledem na často komplikovaný svalový vzorec a postižení převážně drobných svalů. Aplikace botulotoxinu má zde nezastupitelné místo, zásadně je ale prováděná pod kontrolou EMG nebo ultrazvuku.

Spastická dysfonie

Spastická dysfonie neboli laryngeální dystonie je vázaná na řeč, často pouze ve specifických polohách hlasu, a může se objevovat jak u hlasových profesionálů, tak běžných občanů, v každém případě ale výrazně komplikuje schopnost komunikace. Rozlišujeme dvě základní formy: **adduktorová spastická dysfonie**, při které dochází k postižení m. thyroarytenoideus, hlasový projev je chraplavý, násilný, často doprovázen třesem hlasu; a **abduktorová spastická dysfonie** s oboustranným postižením m. crycoarytenoideus, při které je hlas slabý, šeptavý či dochází až k úplné afonii. Smíšené formy adduktorové-abduktorové spastické dysfonie jsou vzácné. Diagnóza je založena na typickém klinickém obrazu a podpořena laryngoskopickým vyšetřením. Metodou volby je opět lokální aplikace botulotoxinu A, transkutánně, zásadně vždy pod EMG kontrolou, případně i pod laryngoskopickou kontrolou.

Segmentální dystonie

Při segmentální dystonii dochází k postižení více než jedné svalové oblasti. Nejčastější je **Meigeův syndrom**, kde dochází k postižení svalstva obličeje, jazyka, žvýkacích svalů, svalů krku a eventuálně i pažních pletenců. Výsledný klinický obraz je tedy velice variabilní. Léčba se neliší od léčby izolovaných fokálních dystonií, tedy lokální aplikace botulotoxinu A, avšak je nutné dbát na celkovou aplikovanou dávku vzhledem k většímu počtu aplikovaných svalů.

Závěr

Botulotoxin A má v léčbě dystonie nezastupitelné místo. Základem úspěšné léčby je správná diagnostika dané hyperkineze, stanovení konkrétního svalového vzorce zodpovědného za daný klinický obraz a cílená aplikace účinné látky do dystonických svalů, nejlépe pod EMG nebo ultrasonografickou kontrolou. Při dodržování těchto zásad se jedná o léčbu bezpečnou a účinnou, která vede k výraznému zlepšení kvality života pacientů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892).

LITERATURA

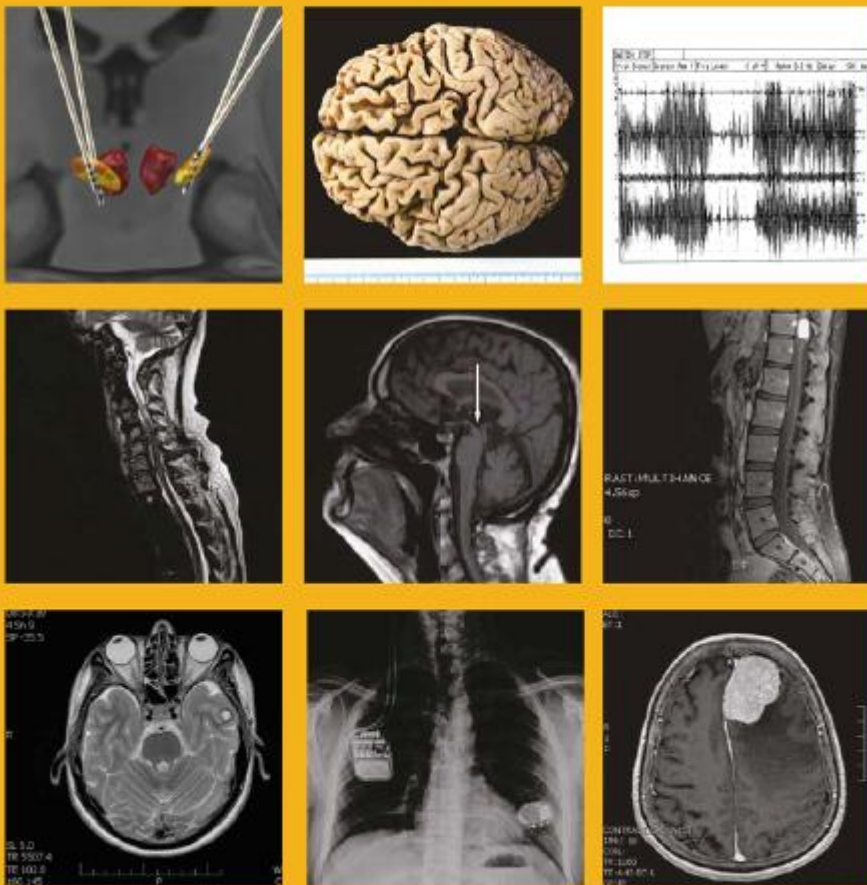
1. Albanese A, Bhatta K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28(7): 863–873.
2. Brin MF, James CH, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics: Targets and Therapy* 2014; 8: 227–241.
3. Comella CL. Dystonia: Then and now. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 46(Suppl 1): S66–S69.
4. Consy ES, Basinski A, Belle L, Ranawaya R, Lang AE. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology* 1990; 40(Suppl 1): 445.
5. Consy ES, Lang AE. Clinical assessment of patients with cervical dystonia. *Therapy with botulinum toxin* 1994: 211–237.
6. Desrochers P, Brunfeldt A, Sidropoulos C, Kagerer F. Sensorimotor control in dystonia. *Brain Sci* 2019; 9(4): 79.
7. Dressler D, Altenmüller E, Krauss JK. *Treatment of dystonia*. Cambridge: Cambridge University Press 2018: 20–26, 128–132.
8. Ero R, Bhatta KP, Espay AJ, Striano P. The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesias: Channelo-

HLAVNÍ TEMA

BOTULOTOXIN A V LÉČBĚ DYSTONIE

- pathies, synaptopathies, and transportopathies. *Mov Disord* 2017; 32(3): 310–318.
9. Filip R, Lungu CN, Bares M. Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders? *Clin Neurophysiol* 2013; 124(7): 1269–1276.
10. Finsterer J, Maceriu C, Revuelta GJ, Reichel G, Thuong D. Collum-caput (CC-CAP) concept for conceptual anterocollis, anterocaput, and forward sagittal shift. *J Neurol Sci* 2015; 355(1–2): 37–43.
11. Hvizdotová I, Nevrlý M, Otruba P, Hluttik P, Kaňovský P, Zapletalová J. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. *Scientific Reports* 2020; in press.
12. Janikovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987; 37(6): 616–23.
13. Jost WH, Tatu L. Selection of Muscles for Botulinum Toxin Injections in Cervical Dystonia. *Mov Disord Clin Pract* 2015; 2(3): 224–226.
14. Kaňovský P. Dystonia: a disorder of motor programming or motor execution? *Mov Disord* 2002; 17(5): 1143–7.
15. Kaňovský P, Bhatia KP, Rosales RL. Dystonia and dystonic syndromes. *Wien: Springer* 2013: 49–60.
16. Kaňovský P, Rosales RL. Debunking the pathophysiological puzzle of dystonia – with special reference to botulinum toxin therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(Suppl 1): S11–4.
17. Kotzumi H, Goto S, Okita S, Morigaki R, Aikake N, Torii Y, Harakawa T, Ginnaga A, Kaji R. Spinal Central Effects of Peripherally Applied Botulinum Neurotoxin A in Comparison between Its Subtypes A1 and A2. *Front Neurol* 2014; 5: 98.
18. Lee K, Gu S, Jin L, Le TTN, Cheng LW, Strotmeyer J, Kruel AM, Yao G, Perry K, Rummel A, Jin R. Structure of a binodular botulinum neurotoxin complex provides insights into its oral toxicity. *PLoS Pathog* 2013; 9(10): e1003690.
19. Nevrlý M, Hluttik P, Hlisk P, Otruba P, Tóth Z, Kaňovský P. Changes in sensorimotor network activation after botulinum toxin type A injections in patients with cervical dystonia: a functional MRI study. *Exp Brain Res* 2018; 236(10): 2627–2637.
20. Opavský R, Hluttik P, Otruba P, Kaňovský P. Somatosensory cortical activation in cervical dystonia and its modulation with botulinum toxin: an fMRI study. *Int J Neurosci* 2012; 122(1): 45–52.
21. Poraw W, Deuschl G, Nebe A, Felfel E, Wissel J, Benecke R, Kessler KR, Ceballos-Baumann AO, Ohly A, Oertel W, König G. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport®. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 13–17.
22. Schneider SA, Bhatia KP. Secondary Dystonia-Clinical Clues and Syndromic Associations. *J Mov Disord* 2009; 2(2): 58–63.
23. Steeves TD, Day L, Dyleman J, Jeste N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systemic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27(14): 1789–96.
24. Tsui JC, Stoessl AJ, Eisen A, Calne S, Calne D. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; 328: 245–247.
25. Yi KH, Choi YJ, Cong L, Lee R, Hu KS, Kim HJ. Effective botulinum toxin injection guide for treatment of cervical dystonia. *Clin Anat* 2019. Epub ahead of print.

SPECIÁLNÍ NEUROLOGIE



PETR KAŇOVSKÝ, ANDREA BÁRTKOVÁ A KOL.

SPECIÁLNÍ NEUROLOGIE

PETR KAŇOVSKÝ, ANDREA BÁRTKOVÁ A KOL.

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

2020

3 

8.2.2.6 Polékový parkinsonismus

V soudobé paletě léčivých přípravků existují preparáty, které jsou schopny vyvolat parkinsonský syndrom při krátkodobém i dlouhodobém užívání. U většiny přípravků je etiopatogenetickým mechanismem blokáda dopaminergních receptorů ve striatu. K takovým preparátům patří zejm. **haloperidol**, ale podobný potenciál mají i ostatní tzv. **klasická neuroleptika**, jako chlorpromazin nebo chlorprotixen. Parkinsonské syndromy navozené neuroleptiky mohou velmi rychle ustoupit po vysazení těchto léčiv, ale stejně tak po něm mohou i úporně perzistovat po řadu měsíců nebo let. Tato variabilita patrně závisí na funkčním stavu dopaminergních receptorů a pevnosti vazby antagonistů na ně. Dalšími preparáty, které mohou vyvolat parkinsonskou symptomatiku, jsou např. **reserpin**, **cinarizin** a **flunarizin**.

8.2.2.7 Arteriosklerotický parkinsonismus

Někteří autoři doporučují termín pseudoparkinsonismus a poukazují na to, že syndrom arteriosklerotického postižení bazálních ganglií postrádá některé typické znaky parkinsonského syndromu. Jiní tvrdí, že termín arteriosklerotický parkinsonismus přesně vystihuje podstatu choroby. U nás je tento druhý pojem poněkud zaužívanější, ev. se používá termínu parkinsonismus vaskulární. Parkinsonská symptomatika se u pacientů objevuje nenápadně, plíživě, většinou symetricky. Nejdříve bývá postižena chůze, nemocní si stěžují, že se „ráno nemohou rozejít, nemohou vstát a odejít od stolu“ apod. Teprve později se objevuje povšechná bradykineze a rigidita. Třes je výrazněji přítomen pouze u malé části pacientů, a rozhodně není pro toto onemocnění typickým symptomem. Charakteristické naopak je, že bradykineze a rigidita jsou mnohdy doprovázeny pseudobulbárními poruchami a demencí multiinfarktového typu. Časté jsou povahové změny a emoční inkontinence. Průběh choroby je někdy relativně velmi rychlý, v jiných případech může po počáteční progresi přejít postižení do stacionárního stavu, v němž se může pacient nacházet řadu let.

8.2.3 Třes

Lenka Hvizdošová

Třes (tremor) je mimovolní kontinuální rytmický pohyb tvořený pravidelnými oscilacemi postižené části těla. Patří mezi nejčastější mimovolní pohyby. Jeho příčinou je obvykle střídání stahů recipročně inervovaných antagonistických svalů či svalových skupin, výjimečně stahy svalových skupin synchronních a rozdílného trvání.

Ve formě **fyzilogického** třesu je v různé míře vyjádřen u každého jedince. **Patologický** třes může být přítomen jako jediný příznak, nebo být součástí komplexního klinického obrazu různých, nejčastěji extrapyramidových onemocnění a kombinovat se s ostatními typy mimovolních pohybů.

8.2.3.1 Vyšetření pacienta s třesem

Vyšetření pacienta s třesem zahajujeme detailním odebráním anamnézy – zjišťujeme **věk** vzniku třesu, **způsob začátku** (náhlý, pozvolný), **okolnosti vzniku** třesu (doprovodná onemocnění, medikace, abúzus, riziková zaměstnání, intoxikace, traumata), **doprovodné symptomy** (bradykineze, hypokineze, rigidita, dystonie, poruchy stoje a chůze atd.), **ovlivnitelnost třesu** zevními vlivy (stres, alkohol, předchozí medikace) a samozřejmě **rodinný výskyt** třesu nebo jiných mimovolních pohybů.

Při samotném klinickém vyšetření pacienta s třesem se zaměřujeme převážně na **aspekci**. Mezi základní charakteristiky třesu patří jeho:

1. **lokalizace** – rozlišujeme třes hlavy, brady a ostatních částí obličeje, jazyka, měkkého patra, hlasivek, horních a dolních končetin nebo jenom jejich částí;
2. **frekvence** – pomalá (pod 4 Hz), střední (4–7 Hz), rychlá (nad 7 Hz);
3. **amplituda** – jemná (výchyly do 1 cm), střední (1–2 cm), hrubá (nad 2 cm);
4. **okolnosti, které vyvolávají nebo akcentují třes** – přítomnost třesu již v klidové poloze, ve statické zátěži nebo při pohybu postižené části těla.

8.2.3.2 Semiologické dělení třesu

Klidový třes je přítomen na postižené části těla v klidové poloze, tzn. daná část podepřená podložkou, po vyřazení vlivu gravitace, bez jakékoliv volní aktivity. Na rozdíl od jiných forem třesu se téměř vždy zmírňuje ve statické poloze nebo při zahájení pohybu, zejm. cíleného. Amplituda klidového třesu se typicky zvyšuje při rozrušení, stresu či při mentální aktivitě nebo aktivaci jiných částí těla – příkladem může být akcentace třesu při chůzi nebo zvýraznění třesu pohybem druhostranné končetiny (tzv. Fromentův manévr).

Akční třes pozorujeme v jakékoliv jiné než klidové poloze čili při aktivní svalové činnosti ve statické poloze nebo při pohybu. **Posturální (statický) třes** se objevuje při aktivním držení části těla ve fixní poloze, proti působení gravitace (např. předpažení rukou). Rozlišujeme statický třes nezávislý

TAB. 22. Semiologické dělení třesu.

1. Podle lokalizace		
třes hlavy, brady a ostatních částí obličeje, jazyka, měkkého patra, hlasivek, horních a dolních končetin nebo jenom jejich částí atd.		
2. Podle frekvence		
pomalá	do 4 Hz	
střední	4–7 Hz	
rychlá	nad 7 Hz	
3. Podle amplitudy		
jemná	výchyly do 1 cm	
střední	výchyly 1–2 cm	
hrubá	výchyly nad 2 cm	
4. Podle okolností, které vyvolávají nebo akcentují třes		
klidový		
akční	posturální (statický)	prostý (nezávislý na typu poloze)
		ve specifické poloze
	kinetický	prostý (nezávislý na typu pohybu)
		intenční
		task-specifický (při specifické činnosti)
		izometrický

na typu polohy, v němž se objevuje, nebo třes ve specifické poloze. Třes manifestující se při volném pohybu označujeme jako **kinetický**. Při necíleném pohybu se objevuje **prostý kinetický třes**, jehož amplituda se v průběhu pohybu nemění. **Intenční třes** vzniká při cílených pohybech za zrakové kontroly a jeho amplituda se směrem k cíli zvětšuje. Třes vázaný na specifickou činnost (tzv. **task-specific tremor**) se váže na individuálně specifický pohyb, např. hra na hudební nástroj, psaní, třes hlasivek u profesionálních zpěváků.

Izometrický třes je formou kinetického třesu, která se objevuje při silné svalové kontrakci překonávající odpor nehybného objektu (např. zvedání břemene).

8.2.3.3 Diferenciální diagnostika

Třes odlišuje od ostatních typů mimovolních pohybů jeho rytmicitu. Některé mimovolní pohyby mohou ale rovněž nabývat rytmického rázu. Nejčastěji se třes zaměňuje za různé typy myoklonu – **rytmický myoklonus** je na rozdíl od třesu tvořen svalovými záškuby jenom jedné svalové skupiny, **negativní myoklonus** neboli asterixis způsobují náhlé výpadky svalového tonu. **Klonus** vzniká při pasivním protažení svalu nebo svalové skupiny za určitých podmínek, má proměnlivou frekvenci a amplitudu stahů. **Epilepsia partialis continua** je formou fokální epilepsie manifestující se rytmickými záškuby určité části těla, čímž může třes napodobovat. Při pochybnostech v diagnostice lze využít elektrofyziologická vyšetření – EMG, EEG.

8.2.3.4 Diagnostika třesu

Mimo klinického vyšetření se k diagnostice a přesnějšímu popisu třesu využívají vyšetření neurofyziologická, zejm. **elektromyografie** (EMG), která za použití povrchových nebo jehlových elektrod umožňuje snímat aktivitu z jednotlivých svalových skupin a určit přesnou frekvenci třesu či odlišit třes od jiných druhů mimovolních pohybů. Další metody (např. dlouhodobé monitorování EMG, Fourierova analýza, využití akcelerometru nebo jiných registračních zařízení) mají převážně výzkumné využití, v klinické praxi se uplatňují minimálně.

V diferenciální diagnostice jednotlivých klinických jednotek třesu mohou být nápomocné **farmakologické testy**, např. test dopaminergní odpovědi u Parkinsonovy nemoci nebo alkoholový test u esenciálního třesu (blíže u jednotlivých klinických jednotek).

8.2.3.5 Hodnocení tíže třesu

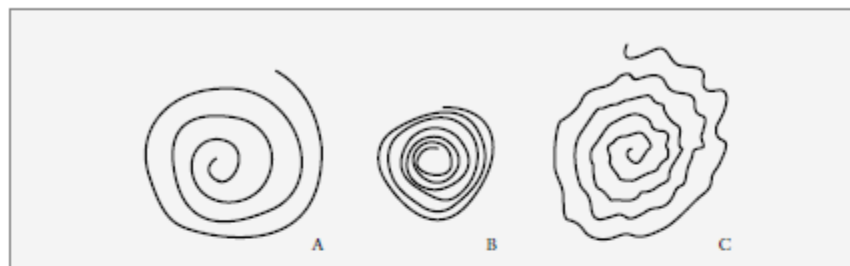
V klinické praxi ke kvantifikaci třesu nejčastěji používáme škály a funkční testy, které berou v potaz vliv třesu na běžné denní aktivity člověka a jeho omezení v konkrétních situacích. Tyto testy umožňují objektivizovat míru třesu, sledovat vývoj daného onemocnění a ev. posoudit vliv léčby nebo jiných faktorů. Mezi nejjednodušší a nejčastěji využívané metody patří kresba tzv. Archimédovy spirály (obr. 28) nebo srovnávání písma či kresby v čase. Z funkčních testů zkoušíme např. přelévání tekutiny z poháru do poháru, pití tekutiny, zapínání knoflíků apod. Ke komplexnějším hodnotícím škálám se řadí např. Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale (FTM škála) nebo UPDRS škála k hodnocení třesu a jiných symptomů Parkinsonovy nemoci.

8.2.3.6 Patofyziologie třesu

Jakýkoliv třes obecně vzniká činností oscilátoru (zdroje rytmické aktivity), jejímž výsledkem je stimulace určitého svalu k činnosti. Tento oscilátor může být přítomen na jakékoliv úrovni nervového systému. U **centrálního** oscilátoru se jedná o skupinu nervových buněk, která je zdrojem rytmické aktivity projevující se změnami membránových potenciálů. Jejich fyziologický význam není přesně

OBR. 28. Archimédova spirála:

A. U zdravého člověka. B. U pacienta s Parkinsonovou chorobou. C. U pacienta s esenciálním třesem.



jasný. Při vzniku patologického třesu dochází buď k deliberaci fyziologicky přítomných nestabilních oscilátorů, nebo ke vzniku patologických oscilátorů, jež následně svou aktivitu vnucují příslušným svalovým skupinám.

Kromě činnosti centrálních oscilátorů mohou být zdrojem třesu v některých případech i **periferní** mechanismy, kupříkladu rytmická aktivace míšního napínacího reflexu (např. v případě klonu) nebo mechanické oscilace při zatížení svalového segmentu.

8.2.3.7 Fyziologický a akcentovaný fyziologický třes

Přítomnost a míra vyjádření fyziologického třesu je u každého jedince vysoce individuální. Fyziologický třes se může vyskytovat na různých částech těla, nejčastěji ho ale pozorujeme na horních končetinách jako mírný posturální třes rukou. Příčinou je fyziologická aktivita centrálních i periferních oscilátorů. Frekvence fyziologického třesu bývá pro jedince specifická a v průběhu života konstantní (v rozmezí 6–12 Hz, v průměru kolem 10 Hz) – na rozdíl od amplitudy, která je velice variabilní a kolísá v závislosti na různých exogenních i endogenních faktorech.

Fyziologický třes se zvýrazňuje stresem, emočním vypětím, vyčerpáním, hladověním, změnami teploty (teplo amplitudu zvyšuje, chlad naopak snižuje) nebo vlivem různých potravin či léků se sympatomimetickým účinkem (beta-adrenergní centrální i periferní stimulace). V těchto situacích, kdy je třes viditelný a může pacienta obtěžovat, ho označujeme za **akcentovaný fyziologický třes (AFT)**. Je pro něj typická nekonstantnost a reverzibilita při odstranění příčiny. Bývá oboustranný a symetrický. Před stanovením diagnózy AFT je nezbytné vyloučit jiné možné neurologické onemocnění s podobnými projevy. Přehled nejčastějších příčin AFT je uveden v tab. 23.

TAB. 23. Nejčastější příčiny akcentovaného fyziologického třesu.

Metabolické a endokrinní poruchy	Lékové a potravinové intoxikace	Exogenní toxiny
tyreotoxikóza	sympatomimetika	organická rozpouštědla
hyperparatyreóza	methylnantiny	arsen
feochromocytom	tricyklická antidepresiva	insekticidy (DDT, naftalen)
jaterní, uremická encefalopatie	nikotin, kokain, kofein	kyanidy

hypoglykémie	lithium, valproát sodný, kortikosteroidy	těžké kovy (mangan, rtuť, olovo, bismut aj.)
infekční, horečnaté onemocnění	v rámci abstinenčního syndromu po vysazení – ethylalkohol, benzodiazepiny, opiáty	oxid uhelnatý

8.2.3.8 Esenciální třes

Esenciální třes (ET) je jedním z nejčastějších neurologických onemocnění a nejběžnější příčinou patologického třesu vůbec. Typicky se projevuje jako **oboustranný, převážně symetrický akční (posturální, nebo kinetický) třes horních končetin**, méně často pak postihuje hlavu, hlasivky, dolní končetiny a trup. Ve starší literatuře se pro pojmenování ET používala i synonyma jako familiární třes, senilní třes, benigní esenciální třes či eponymum Minorova nemoc podle ruského neurologa Lazara Minora, autora několika prací o esenciálním třesu.

8.2.3.8.1 Epidemiologie

Jelikož se jedná o jedno z nejčastějších neurologických onemocnění, přesná data o četnosti výskytu ET nejsou známa. Celosvětová **prevalence** ET dle různých studií dosahuje **až 5 %**. Tyto odhady mohou být ale do značné míry nepřesné, protože velká část pacientů s lehčími formami nevyhledá lékařskou pomoc, a není tedy součástí patientských registrů. U části nemocných se stanovenou diagnózou ET je třes přítomen pouze v určitých situacích a po jejich odstranění mizí – tito pacienti ve skutečnosti trpí pouze akcentovaným fyziologickým třesem. Dalším, docela běžným klinickým omylem bývá stanovení jiné, nesprávné diagnózy, nejčastěji Parkinsonovy nemoci, kterou je pak pacient stigmatizován a často i nesprávně a neúspěšně léčen.

8.2.3.8.2 Genetika

ET se může objevovat **sporadicky**, nebo **familiárně**. U familiárních forem je dědičnost ve většině případů autozomálně dominantní (riziko přenosu do další generace může být až 50 %) s téměř kompletní penetrancí predispozice do 65 let věku. V postižených rodinách se v jednotlivých generacích třes manifestuje v podobném věku, není přítomen fenomén genetické anticipace. Obě pohlaví jsou postižena stejně často. ET nezkracuje průměrnou délku života postiženého, naopak byl zaznamenán zvýšený výskyt dlouhověkosti v postižených rodinách.

V současné době je popsáno několik mutací asociovaných se vznikem ET na základě genomové analýzy v zasažených rodinách, ve většině případů se ale přesnou kauzální mutací nepodaří prokázat. Jako první byla popsána mutace **ETM1** (chromozom 3q13) v šestnácti islandských rodinách se 75 postiženými jedinci. Následovala ji mutace **ETM2** (chromozom 2p25–p22), objevená v rodině, jejíž zakladatel pocházel ze západních Čech (z Osvračína u Plzně), odkud se následně v polovině devatenáctého století přestěhoval do USA. Dále byly popsány další mutace spojené se vznikem ET, většinou ale pouze izolovaně v jednom rodokmenu (např. ETM3, HS1BP3, DRD3, LINGO1, SLC1A2, ETM4, HTRA2, TENM4 a další).

8.2.3.8.3 Patogeneze

Jako u všech ostatních typů třesu je původcem ET činnost **oscilátoru** – odtlumení nestabilního fyziologického oscilátoru, nebo aktivace patologického oscilátoru. U esenciálního třesu byly za předpokládán patologický oscilátor považovány neurony v oblasti oliva inferior. Na základě recentních studií se ale jejich úloha při vzniku třesu zpochybňuje. Strukturální, metabolické a funkční abnormality byly

naopak zaznamenány ve vícero oblastech mozečku a mozečkových drah, jejich přesný podíl i mechanismus na vzniku ET však zatím není znám.

8.2.3.8.4 Klinický obraz

ET je typicky **monosymptomatické** onemocnění – hlavním a většinou jediným příznakem je posturální třes (s maximem ve statické poloze) přetrvávající i při pohybu. Frekvence a amplituda třesu bývají značně individuální a s průběhem onemocnění se mohou měnit. Typicky je frekvence třesu v rozmezí 8–12 Hz, s věkem a progresí onemocnění dochází charakteristicky k poklesu frekvence a nárůstu amplitudy třesu. Nejčastěji bývají postiženy horní končetiny, v klesající míře pak hlava, hlasivky, dolní končetiny a trup. Ostatní neurologický nálezy je v normě, přítomnost dalších neurologických příznaků (dystonie, hypokineze, bradykineze, rigidita, poruch chůze a jiných) vylučuje diagnózu ET. Při vyšetření může být mylně zaznamenán tzv. fenomén ozubeného kola, který se popisuje jako projev zvýšeného svalového napětí u parkinsonských syndromů. Jedná se však pouze o projev rytmické svalové aktivity, nikoliv rigidity. Recentní studie ale poukazují na častou přítomnost **non-motorických příznaků** esenciálního třesu: kognitivního deficitu (poruchy paměti, exekutivní dysfunkce, demence), psychiatrických symptomů (úzkost, deprese, sociální fobie) a senzorických abnormit (poruchy čichu, sluchu).

ET se může rozvinout v jakémkoliv věku, v literatuře se ale popisují dva vrcholy vzniku příznaků – druhá a šestá dekáda. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi výskytem u žen a mužů. Začátek bývá typicky pozvolný, nenápadný. Postižení může být v počátečních stádiích jednostranné, s progresí onemocnění je ale typicky oboustranné, i když mírná asymetrie může přetrvávat. Rychlost progresu příznaků značně varíuje, onemocnění může pomalu progredovat řadu let, nebo se naopak mohou střídát období stabilizace s rychlým klinickým zhoršením příznaků. Míra disability je menší při vzniku potíží v pozdějším věku; při začátku v mladším věku a při delším průběhu onemocnění může třes pacienta časem limitovat v běžných denních činnostech (během psaní, konzumace jídla a pití), omezovat ho ve výkonu povolání a způsobovat mu značnou psychickou a společenskou zátěž.

Podobně jako akcentovaný fyziologický třes se ET zvyrazňuje ve stresových situacích nebo vlivem různých potravin či léků se sympatomimetickým účinkem. Byla zaznamenána diurnální fluktuace tíže ET s výraznějšími příznaky v ranních hodinách, odpovídající vyšší sekreci katecholaminů v této denní době. Ve spánku třes mizí.

Specifikem ET je jeho **ovlivnitelnost ethylalkoholem** – po užití již malé dávky alkoholu (stačí 20–30 g, tj. 0,5 dl destilátu nebo ekvivalent) uvádí téměř 70 % pacientů přechodně signifikantní zlepšení nebo až vymizení třesu, a to přibližně na třicet až šedesát minut. Po vyprchání účinku alkoholu dochází často k tzv. rebound efektu, tedy k přechodnému zhoršení třesu oproti původnímu stavu před užitím alkoholu. Pozitivní efekt alkoholu je pro ET vysoce specifický, u jiných typů třesu nedochází ke změně třesu, nebo dokonce může nastat jeho zhoršení (např. u třesu mozečkového). Nedostatečný pozitivní efekt alkoholu ale diagnózu ET nevylučuje. I přesto však u pacientů s ET není vyšší incidence alkoholismu než v běžné populaci. Podobný efekt nebyl popsán u jiných látek či potravin. Vysvětlení tohoto jevu není přesně známo.

Jak již bylo uvedeno výše, klasický ET nejčastěji postihuje horní končetiny. Třes rukou může být izolovaným příznakem esenciálního třesu v průběhu celého života pacienta, nebo může postupně docházet k šíření třesu do dalších lokalizací (třes hlavy, hlasivek, dolních končetin, trupu). V ojedinělých případech není třes rukou vůbec přítomen. Jestli je izolovaný třes jiných lokalizací (hlasivek, hlavy, brady, dolní čelisti či jiných částí obličeje atd.) variantou ET, nebo zda se jedná o samostatné klinické jednotky či součásti jiných onemocnění (např. dystonický třes), je aktuálním tématem

bouřlivých diskuzí v neurologické společnosti. Jednotná nosologická klasifikace zatím nebyla ustanovena, v současnosti se používá označení **essential tremor syndromes**, které zahrnuje klasický esenciální třes popsany výše i izolovaný třes ostatních lokalizací bez jiné doprovodné neurologické symptomatiky.

8.2.3.8.5 Diagnostika

Stanovení diagnózy ET se zakládá pouze na anamnestických údajích a klinickém obrazu. Neexistují dosud žádná paraklinická vyšetření, která by tuto diagnózu definitivně potvrdila, nebo naopak vyloučila. Bylo navrženo vícero klasifikačních schémat, jež stanovují diagnózu ET na několika úrovních pravděpodobnosti (jistý, pravděpodobný a možný ET), jejich klinické využití je ale minimální a uplatňují se hlavně pro vědecké účely. V klinické praxi se spíše využívají jednoduchá diagnostická kritéria, která diagnózu ET podporují, nebo naopak zpochybňují (tab. 24).

TAB. 24. Klinická diagnostická kritéria pro esenciální třes.

Hlavní kritéria	oboustranný akční třes rukou a předloktí (nikoli klidový třes) nepřítomnost jiných neurologických příznaků s výjimkou tzv. fenoménu ozubeného kola může být přítomen izolovaný třes hlavy, ale bez známek dystonie
Podpůrná kritéria	dlouhé trvání (více než tři roky) pozitivní rodinná anamnéza pozitivní vliv alkoholu

Pro sledování průběhu onemocnění a efektu léčby používáme různé komplexní hodnoticí škály (např. Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale) a funkční testy (přelévání tekutiny z poháru do poháru, pití tekutiny, zapínání knoflíků apod.). Nejpřaktičtější a nejčastěji využívanou je kresba tzv. Archimédovy spirály nebo hodnocení změn písma ve srovnání s předchozími vyšetřeními.

8.2.3.8.6 Diferenciální diagnostika

Stanovení diagnózy ET provází vysoká míra chybovosti. Na jedné straně často dochází k podceňování příznaků pacienta a k přisuzování potíží projevům stáří nebo pouze neurotickým projevům. Je nutno zdůraznit, že třes v žádném případě není fyziologickým projevem stárnutí a jakýkoliv typ třesu (s výjimkou fyziologického třesu a AFT), bez ohledu na věk vzniku potíží, je patologickým třesem a měl by být správně diagnostikován a adekvátně léčen. Na druhé straně dochází k častému nadhodnocování příznaků pacienta a ke stanovení nesprávné diagnózy, nejčastěji Parkinsonovy nemoci.

Před určením diagnózy ET musíme vyloučit především níže uvedené třesy.

1. Třes u **Parkinsonovy nemoci** je klidový, s jednostrannou převahou. Často se manifestuje jako tzv. pill-rolling tremor a provází jej další neurologická symptomatika (rigidita, bradykineze, hypokineze, poruchy chůze). Chybí pozitivní účinek alkoholu, ke zlepšení dochází po podání levodopy.
2. Třes u **Wilsonovy choroby** vzniká před 45. rokem věku. Přidružují se k němu další neurologické příznaky, ev. symptomy jaterního postižení.
3. **Akcentovaný fyziologický třes** je přítomen od mladého věku.

4. Třes u **neuropatií** vykazuje abnormní nález při EMG vyšetření. Charakteristické jsou periferní parézy a anamnéza metabolického či hematoonkologického onemocnění.
5. U **dystonického** třesu pozorujeme abnormní držení postižené části těla nebo přítomnost dystonie v jiné lokalizaci.
6. **Psychogenní** třes vzniká náhle a má netypický charakter a měnlivou frekvenci i amplitudu.

8.2.3.8.7 Terapie

Dostupné léky a léčebné metody se zaměřují na potlačování projevů třesu, kauzální terapie ET v současnosti neexistuje. Léčbu zahajujeme v době, kdy je třes funkčně významný, narušuje běžné denní činnosti pacienta a omezuje ho společensky nebo ve výkonu povolání.

Lékem první volby v terapii ET je neselektivní beta-sympatolytikum **propranolol**, původně využívaný v kardiologii k léčbě arteriální hypertenze a anginy pectoris. Nejlépe potlačuje třes rukou, méně účinný je pak v léčbě třesu hlavy, hlasivek, dolních končetin a trupu. Dobrý efekt propranololu lze očekávat u 50–75 % pacientů. Počáteční dávka činí dle tolerance 10–40 mg denně, jeho účinek lze pozorovat přibližně po 30–45 minutách s maximem přibližně po dvou hodinách, úplný ústup pak po čtyřech až osmi hodinách. Dávka se postupně navyšuje až do dosažení terapeutické dávky 80–240 mg denně, rozdělené do dvou až tří dílčích aplikací, nebo je podávána jednou denně v retardované formě (v ČR bohužel není dostupná). Mezi absolutní kontraindikace léčby propranololem patří pozdní fáze těhotenství a kojení. Poruchy srdečního převodu představují relativní kontraindikaci léčby propranololem kvůli jeho bradykardizujícímu účinku, proto je nutné před zahájením léčby provést alespoň základní kardiologické vyšetření s natočením elektrokardiogramu. Dalšími relativními kontraindikacemi kvůli periferním účinkům na beta-receptorech jsou bronchiální astma, chronická obstrukční plicní nemoc či diabetes mellitus (snižuje glukózovou toleranci). Propranolol může kromě již zmiňované bradykardie a hypotenze způsobovat zvýšenou únavnost, sníženou toleranci fyzické zátěže, nárůst tělesné hmotnosti, zažívací obtíže a v neposlední řadě i nespavost, deprese, halucinace a u mužů poruchy potence. Kvůli riziku reaktivní hypertenze jej nesmíme z terapie vysadit náhle.

Ostatní beta-sympatolytika (**timolol, sotalol, nadolol, metoprolol, atenolol** a jiná) se v terapii ET používají zřídka, jejich terapeutická odpověď a tolerance není tak dobrá jako u propranololu.

Lékem druhé volby v terapii ET je antiepileptikum blízké fenobarbitalu – **primidon**. Jeho účinnost v léčbě ET je srovnatelná s propranololem, terapii však komplikují jeho výrazné nežádoucí účinky a intolerance již malých dávek – závratě, nevolnost, celková slabost, malátnost, v některých případech až těžká sedace. Tyto nežádoucí účinky pozorujeme jenom při léčbě pacientů s ET, v terapii epilepsie je tolerance výrazně lepší i při rychlejším zahájení léčby a celkově vyšších terapeutických dávkách. Zahajování léčby proto musí být u ET velice pomalé, obvykle dávkou 25 mg na noc, která se v týdenních nebo i delších intervalech navyšuje o 25 mg denně až do účinné dávky kolem 250 mg za den. V ojedinělých případech lze při dobré toleranci dávku navýšit až na 500–750 mg denně. Absolutní kontraindikací léčby je opět pozdní fáze těhotenství a kojení, zvýšené opatrnosti je nutno dbát u pacientů s porfyrií či porušenou funkcí jater.

Oba léky můžeme kombinovat u nemocných s refrakterním ET. Druhý lék ale do terapie přidáváme až při nedostatečném efektu maximální dávky prvního preparátu.

V léčbě jakéhokoliv typu třesu se často používají léky ze skupiny **benzodiazepinů**, i když jejich specifický antitremorózní efekt je často zpochybňován a zmírnění třesu se přisuzuje jejich anxiolytickému účinku. Nejčastěji se využívá klonazepam, méně často pak alprazolam a oxazepam. Tolerance těchto léků bývá dobrá, bez výraznějších nežádoucích účinků kromě mírné sedace při nadměrných

dávkách. Známou vlastností benzodiazepinů je ale tachyfyaxe, proto je nutné navyšovat dávky k dosažení stejného účinku při dlouhodobějším užívání, s čímž se spojuje riziko abúzu a vzniku závislosti. Nasazení benzodiazepinů se musíme vyvarovat u pacientů ve vyšším věku, u kterých je jejich užívání všeobecně kontraindikováno kvůli riziku vzniku agitovanosti a zmatenosti.

Další léky aplikované v léčbě ET mají často sporný efekt, jejich účinnost nebyla ověřena spolehlivými klinickými studiemi, nebo si výsledky provedených studií často odporují. Užívání některých farmaceutik bývá doprovázeno častými závažnými nežádoucími účinky, proto je jejich nasazení indikováno až při selhání výše uvedených léků nebo v refrakterních případech ET. Patří mezi ně antiepileptikum **gabapentin** nebo **topiramát**, atypické neuroleptikum **klozapin**, antiparkinsonikum **aman-tadin** a další.

U lokalizovaných forem třesu má dobrý efekt intramuskulární podání **botulotoxinu A**, a to reverzibilní blokádou nervosvalového přenosu v místě aplikace. Účinek trvá přibližně tři měsíce, aplikaci je možné pravidelně opakovat. Dobře působí hlavně na ovlivnění třesu hlavy nebo hlasivek, u třesu končetin však dochází k výrazné svalové slabosti, která převažuje nad pozitivním antitremorózním účinkem.

Další terapeutickou možností u refrakterního ET jsou metody **funkční neurochirurgie**. Cílovou oblastí stereotaktických výkonů je ventrální intermediální jádro talamu (VIM), kde se provádí termoléze, nebo naopak zavedení trvalé stimulační elektrody. Termoléze se realizuje většinou jednostranně kvůli vysokému riziku komplikací při oboustranném výkonu (poruchy motoriky, řeči, kognice či vizu). Hluboká mozková stimulace VIM jádra talamu je komplikovanější, technicky náročnější výkon, nesoucí větší riziko komplikací. Stimulační elektroda zavedená ve VIM se pomocí spojovacích kabelů napojuje na stimulator v podkoží, většinou v oblasti hrudníku.

8.2.3.9 Izolovaný lokální třes a třes vázaný na specifickou polohu a činnost

Jak již bylo zmíněno výše, není ustanovena jednotná klasifikace pro izolovaný lokální třes a třes vázaný na specifickou polohu a činnost. Jestli se jedná o varianty esenciálního třesu, o třes provázející dystonií, nebo o úplně samostatné klinické jednotky, není ujasněno.

8.2.3.9.1 Třes hlavy

Podle osy pohybu hlavy rozlišujeme dva základní typy třesu: **afirmativní** („ano-ano“) a **negační** („ne-ne“). Třes hlavy může doprovázet esenciální třes rukou, být samostatným projevem esenciálního třesu, nebo být symptomatickým třesem, nejčastěji u spastické torticollis v rámci cervikální nebo generalizované dystonie. Jeho ovlivnění perorální medikací nebývá uspokojivé, dobrého efektu dosahuje oboustranná lokální aplikace botulotoxinu do m. splenius capitis.

8.2.3.9.2 Třes trupu

Izolovaný třes trupu je velice vzácný, vzniká nejčastěji šířením esenciálního třesu progresí onemocnění nebo může být projevem trupové dystonie.

8.2.3.9.3 Třes brady, dolní čelisti, jazyka a jiných částí obličeje

Tento typ třesu bývá nejčastěji součástí komplexního klinického obrazu u parkinsonských syndromů, u oromandibulární dystonie či u Wilsonovy choroby. Může být ale také jedním z projevů neurosyfilydy či tardivních dyskinezí po užívání klasických neuroleptik. Samostatnou klinickou jednotkou je **izolovaný třes brady** (hereditární geniospasmus), autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené rytmickým stahováním m. mentalis.

8.2.3.9.4 Třes dolních končetin

Jako izolovaný příznak onemocnění bývá vzácný. Může se objevovat jako klidový třes u Parkinsonovy nemoci, u esenciálního třesu vzniká vždy rozšířením z dříve postižených částí.

8.2.3.9.5 Třes vázaný na specifickou polohu a činnost

Jedná se o třes určité části těla, který se objevuje pouze ve specifické poloze nebo při specifické činnosti. Nejčastějším představitelem je **pisařský tremor**: tento pronačně-supinační třes předloktí, zápěstí a prstů, který má frekvenci 5–6 Hz, se objevuje pouze při psaní (typ A, třes vázaný na činnost), nebo při činnosti imitující psaní (typ B, třes vázaný na polohu). Jsou známy případy, u nichž je pisařský třes jediným příznakem onemocnění, neboť jedinci vykazují jinak normální neurologický nálezn, bez dystonického stáčení či třesu v jiné poloze ruky nebo v jiných lokalizacích (primární pisařský tremor). Třes může rovněž doprovázet fokální dystonii (pisařská křeč – grafospasmus) či esenciální třes (při přítomnosti posturálního třesu horních končetin). V léčbě se používají léky určené k terapii ET, nebo lokální aplikace botulotoxinu do svalů předloktí. Vzácněji se tento typ třesu objevuje u hudebníků (klavíristé, houslisté a jiní) nebo u sportovců (golfování, střelci, hráči šipek), rovněž s možnou vazbou na fokální dystonii nebo ET.

8.2.3.9.6 Třes hlasu

Třes hlasu vzniká rytmickým stahováním fonačních svalů. Vzácně bývá izolovaným příznakem, častěji doprovází třes jiných lokalizací, hlavně orolingvální oblasti, nebo je projevem spastické dysfonie způsobené dystonickou aktivitou adduktorů hlasivek. Může se taky objevovat jenom při specifické činnosti, např. u hlasových profesionálů nebo u hráčů na dechové nástroje. V léčbě se s dobrou klinickou odezvou využívá lokální aplikace botulotoxinu.

8.2.3.9.7 Ortostatický třes

Jedná se o třes dolních končetin a trupu. Objevuje se pouze ve stoji, někdy s několikasekundovou až minutovou latencí. Třes se stupňuje při delším stání, může vést až k pádům, při chůzi nebo podepření pacienta ale mizí. Vsedě ani vleže se třes neobjevuje, neurologický nálezn bývá jinak v normě. Typický je třes rychlý, nepravidelný, asynchronní, o vysoké frekvenci (kolem 15 Hz), začíná chvěním čtyřhlavých svalů dolních končetin, které se postupně akcentuje a šíří do dalších lokalizací. Průměrně se objevuje kolem padesáti let věku. Jestli je ortostatický třes součástí spektra onemocnění essential tremor syndromes, nebo zda se při absenci jiných příznaků jedná o primární ortostatický tremor, není známo, literární zdroje se v jeho nosologickém zařazení rozcházejí. Terapeuticky byl prokázán dobrý vliv klonazepamu, příznivé účinky může v některých případech mít i gabapentin či primidon. Efekt propranololu bývá minimální až žádný.

8.2.3.10 Symptomatický třes

Třes může být doprovodným příznakem různých neurologických onemocnění, metabolických a endokrinních poruch či intoxikací. Zde uvedeme stručný přehled nejčastějších neurologických chorob, u nichž může být třes součástí komplexního klinického obrazu. Výčet nejčastějších metabolických a endokrinních poruch projevujících se třesem byl uveden v rámci akcentovaného fyziologického třesu.

8.2.3.10.1 Třes u Parkinsonovy nemoci

Třes je jedním z hlavních příznaků Parkinsonovy nemoci (PD). Typicky se jedná o asymetrický, **klidový třes** končetin s výraznějším postižením na horní končetině s akrálním maximem. Třes je charakteristicky flekčně-extenční v oblasti prstů a zápěstí a zároveň pronačně-supinační v oblasti předloktí,

tzv. pill-rolling tremor. Třes je nízké frekvence, kolem 4–6 Hz. Zvýrazňuje se při chůzi, stresu, emočním vypětí nebo provádění logických úloh (počítání nazpátek, Stroopův test aj.). Třes není přítomen ve spánku a mizí nebo se alespoň zmírňuje při cíleném pohybu, takže je pro pacienta často méně invalidizující než ostatní příznaky PD.

Mimo typického klidového třesu mohou být u pacientů s PD v různé míře vyjádřeny i různé formy třesu akčního. Jako **reemergentní třes** se označuje třes posturální, který se objevuje po krátké prodávce v nově zaujaté statické poloze. Mívá stejnou frekvenci jako klidový třes u daného pacienta. Dalším typem třesu u nemocných s PD je **posturální a kinetický třes o vyšší frekvenci** (4–9 Hz), který se často považuje za projev koincidentního ET, o čemž svědčí i jeho často dobrá odpověď na terapii propranololem.

Kromě třesu končetin se může objevovat i třes brady a jazyka, třes hlavy je pro PD velice netypický, je spíše projevem ET nebo dystonického třesu. U některých pacientů bývá přítomen i ortostatický třes či třes dolních končetin, oba spíše nižších frekvencí než u jiných onemocnění (do 8 Hz).

8.2.3.10.2 Třes u parkinsonských syndromů

U parkinsonských syndromů jiné etiologie než PD nebývá třes konstantním příznakem onemocnění. Pokud je však přítomen, může se jednat o klidový, statický nebo kinetický třes variabilní frekvence, který málokdy odpovídá na symptomatickou terapii.

8.2.3.10.3 Třes u dystonie

Jak již bylo zmíněno, dystonií často doprovází třes. U dystonických onemocnění rozlišujeme dva základní typy třesu: **dystonický**, který se objevuje na části těla postižené dystonií, a **asociovaný s dystonií** (TAWD – tremor associated with dystonia), který se manifestuje v lokalizacích, kde se dystonie neprojevuje. Recentní studie poukazují na významnou podobnost klinických i elektrofyziologických vlastností obou typů třesu a předpokládají, že se jedná o projev jednoho onemocnění se stejným patofyziologickým základem.

Třes u dystonie má ve většině případů charakter **akčního** třesu, může mít v ojedinělých situacích ale i klidovou komponentu. Bývá unilaterální, v případě oboustranného postižení je patrná asymetrie s výraznějším postižením na straně více zasažené dystonií. Může provázet fokální, segmentální i generalizovanou dystonii. V naprosté většině případů se objevuje buď v době vzniku dystonie, nebo později v průběhu onemocnění; jenom zřídka se dystonie rozvine až později – v takové situaci je v počátečních stadiích třes klinicky neodlišitelný od esenciálního nebo akcentovaného fyziologického třesu. Nejčastěji se třes objevuje na hlavě, a to ve formě afirmativní nebo negační, může se ale projevovat i na končetinách či hlasívkách. U pacientů, jejichž dystonie je provázená třesem, má dystonie větší tendenci k šíření z fokální do segmentové, ev. až generalizované formy než u pacientů bez třesu.

Frekvence třesu je variabilní, převážně do 7 Hz, amplituda je nepravidelná, měnlivá. Často bývá doprovázen i myoklonickými záškuby, způsobenými krátkými intermitentními dystonickými záškuby. Zmírňuje se, podobně jako samotná dystonie, provedením specifického manévru, tzv. geste antagoniste, naopak ke zhoršení dochází, když pacient usiluje o pohyb proti směru dystonického stáčení.

V terapii se s dobrou klinickou odezvou využívá **lokální aplikace botulotoxinu** do dystonických svalů, v některých případech byl ale pozorován i dobrý efekt beta-sympatolytik či primidonu.

8.2.3.10.4 Třes u periferních neuropatií

Třes bývá mnohdy doprovodným příznakem různých druhů neuropatií – **metabolicky podmíněných** (diabetes, hypothyreóza, urémie, malabsorpční syndromy), **zánětlivých** (AIDP, CIDP), dále

se vyskytuje u **monoklonálních gamapatií** či u **geneticky podmíněných neuropatií** (Charcot–Marie–Toothova nemoc).

Nejčastěji se jedná o statický třes horních končetin připomínající ET, může ale mít i klidovou složku. V ostatních lokalizacích je málo častý. Objevuje se většinou po delším průběhu základního onemocnění, závažnost neuropatie ale nekoreluje s přítomností či tíží třesu. Mechanismus jeho vzniku není přesně jasný, předpokládá se vliv narušených reflexních okruhů nedostatečnou aferentací z periferie. K ovlivnění třesu se kromě léčby základního onemocnění někdy využívají beta-sympatolytika nebo benzodiazepiny, málokdy ale s dobrým efektem.

8.2.3.10.5 Holmesův třes

Holmesův třes, v minulosti též nazývaný mezencefalický či rubrální, je nepravidelný, typicky jednostranný (při vzácném oboustranném postižení pak asymetrický), hrubý třes o nízké frekvenci (3–5 Hz) a vysoké amplitudě. Klinicky se jedná o třes **klidový**, který připomíná parkinsonský třes a může se objevovat i ve statické poloze, nejvýraznější je však jeho **intenční** složka při cíleném pohybu.

Vzniká při lézi v oblasti Guillain–Mollaretova trojúhelníku nebo při postižení dentato-rubro-talamické dráhy. Podkladem léze bývá nejčastěji ložiskové postižení v rámci cévní mozkové příhody (hemoragické nebo ischemické), tumor, absces, trauma nebo demyelinizační léze např. u roztroušené sklerózy. Projevuje se ipsilaterálně při lézi v horním mozečkovém stonku; při lézi uložené rostrálněji, nad zkřížením drah v mezencefalu, je třes kontralaterální. Kromě třesu bývají přítomné i jiné příznaky mezencefalické (poruchy okulomotoriky, centrální hemiparéza aj.) či mozečkové léze (ataxie, dysdiadochokineze, astázie, abázie).

8.2.3.10.6 Mozečkový třes

Při mozečkovém postižení se mohou objevit tři druhy třesu: intenční, posturální nebo titubace. **Intenční** třes je nejtýpčtějším projevem postižení mozečku, jedná se o nízkofrekvenční (2–4 Hz), převážně asymetrický třes končetin, který se manifestuje při cíleném pohybu a vykazuje narůstající amplitudu při přiblížení se k cíli. Vzniká postižením mozečkových jader nebo porušením zpětnovazebných okruhů mezi mozečkem a senzomotorickou kůrou a aktivací patologických centrálních oscilátorů. Při vyrazení zrakové aferentace zavřením očí může přechodně dojít ke zmírnění třesu. Dalším typem mozečkového třesu je třes **posturální**, který je rovněž nízké frekvence (2–3 Hz), obvykle provází intenční třes a samostatně není pro mozečkové postižení typický. Na rozdíl od intenčního třesu se ale nelepší při zavření očí. **Titubace** označují kontinuální rytmické oscilace hlavy a trupu o frekvenci 2–3 Hz, jejichž amplituda se zvětšuje při pohybech. Bývají zdrojem výrazné invalidizace pacienta.

Léčba mozečkového třesu bývá velice obtížná, klinická odpověď na běžně používanou medikaci k léčbě třesu je minimální až žádná, v některých případech může mít dobrý efekt hluboká mozková stimulace VIM jádra talamu.

8.2.3.10.7 Syndrom fragilního chromozomu X s tremorem/ataxií (FXTAS)

Jedná se o progresivní neurodegenerativní onemocnění, popsané zatím pouze u jedinců v dospělém věku, způsobené amplifikací trinukleotidových sekvencí CGG v promotorové oblasti FMR1 genu na chromozomu X v počtu 55–200 opakování, tzv. premutace FMR1. Postihuje převážně muže (díky protektivnímu vlivu druhého X chromozomu u žen) ve věku 60–65 let. Typickými příznaky jsou **intenční třes** a mozečková ataxie. Mezi další symptomy patří parkinsonismus, deteriorace kognitivních funkcí, psychiatrické poruchy, periferní neuropatie a další. Toto onemocnění je v současné době výrazně poddiagnostikováno a je nutno na něj myslet v diferenciální diagnostice třesu.

8.2.3.10.8 Třes u Wilsonovy choroby

Neurologické projevy Wilsonovy choroby zahrnují široké spektrum extrapyramidových příznaků. Třes bývá často jedním z prvních projevů Wilsonovy nemoci, může být klidový, statický nebo intenzivní, variabilní frekvence i amplitudy, a kombinovat se s dystonií nebo jinými mimovolními pohyby. Typickým projevem je tzv. **flapping tremor** neboli asterixis, který ve skutečnosti představuje více či méně rytmický negativní myoklonus. U každého pacienta s extrapyramidovou symptomatikou před 45. rokem věku je nutno na tuto diagnózu myslet a provést adekvátní vyšetření.

8.2.3.10.9 Polékový třes

Vliv různých potravin či léků na vznik třesu byl již zmíněn v rámci popisu akcentovaného fyziologického třesu. Příčinou **AFT** mohou být léky se sympatomimetickým účinkem, methylxantiny, tricyklická antidepresiva, lithium, valproát sodný, kortikosteroidy aj. Tento třes bývá oboustranný, symetrický, převážně akční. Dalším typem polékového třesu je **tardivní tremor** – pomalý, posturální třes s klidovou i intenzivní složkou, který vzniká jako komplikace chronické léčby klasickými neuroleptiky. Doprovázejí jej další tardivní dyskinetické projevy (chorea, dystonie, myoklonus, akatizie aj.).

8.2.3.11 Psychogenní třes

V rámci diferenciální diagnostiky jakéhokoli atypického dyskinetického onemocnění musíme pomyslet i na možný psychogenní původ. Zda se jedná o projev psychiatrického onemocnění, nejčastěji konverzní poruchy, nebo o pouhé předstírání příznaků s cílem sekundárního zisku, bývá často obtížné odlišit.

Psychogenní třes je jednou z nejčastějších psychogenních poruch hybnosti vůbec. O této diagnóze uvažujeme hlavně tehdy, pokud má třes bizarní charakter, fluktuující průběh, variabilní frekvenci a amplitudu, dále při nepřítomnosti typického vzorce třesu či při neobvyklých kombinacích klidového, statického a intenzivního třesu. Objektivní neurologický nálezný bývá jinak v normě. Třes mizí anebo výrazně mění charakter při odvedení pozornosti nebo při pohybech druhostranné končetiny. Obtížně často vznikají náhle, mnohdy v návaznosti na psychické trauma nebo obtížnou životní situaci.

8.2.4 Myoklonus

Michaela Kaiserová

Myoklonus je charakterizován jako rychlý, náhlý, mimovolní pohyb, který způsobuje svalová kontrakce, nebo naopak svalová inhibice. Svalová kontrakce způsobí tzv. pozitivní myoklonus, klinicky patrný jako svalový záškub, zatímco svalová inhibice vede k tzv. negativnímu myoklonu, který se projevuje krátkým výpadkem svalového tonu, např. u asterixis. Někdy se můžeme u jednoho pacienta setkat s oběma typy myoklonu, např. u posthypoxického poškození mozku.

Vyšetření nemocného s myoklonem zahájíme podrobnou anamnézou, klinickým a elektrofyziologickým vyšetřením, poté indikujeme další vyšetření vč. zobrazovacích metod.

Při odebrání **anamnézy** zjišťujeme:

1. **Věk** pacienta při objevení prvních příznaků. U dětí a mladých dospělých zvažujeme spíše geneticky podmíněné choroby. Pokud se myoklonus manifestuje až ve starším věku, jsou jeho příčinou především sporadická onemocnění, např. kortikobazální degenerace nebo prionové choroby, popř. další ze skupiny sekundárních (symptomatických) myoklonů.



Contemporary clinical neurophysiology applications in dystonia

Petr Kaňovský¹ · Raymond Rosales^{1,2} · Pavel Otruba¹ · Martin Nevrlý¹ · Lenka Hvizdošová¹ · Robert Opavský¹ · Michaela Kaiserová¹ · Pavel Hok¹ · Kateřina Menšíková¹ · Petr Hlušík¹ · Martin Bares³

Received: 23 November 2020 / Accepted: 18 January 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH, AT part of Springer Nature 2021

Abstract

The complex phenomenological understanding of dystonia has transcended from the clinics to genetics, imaging and neurophysiology. One way in which electrophysiology will impact into the clinics are cases wherein a dystonic clinical presentation may not be typical or a “forme fruste” of the disorder. Indeed, the physiological imprints of dystonia are present regardless of its clinical manifestation. Underpinnings in the understanding of dystonia span from the peripheral, segmental and suprasegmental levels to the cortex, and various electrophysiological tests have been applied in the course of time to elucidate the origin of dystonia pathophysiology. While loss of inhibition remains to be the key finding in this regard, intricacies and variabilities exist, thus leading to a notion that perhaps dystonia should best be gleaned as network disorder. Interestingly, the complex process has now spanned towards the understanding in terms of networks related to the cerebellar circuitry and the neuroplasticity. What is evolving towards a better and cohesive view will be neurophysiology attributes combined with structural dynamic imaging. Such a sound approach will significantly lead to better therapeutic modalities in the future.

Keywords Dystonia · Neurophysiology · Network disorder · Brain plasticity

Introduction

Since dystonia has a broad clinical spectrum, and still lacks ideal consensus criteria, the clinician faces challenges in arriving at good diagnosis. While typically characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal, often repetitive movements, postures, or both, dystonia classification has evolved paving the way for directed diagnostic tests and prognostication (Kaňovský et al. 2015). From another challenging front, a limited understanding of the pathophysiology of dystonia has further led to a laggard

development of new and effective treatments for this movement disorder. Neurophysiology may, in a way, impact into the clinics especially in cases wherein a dystonic clinical presentation may not be typical or a “forme fruste” of the disorder.

Contemporary understanding gleans dystonia as a network disorder, and this pathophysiological concept, formulated years ago (Rosales and Dressler 2010; Kaňovský and Rosales 2011) still dominates in recent literatures (Fig. 1). Evidences accrue that dystonia arises from an aberrant functional neural network, involving the sensorimotor cortex, brainstem and cerebellum (Hendrix and Vitek 2012; Alexander 1994; Bradnam and Barry 2013; Corp et al. 2019; Prudente et al. 2014; Jinnah and Albanese 2014; Shakkottai et al. 2017). Furthermore, this pathophysiological precept became a determining factor in brain plasticity mechanisms, especially in the cerebral cortex of idiopathic dystonia (Nevrlý et al. 2018; Sadnicka et al. 2020). Perhaps as shared concepts, likely overlooked in past, a resurgence has come about looking into the non-motor features of dystonia (Conte et al. 2016). While still broadening the list of phenomena that accompany dystonia, the basic neurophysiological “mirror” (or “rebound”) of dystonia has not changed over the last two decades. Mapping the character of dystonic

Petr Kaňovský, Raymond Rosales have shared first author.

✉ Petr Kaňovský
petr.kanovsky@fnol.cz

¹ Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry, University Hospital, Palacky University, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, Czech Republic

² Department of Neurology and Psychiatry, The Neuroscience Institute, University of Santo Tomás Hospital, Manila, Philippines

³ 1st Department of Neurology, Masaryk University Medical School and St. Anne University Hospital, Brno, Czech Republic

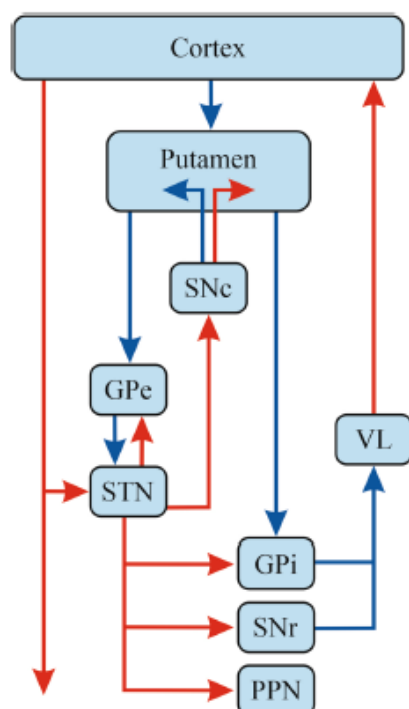


Fig. 1 The classical (s.c. Alexander's) model of the motor circuits (direct and indirect). The striatum receives inputs from the cortex and communicates with the efferent neurons in the globus pallidus medialis (Gpi) and in the substantia nigra pars reticularis (SNr) directly. The striatum also communicates with the synaptic connections the subthalamic nucleus (STN) indirectly via the globus pallidus lateralis (Gpe). Ventrolateral thalamus (VL) finally receives inputs from Gpi and SNr, and projects back into the cortex. Excitatory pathways are pictured in red, inhibitory pathways are pictured in blue. It is supposed that in the physiological conditions the acetylcholine, GABA and dopamine work in the neurotransmitter homeostasis

dyskinesia may also be understood in the context of an intersection of both concepts. Still debated as well are the muscle tone disorders, which are classified among dystonic phenotypes (Menšíková et al. 2020).

This present work aims to review the contemporary neurophysiological imprints in dystonia, and gather insights into a better understanding of its pathophysiology. Obviously, the central role of neurophysiology during functional surgery for dystonia cannot be over-emphasized, but will not be part of this present review. Likewise, non-invasive neuromodulation therapies in dystonia, employing neurophysiologic principles will not be part of this present work, but discussed

elsewhere in accompanying reviews (Han-Joon and Jeon 2020; Oyama and Hattori 2020).

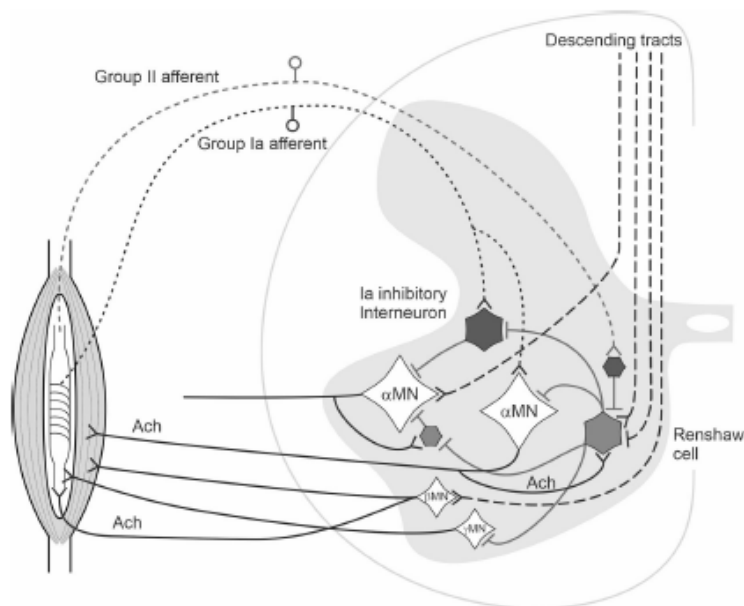
Abnormal sensory-motor programs in dystonia: "peripheral level" influences

The muscle spindles behave abnormally in dystonia, as has been postulated by Rosales and Dressler 10 years ago (Rosales and Dressler 2010). Interestingly, despite paucity of studies regarding structural changes in dystonia, these abnormal neurophysiologic attributes of muscle spindles have been well demonstrated (Swash and Fox 1976; Grünwald et al. 1997; Grünwald 2012; Konczak and Abbruzzese 2013; Berman and Jinnah 2015; Brugger et al. 2019). For dystonia as a complex disorder of movement planning and performance, it would seem that the involuntary muscle contraction and its dystonic character (sustained, twisting or repetitive), may also have functional underpinnings at the peripheral level (i.e. muscle spindles, see Fig. 2). A supportive clinical feature of this "abnormal muscle spindle circuitry" is the reduction/abolition of dystonic muscle contractions with cooling, with "geste antagoniste," and its dystonic appearance/worsening with application of tonic vibration (Kaji et al. 1995a, b; Murase et al. 2000; Pohl et al. 2002; Frima et al. 2003). One other application of this understanding is the concept of botulinum toxin (BoNT) therapy in dystonia as a form of a "proprioceptive sensory trick." Both "geste antagoniste" to abolish dystonia and efficacy of botulinum toxins in dystonia therapy eventually dwindle over time as well (Rosales and Dressler 2016; Supnet and Rosales 2018).

Beside its peripheral proprioceptive functions, muscle spindles are also principally involved in the mutual body-space position perception. Having the kinematic properties they are able to catch the information about the movement of the given body part. The abovementioned properties were tested in the experiments with vibration-induced illusion of movement (VIIM). The impaired perception of VIIM may peripherally involve the muscle spindles, i.e., when the more stiff fibers of muscle spindles from repeated dystonic muscle contractions show "lazy" reaction to fast stimuli/stretch. In effect, this phenomenon may lead to a delayed and (mainly) prolonged activation of the Ia group afferents during the passive stretch. Likewise, when the muscle becomes "tired" with repeated stretches, elasticity changes occur in the nuclear bag fibers and increase their sensitivity to vibration (Rosales and Dressler 2010).

Based on the aforementioned physiological findings, one may suppose that non-primary focal dystonia may develop in patients with certain predisposing factors, such as abnormal fast Ia fibers afferent processing. On the other

Fig. 2 Figure taken from Rosales and Dressler (2010): Schematic diagram showing the inhibitory and excitatory pathways in the spinal cord from the muscle spindles. The excitatory synapses are indicated using the V-shaped symbols while the inhibitory synapses are indicated by the small filled circles. The larger filled circles correspond to the inhibitory interneurons, MN indicates motor neuron



side, also the group II afferent information in dystonia is processed abnormally. The whole abnormal sensorimotor processing is more inclined to develop the abnormal motor programs, i.e., to defective ordering of motor routines and motor subroutines (Kaňovský 2002; Kaňovský and Rosales 2011). Also, the neurophysiological abnormalities, which are supposed to be the rebound of the abnormal sensorimotor processing in dystonia at higher levels of the neuroaxis (i.e. brainstem, basal ganglia, thalamus, cerebral cortex) were reported in the past, when the somatosensory evoked potentials (SEP) and paired transcranial magnetic stimulation (TMS) paradigms were used for the experimental examinations in patients suffering from dystonia (Kaňovský et al. 1998, 2003; Kaňovský et al. 1999a, b).

In regard to symptomatic treatment, BoNT effects as applied peripherally do reduce dystonic muscle contractions through chemical denervation (neurophysiologically imprinted mainly by single fiber electromyography) of extrafusal and intrafusal muscles. Believed to have a comparatively longer clinical effect, the latter BoNT blockade of the cholinergic

intrafusal muscle spindle endings, potentially modify sensory-motor programs from the segmental to suprasegmental levels ((Supnet and Rosales 2018; Dressler et al. 2020).

Abnormal sensory-motor programs in dystonia: the reflex influences

The long-latency reflexes in dystonia are purportedly abnormal due to abnormal processing of afferent Ia signal mediated by the muscle spindles (i.e. they depend on the function of muscle spindles). Whether there is a one precisely located generator of long-latency reflexes has not been elucidated yet. Nevertheless, it rather seems that these reflexes are generated by the structures lying at different levels of the neuroaxis, such as the spinal cord, brainstem and cerebral cortex. Usually the defective processing of the spindle-mediated afferent Ia impulses lead to prolongation of long-latency reflexes. In short, the abnormal functioning of muscle spindles in dystonia

lead to the different abnormalities in the proprioceptive circuitry. In the past, several neurophysiological modalities have been tested in dystonia to elucidate the behavior of the proprioceptive system. The physiological research then focused on the phenomenon that directed toward a defective inhibition; dystonia with abnormal muscle co-contractions. In a normally functioning motor system, the antagonist co-contractions serve to modulate the movement of a given body part. In dystonia, they are present in inappropriate muscle groups, frequently close to the agonist, and in some cases, to remote muscle groups. This phenomenon may even be present on the opposite side of the body, the muscle groups of the opposite limb. It is speculated that the character of dystonic co-contractions (and also those seen in spasticity) is a result of the abnormal synchronization of pre-synaptic inputs to antagonist motor neurons, when up to half of the synaptic impulses are shared between agonists and antagonists (Rothwell 1995; Berardelli et al. 1998; Abbruzzese et al. 2015; Oku and Furuya 2019). The presence of abnormal co-contractions can be used as a neurophysiological imprint testifying the organic character of dystonia, as against those in psychogenic dystonia (Kamble and Pal 2016).

Abnormal sensory-motor programs in dystonia: the cortical excitability influences

Abnormal behavior of muscle spindles is reflected not only in the abnormalities of the long-latency reflexes and presence of abnormal co-contraction. Neurophysiology has brought in last two decades enough evidence, that the principal cortical attributes, essential for the normal functioning of the motor planning and motor execution (i.e. the cortical excitability and intracortical inhibition), are abnormal in dystonia.

The cortical excitability of brain regions, involved in motoricity, is tested using the recording and analysis of cortical components of SEP, which are elicited by the stimulation of motor fibers of peripheral nerves. In the past, the most frequently used modalities were the recordings of the median or tibial nerve SEP, however, the application expanded to other peripheral nerves, such as the ulnar, radial, peroneal or even the trigeminal nerves. In reality, the studies focused on the analysis of cortical components of the median (P22/N30) or tibial (P37/N50) nerves. It has been found, that in dystonia these components have apparently increased amplitude, and that in the lateralized phenotypes of dystonia, it can even have a lateralized shape, which corresponds to the supposed side of the brain with the disorder (Mazzini et al. 1994; Kaňovský et al. 1997, 1998; Tinazzi et al. 1999a). These findings have been recently confirmed in

the classical paradigm and also in somatosensory mismatch negativity recordings using the “odd-ball” paradigm (Macerollo et al. 2016, 2018; Chen et al. 2018). Since there is a direct evidence from intracerebral recordings that the P22/N30 SEP components are generated in the premotor cortex, the cortical disorder in dystonia can be localized into this brain region (Kaňovský et al. 2003). Other than the neurophysiological abnormalities related to the motor system and movement processing and performance, the neurophysiological abnormalities related to the somatosensory system were reported in the past. Proprioceptive abnormalities have been found in the muscles involved in dystonia, and with tandem defects in the spatial orientation. Studies indicated abnormalities in the somatosensory temporal and spatial discrimination in dystonia (Tinazzi et al. 1999b; Tinazzi et al. 2002; Bove et al. 2004; Antelmi et al. 2017).

The hypothesis of the defective sorting of subroutines and routines into the supposed motor program was suggested in the past as one of the possible origins of dystonia (Kaňovský 2002). If this is of any importance, there should be also some evidence of abnormality in the very early phase of motor action. Such an evidence might be found in the results of experiments dealing with slow cortical potentials and EEG desynchronization (ERD), which are usually seen as a correlate of the “motor programming” process. Bereitschaftspotential (or readiness potential, BP, RP) has been found to be abnormal in dystonia, and its abnormality has also been found lateralized depending on the side of dystonic symptomatology (Fève et al. 1994; Deuschl et al. 1995; Van der Kamp et al. 1995; Zeuner et al. 2009). Contingent negative variation (CNV), a DC-potential strongly connected with the process of motor preparation has also been found to be abnormal and lateralized in dystonia (Kaji et al. 1995a, b; Ikeda et al. 1996; Hamano et al. 1999; Lim et al. 2004). Both potentials (RP and CNV) are presumed to be generated in the cortex, however, these were also repeatedly recorded in subcortical structures (Bareš and Rektor 2001; Rektor et al. 2001a, b, c, 2005). In parallel, the ERD has been also examined in dystonia, and it has been found to be abnormal (Toro et al. 2000; Tseng et al. 2014). Based on the aforementioned electrophysiological evidences, it can be assumed that the abnormalities of RP, CNV, and ERD indicate (with a high level of probability) a disorder in the motor programming process in dystonia. In effect, there may be a corresponding poor motor performance, as reflected in the abnormalities of previously described reciprocal inhibition, long-latency reflexes, cortical excitability and intracortical inhibition.

Neurophysiologic imprints of dystonia through transcranial magnetic stimulation

TMS has been used as a non-invasive corticomotor neurophysiology tool to assess dystonia. Applied over the human primary motor cortex (M1), the modality probes into the excitability of the corticomotor pathway and intracortical neural circuit (Turco et al. 2018a, b). TMS employs various parameters that address the different aspects of cortical neurophysiology. The motor threshold in TMS is determined by the lowest single-pulse TMS intensity needed to evoke a response of a given size at rest (rest motor threshold, RMT), or during voluntary muscle contraction (active motor threshold, AMT). The motor threshold reflects the total intrinsic membrane excitability from the stimulated M1, spinal cord, neuromuscular junction and muscle (Ziemann et al. 1996a). One can infer the corticomotor excitability (CME) through a measure of the amplitude of the motor-evoked potential (MEP), following a TMS suprathreshold single-pulse stimulation (Chen 2000). CME assessments may be applied through a single TMS intensity or through a stimulus–response (S-R) curve across various ranges of TMS intensities, measuring the amplitude of MEP responses (Devanne et al. 1997). To assess the gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor-mediated cortical inhibition within M1, a number of TMS measures can be employed. Cortical silent period (CSP) is derived when single-pulse TMS is made over the contralateral M1, while voluntarily activating a targeted muscle. Thus, GABAB receptor-mediated inhibition can be inferred, through a measure of the duration of the CSP, as derived from active electromyography (EMG) (Wassermann et al. 2008). So as to be able to infer within hemisphere intracortical inhibition or facilitation, the paradigm of paired pulse TMS (pTMS) that delivers two stimuli from one coil at inter-stimulus intervals (ISI), is usually adopted. To indicate short interval intracortical inhibition (SICI), while delivered at short intervals, MEP suppression is purportedly mediated by GABAA synapses (Kujirai et al. 1993). On the other hand, long interval intracortical inhibition (LICI), while delivered at long intervals, MEP suppression is purportedly mediated by GABAB synapses (Ziemann et al. 1996a, b). pTMS can also be applied to assess intracortical facilitation (ICF), which is likely to involve NMDA-mediated receptor activity from excitatory glutamatergic transmission (Ziemann et al. 1998). Lastly, to assess sensory-motor integration occurring within the cortical motor strip, one may apply the afferent-mediated inhibition that pairs electrical stimulation of a digital or peripheral nerve with TMS made in the contralateral M1 (Turco et al. 2018a, b). This time mediated by cholinergic (DiLazzaro et al. 2000) and GABAA transmission (Di Lazzaro et al. 2007; Turco et al. 2018a, b), the parameter of short-latency

afferent inhibition (SAI) at intervals of ~20 ms, leads to an inhibitory modulation of the M1, stemming from thalamo-cortical projections or directly from the somatosensory cortex (Di Lazzaro et al. 2007; Tokimura et al. 2000; Turco et al. 2018a, b). Again, with the GABAA-mediated transmission (Turco et al. 2018a, b), the long-latency afferent inhibition (LAI) adopts ISIs of ~100–200 ms, indicating activity in cortico-cortical pathways (i.e. the M1 and the primary and secondary somatosensory areas). Certainly, other TMS protocols exist, but the aforementioned paradigms are the ones commonly employed.

Historically, intracortical inhibition was believed to be a phenomenon driven by the GABAergic projections to the premotor and motor cortex. Ridding in (1995) introduced in his thesis the technique of pTMS applied with short (2–7 ms) and middle (10–15 ms) inter-stimulus intervals (ISI). The seminal experiment was published in the same year, and the consensus paper, which petrified the short ISI pTMS paradigms was presented in 2008 (Berardelli et al. 2008). However, some experiments also used the ISI ranges of 3–7 ms and 10–20 ms (Kaňovský et al. 2003). Nevertheless, practically all these experiments brought an evidence, that the intracortical inhibition is abnormal in dystonia, and that this abnormality might be lateralized. It has been even shown, that the lateralization of abnormal cortical excitability (examined by the SEP recordings) and intracortical inhibition (examined by short ISI pTMS) probably share the side pattern, i.e., that both abnormalities are present at the same time and in the same cortical area (Kaňovský et al. 2003). Along with the short ISI pTMS, other TMS modalities were used to study the phenomenon of intracortical inhibition in dystonia, namely the CSP, LICI (100–400 ms) pTMS and the rather non-specific intra-hemispheric inhibition (Amadio et al. 2000; Ridding et al. 2000; Beck et al. 2009; Samargia et al. 2014; Udupa and Chen 2019). An interesting feature of intracortical inhibition in dystonia is the “surround inhibition” (Beck et al. 2009), which represents a motor cortex mechanism on how to proceed with the targeted movement in the absence of activity of the muscles; albeit, not involved in the task. Physiologically, it probably corresponds to the “gating” of cortical SEP components during the motor task (Kaňovský et al. 2003). This “surround inhibition” is abnormal (decreased) in dystonia, and in the neurophysiological laboratory, it can be examined using different paradigms of short ISI pTMS.

Systematic study on the cortical neurophysiology of primary isolated dystonia and non-dystonic adults

From the clinico-genetic standpoint, monogenic forms of dystonia can be dichotomized to primary isolated dystonias (Domingo et al. 2020) and combined dystonias (Weissbach et al. 2020). Idiopathic forms of isolated dystonia (IID) are likewise encountered in the clinics, and shall constitute the subject of a neurophysiologic systematic publication cited thenceforth. McCambridge and Bradnam (2020) recently did the first meta-analysis of TMS cortical neurophysiology outcomes that compared patients with IID versus healthy individuals. Out of 78 studies, 57 studies met inclusion criteria for individuals with focal hand dystonia (FHD), cervical dystonia (CD), blepharospasm (BLP) and spasmodic dysphonia (SD). Overall, the CSP, SICI, and afferent-induced inhibition were reduced in IID compared to controls. Excerpts from data and interpretation are as follows:

1. *CSP*: A high effect size, i.e., shorter CSP duration in IID versus controls. The reduction in GABAB-mediated inhibition, determined through shorter CSP durations were not different between the dystonia sub-types investigated (CD, FHD, SD, BLP). Within M1 reduced GABAB-mediated inhibition could be related to a widespread neural network dysregulation, eventually affecting excitation and inhibition in M1 balance.
2. *SICI*: A moderate effect size, i.e., reduced SICI in IID compared to controls. The reduction in GABAA-mediated inhibition was determined through reduced SICI in the local hand muscle cortical representations of FHD only; but were not found in remote hand muscle representations of CD or SD sub-types. It is possible that deficits in GABAA-mediated inhibition through reduced SICI may only occur in analogous dystonic body region cortical representations of the dystonic muscles. Further evidences to date in this regard leaves much to be desired therefore, to arrive at a robust conclusion.
3. *Afferent-induced inhibition*: A moderate effect size, i.e., reduced afferent-induced inhibition in IID compared to controls. This was hinged on a reduced afferent-induced inhibition in local and remote hand/forearm muscle cortical representations in IID compared to controls. This abnormal sensorimotor integration showing reduced afferent-induced inhibition is not unusual, given that cortical processing of sensory information is abnormal in dystonia. As has been reported in dystonia, because of the abnormal sensorimotor control, there may be impairments in proprioception, oculomotor control, spatial and temporal perception or even impaired sensation. Occurrence of a “sensory trick” (*geste antagoniste*) may also

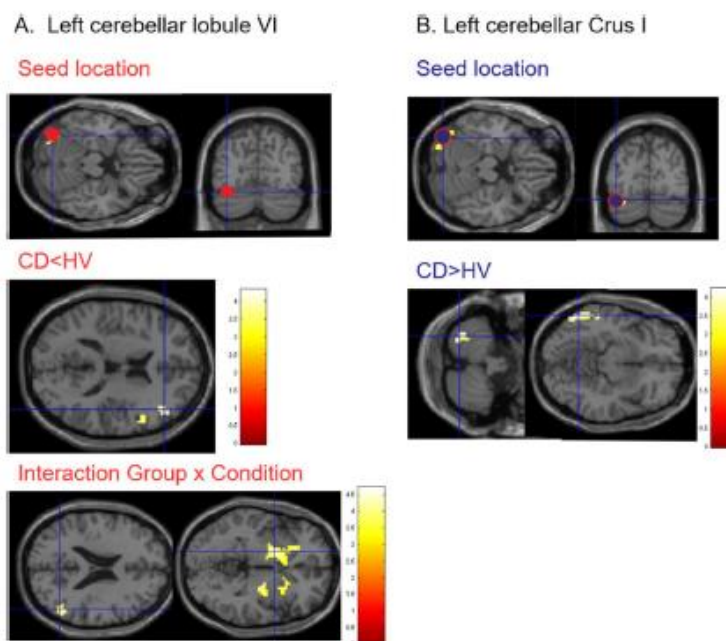
imply an abnormal reliance on sensorimotor networks, and thus another pathophysiological construct for the reduction/abolition of dystonic contraction. Focusing on IID mechanisms that lead to reduced afferent-induced inhibition may be a potential way for novel therapeutic targets and drive future research regarding sensorimotor symptom alleviation.

4. Other TMS findings: Perhaps driven by research methodological variations, thus to be interpreted with caution are: (a) intracortical facilitation—glutamatergic facilitation within M1, measured by ICF, revealed no differences between IID and controls, and (b) assessed through CME or motor thresholds, the net corticomotor excitability or intrinsic membrane excitability remains normal in IID. The data thus far suggest normal neurophysiological processes in a dystonic brain, based on the aforementioned glutamatergic facilitation, net corticomotor excitability, and intrinsic membrane excitability TMS studies.

Neurophysiological evidence of cerebellar involvement in dystonia

The role of cerebellum in the pathophysiology of dystonia has been noted almost 60 years ago, and it is not surprising that it was Irving Cooper (1965) who hypothesized about the disruption of the pathological cerebello-thalamo-cortical circuits during stereotactic surgery performed for the treatment of dystonia. However, it was not until 1969 that beyond the cerebellar cortex, the deep cerebellar nuclei were alluded to as “key players” in the process (Heimburger 1969). Later and recent structural imaging studies, point also to cerebellar lesions that may cause the focal dystonia (LeDoux and Brady 2003; Jinnah and Hess 2006; Draganski et al. 2003; Delmaire et al. 2007; Obermann et al. 2007; Corp et al. 2019). Neurophysiological evidence of purely cerebellar abnormalities in patients suffering from focal dystonia (“eye-blink conditioning”) were for the first time published by Teo et al. (2009). The neurophysiological correlates of cerebellar dystonia have been summarized several years later when the hypothesis of the cerebellar mechanism leading to dystonia was presented in that work (Shakkottai 2014). Nowadays, the important role of cerebellum, mainly the cerebellar cortex, in the development of dystonia and its accompanying features, including tremor associated with dystonia (TAWD) have been incorporated in the pathophysiological constructs, despite some evolving debates derived from neurophysiological experiments in humans (Katschnig-Winter et al. 2014; Sadnicka et al. 2012; 2014a, b; 2015; Filip et al. 2017; Bareš and Filip 2018; Hvizdošová et al. 2020, see also Fig. 3). In short, the neurophysiological evidence of direct cerebellar input to the development of dystonia and the abnormal

Fig. 3 Figure illustrates decreased functional connectivity of the **a** left cerebellar lobule VI and **b** left cerebellar crus I in cervical dystonia patients in comparison with healthy volunteers ($P < 0.05$ family-wise error-corrected at the cluster level, threshold $T = 3.27$) using functional magnetic resonance imaging according to Filip et al. (2017). Panel A shows reduced connectivity with the right dorsolateral prefrontal cortex in cervical dystonia (CD) versus healthy volunteers (HV; group comparison CD < HV) and reduced connectivity with the angular gyrus and bilateral basal ganglia in CD patients versus HV during the time estimation task (Interaction Group x Condition). Panel B shows decreased connectivity with the left cerebellar lobule VIIb and VIII and the left middle temporal gyrus (group comparison CD < HV). Right is right according to neurological convention. For more details, see Filip et al. (2017)



functioning of cerebellum might include abnormal eyeblink conditioning, abnormal visuospatial processing and reduced cerebellar influence on motor cortex excitability (Teo et al. 2009; Filip et al. 2017; Popa et al. 2018).

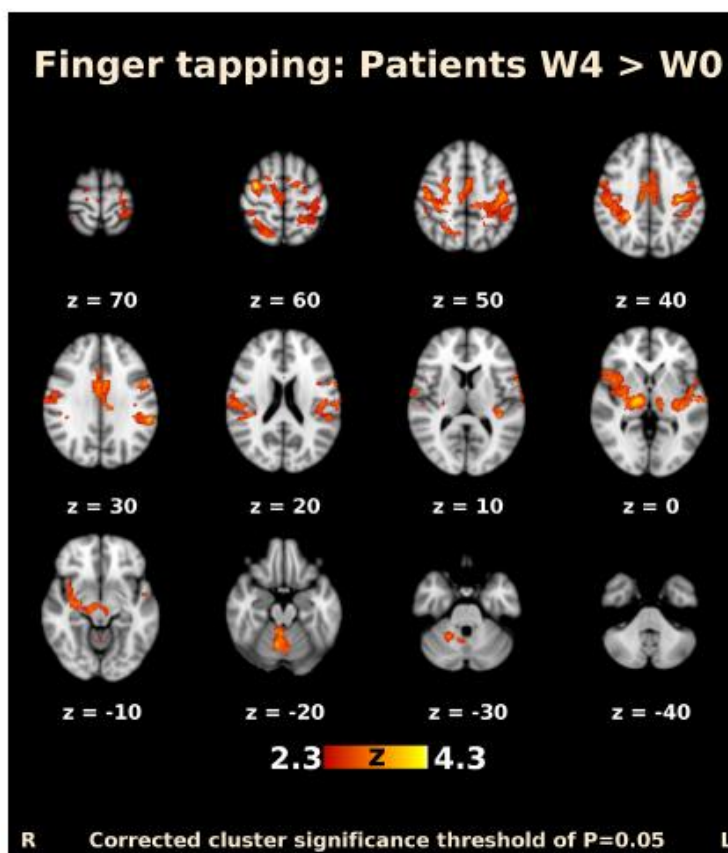
Brain plasticity, neurophysiology and neuroimaging

Compatible with the view that dystonia is a network disorder, the majority of patients in routine clinical imaging studies lack overt lesions. However, experimental imaging methods involving positron emission tomography (PET) or MRI have revealed subtle quantitative abnormalities for many types of dystonia. MRI-based studies have involved multiple imaging techniques, including voxel-based morphometry (VBM), diffusion tensor imaging (DTI), functional MRI (fMRI), designed either as task-related fMRI or as resting state fMRI (rsfMRI). These imaging studies have been reviewed several times (Neychev et al. 2011; Léhericy et al. 2013; Ramdhani and Simonyan 2013; Zheng et al. 2012). A number of conclusions emerged: (a) Functional abnormalities can be detected in multiple brain regions including the basal ganglia, cerebellum, cerebral Cortex, and others; (b) Connectivity between these regions is often abnormal; (c) The regions affected across these studies are similar, but

not always consistent; (d) It is challenging to discriminate regions that cause dystonia from regions that may show secondary changes (Jinnah et al. 2017), and (e) There is marked discrepancy between the observed functional differences and the lack of consistent structural abnormalities (Gracien et al. 2019).

Some fMRI studies showed significant treatment-related changes in the sensorimotor network in patients with CD receiving long-term treatment with BoNT. fMRI studies using simple motor task showed activation changes in several brain areas, especially in SMA, cingulum, thalamus, secondary somatosensory cortex and in the central part of cerebellum close to the vermis (Opavský et al. 2011, Opavský et al. 2012, Nevrlý et al. 2018, see also Fig. 4). Several fMRI studies demonstrated changes in multiple rating state networks (e.g., Delnooz et al. 2013, 2015; Corp et al. 2019; Sarasso et al. 2020), which partly normalize with BoNT treatment, suggesting functional disruption of the motor control (Léhericy et al. 2013). Functional connectivity changes at either cortical or subcortical levels were demonstrated in these studies. The sensorimotor integration in the physiological perspective involves all parts of the motor and sensory system, including the motor circuits, in which the basal ganglia and the premotor and motor cortex are the principal components. Recently, it has been hypothesized that sensorimotor integration is a function of brain

Fig. 4 Functional MRI activation map (transversal slices) in patients with cervical dystonia. Differences in activation 4 weeks after and before the first BoNT-A injection. Slices are labeled with Z/Y coordinate in standard MNI 152 space. For more details, see Nevrlý et al. (2018)



plasticity. Perhaps even along this line will modalities like contemporary and holistic neurorehabilitation practices may be set in place (Bradnam et al 2020).

Conclusion and future of clinical neurophysiology in dystonia

The complex neurophysiological examination in which all accessible and routine techniques (i.e. EMG, EP, EEG, TMS, among others) are used may help to confirm the diagnosis of dystonia in the case that phenomenology of given movement disorder is not typical. However, the discrimination between organic and psychogenic dystonia may also be a challenge as only few electrophysiological studies show differences in results from these two variants: the paired transcranial associative stimulation and the blink reflex recovery tests (Chen and Chen 2020). Combined neurophysiology and dynamic

imaging studies, happening as we write, will lead to a robust understanding of dystonia, its types, its prognosis and evolution of better therapies; and these are despite the repeated imaging studies, which lead to some more controversies (Jin-nah et al. 2017; Corp et al. 2019; Gracien et al. 2019).

Hinged on TMS: (a) future research directions in CD, SD and BLP should be able to assess cortical neurophysiology in local (dystonic) muscle representations, though posing a technical challenge, as it seems that some measures depend on the tested muscle cortical representation; (b) noting that voluntary movement may worsen dystonic contraction, measures of task-dependency also impact on cortical neurophysiology, and may be key areas to explore too, and (c) future dystonia interventions may potentially target deficient GABA-mediated inhibitory cortical circuits within M1. Therefrom, researches may likewise direct in future toward whether positive behavioral or clinical changes may happen in tandem.

Acknowledgements Drs. Nevrlý, Hvizdosová, Hlustík and Kanovsky were supported by the grant of AZV-MH CR No. 16-30210A. UST's Professor Raymond Rosales had been officially granted the academic and clinical Visiting Professor status of the Palacký University in Olomouc, Czech Republic.

References

- Abbruzzese G, Pelosin E, Avanzino L (2015) Physiology of dystonia. In: Bhatia K, Rosales RL (eds) *Kaňovský, P. Dystonia and dystonic syndromes*. Springer-Verlag, Wien, pp 13–25
- Alexander GE (1994) Basal ganglia-thalamocortical circuits: their role in control of movements. *J Clin Neurophysiol* 11:420–431
- Amadio S, Panizza M, Pisano F et al (2000) Transcranial magnetic stimulation and silent period in spasmodic torticollis. *Am J Phys Med Rehabil* 79:361–368
- Antelmi E, Erro R, Rocchi L et al (2017) Neurophysiological correlates of abnormal somatosensory temporal discrimination in dystonia. *Mov Disord* 32:141–148
- Bareš M, Rektor I (2001) Basal ganglia involvement in sensory and cognitive processing. A depth electrode CNV study in human subjects. *Clin Neurophysiol* 112:2022–2030
- Bareš M, Filip P (2018) Cerebellum and dystonia: The story continues. Will the patients benefit from new discoveries? *Clin Neurophysiol* 129:282–283
- Beck S, Shamim EA, Richardson SP et al (2009) Inter-hemispheric inhibition is impaired in mirror dystonia. *Eur J Neurosci* 29:1634–1640
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M et al (1998) The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121:1195–1212
- Berardelli A, Abbruzzese G, Chen R et al (2008) Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders. *Brain Stimul* 1:183–191
- Berman BD, Jinnah HA (2015) Dystonia: Five new things. *Neurol Clin Pract* 5:232–240
- Bove M, Bricchetto G, Abbruzzese G et al (2004) Neck proprioception and spatial orientation in cervical dystonia. *Brain* 127:2764–2778
- Bradnam L, Barry C (2013) The role of the trigeminal sensory nuclear complex in the pathophysiology of craniocervical dystonia. *J Neurosci* 33:18358–18367
- Bradnam LV, Meiring RM, Boyce M, McCambridge A (2020) Neurorehabilitation in dystonia: a holistic perspective. *J Neural Transm.* <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02265-0> ((Epub ahead of print. PMID: 33099684))
- Brugger F, Peters A, Georgiev D et al (2019) Sensory trick efficacy in cervical dystonia is linked to processing of neck proprioception. *Parkinsonism Relat Disord* 61:50–56
- Chen R (2000) Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 9(Suppl. 1):S26–32
- Chen KS, Chen R (2020) Principles of electrophysiological assessments for movement disorders. *J Mov Disord* 13:27–38
- Chen R, Corwell B, Hallett M (1999) Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res* 129:77–86
- Chen JC, Macerollo A, Sadnicka A et al (2018) Cervical dystonia: Normal auditory mismatch negativity and abnormal somatosensory mismatch negativity. *Clin Neurophysiol* 129:1947–1954
- Conte A, Berardelli I, Ferrazzano G et al (2016) Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism Relat Disord* 22(Suppl 1):S111–S114
- Cooper J (1965) Effect of thalamic lesions upon torticollis. *N Engl J Med* 270:567–572
- Corp DT, Joutsa J, Darby RR et al (2019) Network localization of cervical dystonia based on causal brain lesions. *Brain* 142:1660–1674
- Delmaire C, Vidailhet M, Elbaz A et al (2007) Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology* 69:378–380
- Delnooz C, Pasman JW, Beckmann CF, et al. (2013) Task-free functional MRI in cervical dystonia reveals multi-network changes that partially normalize with botulinum toxin. *PLoS ONE* 8:e62877
- Delnooz C, Pasman JW, Beckmann CF et al (2015) Altered striatal and pallidal connectivity in cervical dystonia. *Brain Struct Funct* 220:513–523
- Deuschl G, Toro C, Matsumoto J et al (1995) Movement-related cortical potentials in writer's cramp. *Ann Neurol* 38:862–868
- Devanne H, Lavoie BA, Capaday C (1997) Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 114:329–338
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P et al (2000) Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 135:455–461
- Di Lazzaro V, Pilato F, DiLone M et al (2007) Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABA_A receptor subtypes: A TMS study. *Clin Neurophysiol* 118:2207–2214
- Domingo A, Yadav R, Ozelius LJ (2020) Isolated dystonia: clinical and genetic updates. *J Neural Transm.* <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02268-x>
- Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U et al (2003) "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology* 61:1228–1231
- Dressler D, Saberi FA, Rosales RL (2020) Botulinum toxin in the therapy of dystonia. *J Neural Transm.* <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02266-x>
- Fève A, Bathien N, Rondot P (1994) Abnormal movement related potentials in patients with lesions of basal ganglia and anterior thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:100–104
- Filip P, Gallea C, LeHéricy S et al (2017) Disruption in cerebellar and basal ganglia networks during a visuospatial task in cervical dystonia. *Mov Disord* 32:757–768
- Frima N, Rome SM, Grünewald RA (2003) The effect of fatigue on abnormal vibration induced illusion of movement in idiopathic focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1154–1156
- Gracien R-M, Petrov F, Hok P et al (2019) Multimodal quantitative MRI reveals no evidence for tissue pathology in idiopathic cervical dystonia. *Front Neurol* 10:914
- Grünewald RA, Yoneda Y, Shipman JM et al (1997) Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing? *Brain* 120:2179–2185
- Hamano T, Kaji R, Katayama M et al (1999) Abnormal contingent negative variation in writer's cramp. *Clin Neurophysiol* 110:508–515
- Han-Joon K, Jeon B (2020) Arching deep brain stimulation in dystonia types. *J Neural Transm.* <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02272-1>
- Heimburger RF (1969) The role of the cerebellar nuclei in dyskinetic disorders. *Confin Neurol* 31:57–69
- Hendrix CM, Vitek JL (2012) Toward a network model of dystonia. *Ann NY Acad Sci* 1265:46–55
- Hvizdošová L, Nevrlý M, Otruba P et al (2020) The prevalence of dystonic tremor and tremor associated with dystonia in patients with cervical dystonia. *Sci Rep* 10:1436
- Ikeda A, Shibasaki H, Kaji R et al (1996) Abnormal sensorimotor integration in writer's cramp: study of contingent negative variation. *Mov Disord* 6:683–690
- Jinnah HA, Albanese A (2014) The new classification system for the dystonias: why was it needed and how was it developed? *Mov Disord Clin Pract* 1:280–284

- Jinnah HA, Hess EJ (2006) A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum? *Neurology* 67:1740–1741
- Jinnah HA, Neychev V, Hess EJ (2017) The anatomical basis for dystonia: the motor network model. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 7:206
- Kaji R, Ikeda A, Ikeda T et al (1995a) Physiological study of cervical dystonia. Task-specific abnormality in contingent negative variation. *Brain* 118:511–522
- Kaji R, Rothwell JC, Katayama M et al (1995b) Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol* 38:155–162
- Kamble NL, Pal PK (2016) Electrophysiological evaluation of psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 22(Suppl 1):S153–S158
- Kaňovský P (2002) Dystonia: a disorder of motor programming or motor execution? *Mov Disord* 17:1143–1147
- Kaňovský P, Rosales RL (2011) Debunking the pathophysiological puzzle of dystonia— with special reference to botulinum toxin therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 17(Suppl1):S11–S14
- Kaňovský P, Streitová H, Dufek J et al (1997) Lateralization of the P22/N30 component of somatosensory evoked potentials of the median nerve in patients with cervical dystonia. *Mov Disord* 12:553–560
- Kaňovský P, Streitová H, Dufek J et al (1998) Change in lateralization of the P22/N30 cortical component of median nerve somatosensory evoked potentials in patients with cervical dystonia after successful treatment with botulinum toxin A. *Mov Disord* 13:108–117
- Kaňovský P, Streitová H, Dufek J et al (1999a) Lateralization of the P22/N30 precentral cortical component of the median nerve somatosensory evoked potentials is different in patients with a tonic or tremulous form of cervical dystonia. *Mov Disord* 14:642–651
- Kaňovský P, Bareš M, Rektor I (1999b) The selective gating of the N30 cortical component of the somatosensory evoked potentials of median nerve is different in the mesial and dorsolateral frontal cortex: evidence from intracerebral recordings. *Clin Neurophysiol* 114:981–991
- Kaňovský P, Bareš M, Streitová H et al (2003) Abnormalities of cortical excitability and cortical inhibition in cervical dystonia: Evidence from somatosensory evoked potentials and paired transcranial magnetic stimulation recordings. *J Neurol* 250:42–50
- Kaňovský P, Bhatia K, Rosales RL (eds) (2015) *Dystonia and dystonic syndromes*. Springer, Wein. ISBN 978-3-7091-1516-9
- Katschnig-Winter P, Schwingschuh P, Davare M et al (2014) Motor sequence learning and motor adaptation in primary cervical dystonia. *J Clin Neurosci* 21:934–938
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471:501–519
- LeDoux MS, Brady KA (2003) Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system. *Mov Disord* 18:60–69
- Léhericy S, Tijssen MA, Vidailhet M et al (2013) The anatomical basis of dystonia: current view using neuroimaging. *Mov Disord* 28:944–957
- Lim VK, Bradshaw JL, Nicholls ME et al (2004) Abnormal sensorimotor processing in pianists with focal dystonia. *Adv Neurol* 94:267–273
- Macerollo A, Chen JC, Parees I et al (2016) Abnormal movement-related suppression of sensory evoked potentials in upper limb dystonia. *Eur J Neurol* 23:562–568
- Macerollo A, Brown MJN, Kilner JM et al (2018) Neurophysiological changes measured using somatosensory evoked potentials. *Trends Neurosci* 41:294–310
- Mazzini L, Zaccala M, Balzarini C (1994) Abnormalities of somatosensory evoked potentials in spasmodic torticollis. *Mov Disord* 9:426–430
- McCambridge AB, Bradnam LV (2020) Cortical neurophysiology of primary isolated dystonia and non-dystonic adults: A meta-analysis. *Eur J Neurosci* 29:10. <https://doi.org/10.1111/Ejn.14987> ((Epub ahead of print. PMID: 32991762.))
- Menšíková K, Kaiserová M, Vašík M et al (2020) The long-term effect of continuous subcutaneous apomorphine infusions on camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 75:14–16
- Murase N, Kaji R, Shimazu H et al (2000) Abnormal pre-movement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 123:1813–1829
- Nevrlý M, Hlušík P, Hok P et al (2018) Changes in sensorimotor network activation after botulinum toxin type A injections in patients with cervical dystonia: a functional MRI study. *Exp Brain Res* 236:2627–2637
- Neychev VK, Gross R, Lehericy S et al (2011) The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis* 42:185–201
- Obermann M, Yaldizli O, De Graiff A et al (2007) Morphometric changes in sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord* 22:1117–1123
- Oku T, Furuya S (2019) Neuromuscular incoordination in musician's dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 65:97–104
- Opavský R, Hlušík P, Otruba P et al (2011) Sensorimotor network in cervical dystonia and the effect of botulinum toxin treatment: a functional MRI study. *J Neurol Sci* 306:71–75
- Opavský R, Hlušík P, Otruba P et al (2012) Somatosensory cortical activation in cervical dystonia and its modulation with botulinum toxin: an fMRI study. *Int J Neurosci* 122:45–52
- Oyama G, Hattori N (2020). New Modalities and Directions for Dystonia Care. *J Neural Transm* (accepted)
- Pohl C, Happe J, Klockgether T (2002) Cooling improves the writing performance of patients with writer's cramp. *Mov Disord* 17:1341–1344
- Popa T, Hubsch C, James P et al (2018) Abnormal cerebellar processing of the neck proprioceptive information drives dysfunctions in cervical dystonia. *Sci Rep* 8:2263
- Prudente CN, Hess EJ, Jinnah HA (2014) Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? *Neuroscience* 260:23–35
- Ramdhani RA, Simonyan K (2013). Primary dystonia: conceptualizing the disorder through a structural brain imaging lens. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 3:re-03–152–3638–4
- Rektor I, Kaňovský P, Bareš M et al (2001a) Event-related potentials, CNV, readiness potential, and movement accompanying potential recorded from posterior thalamus in human subjects. A SEEG study. *Neurophysiol Clin* 31:253–261
- Rektor I, Bareš M, Kaňovský P et al (2001b) Intracerebral recording of readiness potential induced by a complex motor task. *Mov Disord* 16:698–704
- Rektor I, Bareš M, Kubová D (2001c) Movement-related potentials in the basal ganglia: a SEEG readiness potential study. *Clin Neurophysiol* 112:2146–2153
- Rektor I, Bareš M, Brzdil M et al (2005) Cognitive- and movement-related potentials recorded in the human basal ganglia. *Mov Disord* 20:562–568
- Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC et al (1995) Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:493–583
- Ridding MC, Brouwer B, Nordstrom MA (2000) Reduced interhemispheric inhibition in musicians. *Exp Brain Res* 133:249–253
- Rosales RL, Dressler D (2010) On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin. *Eur J Neurol* 17(Suppl 1):71–80

- Rosales RL, Dressler D (2016) Botulinum toxin type A therapy in dystonia and spasticity - what are current practical applications? In: Rosales RL, Dressler D (eds) Botulinum toxin therapy manual for dystonia and spasticity. Intech Open Access Publishers, Rijeka. ISBN 978-953-51-2851-9
- Rothwell JC (1995) The physiology of dystonia. Marcel Dekker, New York
- Sadnicka A, Hoffland BS, Bhatia KP et al (2012) The cerebellum in dystonia—help or hindrance? Clin Neurophysiol 123:65–70
- Sadnicka A, Hamada M, Bhatia KP et al (2014a) Cerebellar stimulation fails to modulate motor cortex plasticity in writing dystonia. Mov Disord 29:1304–1307
- Sadnicka A, Patani B, Saifee TA et al (2014b) Normal motor adaptation in cervical dystonia: a fundamental cerebellar computation is intact. Cerebellum 13:558–567
- Sadnicka A, Teo JT, Kojovic M et al (2015) All in the blink of an eye: new insight into cerebellar and brainstem function in DYT1 and DYT6 dystonia. Eur J Neurol 22:762–767
- Samargia S, Schmidt R, Kimberley TJ (2014) Shortened cortical silent period in adductor spasmodic dysphonia: evidence for widespread cortical excitability. Neurosci Lett 560:12–15
- Sarasso E, Agosta F, Piramide N, Bianchi F, Butera C, Gatti R, Amadio S, Del Carro U, Filippi M (2020) Sensory trick phenomenon in cervical dystonia: a functional MRI study. J Neurol 267:1103–1115
- Shakkottai VG (2014) Physiologic changes associated with cerebellar dystonia. Cerebellum 13:637–644
- Shakkottai VG, Batla A, Bhatia K et al (2017) Current opinions and areas of consensus on the role of the cerebellum in dystonia. Cerebellum 16:577–594
- Supnet ML, Rosales RL (2018) Indirect central nervous effects of botulinum toxin. In: Dressler D, Altenmüller E, Krauss JK (eds) Treatment of Dystonia. Cambridge University Press, Cambridge. ISBN 978-1-107-13286-3
- Swash M, Fox KP (1976) Normal muscle spindles in idiopathic torsion dystonia. J Neurol Sci 27:525–527
- Teo JT, van de Warrenburg BP, Schneider SA et al (2009) Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in primary focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 80:80–83
- Tinazzi M, Frasson E, Polo A et al (1999a) Evidence for an abnormal cortical sensory processing in dystonia: selective enhancement of lower limb P37–N50 somatosensory evoked potential. Mov Disord 14:473–480
- Tinazzi M, Frasson E, Bertolasi L et al (1999b) Temporal discrimination of somesthetic stimuli is impaired in dystonic patients. NeuroReport 10:1547–1550
- Tinazzi M, Fiaschi A, Frasson E et al (2002) Deficits of temporal discrimination in dystonia are independent from the spatial distance between the loci of tactile stimulation. Mov Disord 17:333–338
- Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y et al (2000) Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. J Physiol 523:503–513
- Toro C, Deuschl G, Hallett M (2000) Movement-related electroencephalographic desynchronization in patients with hand cramps: evidence for motor cortical involvement in focal dystonia. Ann Neurol 2000(47):456–461
- Tseng YJ, Chen RS, Hsu WY et al (2014) Reduced motor cortex deactivation in individuals who suffer from writer's cramp. PLoS ONE 9:e97561
- Turco CV, El-Sayes J, Locke MB, Chen R, Baker S, Nelson AJ (2018a) Effects of lorazepam and baclofen on short- and long-latency afferent inhibition. J Physiol 596:5267–5280
- Turco CV, El-Sayes J, Savoie MJ, Fassett HJ, Locke MB, Nelson AJ (2018b) Short- and long-latency afferent inhibition: uses, mechanisms and influencing factors. Brain Stim 11:59–74
- Udupa K, Chen R (2019) Motor cortical circuits in Parkinson disease and dystonia. Handb Clin Neurol 161:167–186
- Van der Kamp W, Rothwell JC, Thompson PD et al (1995) The movement-related cortical potential is abnormal in patients with idiopathic torsion dystonia. Mov Disord 10:630–633
- Wasserman E, Epstein CM, Ziemann U, Wassermann EM (2008) The Oxford handbook of transcranial stimulation. Oxford University Press, Oxford. ISBN 978-0-19-856892-6
- Weissbach A, Saranza G, Domingo, (2020) Combined dystonias: clinical and genetic updates. J Neural Transm. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02269-w>
- Zeuner KE, Peller M, Knutzen A et al (2009) Slow pre-movement cortical potentials do not reflect individual response to therapy in writer's cramp. Clin Neurophysiol 120:1213–1219
- Zheng Z, Pan P, Wang W, Shang H (2012) Neural network of primary focal dystonia by an anatomic likelihood estimation meta-analysis of gray matter abnormalities. J Neurol Sci 316:51–55
- Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996a) Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. Ann Neurol 40:367–378
- Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996b) The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. Exp Brain Res 109:127–135
- Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M (1998) Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. Neurology 51:1320–1324

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

OPEN The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia

Lenka Hvizdošová^{1*}, Martin Nevrlý¹, Pavel Otruba¹, Petr Hlušík¹, Petr Kaňovský¹ & Jana Zapletalová²

The link between dystonia and tremor has been known for decades, but the question of whether they are two separate illnesses or just different manifestations of one disease with the same pathophysiological background remains unanswered. We distinguish two types of tremor in dystonia: dystonic tremor (DT), which appears on the body part affected by dystonia, and tremor associated with dystonia (TAWD), which appears in locations where the dystonia does not occur. In this study, the frequency of occurrence of different forms of tremor was determined by clinical examination in a group of adult-onset isolated cervical dystonia (CD) patients treated with regular local injections of botulinum toxin A in our department. In total, 120 patients were included in the study, of which 70 (58.3%) had DT of the head. TAWD was, in all 14 cases (11.7%), observed on the upper limbs, in the form of static or intentional tremor. The aim of this study was to point out the presence of TAWD as one of the clinical signs of CD. DT occurred in more than half of the patients and appears to be a relatively common part of the clinical picture in patients with CD.

Dystonia was first described in 1911 by Oppenheim as a disorder in which involuntary muscle contractions lead to abnormal movements or postures¹. This definition has since been revised many times as knowledge about the phenomenology, etiology, and pathophysiological mechanisms of dystonia have increased. The current definition describes dystonia as a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal and often repetitive movements, postures, or both. Dystonic movements are typically patterned, twisting, and may be tremulous. Dystonia is often initiated or worsened by voluntary action and associated with overflow muscle activation².

The current definition of dystonia includes tremor as one of the signs of a complex clinical presentation of dystonia. The occurrence of various types of tremor in dystonic movement disorders has been described in many studies. Its frequency ranges from 10 to 85%, depending on the studied population³. Two types of tremor are described in association with dystonia: DT, which appears in a body part affected by dystonia, and TAWD, which appears in locations where dystonia does not occur although the patient has dystonia elsewhere⁴.

DT can appear in any part of body affected by dystonia, but is most commonly present in CD as a head tremor or as a hand tremor in task-specific dystonia (e.g. writer's cramp)⁵. Tremor can manifest during posture (static tremor) or voluntary movement (action tremor). Some patients have tremor at rest (rest tremor), which is often unilateral; in patients with bilateral rest tremor it usually prevails on one side⁶. DT most commonly manifests at or after dystonia onset⁶, but it can also precede the development of dystonia by many years, causing uncertainty about the diagnosis^{7,8}. Unlike essential tremor (ET), DT can be suppressed by a sensory trick (geste antagoniste) and can disappear or be reduced in positions where dystonia tends to place the dystonic body part⁹. The frequency and amplitude of DT can be varied and irregular.

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University and University Hospital, I.P. Pavlova 185/6, 779 00, Olomouc, Czech Republic. ²Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc, Hněvotínská 976/3, 775 15, Olomouc, Czech Republic. *email: lenka.hvizdosova@fnol.cz

	Mean	SD	Minimum	Maximum	Median
Age	59.3	13.2	29.0	90.0	60.0
Treatment length (In years)	8.4	5.4	0.2	26.0	8.0
TSUI	5.2	3.1	1.0	18.0	5.0
TWSTRS	14.2	5.0	2.0	28.0	14.0

Table 1. Characteristics of patient group. SD – standard deviation, TSUI - Modified Tsui Scale for Cervical Dystonia, TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale.

	Torticollis		Laterocollis		Antecollis	Retrocollis
	right	left	right	left		
Present	42 (35.0%)	59 (49.2%)	31 (25.8%)	26 (21.7%)	5 (4.2%)	14 (11.7%)

Table 2. Characteristics of dystonia type in patient group.

TAWD occurs in a body part that is not affected by dystonia. The most common example of this type of tremor is limb tremor in patients with CD. TAWD can manifest many years before, at the same time, or many years after dystonia onset^{10,11}.

There have been many debates about the role of ET in patients with dystonia. Some studies favor the concept of coincidence of ET and CD^{10,12–14}; some describe 'ET plus dystonia' as a subtype of ET^{10,12}. On the other hand, some studies deny the coincidence or any association of dystonia with ET and support the concept of dystonia syndrome, which entails tremor as a possible sign of a complex clinical presentation of dystonia^{10,11}.

In this study, we aimed to establish the prevalence of different types of tremor in patients with CD, treated with regular local injections of botulinum toxin A in our department, to summarize the current knowledge about these different types of tremor, and to point out the differences between TAWD and ET.

Patients and Methods

Patients suffering from adult-onset isolated CD were recruited from the Movement Disorders Centre at the Department of Neurology, University Hospital, Olomouc, Czech Republic. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki 1964 (2013 revision) and it was approved by Ethics committee of University Hospital Olomouc. Patients with secondary CD or with segmental or multifocal dystonia were not included. All patients were over 18 years of age and gave informed consent before being included in the study. All patients were regularly treated with local injections of botulinum toxin A and the clinical assessment was performed at least three months after the last injection.

Subjects were clinically examined in detail by an experienced movement disorders specialist to exclude other forms of dystonia. During examination, the specialist focused on the presence of any involuntary movement in the face, upper limbs, lower limbs and also the trunk. The patients were asked in detail with the aim to explore any subjective symptoms of dystonic dyskinesia. The paraclinical and laboratory examinations, to exclude secondary form of dystonia, were always performed before the patient was recruited into study. In addition to the neurological examination, dystonia severity was assessed with the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)^{15,16} and the Modified Tsui Scale for Cervical Dystonia^{17,18}. The presence of tremor was assessed by a clinical examination of the patient in a resting state: head tremor when seated upright with head in a neutral position or when turning to either side; arm tremor when seated upright with hands placed comfortably on thighs (rest tremor), outstretched in pronation (postural tremor), or during a finger-to-nose maneuver (kinetic tremor). We also looked for tremor in other body parts during the clinical examination and while taking patient's history (i.e. voice tremor during sustained vowels, lower limb tremor during heel-to-shin testing), but none of the patients showed any signs of tremor elsewhere.

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software, version 22 (IBM Corporation, USA). Continuous variables were described as median and range. The Kruskal-Wallis test was used to reveal the relationship between the head and/or upper limb tremor and quantitative parameters. The Fisher's exact test was used to evaluate the relationship between tremor and qualitative parameters. Normal distribution was verified by the Shapiro-Wilk test. A significance level less than 0.05 was considered statistically significant ($P < 0.05$).

Results

In total, this study involved 120 patients, of which 25 were men (20.8%) and 95 were women (79.2%). The mean patient age was 59.3 years, ranging from 29 to 90. The mean treatment length was 8.4 years. The patients' clinical characteristics are detailed in Tables 1 and 2.

Various types of tremor were present in a total of 71 patients (Fig. 1). In most cases, tremor was present as DT of the head (70 patients, 58.3%). Fourteen patients (11.7%) had TAWD on the upper limbs, 13 of which also had DT of the head; only one patient had only tremor of the upper limbs. In terms of sex, both types of tremor occurred much more frequently in female patients. The female-to-male ratio in DT was 11:3; in TAWD, it was 13:1. TAWD was not present in the resting state. All 14 patients with TAWD had upper limb tremor in a static posture; 7 of them (5.85%) also had TAWD during movement, notably when approaching the target during the finger-to-nose maneuver.

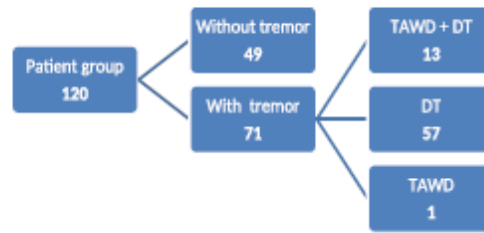


Figure 1. Tree diagram showing prevalence of different types of tremor in patient group.

		DT + TAWD		DT		Without tremor		Fisher's exact test p
		Count	%	Count	%	Count	%	
Treatment length	>= 13 years	3	23.1%	15	26.3%	19	38.8%	0.323
	< 13 years	10	76.9%	42	73.7%	30	61.2%	
Sex	men	1	7.7%	14	24.6%	10	20.4%	0.450
	women	12	92.3%	43	75.4%	39	79.6%	

Table 3. Characteristics of patient subgroups. DT – dystonic tremor, TAWD – tremor associated with dystonia.

		DT + TAWD	DT	Without tremor	Kruskal-Wallis test p
		Median	Median	Median	
Age	Median	67.0	61.0	58.0	0.0489
	Minimum	43	37	29	
	Maximum	83	90	82	
Treatment length (in years)	Median	6.0	8.0	10.0	0.408
	Minimum	2	1	0	
	Maximum	14	26	23	
TSUI	Median	4.0	5.0	4.0	0.424
	Minimum	2	1	1	
	Maximum	12	18	15	
TWSTRS	Median	13.0	15.0	14.0	0.438
	Minimum	2	2	5	
	Maximum	19	24	28	

Table 4. Comparison between patient subgroups depending on age, treatment length, and dystonia severity. TSUI - Modified Tsui Scale for Cervical Dystonia, TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, p – probability value, DT – dystonic tremor, TAWD – tremor associated with dystonia.

Dystonia severity was assessed with TWSTRS and the Modified Tsui Scale for Cervical Dystonia. The mean TWSTRS score was 14.2, ranging from 2 to 28. When using the Modified Tsui Scale for Cervical Dystonia, the mean score was 5.2 points, with a minimal score of 1 and a maximum score of 18.

For further comparison, we divided the patients into three subgroups: patients with TAWD and DT, with DT and without tremor (Table 3). Subgroup of patients with TAWD was not included in the comparison because of small group sample.

No statistical significance was observed in relation to dystonia severity or length of treatment and the occurrence of tremor (Table 4). In relation to age, the p-value of the Kruskal-Wallis test was < 0.05, but there was no significant difference between the subgroups when compared with the Dunn's post hoc test.

We divided patients according to various types of dystonic head and neck movements: right or left torticollis and laterocollis, retrocollis, and anterocollis. We found no statistical significance in the occurrence of hand tremor according to type of dystonic movement.

Discussion

In this study, tremor was a common accompanying feature of isolated adult-onset CD, occurring in more than half of the patients. In previously published studies, the occurrence of tremor ranged from 10 to 85%, depending on the studied population³. This wide range of occurrence of tremor in dystonia could be attributed to various factors, including small patient samples, evaluation of only one or, on the other hand, of various types of dystonia,

using only medical chart reviews instead of clinical examinations to evaluate tremor, or from including patients with acquired dystonia. Genetic variations may also impact the phenotypic spectrum of dystonia and tremor.

Previous studies observed a higher preponderance of DT and TAWD in female rather than male populations^{3,6,19}. Our study confirms this, even though the patient group was mainly composed of female patients, with a female-to-male ratio of 19:5. This sex preponderance has been repeatedly observed and studied, but no clear explanation has been described²⁰.

According to the current definition of dystonia, dystonic movements may be tremulous, and this tremor may precede the development of dystonia by many years^{7,8}. This raises the question of whether patients with various types of tremor who do not yet display evident signs of dystonia are correctly diagnosed and appropriately treated, especially if invasive therapy, such as deep brain stimulation, is being considered. Among tremulous disorders, the most over-diagnosed one seems to be ET. Diagnosis of ET is based purely on clinical criteria. ET is defined as bilateral, largely symmetrical, postural or kinetic tremor affecting hands and forearms that is visible and persistent^{10,21}. Various studies reviewed patient cohorts diagnosed as pure ET, and found associated features of dystonia in different body parts^{22,23}, or features of other neurological disorders, such as Parkinson's disease^{24,25}. According to Jain *et al.*²³, about one in three patients with tremor was misdiagnosed as having ET, with the most often false diagnoses being Parkinson's disease and dystonia. Louis *et al.* indicate that misdiagnosis of ET occurs in 30 to 50% of cases, suggesting that it could be the most commonly misdiagnosed movement disorder^{25,26}. Misleading factors in the diagnosis of ET might include that CD patients with DT may also show alcohol responsiveness or have autosomal dominant familial history^{5,27}. Overall, there seems to be a high overlap between dystonia and tremor and one can easily be missed if other is subtle.

Other signs might suggest CD instead of ET during clinical examination. For example, DT, unlike ET, may respond to sensory tricks (geste antagoniste) in which touching a specific body part leads to the reduction of tremor or dystonic posture. Agnew *et al.*²⁸ studied the prevalence of tremor in CD and ET patients in a supine position and while seated upright. Their results indicate that head tremor in patients with ET is a postural tremor that is reduced or completely disappears when a patient lies down, whereas in patients with CD, head tremor more often persists.

Another often over-diagnosed clinical entity seems to be an isolated head tremor as a part of a phenotypic spectrum of ET. Louis *et al.*²⁶ studied a population of 583 ET patients and found none with isolated head tremor with a complete absence of arm tremor, and only 2.7% of patients with head tremor and only mild arm tremor.

Why tremulous disorders are so often misdiagnosed remains unknown, but it indicates the need for more precise, revised criteria and definitions of these disorders. The exact pathophysiological background of dystonic and tremulous disorders remains unknown and requires further studies.

We acknowledge that our study might have some limitations. It is not a population-based study, but a cross-sectional study, focused only on CD patients. We focused only on patients with focal CD; we did not include patients who, apart from CD, showed dystonic movements elsewhere. The results of prevalence studies for tremor in patients with more widespread forms of dystonia might differ. We did not consider the duration of symptoms before the beginning of treatment and we also did not include data of tremor versus dystonia onset because of the possible high inaccuracy of retrospectively collected data. Untreated comparison group of CD patients would also be very important to determine if treatment affects the presence of associated tremor and also if severity of untreated dystonia is in correlation with tremor presence or its type.

Conclusion

Data from this study estimates the prevalence of different types of tremor in patients with CD. DT seems to be a frequent accompanying feature in CD patients (58.3%); TAWD seems to be much less common (11.7%). We point out differences between tremor in dystonia and in ET, probably the most commonly misdiagnosed condition in this field. In light of these observations, we encourage physicians to also look for signs of dystonia in non-tremulous body parts during clinical examination of patients with tremor.

Received: 26 July 2019; Accepted: 14 January 2020;

Published online: 29 January 2020

References

- Oppenheim, H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). *Neurologische Centralblatt* 30, 1090–1107 (1911).
- Albanese, A. *et al.* Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov. Disord.* 28, 863–873 (2013).
- Rudzińska, M., Krawczyk, M., Wójcik-Pędziwiatr, M., Szczudlik, A. & Wastelewska, A. Tremor associated with focal and segmental dystonia. *Neurol. Neurochir. Pol.* 47, 223–231 (2013).
- Defazio, G., Conte, A., Gigante, A. F., Fabbri, G. & Berardelli, A. Is tremor in dystonia a phenotypic feature of dystonia? *Neurol.* 84, 1053–1059 (2015).
- Erro, R. *et al.* Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, 965–968 (2014).
- Defazio, G. *et al.* Tremor in primary adult-onset dystonia: prevalence and associated clinical features. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 404–408 (2013).
- Rivet, J. & Marsden, C. D. Trunk and head tremor as isolated manifestations of dystonia. *Mov. Disord.* 5, 60–65 (1990).
- Deuschl, G. Dystonic tremor. *Rev. Neurol.* 159, 900–905 (2003).
- Albanese, A. & Del Sorbo, F. Dystonia and tremor: the clinical syndromes with isolated tremor. *Tremor Other Hyperkinetic Mov.* 6, 319 (2016).
- Schiebler, S. *et al.* Arm tremor in cervical dystonia—Is it a manifestation of dystonia or essential tremor? *Mov. Disord.* 26, 1789–1792 (2011).
- Münchau, A. *et al.* Arm tremor in cervical dystonia differs from essential tremor and can be classified by onset age and spread of symptoms. *Brain* 124, 1765–1776 (2001).

12. Hedera, P. *et al.* Clustering of dystonia in some pedigrees with autosomal dominant essential tremor suggests the existence of a distinct subtype of essential tremor. *BMC Neurol.* **10**, 66 (2010).
13. Koller, W. C., Busenbark, K., Mlner, K. & Group, E. T. S. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. *Ann. Neurol.* **35**, 717–723 (1994).
14. Jankovic, J., Beach, J., Pandolfo, M. & Patel, P. I. Familial essential tremor in 4 kindreds: prospects for genetic mapping. *Arch. Neurol.* **54**, 289–294 (1997).
15. Consky, E. S. & Lang, A. E. Clinical assessment of patients with cervical dystonia. *Therapy with botulinum toxin*, 211–237 (1994).
16. Consky, E. S. *et al.* The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurol.* **40**(Suppl 1), 445 (1990).
17. Tsui, J. C., Stoessl, A. J., Eisen, A., Calne, S. & Calne, D. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* **328**, 245–247 (1986).
18. Poewe, W. *et al.* What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport®. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **64**, 13–17 (1998).
19. Pandey, S. & Sarma, N. Tremor in dystonia. *Parkinsonism Relat. Disord.* **29**, 3–9 (2016).
20. Soland, V. L., Bhatta, K. P. & Marsden, C. D. Sex prevalence of focal dystonias. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **60**, 204–205 (1996).
21. Deuschl, G., Bain, P., Brin, M. & Committee, A. H. S. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Mov. Disord.* **13**, 2–23 (1998).
22. Lou, J. S. & Jankovic, J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurol.* **41**, 234–238 (1991).
23. Louis, E. D. *et al.* Prevalence and features of unreported dystonia in a family study of “pure” essential tremor. *Parkinsonism Relat. Disord.* **19**, 359–362 (2013).
24. Schrag, A., Münchau, A., Bhatta, K. P., Quinn, N. P. & Marsden, C. D. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J. Neurol.* **247**, 955–959 (2000).
25. Jain, S., Lo, S. E. & Louis, E. D. Common misdiagnoses of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch. Neurol.* **63**, 1100–1104 (2006).
26. Louis, E. D. & Dogu, O. Isolated head tremor: Part of the clinical spectrum of essential tremor? Data from population-based and clinic-based case samples. *Mov. Disord.* **24**, 2281–2285 (2009).
27. Rubio-Agusti, I. *et al.* Tremulous cervical dystonia is likely to be familial: clinical characteristics of a large cohort. *Parkinsonism Relat. Disord.* **19**, 634–638 (2013).
28. Agnew, A., Frucht, S. J. & Louis, E. D. Suptne head tremor: a clinical comparison of essential tremor and spasmodic torticollis patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **83**, 179–181 (2012).

Acknowledgements

Supported by Ministry of Health, Czech Republic - conceptual development of research organization (FNOL 00098892) and grant No. NV16-30210A. The authors thank Anne Johnson for the language editing.

Author contributions

L.H. prepared the main manuscript and in cooperation with M.N. and P.O. examined the patients. J.Z. performed the statistical analysis. P.H. and P.K. reviewed the manuscript. All authors approved the submission.

Competing interests


The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to L.H.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020



OPEN

Botulinum toxin injection changes resting state cerebellar connectivity in cervical dystonia

Pavel Hok^{1,2,6}, Lenka Hvizdošová^{1,2,6}, Pavel Otruba^{1,2}, Michaela Kaiserová¹, Markéta Trmečková^{1,5}, Zbyněk Tüdös^{3,4}, Petr Hluštík^{1,2}, Petr Kaňovský^{1,2} & Martin Nevrlý^{1,2,6}✉

In cervical dystonia, functional MRI (fMRI) evidence indicates changes in several resting state networks, which revert in part following the botulinum neurotoxin A (BoNT) therapy. Recently, the involvement of the cerebellum in dystonia has gained attention. The aim of our study was to compare connectivity between cerebellar subdivisions and the rest of the brain before and after BoNT treatment. Seventeen patients with cervical dystonia indicated for treatment with BoNT were enrolled (14 female, aged 50.2 ± 8.5 years, range 38–63 years). Clinical and fMRI examinations were carried out before and 4 weeks after BoNT injection. Clinical severity was evaluated using TWSTRS. Functional MRI data were acquired on a 1.5 T scanner during 8 min rest. Seed-based functional connectivity analysis was performed using data extracted from atlas-defined cerebellar areas in both datasets. Clinical scores demonstrated satisfactory BoNT effect. After treatment, connectivity decreased between the vermis lobule VIIIa and the left dorsal mesial frontal cortex. Positive correlations between the connectivity differences and the clinical improvement were detected for the right lobule VI, right crus II, vermis VIIIb and the right lobule IX. Our data provide evidence for modulation of cerebello-cortical connectivity resulting from successful treatment by botulinum neurotoxin.

Abbreviations

BoNT	Botulinum neurotoxin A
CD	Cervical dystonia
DBS	Deep brain stimulation
EPI	Echo-planar imaging
FLAME	FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects
fMRI	Functional MRI
FoV	Field of view
FSL	FMRIB's Software Library
FEW	Family-wise error
MR	Magnetic resonance
ROI	Regions of Interest
SMA	Supplementary motor area
TR/TE	Repetition time/echo time
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
W0	Week 0
W4	Week 4

Botulinum neurotoxin A (BoNT) injections are currently the preferred, even if symptomatic, treatment of focal dystonia²⁸. Although the primary BoNT site of action is at the neuromuscular junction, the clinical effect in

¹Department of Neurology, University Hospital Olomouc, I. P. Pavlova 6, 77900 Olomouc, Czech Republic. ²Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry of Palacký University Olomouc, Olomouc, Czech Republic. ³Department of Radiology, University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic. ⁴Department of Radiology, Faculty of Medicine and Dentistry of Palacký University Olomouc, Olomouc, Czech Republic. ⁵Department of Computer Science, Faculty of Science of Palacký University Olomouc, Olomouc, Czech Republic. ⁶These authors contributed equally: Pavel Hok and Lenka Hvizdošová. ✉email: martin.nevrlý@fnol.cz

dystonia is assumed to be mediated by dynamic changes at multiple levels of the sensorimotor system, which was demonstrated in several neurophysiological^{1,23,33}, functional MRI^{38,41} and clinical studies e.g.,^{4,22,32}.

In idiopathic cervical dystonia (CD), no consistent morphological tissue abnormalities have so far been observed in structural quantitative MRI or histopathological studies^{3,25}. However, functional MRI (fMRI) evidence demonstrates changes in multiple resting state networks (e.g.,¹², which partly normalize with botulinum neurotoxin A (BoNT) therapy, suggesting primarily functional disruption of the motor control^{25,34}. Nevertheless, there are only a few publications discussing resting state fMRI in CD^{9,11,12,30,35,46,51}. These studies demonstrate functional connectivity changes at either cortical or subcortical levels thought to reflect defective planning, disturbed spatial cognition, and compensatory executive control of accurate movements¹².

Recently, the role of the cerebellum in the pathophysiology of dystonia has been discussed^{2,8,20,21,50,52}. Prominent cerebellar involvement has been reported both in task-related²⁰ and in resting-state⁹ fMRI studies. Interestingly, cerebellum was the only region showing consistent post-mortem histopathological changes across 6 patients with CD⁴⁵ and one of the two brain areas specifically associated with secondary CD⁹. However, the effects of BoNT-A on resting state cerebello-cortical connectivity have not yet been investigated in sufficient detail. The only studies assessing the effect of BoNT-A on resting state connectivity either did not evaluate any cerebellar regions of interest⁴ or evaluated the cerebellum as a single region of interest (ROI)¹². The remaining studies of resting-state connectivity in CD did not assess the effects of treatment and included patients with different times since their previous BoNT-A injection^{35,46}. The lack of detailed analysis of treatment-related changes in cerebellar functional connectivity thus poses a surprisingly significant knowledge gap, especially considering the potentially important role of the cerebellum in the pathophysiology of dystonia.

Therefore, the aim of our study was to compare the whole-brain functional connectivity of cerebellar regions before and after treatment initiation. Due to expected variability in the clinical effect of the first BoNT-A injection³¹, the analysis focused on a relationship between the functional connectivity and the individual amount of clinical improvement.

Methods

The diagnosis of CD was determined following a comprehensive neurological examination by a movement disorders specialist, based on history of typical clinical symptoms for at least 12 months and polyelectromyographic examination of neck muscles. All subjects had a recent magnetic resonance imaging (MRI) of the brain with no structural abnormality. Each patient was informed in detail about the goal and the course of investigation and signed an informed consent form. The study protocol was approved by the local ethics committee (Ethics Committee of the University Hospital and the Faculty of Medicine and Dentistry of Palacký University Olomouc, Czech Republic), in accordance with the principles and recommendations of the Declaration of Helsinki, 1975 and later revisions.

Patients. Seventeen patients with CD indicated for treatment with BoNT were enrolled (14 female, aged 50.2 ± 8.5 years, range 38–63 years). Clinical and functional MRI examinations were carried out immediately before and 4 weeks after the first BoNT injection.

The severity of CD was evaluated using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)⁸ at two sessions: at Week 0 (W0—on the day of the first fMRI examination immediately before the BoNT injection) and at Week 4 (W4—on the day of the second fMRI examination four weeks after the BoNT injection). The BoNT treatment was indicated and carried out according to national and international standards and there was no investigational treatment involved. In all patients, the injected muscles were determined on the basis of a polyelectromyographic examination, provided by 4-channel Keypoint workstation, Medtronic, Minneapolis, MN, USA. The details of the electromyographic examination and BoNT injection were described in our previous work²³. All patients were treated with onabotulinum toxin type A (Botox, Allergan, Inc, Irvine, CA, USA in concentrations of 25 IU/ml. The demographic and clinical data of the patients are presented in Table 1.

Data acquisition. The acquisition of MRI data was performed at W0 and W4 visits using 1.5-T scanners (Siemens Aera, Avanto, and Symphony, Erlangen, Germany) with standard head coils. To avoid any possible effects due to scanner used, the schedule was either matched or counter-balanced. To provide maximum comfort and minimize head motion, the patient's head was immobilized with cushions. During the acquisition, patients were asked to lie still with their eyes closed and not to think about anything in particular. The MRI protocol consisted of a functional T_2^* -weighted BOLD image acquisition using a gradient-echo echo-planar imaging (EPI) sequence with 30 axial slices parallel to the anterior commissure-posterior commissure line, 5 mm slice thickness, repetition time/echo time (TR/TE) = 2500/40 ms, flip angle 80°, field of view (FoV) = 220 mm, matrix 64×64 , resolution $3.4 \times 3.4 \times 5.0$ mm, 192 volumes. Furthermore, gradient-echo phase and magnitude field map images with identical geometry were acquired to allow correction of the B_0 imaging distortions. For anatomical reference, a high-resolution three-dimensional MPRAGE scan was also acquired.

Data Pre-processing. Initially, the fMRI data were checked for susceptibility or severe motion artifacts, but no subject had to be excluded. The statistical analysis of BOLD time-series was performed in FEAT Version 6.00, part of FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl), version 5.0.9²⁹. The built-in pre-processing pipeline included: correction of B_0 distortions, motion correction using MCFLIRT, non-brain removal, and spatial smoothing using a Gaussian kernel with 8.0 mm FWHM. In each patient, affine registration matrices between the functional images from either session and a single anatomical reference image were obtained. The anatomical reference was chosen based on a quality assessment of both available T_1 -weighted scans. Finally, a non-linear registration of the anatomical image to the MNI 152 standard space using FNIRT was calculated²⁴.

Sex	Age	Total BoNT-A dose (Botox)	TWSTRS at Week 0	TWSTRS at Week 4
F	39	150	15	6
F	55	200	11	5
F	38	100	12	4
F	50	200	16	6
F	47	200	16	6
M	49	150	12	6
F	61	150	13	10
F	49	125	14	12
F	60	200	21	13
F	60	200	18	13
F	44	200	13	13
F	58	200	10	5
F	63	175	13	12
M	43	100	17	11
F	40	125	14	9
F	56	175	18	10
M	41	100	10	7
Mean	50.2	161.8	14.3	8.7

Table 1. Demographic and clinical data of subjects. List of 17 subjects with their sex and age, total dose of BoNT used for single application and score of TWSTRS at W0 and W4. Abbreviations: F—female, M—male.

Next, residual motion-related artifacts were regressed out from functional time-series using ICA-AROMA noise component classification tool⁴⁸ and high-pass temporal filtering with $\sigma = 60.0$ s was applied. In a parallel pre-processing pipe-line, the same ICA-AROMA noise components were regressed from data with no spatial smoothing applied. This unsmoothed dataset was used to extract both the signal of interest and non-neuronal nuisance signal.

Extraction of time-series. The time-series for seed-based connectivity were extracted using anatomically defined ROIs based on the FSL built-in Probabilistic Cerebellar Atlas parcellation with 50% probability threshold⁴⁵, see Fig. 1, Panel E. At this threshold, mask of label 9 (Vermis Crus I) contained 0 voxels and was therefore discarded. Next, binarized masks were transformed into each individual's functional space using an inverted non-linear transformation field estimated in the pre-processing pipeline, resampled using trilinear interpolation and thresholded at 0.5. After the resampling, mask of label 15 (Vermis VIIIb) contained 0 voxels in number of subjects and was discarded as well. The final set of ROIs consisted therefore of 26 regions. In each of the ROIs, the first eigenvariate was extracted and used as a representative de-meaned time-series.

To provide a broader context for the changes in the cerebellar networks, we performed a supplementary exploratory connectivity analysis using several regions of interest in the cerebral cortex and basal ganglia selected a priori as a reference. The specific procedures of the supplementary analysis are described in Supplementary Methods, the remaining procedures were identical to the main analysis.

Additionally, nuisance signal from six sources in the white matter and one source in the lateral ventricles was obtained as described elsewhere²⁷.

Statistical analysis of imaging data. The seed-based functional connectivity analysis was carried out using FILM²⁵. For each ROI, a separate single-subject analysis was performed with a single regressor of interest and its temporal derivative to account for non-uniform slice timing and hemodynamic delay, 6 estimated motion parameters and 6 nuisance signal regressors from the white matter and 1 from the ventricles (see Extraction of Time-series section).

In the main group analysis, (1) we analyzed changes in functional connectivity, controlling for each individual's change in TWSTRS score from W0 to W4 (before and after BoNT-A) by including change in TWSTRS as a covariate; and (2) we also investigated the relationship between the change in functional connectivity with the change in TWSTRS score. To this end, pair-wise within-subject differences were modeled with an additional (explanatory) variable consisting of the corresponding within-subject changes in TWSTRS. The purpose of the (explanatory) variable was twofold: (1) to serve as a regressor (covariate) controlling for the individual variability in clinical effect when assessing the average changes in functional connectivity, and (2) to serve as a predictor of changes specifically linked to the clinical effect of BoNT-A. The second approach exploits the individual variability in treatment response, which is less likely to be affected by other factors that could bias the average differences. To incorporate both pair-wise differences and the TWSTRS change regressor/predictor, a two-step analysis was employed. Within-subject differences were first computed using a fixed effects analysis. The estimated beta values and variances were then carried over to the final mixed effects (fixed effects + random effects) analysis with group mean as the first regressor and the TWSTRS change as the second one. The final step thus

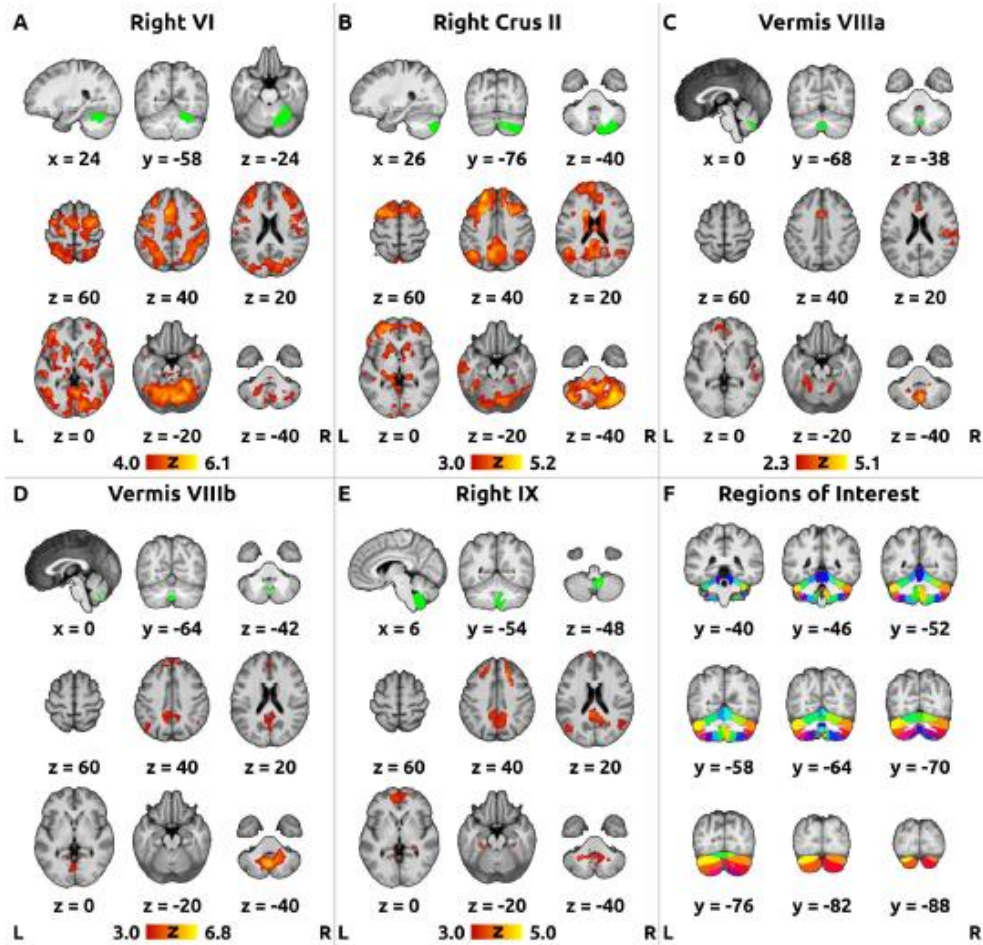


Figure 1. Mean functional connectivity of selected regions of interest. Figure shows mean *post-hoc* functional connectivity averaged across both sessions (baseline + follow-up) for the seeds with significant treatment-related changes and correlations in the main analysis: (A) Right Lobule VI, (b) Right Crus II, (C) Vermis VIIIa, (D) Vermis VIIIb, and (E) Right Lobule IX. The green overlays in the top row of panels A–E show the respective regions of interest (ROI) in the cerebellum. The red–yellow overlays in the bottom rows of panels A–E show the functional connectivity of each ROI across the whole brain, thresholded at different cluster-forming levels to produce visually comparable statistical maps (panel A: $Z > 4.0$; panels B, D, E: $Z > 3.0$; panel C: $Z > 2.3$) with the corrected cluster significance level of $p < 0.05$. An average T_1 -weighted image with the MNI152 standard space coordinates was used as a background. Right is right according to neurological convention.

yielded 2 pairs of contrasts: $W0 > W4$ and $W4 > W0$; Positive Correlation with TWSTRS Change and Negative Correlation with TWSTRS Change. The final mixed effects analysis was performed using FLAME (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects) with the "stage 1" setting⁵⁴. The whole-brain analysis was limited to the MNI standard brain mask³⁴ minus a white-matter mask as described elsewhere²⁷. The Z (Gaussianized T statistic) images were thresholded using clusters determined by $Z > 3$ and family-wise error (FWE) and Bonferroni corrected (accounting for the number of ROI and two contrasts per contrast pair cluster significance threshold was $p < 0.00096$ (calculated as $0.05 / [26 * 2]$). In the exploratory evaluation of the non-hypothesized cortical and subcortical ROIs (supplementary analysis, we applied the same Bonferroni correction as in the main analysis (see Supplementary Methods, similar to the exploratory approach described by Delnooz et al.¹²).

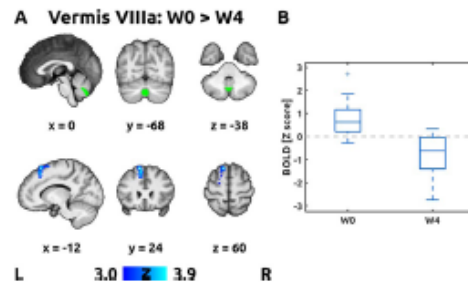


Figure 2. Pair-wise differences in connectivity. Panel A shows significant pair-wise changes in functional connectivity of the seed in the Vermis VIIIa between the baseline visit (W0) and the follow-up (W4), i.e., contrast W4 > W0. No other ROIs showed average changes in functional connectivity after BoNT-A treatment. The green overlay in the top row shows the region of interest in the cerebellum. The blue overlay in the bottom row shows the significant decrease in functional connectivity (positive connectivity turning to negative) in the left superior frontal gyrus, thresholded at $Z > 3.0$ and Bonferroni-corrected cluster significance level $p < 0.00096$. For remaining conventions, see Fig. 1. Panel B shows box plot of individual blood oxygen level-dependent (BOLD) response (Z score) averaged across the cluster in the left superior frontal gyrus from Panel A.

Significant clusters were anatomically classified according to an overlap with the Harvard–Oxford Cortical and Subcortical Structural Atlases¹³, and the Probabilistic Cerebellar Atlas labels¹⁵. The resulting statistical images were rendered in Mango v4.0 (Research Imaging Institute, UT Health Science Center at San Antonio, TX, United States).

Post-hoc plots. To determine the type of change detected using the group contrasts, such as loss of positive or negative functional connectivity, gain of positive or negative connectivity, or both, a *post-hoc* analysis was performed using the masks of significant clusters in group analysis. First, mean Z scores were extracted from individual statistical maps using Featquery tool (part of FSL), which incorporates the back-transformation of the cluster masks from the standard into the individual functional space. Finally, the values were visualized as box plots (contrasts W0 > W4 and W4 > W0) or scatter plots with linear fit (contrasts Positive Correlation with TWSTRS Change and Negative Correlation with TWSTRS Change).

Post-hoc visualization of the average connectivity of cerebellar ROIs. To determine the functional role of the ROIs with significant effects in the main analysis, a *post-hoc* connectivity analysis was performed. The average effects over the two sessions (W0 + W4) were pooled to visualize the functional networks associated with individual ROIs regardless of treatment. No Bonferroni correction was applied to the *post-hoc* statistical maps (mean connectivity) produced solely for visualization purposes. Additionally, to allow interpretation, the cluster-forming threshold was adjusted retrospectively to produce visually comparable co-activation levels across all functional connectivity maps.

Results

Clinical data. All patients were injected into the muscles identified by clinical evaluation and by polyelectromyography. The mean total dose of onabotulinumtoxin per patient was 161.8 ± 39.6 IU. The mean value of TWSTRS at Week 0 was 14.3 ± 3.1 and, at Week 4, it was 8.7 ± 3.2 ($p = 0.00002$, one-sided paired t-test), see Table 1. The significant decrease in TWSTRS four weeks after injections suggests a good clinical effect of BoNT treatment.

Imaging data. The first pair of contrasts (W0 > W4 and W4 > W0) revealed a significant decrease in connectivity (W0 > W4) between the vermis lobule VIIIa and the left dorsal medial frontal cortex (Fig. 2, panel A). The functional connectivity changed from positive to negative after treatment (Fig. 2, panel B). No other ROIs showed average changes in functional connectivity after BoNT-A treatment. This result represents an average effect of the BoNT-A treatment after correcting for inter-individual differences in the clinical effect (determined as a change in TWSTRS). In other words, the functional connectivity decreased after treatment regardless of actual clinical improvement.

Changes in functional connectivity that were correlated with the individual differences in clinical effect were assessed using the second set of contrasts (Positive Correlation with TWSTRS Change and Negative Correlation with TWSTRS Change). Positive correlations between the connectivity differences (W0 > W4) and the clinical improvement (TWSTRS W0 > W4) were detected for the right lobule VI, right crus II, vermis VIIIb and the right lobule IX (Fig. 3). No significant negative correlation was observed after Bonferroni correction. All clusters of treatment-related differences and correlations (including those not reaching significance after correction) are summarized in Table 2.

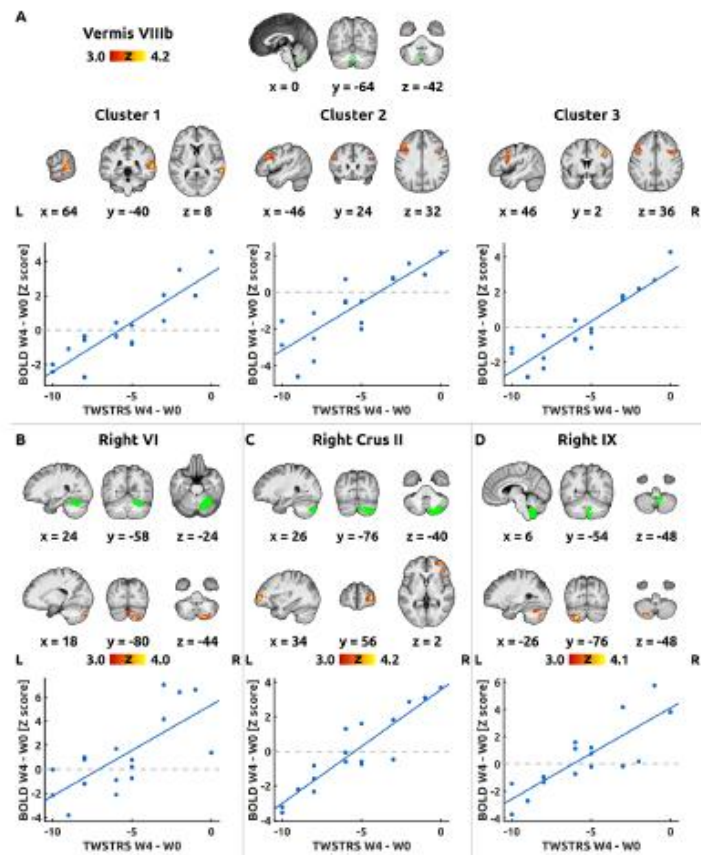


Figure 3. Correlations between the functional connectivity and TWSTRS. Figure shows significant clusters of correlation between the changes in Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) and changes in functional connectivity from the baseline visit (W0) to the follow-up (W4). Each panel shows significant clusters for a different region of interest (ROI): (A) Vermis VIIIb, (B) Right Lobule VI, (C) Right Crus II, and (D) Right Lobule IX. The green overlays in the top row in each panel show the ROI in the cerebellum. The red-yellow overlays in the bottom rows show the significant clusters, thresholded at $Z > 3.0$ and Bonferroni-corrected cluster significance level $p < 0.00096$. Below each map, a scatter plot of TWSTRS change in the abscissa against blood oxygen level-dependent (BOLD) response (Z score) in the ordinate demonstrates the individual values. A linear fit line was added for visualization purposes. For remaining conventions, see Fig. 1.

There were no significant effects after Bonferroni correction in the supplementary analysis of cortical and subcortical ROIs, see Supplementary Results and Supplementary Table S1.

The *post-hoc* visualization of average connectivity (W0 + W4) for those ROIs with significant clusters in the main analysis is displayed in Fig. 1. Lobule VI was functionally associated predominantly with the bilateral premotor cortices, supplementary motor area (SMA), anterior cingulate cortex, and bilateral intraparietal sulcus; the right crus II, vermis VIIIb and right lobule IX showed mainly connectivity with the bilateral posterior cingulate cortex, precuneus, parietooccipital and mesial prefrontal cortex; vermis VIIIa showed mainly connectivity with the anterior cingulate cortex and the right temporoparietal junction (Fig. 1).

Discussion

In presented study, we investigated alterations in cerebellar functional connectivity and the possible modifying effect of BoNT injections in CD by means of resting-state fMRI and atlas-based parcellation.

Seed	Contrast	Cluster Index	Cluster P value	Volume (cm ³)	Z _{max}	Z _{max} MNI coordinates	Atlas
Right VI	Positive corr	1	8.30E-04	4.08	3.99	18 -80 -44	79.8% R CRBL Crus II 10.0% R CRBL VIIb
		1	8.24E-05	6.11	4.20	34 56 2	63.7% R Frontal Pole 18.6% R Inferior Frontal G, p.t 12.7% R Inferior Frontal G, p.o
Right Crus II	Positive corr	1	1.34E-02	2.62	3.68	-40 38 8	70.7% L Frontal Pole 17.4% L Middle Frontal G 6.1% L Inferior Frontal G, p.t
		2	6.77E-04	3.21	3.92	-12 24 60	92.3% L Superior Frontal G 7.7% L Paracingulate G
Vermis VIIIa	AW0 > BW4	1	6.77E-04	3.21	3.92	-12 24 60	31.6% R Supramarginal G, p.d 28.2% R Middle Temporal G, t-o-p 22.5% R Middle Temporal G, p.d 14.9% R Superior Temporal G, p.d
Vermis VIIIb	Positive corr	1	1.54E-04	4.20	4.16	64 -40 8	86.3% L Middle Frontal G 8.4% L Inferior Frontal G, p.o 5.0% L Precentral G
		2	3.19E-04	3.81	3.84	-46 24 32	44.1% R Precentral G 30.0% R Middle Frontal G 25.3% R Inferior Frontal G, p.o
		3	4.46E-04	3.63	3.96	46 2 36	50.5% R CRBL Crus II 22.5% R CRBL VIIb 19.4% R CRBL Crus I 6.5% R CRBL VI
		4	1.39E-03	3.06	4.31	34 -76 -46	53.6% L CRBL VI 30.1% CRBL Vermis VI 22.5% L Lingual G 8.6% R Lingual G 6.0% L Occipital Fusiform G 5.3% L CRBL Crus I
		5	5.39E-03	2.42	3.84	-6 -74 -28	60.1% R Frontal Pole 20.6% R Frontal Orbital C 14.2% R Inferior Frontal G, p.t
		6	5.39E-03	1.74	3.56	46 22 -6	46.2% L Middle Temporal G, t-o-p 34.1% L Planum Temporale 16.8% L Superior Temporal G, p.d
		7	3.09E-02	1.66	3.75	-56 -48 4	32.5% L CRBL Crus II 31.5% L CRBL Crus I 20.6% L CRBL VI 15.4% L CRBL VIIb
Right IX	Positive corr	1	6.57E-04	4.16	4.13	-26 -76 -48	100% Brain-Stem
		2	4.76E-02	1.76	4.06	8 -34 -42	

Table 2. List of significant clusters in the contrasts PreW0 -> W4, W4> W0, Post contrast and correlation with TWSTRS change. Table lists significant t-test clusters in the contrast W0> W4, W4> W0, positive, and negative correlation (corr.) with TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) change. Bold indicates clusters significant after Bonferroni correction. Anatomical labels with the highest probability per voxel are provided including the proportion of labeled voxels. Only labels consisting at least 5% of activated voxels are shown. Note that cerebellar labels may overlap with cortical labels. Abbreviations: C, cortex; CRBL, cerebellum; G, gyrus; L, left; MNI, Montréal Neurological Institute; p.d., posterior division; p.o., pars opercularis; p.L., pars triangularis; R, right; t-o.p., temporooccipital part; W0, Week 0; W4, Week 4; Z_{max} , maximum Z score.

It has been repeatedly suggested that CD is a network disorder^{4,35,39,46}. Previous studies reported rather diffuse or non-overlapping structural^{25,44,49} and functional^{10,35,47} changes in multiple brain regions, including the sensorimotor cortices, basal ganglia, thalamus, and, more recently, cerebellum. In fact, it has been suggested that dystonia is caused by a combined dysfunction of several network nodes or their abnormal connectivity³⁹. However, it remains unknown, which option describes the best the pathophysiology of dystonia³⁵.

The role of the cerebellum in the pathophysiology of CD is still controversial as it is not clear whether functional changes in the cerebellum are the source or a consequence of dystonia³⁸. Still, cerebellum showed consistent post-mortem histopathological changes across 6 patients with CD⁴⁵ and was one of the two brain regions specifically associated with secondary CD⁹. Although damage to the cerebellum is usually associated with negative symptoms (a loss of function), it can be argued that different kinds or localizations of lesions may produce different clinical presentations based on the affected pathways³⁸. Abnormalities in the anterior lobe of the cerebellum may be associated with dysfunction of the cortical sensorimotor areas in dystonia⁴³. Filipp et al.²⁰ have found cerebellar dysfunction mainly localized in the left posterior hemisphere. They have also demonstrated that CD was associated with decreased functional connectivity between the left cerebellar lobule VI and the contralateral prefrontal cortex, and between the left cerebellar crus I and the ipsilateral middle temporal gyrus. However, the study by Filipp et al.²⁰ analyzed cerebellar connectivity during a visuospatial task and only from a limited number of seeds (lobule VI, crus I and vermis VIIIb), therefore the results are not directly comparable to ours.

In this study, we observed that resting-state connectivity from a number of cerebellar seeds in the posterior vermis and right posterior cerebellar hemisphere decreased with treatment. Moreover, the higher was the clinical benefit of the treatment, the larger was the decrease in functional connectivity (Fig. 3). The cerebellar seeds associated with these changes were found in the following areas: right lobule VI, right crus II, vermis VIIIa and VIIIb, and right lobule IX.

In agreement with previous data in healthy individuals⁷, the mean functional connectivity maps in Fig. 1 demonstrate that lobule VI is connected to the somatomotor, ventral attention, dorsal attention and frontoparietal control networks (Yeo et al., 2011), whereas the crus II and lobule IX predominantly connect to the frontoparietal control (crus II) and default mode network (both crus II and lobule IX) as defined by Yeo et al. (2011). Although the lobule VIII has been implicated in motor control^{7,16}, in our cohort, vermis VIIIa was associated with the nodes of the ventral attention network, while vermis VIIIb was connected to the hubs of the default mode network (Yeo et al. 2011).

Among the observed treatment-related effects, one stood out: the connectivity from the vermis VIIIa to the left superior frontal gyrus decreased irrespective of the individual differences in the clinical outcome (Fig. 2). Superior frontal gyrus (BA6/9/10) has been reported as one of the regions showing higher resting-state functional connectivity in CD than in the control group, for a compound cortico-subcortical motor seed^{12,35} or sensorimotor cortex¹⁹, and has also manifested different structural connectivity pattern²⁶ and increased gray matter volume³⁷ in other focal dystonias. Our treatment-related effect might be relevant, though possibly related to secondary phenomena following the BoNT treatment, e.g., behavioral or affective changes associated with motor improvement.

However, the remaining significant changes in connectivity scaled with the degree of clinical motor improvement. The change in TWSTRS was either correlated with the strength of intra-cerebellar functional connections, as in the case of seeds in the right lobule VI and right lobule IX, or with cerebro-cerebellar connections, as in the case of seeds in the right crus II and vermis VIIIb (Fig. 3).

The right lobule VI, which is predominantly associated with the sensorimotor control areas, showed in good responders decreasing connectivity with the right crus II (Fig. 3, panel B), a cerebellar region associated with the default mode network⁷. In contrast, the right lobule IX showed decreasing connectivity with the left crus II (Fig. 3, panel D). In this case, both regions are functionally associated with the default mode network⁷.

With respect to the cerebro-cerebellar connections, the clinical improvement (change in TWSTRS) was correlated with the functional connectivity strength between the right crus II and the right lateral prefrontal cortex, i.e., a component of the frontoparietal control network⁵³. Furthermore, correlation with change in TWSTRS was observed between the vermis VIIIb and clusters in the right temporoparietal junction, left middle frontal gyrus, and right premotor cortex, which represent nodes of the ventral attention, frontoparietal control, and dorsal attention networks, respectively⁵³, Yeo et al. (2011).

In summary, BoNT injection followed by successful control of CD signs led to (1) decrease in intrinsic connectivity in the posterior cerebellum, including connectivity between motor and more cognitive regions of the cerebellum. Furthermore, (2) the vermis VIIIa and VIIIb, implicated in motor control, showed decreased connectivity with bilateral dorsolateral frontal and premotor and right temporoparietal cortices, and (3) the crus II, predominantly involved in cognitive functions, showed decreased connectivity with the right prefrontal cortex.

The decreasing cerebro-cerebellar connectivity after treatment is in line with evidence for abnormally “increased” (i.e., less negative) connectivity in CD between the sensorimotor cortex and a cerebellar seed in vermis defined as an overlap of dystonia-related brain lesions⁵. Our findings also have to be considered in the context of previous published papers on central treatment effects in idiopathic dystonia e.g.,^{12,18,38}.

Our previous study showed decreased activation during complex finger tapping task throughout the sensorimotor system after BoNT treatment, including the anterior cerebellum³⁸. Although this could be viewed as decreasing task-driven cerebro-cerebellar connectivity, thus compatible with our current results, a direct comparison of task-related and resting-state data is not straightforward. A previous resting-state fMRI study in CD patients that assessed BoNT effect revealed no difference in the cerebellar network¹². However, cerebellar connectivity was assessed in that study on a global scale, de facto using a single cerebellar seed. Though reasonable in search for large effects, such approach could possibly miss changes on a fine scale of individual cerebellar lobuli.

Further evidence for the role of the cerebellum comes from structural imaging studies. In patients with various types of dystonia chronically treated with deep brain stimulation (DBS), voxel-based morphometry revealed increased gray matter density in the cerebellar vermis, supplementary motor area (SMA) and anterior cingulate cortex, which was more profound in good responders¹⁸. Together with our data, this study suggests a prominent role of the cerebellum and its frontal connections in the normalization of the motor function, though the exact mechanisms in DBS and BoNT may considerably differ.

It should be acknowledged that the mechanism of BoNT effect on central structures has not been fully elucidated. The established mechanisms are summarized by Marchand-Pauvert et al.³⁶, including blockade of the gamma motor endings, plasticity evoked by blockade of the neuromuscular transmission, and retrograde transport and transcytosis of BoNT. Although it is not entirely clear, which of the mechanisms plays a key role in the clinical improvement after BoNT, there is multiple evidence from recent studies about modulation of activity of various structures in the central nervous system after BoNT both in motor and sensory areas. We suggest that in focal dystonias, BoNT-induced effects encompass complex mechanisms beyond chemodenervation of the injected muscles⁵.

In conclusion, the presented data provide evidence for modulation of cortico-cerebellar connectivity resulting from successful treatment by BoNT.

Received: 20 June 2020; Accepted: 19 March 2021

Published online: 15 April 2021

References

1. Abbruzzese, G. & Berardelli, A. Neurophysiological effects of botulinum toxin type A. *Neurotox Res.* 9, 109–114. <https://doi.org/10.1007/s00333033927> (2006).
2. Avanzino, L. & Abbruzzese, G. How does the cerebellum contribute to the pathophysiology of dystonia?. *Basal Ganglia Knowl. Gaps Parkinson's Dis. Other Movement Disorders* 2, 231–235. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2012.05.003> (2012).
3. Ballint, B. et al. Dystonia. *Nat. Rev. Dis. Primers* 4, 25. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0023-6> (2018).
4. Battistella, G., Termsarasab, P., Ramdhani, R. A., Fuerstinger, S. & Simonyan, K. Isolated focal dystonia as a disorder of large-scale functional networks *Cereb. Cortex* 27, 1203–1215. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw313> (2017).
5. Berardelli, A. & Conte, A. Dystonias. *Handb. Exp. Pharmacol.* https://doi.org/10.1007/164_2019_339 (2019).
6. Brodoehl, S. et al. Cause or effect: Altered brain and network activity in cervical dystonia is partially normalized by botulinum toxin treatment. *NeuroImage Clin.* 22, 101792. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101792> (2019).
7. Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C. & Yeo, B. T. T. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 106, 2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011> (2011).
8. Consky, E. & Lang, A. Clinical Assessments of patients with Cervical Dystonia. In *Therapy with Botulinum Toxins* (ed. Jankovic, J.) (Taylor & Francis, 1994).
9. Corp, D. T. et al. Network localization of cervical dystonia based on causal brain lesions. *Brain* 142, 1660–1674. <https://doi.org/10.1093/brain/awz112> (2019).
10. de Vries, P. M. et al. Changed patterns of cerebral activation related to clinically normal hand movement in cervical dystonia. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 110, 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2007.09.020> (2008).
11. Delnooz, C. C. S., Pasman, J. W., Beckmann, C. F. & van de Warrenburg, B. P. C. Altered striatal and pallidal connectivity in cervical dystonia. *Brain Struct. Funct.* 220, 513–523. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0671-y> (2015).
12. Delnooz, C. C. S., Pasman, J. W., Beckmann, C. F. & van de Warrenburg, B. P. C. Task-free functional MRI in cervical dystonia reveals multi-network changes that partially normalize with botulinum toxin. *PLoS ONE* 8, e62877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062877> (2013).
13. Destian, R. S. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 31, 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021> (2006).
14. Deuschl, G. et al. Clinical and polymyographic investigation of spasmodic torticollis. *J. Neurol.* 239, 9–15. <https://doi.org/10.1007/bf00839204> (1992).
15. Diedrichsen, J., Balsters, J. H., Flavell, J., Cussans, E. & Ramnani, N. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage* 46, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.045> (2009).
16. Diedrichsen, J., King, M., Hernandez-Castillo, C., Sereno, M. & Ivry, R. B. Universal transform or multiple functionality? Understanding the contribution of the human cerebellum across task domains. *Neuron* 102, 918–928. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.021> (2019).
17. Eickhoff, S. B. et al. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *NeuroImage* 36, 511–521. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.060> (2007).
18. Fečková, A. et al. Benefits of pallidal stimulation in dystonia are linked to cerebellar volume and cortical inhibition. *Sci. Rep.* 8, 17218. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34880-z> (2018).
19. Feng, L. et al. Brain connectivity abnormalities and treatment-induced restorations in patients with cervical dystonia. *Eu. J. Neurol.* <https://doi.org/10.1111/ene.14695> (2020).
20. Pilip, P. et al. Disruption in cerebellar and basal ganglia networks during a visuospatial task in cervical dystonia (Dtsord, 2017). <https://doi.org/10.1002/mds.26930>
21. Pilip, P., Lungu, O. V. & Bareš, M. Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders?. *Clin. Neurophysiol.* 124, 1269–1276. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.003> (2013).

22. Gelb, D. J., Yoshimura, D. M., Olney, R. K., Lowenstein, D. H. & Aminoff, M. J. Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis. *Ann. Neurol.* **29**, 370–376. <https://doi.org/10.1002/ana.410290407> (1991).
23. Cillo, F. et al. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. *Ann. Neurol.* **48**, 20–26 (2000).
24. Grabner, G. et al. Symmetric atlas and model based segmentation: an application to the hippocampus in older adults. *Med. Image Comput. Comput. Assst. Interv.* **9**, 58–66 (2006).
25. Gracten, R. M. et al. Multimodal quantitative MRI reveals no evidence for tissue pathology in idiopathic cervical dystonia. *Front. Neurol.* **10**, 914. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00914> (2019).
26. Hanekamp, S. & Simonyan, K. The large-scale structural connectome of task-specific focal dystonia. *Hum. Brain Mapp.* **41**, 3253–3265. <https://doi.org/10.1002/hbm.25012> (2020).
27. Hok, P. et al. Differential effects of sustained manual pressure stimulation according to site of action. *Front. Neurosci.* **13**, 722. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00722> (2019).
28. Janjovic, J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov. Disord.* **19**(Suppl 8), S109–115. <https://doi.org/10.1002/mds.20024> (2004).
29. Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W. & Smith, S. M. FSL. *Neuroimage* **62**, 782–790. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015> (2012).
30. Jiang, W. et al. Alterations of interhemispheric functional connectivity and degree centrality in cervical dystonia: a resting-state fMRI study. *Neural Plast.* **2019**, 7349894. <https://doi.org/10.1155/2019/7349894> (2019).
31. Jost, W. H. et al. Effectiveness of botulinum neurotoxin type A injections in naïve and previously-treated patients suffering from Tort- or Laterocollis or -caput: Results from a German-Austrian open-label prospective post-marketing surveillance study. *J. Neurol. Sci.* **399**, 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.02.017> (2019).
32. Kaňovský, P., Dufek, J., Halačková, H. & Rektor, I. Change in the pattern of cervical dystonia might be the cause of benefit loss during botulinum toxin treatment. *Eur. J. Neurol.* **4**, 79–84. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1997.tb00303.x> (1997).
33. Kaňovský, P. et al. Change in lateralization of the P22/N30 cortical component of median nerve somatosensory evoked potentials in patients with cervical dystonia after successful treatment with botulinum toxin A. *Mov. Disord.* **13**, 108–117. <https://doi.org/10.1002/mds.870130122> (1998).
34. Lehericy, S., Tijssen, M. A. J., Vidali, M., Kajt, R. & Meunier, S. The anatomical basis of dystonia: current view using neuroimaging. *Mov. Disord.* **28**, 944–957. <https://doi.org/10.1002/mds.25527> (2013).
35. Li, Z. et al. Alterations of resting-state fMRI measurements in individuals with cervical dystonia. *Hum. Brain Mapp.* **38**, 4098–4108. <https://doi.org/10.1002/hbm.23651> (2017).
36. Marchand-Pauvert, V. et al. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. *J. Physiol. (Lond.)* **591**, 1017–1029. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.239178> (2013).
37. Martino, D. et al. Cortical gray matter changes in primary blepharospasm: a voxel-based morphometry study. *Mov. Disord.* **26**, 1907–1912. <https://doi.org/10.1002/mds.23724> (2011).
38. Nevrly, M. et al. Changes in sensorimotor network activation after botulinum toxin type A injections in patients with cervical dystonia: a functional MRI study. *Exp. Brain Res.* **236**, 2627–2637. <https://doi.org/10.1007/s00221-018-5322-3> (2018).
39. Neychev, V. K., Gross, R. E., Lehericy, S., Hess, E. J. & Jinnah, H. A. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol. Dis.* **42**, 185–201. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.01.026> (2011).
40. Norris, S. A. et al. Regional, not global, functional connectivity contributes to isolated focal dystonia. *Neurology* **95**, 2246–2258. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010791> (2020).
41. Opavský, R., Hlušík, P., Otruba, P. & Kaňovský, P. Somatosensory cortical activation in cervical dystonia and its modulation with botulinum toxin: an fMRI study. *Int. J. Neurosci.* **122**, 45–52. <https://doi.org/10.3109/00207454.2011.623807> (2012).
42. Opavský, R., Hlušík, P., Otruba, P. & Kaňovský, P. Sensorimotor network in cervical dystonia and the effect of botulinum toxin treatment: A functional MRI study. *J. Neurol. Sci. Spec. Secton ECF 2009 A New Treatment Era Multiple Sclerosis Optons Challenges Risks Europ Charcot Foundation Symp.* **306**, 71–75. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.03.040> (2011).
43. Piccini, C. C. et al. Infratentorial gray matter atrophy and excess in primary cranio-cervical dystonia. *Parkinsonism Relat. Disord.* **20**, 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.10.026> (2014).
44. Prell, T. et al. Structural brain abnormalities in cervical dystonia. *BMC Neurosci.* **14**, 123. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-123> (2013).
45. Prudente, C. N. et al. Neuropathology of cervical dystonia. *Exp. Neurol.* **241**, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.11.019> (2013).
46. Prudente, C. N., Hess, E. J. & Jinnah, H. A. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum?. *Neuroscience* **260**, 23–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.062> (2014).
47. Prudente, C. N. et al. A functional magnetic resonance imaging study of head movements in cervical dystonia. *Front. Neurol.* <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00201> (2016).
48. Prulm, R. H. R. et al. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *Neuroimage* **112**, 267–277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.064> (2015).
49. Ramdhani, R. A. et al. What's special about task in dystonia? A voxel-based morphometry and diffusion weighted imaging study. *Mov. Disord.* **29**, 1141–1150. <https://doi.org/10.1002/mds.25934> (2014).
50. Sadnicka, A., Hoffland, B. S., Bhatia, K. P., van de Warrenburg, B. P. & Edwards, M. J. The cerebellum in dystonia - help or hindrance?. *Clin. Neurophysiol.* **123**, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.027> (2012).
51. Sarasso, E. et al. Sensory trick phenomenon in cervical dystonia: a functional MRI study. *J. Neurol.* <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09683-5> (2020).
52. Shakkottai, V. G. et al. Current opinions and areas of consensus on the role of the cerebellum in dystonia. *Cerebellum* **16**, 577–594. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0825-6> (2017).
53. Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E. & Buckner, R. L. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* **100**, 3328–3342. <https://doi.org/10.1152/jn.90355.2008> (2008).
54. Woolrich, M. W., Behrens, T. E. J., Beckmann, C. F., Jenkinson, M. & Smith, S. M. Multilevel linear modelling for fMRI group analysis using Bayesian inference. *Neuroimage* **21**, 1732–1747. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.023> (2004).
55. Woolrich, M. W., Ripley, B. D., Brady, M. & Smith, S. M. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *Neuroimage* **14**, 1370–1386. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0931> (2001).

Author contributions

Pa.H., L.H. and M.N. wrote the main manuscript. Pa.H. and L.H. both authors contributed equally to this work. M.N., P.O., M.K. and L.H. made clinical evaluations of subjects and BoNT injections. Pa.H. and M.T. prepared figures. M.N., Pa.H., Z.T. and Pe.H. made functional MRI examinations of subjects. M.N., Pa.H., Pe.H. and P.K. prepared the whole protocol. Pe.H. and P.K. made critical review of manuscript.

Funding

Research was supported by grant of the Czech Health Research Council (AZV MZ ČR) NV16-30210A and Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNOI, 00098892). All rights reserved.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87088-z>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.N.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021