

## **Klinické, zobrazovací a biologické prediktory účinků hluboké mozkové stimulace u Parkinsonovy nemoci**

NV19-04-00233

*Řešitel: prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.*

*Příjemce: Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta*

Hluboká mozková stimulace (DBS) je nákladnou léčebnou metodou u vybraných neurologických onemocnění, které se projevují poruchou řízení pohybu. Uplatňuje se zejména v léčbě Parkinsonovy nemoci (PN), která se ve středním a pozdním stádiu projevuje nepravidelným střídáním stavů od těžké nehybnosti po stavy spojené s vůlí nekontrolovatelnými nadměrnými pohyby. Oba tyto extrémy mohou být pomocí DBS významně potlačeny. Léčba spočívá v zavedení tenké elektrody do cílového jádra (tzv. subtalamické jádro – STN, nebo vnitřní pallidum – GPi) obou mozkových hemisfér a jejich napojení na neurostimulátor implantovaný do podkoží na hrudníku. Vývoj PN je bohužel spojen s rozvojem řady non-motorických symptomů, které v klinickém obraze mnohdy dominují a mohou se během DBS významně zhoršit. Záměrem grantového projektu byla snaha prověřit stávající měkká indikační kritéria s cílem stanovit důležitost různých ukazatelů budoucího úspěchu DBS. Projekt se opíral o klinická data klíčových neurologických, psychiatrických a psychologických symptomů zaznamenaných v předoperační i pooperační fázi. Paralelně s nimi byly sledovány morfometrické a funkčně zobrazovací parametry mozku včetně vybraných biochemických a genetických ukazatelů. Projekt byl dodatečně rozšířen o pacienty s dystonickými syndromy, kteří byli rovněž léčeni pomocí DBS, čímž došlo k efektivnějšímu využití grantových prostředků.

V rámci řešení metodologické části projektu jsme vyvinuli algoritmus pro automatickou detekci cíle v STN s využitím kombinace elektrofyziologických a zobrazovacích technik. Pomocí registrace jednotkové aktivity neuronů jsme uvnitř jádra STN objevili tzv. emotivní gradient, který má vliv na subjektivní hodnocení emocí a výskyt deprese, a poprvé u člověka popsali tzv. řečové neurony se specifickými vlastnostmi a rozložením. Dlouhodobé účinky DBS bylo možné předpovědět na základě výsledků neuropsychologických testů a strukturálních parametrů mozkové kůry. Zdokumentovali jsme, že DBS transformuje klidové zapojení sítí do stavu, které se blíží způsobu zapojení mozku u zdravých osob. Klinické rozdíly v účinnosti DBS se např. odrazily v odlišné modulaci afektivních sítí u depresivních pacientů s PN nebo v rozdílném ovlivnění lokální a vzdálené konektivity u pacientů s dystonickými syndromy, u kterých po operaci došlo k dobrému, nebo nedostatečnému klinickému zlepšení. V genetické části projektu byly popsány nové mutace spojené s dystonickými a parkinsonskými syndromy, z nichž některé nově predikují dobrý efekt DBS.

Nové znalosti o topografickém uspořádání neuronální aktivity zpřesnily metodiku cílení implantačního zákroku a nové klinické a paraklinické biomarkery jsou nově zohledňovány při výběru pacientů, u kterých je implantační zákrok zvažován.