LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO

V OLOMOUCI

Spasticita jako projev maladaptivní plasticity CNS a její ovlivnění botulotoxinem

Disertační práce

v oboru Neurologie

MUDr. Tomáš VEVERKA

Olomouc 2013

Autorské prohlášení

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

V Olomouci dne 18.9.2013

MUDr. Tomáš Veverka

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval prof. MUDr. Petru Kaňovskému, CSc. za prvotní impuls, trvalou podporu a podnětné připomínky při realizaci této práce. Velké poděkování patří mému školiteli prof. MUDr. Ing. Petru Hluštíkovi, Ph.D., za uvedení do problematiky funkční magnetické rezonance, pomoc při analýze dat a cenné konzultace při interpretaci výsledků. Mé poděkování také patří všem kolegům z Neurologické kliniky LF a FN Olomouc, kteří se jakkoliv podíleli a podílí na diagnostice a terapii pacientů se spasticitou po cévní mozkové příhodě.

Dále bych chtěl velmi poděkovat za trpělivost, toleranci a trvalou podporu své rodině.

Obsah

Autorské prohlášení....2

Obsah....4

Cíl práce....6

1. Úvod....7
1.1. Cévní mozková příhoda - definice, incidence a mortalita....7
1.2. Mechanismy, které se uplatňují při úpravě funkce po iktu....8
1.3. Mozková plasticita....9
1.4. Metody ke studiu mozkové plasticity....10
1.5. Organizace senzomotorického kortexu....12
1.6. Mozková plasticita po ischemickém iktu....13
1.6.1. Substituce nepoškozenými oblastmi v primárním senzomotorickém kortexu....13
1.6.2. Substituce jinými oblastmi kortexu....14
1.6.3. Diaschíza....15
1.7. Spasticita jako projev maladaptivní plasticity....15
1.8. Spasticita po iktu....16
1.9. Etiopatogeneze spasticity a syndromu horního motoneuronu....17
1.10. Prevalence spasticity po iktu....18
1.11. Hodnocení spasticity....19
1.12. Terapie spasticity....20
1.12.1. Nefarmakologická intervence....21
1.12.2. Farmakoterapie....23
1.13. Léčba spasticity botulotoxinem....24
1.14. Centrální účinky botulotoxinu....26
1.14.1. Přímé působení botulotoxinu na vzdálených synapsích....26
1.14.2. Centrální reorganizace po léčbě botulotoxinem....26
1.15. Změny kortikální aktivace při léčbě postiktální spasticity BoNT-A....28

2. Rozdíly v modulaci kortikální aktivity u pacientů po cévní mozkové příhodě s reziduální spasticitou ruky léčených botulotoxinem A....30
2.1. Soubor a metodika....30
2.1.1. Úloha....31
2.1.2. Terapie....32
2.1.3. Akvizice dat....32
2.1.4. Analýza....33
2.2. Výsledky....34
2.2.1. Behaviorální....34
2.2.2. Zobrazování – skupinové průměry....34
2.2.3. Zobrazování – efekty léčby....34
2.3. Diskuze....35

3. Změny kortikální aktivity u pacientů po ischemickém iktu léčených botulotoxinem A pro těžkou spasticitu ruky....46
3.1. Soubor a metodika....46
3.1.1. Klinické vyšetření....47
3.1.2. Úloha....47
3.1.3. Terapie....48

3.1.4. Akvizice dat....48
3.1.5. Analýza....49
3.2. Výsledky....50
3.2.1. Behaviorální....50
3.2.2. Zobrazování - skupinové průměry....51
3.2.3. Zobrazování – kontrasty mezi vyšetřeními....51
3.3. Diskuze....52
4. Závěr....64
5. Souhrn....67
6. Summary....69
7. Literatura....71
8. Publikace....87
8.1. Práce související s disertační prací....87
8.1.1. Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF....87
8.1.2. Přehledné vědecké práce....87
8.1.3. Publikovaná abstrakta....87
8.1.4. Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech 89
8.2. Ostatní publikace....91
8.2.1. Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF....91
8.3. Seznam řešených grantů....93
9. Přílohy....94

Cíl práce

Tématem disertační práce je studium dynamických změn mozku při léčbě postiktální spasticity botulotoxinem typu A (BoNT-A) pomocí funkční magnetické rezonance (fMRI).

V první části úvodu jsou stručně popsány mechanismy, které se uplatňují při úpravě funkce po ischemickém iktu s důrazem na mozkovou plasticitu. Další část je věnována etiopatogenezi, prevalenci a terapii fokální spasticity po iktu. Zvláštní kapitola obsahuje přehled poznatků o centrálních (vzdálených) účincích botulotoxinu.

Cílem vlastní výzkumné práce bylo pomocí BOLD (blood oxygenation level–dependent) metody fMRI lokalizovat a analyzovat změny aktivace mozkového kortexu u pacientů po cévní mozkové příhodě s reziduální spasticitou ruky léčených BoNT-A. Specifickým cílem bylo přinést nové důkazy o centrálních (vzdálených) efektech lokální aplikace BoNT-A.

První prezentovaná práce přináší srovnání behaviorálních a fMRI dat dvou pilotních skupin pacientů s postiktální spasticitou, které se lišily věkem a tíží neurologického deficitu (tedy i aktivační úlohou). V druhé výzkumné práci bylo klinicky a pomocí fMRI vyšetřeno 14 subjektů trpících těžkou parézou (plegií) ruky se spasticitou. Jako aktivační úloha byla použita představa pohybu prsty postižené končetiny. V obou prezentovaných studiích jsme se zaměřili na vztah mezi dynamickými změnami aktivace mozku a zmírněním spasticity po terapii BoNT-A.

1. Úvod

1.1. Cévní mozková příhoda - definice, incidence a mortalita

Cévní mozková příhoda (CMP) je podle Světové zdravotnické organizace (WHO) definována jako klinický syndrom charakterizovaný rychle se vyvíjejícími klinickými známkami ložiskové (nebo globální) poruchy mozkové funkce, se symptomy trvajícími déle než 24 hodin nebo vedoucími ke smrti, bez jiné zjevné příčiny než cévní (Anon 1988).

CMP je celosvětově nejčastější příčinou invalidity a jednou z nejčastějších příčin úmrtí (Lopez et al. 2006). V roce 2004 byla globální celosvětová incidence CMP 9,0 miliónů a prevalence 30,7 miliónů (Anon 2004). V evropském registru EROS byla roční incidence iktu (stroke incidence) u mužů 141,3/100 000 a u žen 94,6/100 000. Byl ovšem zaznamenán více než dvojnásobný rozdíl v incidenci CMP mezi jednotlivými zeměmi, s vyšší incidencí ve východní Evropě a nižší v jihoevropských zemích. Tyto rozdíly byly přisuzovány rozdílnému výskytu rizikových faktorů ischemického iktu v evropských subpopulacích, především hypertenzi. Percentuální zastoupení jednotlivých subtypů CMP bylo ve zmíněném registru následující: mozkový infarkt 81,7%, intracerebrální hematom 12,4%, subarachnoidální hemoragie 2,9% a nedefinované příhody 3% (European Registers of Stroke (EROS) Investigators et al. 2009). Prakticky jedinou prospektivní populační studií v evropských zemích byl WHO projekt MONICA. V této studii byla věkově vázaná incidence prvního iktu (stroke incidence) u mužů 101-285/100 tisíc obyvatel a u žen 45-198/100 tisíc obyvatel. Kombinovaná incidence (stroke attack rate) byla o přibližně 20% vyšší (Thorvaldsen et al. 1995). V posledních desetiletích úmrtnost na CMP ve vyspělých zemích klesá. Dle AHA došlo mezi lety1996 a 2006 ke snížení roční mortality na CMP o 33,5%, na aktuální hodnotu 18,4%. Jelikož věk je jedním z hlavních rizikových faktorů, předpokládá se vlivem nepříznivého demografického vývoje ve vyspělých zemích nárůst incidence CMP

o 1-1,5% za rok (Lloyd-Jones et al. 2010). Jestliže bylo v roce 2000 dle odhadů WHO v zemích EU postiženo cévní mozkovou příhodou 1,1 milionů lidí, pak v roce 2025 to bude 1,5 miliónů (Truelsen et al. 2006).

1.2. Mechanismy, které se uplatňují při úpravě funkce po iktu

Většina přeživších pacientů má trvalé motorické postižení (Hendricks et al. 2002). Nejčastější lokalizací mozkového infarktu je povodí a. cerebri media (ACM), proto je u více než 2/3 pacientů po prodělané CMP přítomno zhoršení funkce horní končetiny s těžším postižením akra ve srovnání s ramenním pletencem (Colebatch a Gandevia 1989; Jørgensen et al. 1995). Maximum úpravy motorického deficitu je možno očekávat do 6 měsíců od iktu (Page, Gater a Bach-Y-Rita 2004), i když intenzívní rehabilitace motoriky má efekt i v chronické fázi (Miltner et al. 1999; Mark a Taub 2004; Cauraugh et al. 2011). Dobkin a Carmichael rozlišují tři mechanismy, které se uplatňují při úpravě funkce po iktu (Dobkin BH a Carmichael TS 2005):

1. *Restituce* představuje funkční zlepšení, kterého je dosaženo reperfuzí zona penumbra (ischemického polostínu) mechanismem akutní rekanalizace okludované tepny. Trombolytická terapie s užitím rekombinantního aktivátoru tkáňového plasminogenu (rt-PA) prokázala svou efektivitu v akutní terapii trombembolického iktu. Významně redukuje invaliditu a zlepšuje funkční stav pacientů po ischemickém iktu. Přestože se dle ESO doporučení z roku 2009 terapeutické okno pro podání rt-PA prodloužilo z 3 hodin na 4,5 hodiny, stále zůstává mnoho pacientů, kteří nejsou intravenózní trombolýzou léčeni (Hacke et al. 2008; Wahlgren et al. 2008).

2. *Kompenzace* znamená, že funkčního zlepšení je dosaženo nácvikem náhradních pohybových vzorců se zapojením proximálních či axiálních svalů nebo využitím kompenzačních pomůcek. Kompenzační mechanismy tedy vedou k funkčnímu zlepšení, aniž dojde k úpravě motorického deficitu (Krakauer 2006).

3. *Substituce* zahrnuje procesy, které se jinak označují jako mozková plasticita.

1.3. Mozková plasticita

Mozkový kortex není rigidní struktura, ale vlivem zkušeností, učením, centrálními a periferními inzulty dochází během života k jeho dynamické reorganizaci (Nudo 2003). Mozková plasticita znamená, že mozkové struktury i funkce neustále podléhají dynamickým změnám, reorganizaci. Změny centrálního nervového systému, ke kterým dochází v interakci se zevním prostředím nebo v rámci procesu učení, umožňují se adaptovat v různých situacích (Pascual-Leone et al. 2005). Již v roce 1947 Hebb prokázal, že krysy, které nechal pobíhat volně po svém domě (stimulující prostředí) se lépe učily a měly lepší paměťovou kapacitu než ty, které žily v méně stimulujícím prostředí. V roce 1949 postuloval, že behaviorální adaptace (učení) je spojena se změnami na synaptické úrovni (Hebb 1949). Ke strukturálním a funkčním změnám dochází nejen v mozku, ale na všech úrovních motorického systému, tj. v míše, alfa motoneuronech, svalech.

Na buněčné (neuronální) úrovni se jako substrát pro mozkovou plasticitu uplatňuje několik mechanismů.

Klíčovou roli v indukci synaptické plasticity hrají dendritické výběžky. Životnost dendritických výběžků je velmi variabilní, přičemž u většiny činí jen několik dní. Autoři Trachtenberg et al prokázali, že zevní stimulace vede k dynamickým změnám v počtu a tvaru výběžků (Trachtenberg et al. 2002).

Dalšími významnými procesy, které modifikují existující, ale normálně neefektivní neurální spojení, jsou dlouhodobá potenciace (long-term potentiation, LTP) a dlouhodobá deprese (long-term depression, LTD) (Hess a Donoghue 1996). LTP a LTD jsou poměrně komplikované mechanismy, které mění synaptickou účinnost. Tento typ synaptické plasticity byl poprvé registrován v hipokampu (Collingridge a Bliss 1995) ale za určitých podmínek byl

prokázán i v neokortexu (Hess a Donoghue 1996). Významnou roli hrají neuromediátorové systémy, tj. excitační glutamátergní a inhibiční GABAergní (Witte 1998).

Význam neurogeneze je největší v postnatálním období. Nicméně novotvorba neuronů byla prokázána i v archikortexu dospělého mozku. Substrátem pro neurogenezi jsou pravděpodobně neurální kmenové buňky v hipokampu a subventrikulárně (Rakic 2002).

Nezanedbatelná je také úloha gliálních buněk, především astrocytů, které udržují a regulují synaptické prostředí (Chvátal a Syková 2000).

1.4. Metody ke studiu mozkové plasticity

Plasticitu na kortikální úrovni je možno studovat pomocí zobrazovacích metod s dobrým prostorovým rozlišením, nebo pomocí elektrofyziologických metod, které mají výborné časové rozlišení. První zobrazovací techniky pro neinvazivní funkční vyšetření mozku pracovaly na bázi scintigrafie při použití radiofarmak.

Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) je založeno na detekci záření emitovaného tkáněmi pacienta po aplikaci vhodného radiofarmaka. Průkopníkem použití pozitronové emisní tomografie (PET) k posouzení změn po CMP byl Weiller (Weiller et al. 1992). Limitací metody PET jsou především omezená dostupnost, radiační zátěž vyšetřovaných subjektů a cena vyšetření.

Od devadesátých let 20. století dochází prudkému rozvoji metod funkční magnetické rezonance (fMRI). Jednou z výhod použití MRI pro funkční mapování je, že funkční data mohou být získána spolu s obrazy morfologickými a snadno integrována pro interpretaci funkčně – anatomických vztahů. Funkční MRI má relativně vysokou prostorovou rozlišovací schopnost v řádu několika milimetrů. Časová rozlišovací schopnost je ve srovnání s magnetoencefalografií či elektroencefalografií omezená (několik sekund). Funkční MRI navíc nezatěžuje vyšetřované subjekty ionizujícím zářením. Z tohoto důvodu je vhodnější pro longitudinální sledování s opakovanými vyšetřeními u jednoho subjektu (Aguirre, Zarahn a

D'Esposito 1998). FMRI mapuje tytéž lokální procesy jako perfuzní PET, totiž nárůst lokálního metabolismu a lokální tkáňové perfuze při zvýšení synaptické aktivity v šedé hmotě.

Nejčastěji používaná technika BOLD (blood oxygen level-dependent) využívá jevu odpojení (uncoupling) tkáňové spotřeby kyslíku a perfuze: nárůst perfuze při zvýšení lokální synaptické aktivity je doprovázen relativně mnohem menším zvýšením spotřeby kyslíku. Žilní krev opouštějící aktivní mozkovou tkáň pak tedy obsahuje relativně okysličenější hemoglobin (Hluštík et al. 2008). Oxygenace hemoglobinu mění jeho magnetické vlastnosti. Zatímco soxyhemoglobin je ve srovnání s mozkovou tkání izomagnetický, deoxyhemoglobin má paramagnetické vlastnosti, což jej staví do role přirozené MR kontrastní látky (Pauling a Coryell 1936). Snížení koncentrace paramagnetického deoxyhemoglobinu v místě mozkové aktivace se projeví prodloužením T_2* relaxačního času a relativním zvýšením intenzity signálu (Matthews a Jezzard 2004). Časový průběh aktivací navozené změny BOLD signálu označovaný jako hemodynamická odezva (hemodynamic response) se dělí na několik fází. Vlastní měřenou hodnotou je nárůst BOLD signálu, přičemž k maximální změně signálu dochází 2-9 sekund od začátku stimulu. Vzhledem k tomu, že BOLD fMRI registruje jen relativní signálové změny při provádění úlohy, je nutné stanovit vhodný design (časové uspořádání) experimentu. Při tzv. *blokovém designu* dochází ke střídání dvou či více bloků událostí, během kterých je daný behaviorální stav udržován (nejčastěji motorická nebo kognitivní úloha versus klid). Druhým základním typem designu fMRI studie je tzv. *event-related design*, který slouží k detekci hemodynamické odpovědi na jednotlivé události (obdoba evokovaných potenciálů v neurofyziologii). Tento typ designu je náročnější jak na vlastní vyšetření, tak na statistickou analýzu (Chlebus et al. 2005). Nárůst lokálního BOLD signálu při aktivaci kortexu je velmi malý (zlomky procent až procenta). K odlišení

experimentálně navozené změny signálu od šumu je nutno získat statisticky dostatečně robustní data, což vyžaduje pořízení sérií snímků celého mozku při provádění úlohy a v klidu.

Vlastní akvizice funkčních snímků je zatížena celou řadou artefaktů, které mohou být způsobeny pohybem hlavy, dýcháním, srdeční akcí atd. K potlačení artefaktů a další optimalizaci získaných dat před statistickou analýzou slouží tzv. *předzpracování* naměřených dat, které sestává z řady kroků. Provádí se např. korekce pohybů hlavy, korekce akvizičních časů, prostorová normalizace, prostorové vyhlazení apod.

Nejjednodušší statistická analýza je založena na srovnání změny signálu mezi testovaným a kontrolním stavem v každém objemovém elementu (voxelu) například pomocí t-testu. Pokročilejší a nejčastěji používané metody korelují časový průběh signálových změn s časovým modelem předpokládané hemodynamické odezvy vyplývající z designu experimentu (tzv. referenční křivka) nebo modelují časový průběh signálu jako lineární kombinaci několika referenčních křivek (regresorů) plus reziduální šum (obecný lineární model) (Matthews a Jezzard 2004). Ke zpracování funkčních dat se užívají různé softwarové nástroje, např. FSL, SPM a AFNI.

Nejužívanější elektrofyziologickou metodou k mapování mozkové aktivity je transkraniální magnetická stimulace (TMS). TMS je neinvazivní technikou, která se nejvíce blíží invazivní elektrické kortikální stimulaci. Horší prostorové rozlišení metody je vyváženo možností opakované stimulace. Řada přehledných prací obsahuje výčet technik TMS, jejich výzkumný i léčebný potenciál (Hallett 2007).

1.5. Organizace senzomotorického kortexu

Pokud mluvíme o plasticitě senzomotorického systému na úrovni kortikální, je důležité znát jeho organizaci. Hlavní kortikální oblasti řídící volní hybnost jsou lokalizovány ve frontálním laloku: primární motorický kortex (M1); premotorický kortex (PM), rozdělovaný na dorzální a ventrální premotorický kortex (PMd a PMv); suplementární motorická area

(SMA) zahrnující vlastní SMA a pre-SMA; a motorické cingulum (CMA) dělící se ještě na kaudální a rostrální motorické cingulum (CMAc a CMAr) (Roland a Zilles 1996). Tyto frontální kortikální oblasti mají u primátů přímé projekce (monosynaptické spoje) na spinální motoneurony. Další kortikální oblasti, které hrají důležitou roli při kontrole pohybu, jsou primární a sekundární somatosenzorický kortex (S1, S2). Do motorických okruhů jsou dále zapojeny subkortikální struktury jako thalamus, bazální ganglia a mozeček.

1.6. Mozková plasticita po ischemickém iktu

Fokální mozkový inzult (cévní mozková příhoda, trauma) spouští celou řadu pochodů, které ve svém důsledku mohou vést ke spontánnímu zlepšení neurologického postižení. Na úrovni kortikální se odehrávají následující plastické změny:

1.6.1. Substituce nepoškozenými oblastmi v primárním senzomotorickém kortexu

Úprava motorického deficitu po iktu je provázena reorganizací motorických center mozku, detailně jsou popsány změny v primárním motorickém kortexu (M1) (Hluštík a Mayer 2006). V animálních experimentech bylo prokázáno, že během spontánní úpravy motorického deficitu po fokální lézi reprezentace ruky v M1 dochází k remodelaci zbytku M1. Lézí nepostižené, za normálních okolností neaktivní oblasti M1 jsou zapojovány do motorické mapy horní končetiny a tento proces je akcentován tréninkem (Nudo et al. 1996). Podobně u pacientů po iktu je provádění motorické úlohy spojeno s laterálním a posteriorním posunem aktivity v M1 (Weiller et al. 1992; Calautti a Baron 2003), přičemž remodelace motorické mapy horní končetiny je spojena s úpravou funkce (Jaillard et al. 2005). Překrývání somatotopických reprezentací jednotlivých částí ruky v primárním motorickém kortexu představuje významný potenciál pro plasticitu (Schieber 2001). K remodelaci dochází analogicky i v primárním somatosenzorickém kortexu (S1).

1.6.2. Substituce jinými oblastmi kortexu

Stupeň poškození kortikospinálního traktu ischemickým inzultem dobře koreluje s úpravou motorických funkcí. Přerušení projekcí z primárního motorického kortexu (M1) do míšních motoneuronů vede k zapojení sekundárních motorických oblastí, jako jsou premotorický kortex, suplementární motorická area (He, Dum a Strick 1993). Tyto sekundární motorické oblasti mají také přímé projekce na míšní motoneurony. Autoři Ward et al prokázali u hemiparetických pacientů po iktu negativní lineární korelaci mezi úpravou motorického deficitu a rozsahem aktivace sekundárních motorických oblastí při provádění motorické úlohy (N.S. Ward et al. 2003a). Pacienti bez rezidua měli relativně normální aktivační mapy ve srovnání s kontrolami. U pacientů se špatným funkčním výsledkem naopak přetrvával bilaterální vzorec se zvýšenou aktivací v primárních a sekundárních motorických oblastech ipsilaterálně k paretické končetině (N.S. Ward et al. 2003b). Dřívější longitudinální studie prokázaly, že motorické zotavení je spojeno se zvýšením aktivity při provádění motorické úlohy v kontralaterálním senzomotorickém kortexu (M1,S1), ipsilaterálním premotorickém kortexu a ipsilaterálním mozečku (Marshall et al. 2000; Calautti, Leroy, Guincestre a Baron 2001; Small et al. 2002). Tyto práce také ukázaly, že spolu s úpravou motorických funkcí se časně po iktu přítomný bilaterální vzorec abnormně zvýšené aktivity normalizuje do predominantně kontralaterální distribuce (Feydy et al. 2002).

Odpověď na otázku, jakou roli hrají sekundární motorické oblasti v procesu motorického zotavení, mohou dát studie, které využívají transkraniální magnetické stimulace (TMS) k útlumu určitých kortikální oblastí, během provádění motorické úlohy paretickou končetinou. Tyto práce například naznačují význam bilaterálního premotorického kortexu pro načasování a přesnost provádění pohybu paretickou končetinou. TMS kontralezionálního a ipsilezionálního PMd prodloužila reakční časy u pacientů po iktu, nikoliv u kontrol. Dopad TMS kontralezionálního PMd byl větší u pacientů s větším motorickým postižením, zatímco

TMS ipsilezionálního PMd měla větší účinek na pacienty s mírnějším postižením. Ačkoliv je potenciál pro motorické zotavení limitován především stupněm poškození kortikospinální dráhy, zapojení a adaptace sekundárních motorických oblastí obou hemisfér přispívá k dosažení maximální možné funkční úpravy (Johansen-Berg, Rushworth, et al. 2002; Fridman et al. 2004).

1.6.3. Diaschíza

Diaschíza znamená náhlou dočasnou ztrátu funkce mozkové tkáně vzdálené od místa primárního inzultu, se kterým je ovšem funkčně propojená (Feeney a Baron 1986). PET studie prokázala u pacientů časně po iktu právě takové oblasti hypoperfuze a hypometabolismu (Baron et al. 1992). Diaschíza se rozvíjí do 30 minut od začátku lokální ischemie a upravuje se do několika měsíců. Je pravděpodobné, že spontánní úprava motorických funkcí po iktu je alespoň částečně podmíněna reverzibilitou diaschízy.

1.7. Spasticita jako projev maladaptivní plasticity

Mechanismy adaptivní plasticity mají zásadní význam pro rehabilitaci po iktu a umožňují pacientovi kompenzovat funkční deficit. Ne vždy ovšem dochází k žádoucím změnám s pozitivním dopadem na pacienta. V těchto případech mluvíme o tzv. **maladaptivní plasticitě**. Příkladem excesivní plasticity vedoucí k neurologickým poruchám jsou fantomové bolesti po amputacích končetin či dystonické poruchy hybnosti (Pujol et al. 2000; Flor 2003; Maihöfner, Handwerker a Birklein 2006). V tomto kontextu je rozvoj spasticity po iktu možno vnímat jako maladaptivní proces s převážně negativním vlivem na výsledný stav pacienta.

Výsledný funkční deficit v chronické fázi po iktu je podmíněn především svalovou slabostí, nicméně významnou roli hraje i spasticita (Ada, O'Dwyer a O'Neill 2006; Kamper et al. 2006). Spasticita působí problémy v běžných denních aktivitách, hygieně, ošetřovatelské péči a fyzioterapii (Barnes 2001). U přeživších pacientů po iktu působí spasticita často kromě

zhoršení hybnosti i bolesti, neléčená vede ke kontrakturám, což může představovat limitaci pro fyzioterapii (Duncan et al. 2005). Průzkumem mezi pacienty se spasticitou bylo zjištěno, že pro 89% z nich znamená spasticita částečnou či úplnou diskvalifikaci v profesním životě (Anon 2009). Odhlédneme-li od samotných pacientů, znamenají různé projevy spasticity enormní zátěž pro pečovatele takto postižených pacientů. Nezanedbatelná je také socioekonomická zátěž spojená se spasticitou. Náklady na zdravotní péči o pacienty po CMP s manifestní spasticitou jsou čtyřnásobné ve srovnání s pacienty bez spasticity (Lundström et al. 2010).

1.8. Spasticita po iktu

Nejčastěji citovaná definice charakterizuje spasticitu jako formu svalového hypertonu, způsobenou na rychlosti závislým zvýšením tonických napínacích reflexů na podkladě abnormálního zpracování proprioceptivních impulzů na míšní úrovni (Lance JW 1980). Recentnější definice z roku 2005 popisuje spasticitu jako poruchu senzomotorické kontroly na pokladě léze horního motoneuronu, manifestující se intermitentní nebo trvalou mimovolní svalovou aktivací (Pandyan et al. 2005). Na zvýšení odporu při pasivním pohybu se kromě složky neuronální (snížení prahu napínacího reflexu, zvýšení jeho aktivity) podílí i faktory non-neuronální (změny viskoelastických vlastností svalových vláken, fibrotizace atd.) (Fridén a Lieber 2003; Olsson et al. 2006).

Spasticita po CMP má fokální charakter s hemilaterálním postižením antigravitačních svalů, což jsou flexory horních končetin, extenzory dolních končetin a erektory trupu. Výsledný klinický obraz tzv. Wernicke-Mannova držení tvoří flekční spasticita prstů ruky s pronační flexí v lokti, addukcí paže a vnitřní rotací v rameni. Na dolní končetině je charakteristická pronační spasticita bérce s ekvinózním, inverzním postavením planty. Trup je vychýlen mimo osu, což vede k nestabilitě a pádům (Ward 2012).

Akutní fáze po CMP typicky zahrnuje iniciální období s dominující chabou parézou a hypotonií, podobně jako u tzv. míšního šoku při akutní míšní lézi, kdy dochází k vyhasnutí míšní aktivity s areflexií pod místem léze (Ditunno et al. 2004). Teprve s odstupem dnů až týdnů se rozvíjí klasický syndrom horního motoneuronu (viz níže), což naznačuje zapojení mechanismů neuronální plasticity na úrovni míšní i cerebrální (Sheean 2002).

1.9. Etiopatogeneze spasticity a syndromu horního motoneuronu

Spasticita spolu s dalšími symptomy, které interferují s volní hybností a vedou k invaliditě, tvoří syndrom horního motoneuronu (upper motor neurone syndrome, UMN) (Mayer, Esquenazi a Childers 1997). Příznaky syndromu horního motoneuronu se dělí na negativní a pozitivní. Negativními příznaky jsou oslabení, ztráta zručnosti a rychlá unavitelnost. Pozitivní příznaky zahrnují kromě spasticity, šlachovou hyperreflexii, patologické kožní reflexy (Babinského příznak), spastickou dystonii, flexorové spazmy a klonus (Sheean 2002; Kaňovský, Bareš a Dufek 2004; Štětkářová 2013).

Horní motoneuron zahrnuje inhibiční a excitační dráhy, které přes míšní interneurony kontrolují míšní reflexy. Čisté postižení pyramidové dráhy (tractus corticospinalis) vede jen k mírnému neurologickému postižení, přičemž spasticita chybí (Sherman, Koshland a Laguna 2000). Pozitivní příznaky syndromu horního motoneuronu jsou podmíněny především lézí tzv. *parapyramidových drah*, které se zakončují na tělech interneuronů v předních rozích šedé hmoty míšní. Tyto interneurony mají inhibiční vliv na alfa-motoneurony a také na gama-motoneurony inervující intrafuzální vlákna. Ztráta inhibice gama-motoneuronů vede k excesivní impulzaci a hyperkontrakci intrafuzálních vláken, což zpětnovazebně vyvolává excesivní impulzaci alfa-motoneuronů (navíc také zbavených inhibičního vlivu interneuronů) a hyperkontrakci extrafuzálních vláken, včetně typických spastických odpovědí (Mertens 2003). Hlavní drahou, která inhibuje míšní reflexní aktivitu je tractus reticulospinalis dorsalis s počátkem ve ventromediální retikulární formaci, probíhající v těsné blízkosti tractus

corticospinalis lateralis. Proto jednotlivá léze většinou postihuje obě dráhy a vede k rozvoji typického syndromu horního motoneuronu. Nejdůležitější excitační drahou je tractus reticulospinalis medialis, která začíná v bulbopontinním tegmentu. Vestibulospinální dráha má také excitační vliv na míšní reflexy, ale pravděpodobně nehraje tak zásadní roli v rozvoji spasticity. Dalšími drahami, jejichž léze se manifestuje spastickou parézou, jsou tractus olivospinalis, tractus tectospinalis a pravděpodobně i tractus rubrospinalis (Chen, Yung a Li 2003). Ventromediální retikulární formace, jako začátek nejdůležitější inhibiční dráhy je pod kortikální kontrolou. Dostává projekce z premotorických oblastí frontálního laloku (premotorický kortex, suplementární motorická oblast). Tyto projekce procházejí převážně cestou crus anterior capsulae internae. Kortikální či kapsulární léze těchto kortikobulbárních drah, které facilitují descendentní inhibici, vedou k porušení rovnováhy inhibičních a excitačních vlivů na míšní reflex, směrem k převaze excitačních vlivů, což vede k rozvoji pozitivních příznaků syndromu horního motoneuronu. Tyto ovšem nikdy nejsou tak výrazné jako při přímém postižení retikulospinální dráhy u míšních lézí.

1.10. Prevalence spasticity po iktu

V současné době stále chybí konsenzus stran prevalence spasticity po iktu. Ve studii autorů Sommerfeld et al se v prvním týdnu po iktu rozvinula spasticita u 21% pacientů, po třech měsících bylo spastických 19% pacientů (Sommerfeld et al. 2004). V jiné studii byla spasticita přítomna u 24,5% pacientů 2 týdny po iktu, přičemž po 6 týdnech se procento spastických pacientů zvýšilo jen mírně, na 26,7% (Wissel et al. 2010). V práci autorů Urban et al mělo 6 měsíců po iktu spasticitu 42,6% pacientů (Urban et al. 2010). V prospektivní studii se 106 pacienty byla prevalence spasticity jeden rok po iktu 27% (Watkins et al. 2002). Interval mezi CMP a rozvojem spasticity je vysoce variabilní, nicméně spasticita se rozvíjí zejména v prvních 3 měsících po iktu (Lundström, Terént a Borg 2008).

Prediktory rozvoje významné spasticity jsou nižší index Barthelové sedmý den po iktu, levostranná hemiparéza a anamnéza kouření (Leathley et al. 2004). Ve studii autorů Urban et al došlo častěji k rozvoji spasticity u pacientů s těžším motorickým deficitem, hemihypestézií a nižším indexem Barthelové (Urban et al. 2010). Obdobně se u pacientů s NIHSS≥10 (tedy s teritoriálním infarktem) častěji rozvine spasticita, navíc pacienti bez spasticity reagují lépe na rehabilitaci (Ryu et al. 2010).

1.11. Hodnocení spasticity

Ke kvantifikaci svalového tonu slouží řada hodnotících škál (Štětkářová 2013). Zlatým standardem je stále originální 5-ti bodová Ashworthova škála z roku 1964 (Ashworth 1964).

V běžné klinické praxi nejužívanější je tzv. modifikovaná Ashworthova škála (MAS), která má na rozdíl od klasické Ashworthovy škály 6 stupňů od 0-4, přičemž mezi stupněm 1 a 2 je mezistupeň 1+ (Bohannon a Smith 1987). MAS, oproti originální škále, umožňuje přesněji kvantifikovat klinicky detekovatelné změny svalového tonu především u méně vyjádřené spasticity. MAS je dostatečně spolehlivá a poskytuje dobrou klinickou informaci lékařům různých odborností a fyzioterapeutům (Gregson et al. 2000).

Jiným klinickým nástrojem ke kvantifikaci spasticity je Tardieuho škála, která hodnotí svalový tonus při různých rychlostech pasivního protažení svalu a proto více koreluje s Lanceho definicí spasticity. Podle některých studií je Tardieuho škála ve srovnání s MAS citlivější při hodnocení změn navozených terapií BoNT (Haugh, Pandyan a Johnson 2006). Na rozdíl od MAS, která hodnotí kombinaci spasticity, kontraktur a spastické dystonie, Tardieuho škála posuzuje čistě neurální složku spasticity.

Tone Assessment Scale (TAS) hodnotí skóre celkové spasticity, jež zahrnuje odpověď na pasivní pohyb, klidovou posturu a asociované reakce. TAS je jedinečná v tom, že hodnotí, jak abnormální svalový tonus ovlivňuje funkci. V současnosti nicméně chybí důkazy o spolehlivosti na větším vzorku pacientů (Gregson et al. 2000).

Mimo klinické skórovací systémy, existují elektrofyziologické, biomechanické a MRI metody ke kvantifikaci spastických poruch hybnosti, nicméně užívány jsou prakticky jen v experimentu.

Výše uvedené skórovací systémy podávají informaci pouze o stupni spasticity, nikoli o jejím vlivu na celkový funkční stav pacienta, respektive na aktivity denního života. Právě ke zhodnocení funkčního postižení u pacientů se spasticitou horní končetiny po cévní mozkové příhodě slouží Disability Assessment Scale (DAS) (Brashear et al. 2002). Tato škála s vysokou mírou spolehlivosti odráží funkční zlepšení při terapii spasticity. Vhodně tedy doplňuje MAS, neboť redukce svalového hypertonu v MAS může být korelována s redukcí funkční disability v DAS. Škála má 4 stupně od 0 (žádná disabilita) do 3 (těžká disabilita) přičemž se hodnotí 4 oblasti: hygiena, oblékání, pozice končetiny a bolest.

1.12. Terapie spasticity

Úspěch terapie spasticity po CMP se odvíjí od komplexního vyšetření pacienta, stanovení reálných cílů a integrace terapeutických modalit. Bylo prokázáno, že stanovení reálných cílů, které odrážejí očekávání jak samotných pacientů, tak pečovatelů, zlepšuje motivaci, spolupráci a příznivě ovlivňuje výsledek terapie (Kelley a Borazanci 2009). Užitečným klinickým nástrojem v kontextu stanovení a dosažení cílů v terapii spasticity po iktu může být Goal Attainment Scale (GAS). GAS je hodnotící škála založená na stanovení vhodného cíle a následném hodnocení dosažení daného cíle na 5-ti bodové škále od -2 do +2. GAS je v poslední době používán k hodnocení účinnosti farmakoterapie spasticity (Turner-Stokes 2009).

Existují určité rozdíly v terapeutickém přístupu k postižení horní a dolní končetiny. Cílené terapeutické ovlivnění spasticity horní končetiny je důležité především z následujících důvodů. Úprava funkce ruky, tj. úchop, držení a manipulace s předměty, vyžaduje komplexní zapojení svalů od ramene až po prsty. Na rozdíl od postižení dolní končetiny, kde často i

minimální zlepšení umožní bipedální lokomoci. Dosažení a uchopení předmětu jsou nezbytnou součástí mnoha úkonů denního života, proto zhoršení funkce horní končetiny vede k nesoběstačnosti. Neléčené postižení horní končetiny vede k dalším komplikacím, jako jsou subluxace ramenního kloubu, bolestivé rameno, komplexní regionální bolestivý syndrom, změny měkkých tkání, které dále ztěžují rehabilitaci plegické či paretické horní končetiny. Na dolní končetině může být určitá míra spasticity užitečná, neboť umožňuje stabilní stoj při těžkém paretickém postižení (Rosales, Kanovsky a Fernandez 2011).

Terapie pacientů se spasticitou musí být individualizována a vyžaduje multidisciplinární přístup, založený na týmové spolupráci neurologů, rehabilitačních lékařů, ortopedů, fyzioterapeutů, zdravotních sester, pečovatelů a samotných pacientů. Terapie sestává z nefarmakologické intervence a farmakoterapie.

1.12.1. Nefarmakologická intervence

A. *Protahování svalů* (strečink) je široce používaným terapeutickým přístupem. Obecným cílem této rehabilitační metody je zlepšení viskoelasticity svalového vlákna a snížení excitability motoneuronu. Existuje řada variant svalového strečinku, přičemž hlavními modalitami jsou polohování, pasivní a aktivní strečink, izotonický a izokinetický strečink. U mnohých pacientů je vhodná kombinace strečinku s dalšími postupy, jako je dlahování, užití ortéz apod. (Smania et al. 2010).

B. *Trénink svalové síly*. Svalová slabost je hlavní součástí syndromu horního motoneuronu a přímým důsledkem léze kortikospinální dráhy. Tíže svalové slabosti významně koreluje se stupněm invalidizace pacienta. V minulosti rozšířený názor, že posilování svalů postižené končetiny zhoršuje spasticitu, se ve studiích neprokázal. Autoři Moris et al provedli metaanalýzu studií, které hodnotily efekt PRST (progressive resistence strength training) u pacientů po iktu, a nenalezli důkazy o tom, že by trénink svalové síly

zhoršoval spasticitu či rozsah kloubní pohyblivosti na postižené končetině (Morris, Dodd a Morris 2004). Výsledky jiné metaanalýzy potvrdily, že metody jako PRST či svalová reedukace zlepšují svalovou sílu, aktivitu a nezhoršují spasticitu (Ada, O'Dwyer a O'Neill 2006). Ačkoliv v současnosti neexistuje žádný zlatý standard stran tréninkového protokolu, je trénink svalové síly integrální součástí rehabilitace pacientů se spasticitou.

C. *Metody fyzikální terapie*, např. transkutánní elektrická nervová stimulace (TENS), léčba rázovou vlnou, termoterapie, kryoterapie, vibrační terapie, jsou dle některých prací přínosné, nicméně je potřeba dalších studií ke stanovení jejich efektivity (Smania et al. 2010).

D. Nejrozšířenější rehabilitační postupy užívané v ČR k ovlivnění postiktální spastické hemiparézy jsou Bobath koncept, cvičení dle Kabata (proprioceptivní nervosvalová facilitace) a Vojtův princip reflexní lokomoce (Votava 2001).

a) *Metoda manželů Bobathových* (Bobath concept, NDT = NeuroDevelopmental Treatment) byla primárně vyvinuta pro děti s dětskou mozkovou obrnou, ale rychle se rozšířila do terapie pacientů po CMP (Bobath 1990). Metoda vychází ze systematického vyšetření pacientů v základních polohách, zjištění patologických polohových reflexů a pohybových vzorců. Při vlastní léčbě se pacient uvádí do inhibičních poloh, které tlumí spasticitu a patologické reflexy. Cílem individualizovaného přístupu je nácvik základních poloh, chůze a běžných denních činností. Přes její velkou popularitu chybí důkazy, že by metoda byla účinnější než jiné užívané rehabilitační postupy (Kollen et al. 2009).

b) *Metoda proprioceptivní neuromuskulární facilitace* (PNF), v našem písemnictví také označovaná jako „cvičení dle Kabata", vychází z představy, že přirozený pohyb probíhá současně ve všech třech rovinách (Adler 2008). Fyzioterapeut tedy provádí s pacientem pohyby horních nebo dolních končetin v diagonálách. Při pohybu, který terapeut vede a dává odpor, se paretické svaly facilitují plným protažením a reflexní synergií se svaly méně

postiženými. Později byla tato metoda doplněna ontogenetickou vývojovou řadou hybnosti, která umožňuje nácvik zaujímání jednotlivých poloh.

c) *Vojtova metoda* (metoda reflexní lokomoce) je soubor technik, které objevil a rozvinul český neurolog prof. Vojta na základě znalosti vývojové kineziologie. Metoda je založena na aktivaci vrozených pohybových programů CNS stimulací spoušťových zón v modelech reflexní otáčení a reflexní plazení (Vojta a Peters 1995). Přestože byla tato metoda původně vyvinuta pro rehabilitaci pohybových poruch v dětském věku, našla své místo i v rehabilitaci dospělých (např. stavů po CMP).

1.12.2. Farmakoterapie

Farmakologická léčba spasticity zahrnuje centrálně působící svalová relaxancia a léky s periferním mechanismem účinku.

1. Centrálně působící svalová relaxancia

Ze skupiny orálně podávaných léků jsou v současnosti doporučeny pouze baclofen a tizanidin. Oba léky snižují svalový tonus v Ashworthově škále, ovšem chybí důkazy o příznivém vlivu na disabilitu spojenou se spasticitou. Ostatní léky (benzodiazepiny, gabapentin a dantrolen) nejsou v této indikaci doporučeny. Pro možné vedlejší účinky, jako jsou např. sedace nebo snížení záchvatového prahu, je orální terapie centrálními myorelaxancii u pacientů s postiktální fokální spasticitou léčbou druhé volby (Simon a Yelnik 2010). Efekty užívání cannabis na spasticitu byly studovány u pacientů s roztroušenou sklerózou. Terapie cannabis příznivě ovlivňuje subjektivní symptomy spojené se spasticitou, ovšem pravděpodobně nemá přímý vliv na svalový tonus v objektivních měřeních (Lakhan a Rowland 2009). Baclofen podávaný intratekálně programovatelnou pumpou je účinnou léčebnou modalitou zvláště u pacientů s roztroušenou sklerózou a míšním poraněním. Hlavní indikací je generalizovaná, jinak neřešitelná spasticita dolních končetin a trupu, která

interferuje s posturou, chůzí, soběstačností, ošetřováním nebo vede k bolestivým spasmům (Simon a Yelnik 2010).

2. Léky s periferním mechanismem účinku (chemodenervace)

Perineurální injekce alkoholu či fenolu snižují spasticitu mechanismem ireverzibilní neurolýzy. Z důvodu četných nežádoucích efektů je tato léčebná modalita v současnosti zcela vytlačena botulotoxinem, kterému bude věnována následující samostatná kapitola.

1.13. Léčba spasticity botulotoxinem

V současnosti se za terapii první volby u fokální, respektive multifokální spasticity po iktu považuje aplikace botulotoxinu typu A (BoNT-A) v kombinaci s neurorehabilitací (A.B. Ward et al. 2003; Wissel et al. 2009; Štětkářová, Ehler a Jech 2012; Ehler 2013). V EU jsou aktuálně pro léčbu spasticity horní končetiny po iktu registrovány 3 různé typy BoNT-A: onabotulinumtoxin A (BOTOX®; Allergan, Inc., Irvine, CA, USA), abobotulinumtoxin A (Dysport®; Ipsen, Paříž, Francie) a incobotulinumtoxin A (Xeomin®; Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt, Německo). Efektivita a bezpečnost BoNT-A v terapii spasticity horní končetiny byla prokázána řadou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií (Rosales a Chua-Yap 2008; Simpson et al. 2008; Elia et al. 2009). Jediným registrovaným botulotoxinem B (BoNT-B) je rimabotulinumtoxin B (Myobloc®/Neurobloc®; Solstice Neurosciences, San Francisco, CA), který má však malou účinnost v terapii spasticity. Brashear et al publikovali studii, ve které rimabotulotoxin B aplikovaný pacientům se spasticitou horní končetiny po iktu nevedl k signifikantní redukci svalového tonu (Brashear et al. 2004).

Mechanismus působení BoNT na nervosvalové ploténce je dobře popsán (Hallett, Glocker a Deuschl 1994). BoNT se váže svým těžkým řetězcem na presynaptickou membránu. Poté dochází mechanismem exocytózy k internalizaci toxinu do buňky. Vlastní toxický efekt

lehkého řetězce je podmíněn enzymatickým rozštěpením membránových proteinů, které jsou nezbytné pro uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbiny. Všechny sérotypy BoNT fungují jako Zn-dependentní proteázy, jejichž působením dochází k destrukci systému, který umožňuje splynutí membrány acetylcholinových vezikul s presynaptickou membránou a tím uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbiny. BoNT-A selektivně štěpí protein SNAP-25 (SyNaptosomal Associated Protein), BoNT-B štěpí VAMP (Vesicle-Associated Protein). Spojení BoNT s presynaptickou membránou je ireverzibilní. Přesto dokáže axon převážně mechanismem „axonal sprouting“ („pučení“) vytvořit nová nervosvalová spojení a obnovit svalovou sílu (Rosales a Dressler 2010).

Klinický efekt aplikace BoNT-A se objevuje po několika dnech s maximem účinku po 3-4 týdnech a odeznívá za 3-4 měsíce. Proto většina pacientů vyžaduje opakovanou aplikaci BoNT-A, přičemž mezi jednotlivými sezeními je doporučován alespoň tříměsíční odstup (Wissel et al. 2009). Efekt BoNT-A na svalový tonus a svalovou sílu je závislý na dávce, proto je nutno zvláště u pacientů s nekompletním syndromem horního motoneuronu vytitrovat adekvátní dávku, která povede k žádoucí redukci svalového tonu bez významné svalové slabosti a tím ztráty funkce (Sloop et al. 1996; Bakheit et al. 2010). Současný konsenzus pro celkovou dávku BoNT-A injikovaného během jednoho sezení do spasticitou postižených svalů horní končetiny doporučuje nepřekračovat dávku 600 U BOTOX® nebo 1500 MU Dysport® (Wissel et al. 2009).

Příznivé efekty aplikace BoNT-A zahrnují, mimo primární redukci svalového tonu, redukci bolestivých stavů, prevenci rozvoje deformit, zlepšení v aktivitách denního života (oblékání, hygiena) a snížení zátěže pečovatelů. U řady pacientů vede terapie BoNT-A ke zlepšení funkce spastické horní končetiny (Sheean et al. 2010).

Terapie BoNT-A by měla být zahájena v okamžiku, kdy se spasticita stane symptomatickou, vede k bolestivým stavům, zhoršuje disabilitu, je překážkou ve fyzioterapii

či ergoterapii. Existují ovšem názory, zda je nutno čekat na rozvoj symptomatické spasticity, respektive zda neléčit již rozvíjející se spasticitu v období do 3 měsíců po iktu a tím minimalizovat či dokonce zabránit rozvoji významné spasticity s komplikacemi (Rosales, Kanovsky a Fernandez 2011). S postupujícím poznáním možných pozitivních vlivů aplikace BoNT-A na neuronální plasticitu se první aplikace BoNT-A posunuje již do časného postiktálního období, zvláště u pacientů s časnou spastickou dystonií (Rosales et al. 2012).

1.14. Centrální účinky botulotoxinu

Kromě dobře popsaného periferního působení BoNT na nervosvalové ploténce v místě aplikace se rozšiřují důkazy o vzdálených respektive centrálních účincích BoNT. Centrální efekt BoNT je možno vysvětlit buď přímým působením toxinu na vzdálených synapsích, kam je transportován neurálním transportem, nebo nepřímo indukcí určité formy centrální reorganizace.

1.14.1. Přímé působení botulotoxinu na vzdálených synapsích

Ačkoliv většina injikovaného BoNT zůstává a působí v místě aplikace, subklinický efekt BoNT je možno pomocí SFEMG pozorovat na nervosvalových ploténkách vzdálených od místa aplikace (Garner et al. 1993). Autoři Antonucci et al v animálním experimentu prokázali, že BoNT je mechanismem retrográdního axonálního transportu a transcytózy dopraven na vzdálené synapse, kde štěpí svůj substrát SNAP-25 (Antonucci et al. 2008). Tento experiment, který zatím nemá korelát v humánním výzkumu, znovu nastolil otázku, zda BoNT užívaný v běžné klinické praxi má (přímé) vzdálené centrální účinky.

1.14.2. Centrální reorganizace po léčbě botulotoxinem

Klinická pozorování ukazují, že ačkoliv maximální pokles sumačního motorického akčního potenciálu bývá pozorován tři týdny po aplikaci BoNT do spastických svalů, maximum klinického účinku se dostavuje za čtyři a více týdnů. Tato časová diskrepance mezi

elektrofyziologickým a klinickým efektem BoNT je obtížně vysvětlitelná prostou blokádou uvolnění acetylcholinu na nervosvalové ploténce a naznačuje existenci dalších mechanismů působení.

Jiným klinickým příkladem centrálního působení BoNT je analgetický efekt intramuskulární aplikace u pacientů s cervikální dystonií. BoNT injikovaný do postižených svalů zmírňuje dystonickou bolest nikoliv prostým ovlivněním svalové kontrakce, ale pravděpodobně mechanismy na úrovni CNS (Giladi 1997; Opavský et al. 2011).

Hypotéza centrální reorganizace po léčbě svalového hypertonu BoNT je podporována neurofyziologickými a zobrazovacími studiemi především u pacientů s fokální dystonií. Předpokládá se, že minimálně některé formy fokálních dystonií jsou spojeny s poruchou senzomotorické integrace na úrovni kortiko-striato-thalamo-kortikálních motorických okruhů (Kanovský 2002; Tinazzi et al. 2009). Repetitivní senzorická stimulace během opakovaného většinou vysoce kvalifikovaného pohybu může u predisponovaných jedinců vést k maladaptivním změnám na úrovni senzomotorického kortexu. Insuficientní inhibice senzorické aferentace následně vede k rozvoji dystonického pohybového vzorce (Nudo 2003; Opavsky, Hlustik a Kanovsky 2006). V elektrofyziologických studiích s transkraniální magnetickou stimulací bylo prokázáno, že porušená kortikální excitabilita a intrakortikální inhibice registrovaná u fokálních dystonií, se po úspěšné terapii BoNT normalizuje (Kanovský et al. 1998; Gilio et al. 2000; Kanovský et al. 2003). Studie využívající fMRI přinášejí další důkazy o ovlivnění respektive normalizaci patologického aktivačního vzorce u pacientů s cervikální dystonií (Kaňovský a Rosales 2011; Opavský et al. 2011; Opavský et al. 2012). BoNT působí nejen na extrafuzální, ale i na intrafuzální vlákna svalových vřetének. Tím dochází k omezení abnormální aferentace do vyšších struktur CNS. Je pravděpodobné, že tímto zpětnovazebným mechanismem dochází k dynamickým změnám na různých úrovních CNS včetně kortexu. Jinak řečeno, působení BoNT na nervosvalovou ploténku mění

rovnováhu mezi aferentací ze svalových vřetének a motorickou kortikální eferentací, čímž vede ke změnám kortikální excitability. V jedné TMS studii vedla periferní aplikace BoNT k signifikantnímu zvýšení intrakortikální inhibice a redukci intrakortikální facilitace dokonce u zdravých dobrovolníků a tento efekt přetrvával tři měsíce po injekci (Kim, Oh a Paik 2006).

1.15. Změny kortikální aktivace při léčbě postiktální spasticity BoNT-A

Podobným mechanismem jako u fokálních dystonií BoNT-A pravděpodobně působí také u spasticity po iktu. Ačkoliv většina fMRI studií s pacienty v chronické fázi iktu registrovala změny kortikální aktivity indukované fyzioterapií (např. Johansen-Berg, Dawes, et al. 2002), bylo publikováno několik prací, které pomocí fMRI popisují změny aktivace senzomotorického kortexu po aplikaci BoNT-A do spastických svalů.

Pilotní studie autorů Šenkárová et al a Tomášová et al na pacientech se spasticitou ruky po iktu přinesly důkazy o tom, že aplikace BoNT-A do spastických svalů vede k redukci abnormně rozsáhlé bilaterální aktivace primárních a sekundárních motorických oblastí během provádění nebo mentální simulace pohybu prstů. Specifický kontrast pre- > post-BoNT, který odrážel efekt terapie, prokázal signifikantní snížení aktivace v zadním cingulu/precuneu u skupiny plegických pacientů, respektive v dorzolaterálním prefrontálním kortexu u paretických pacientů (Senkárová et al. 2010; Tomášová et al. 2011).

V jiné práci byla změna svalového hypertonu navozená BoNT-A spojena se signifikantní redukcí BOLD signálu především v ipsilezionálním senzomotorickém kortexu (Manganotti et al. 2010).

V práci autorů Diserens et al rehabilitace s využitím „repetitive arm cycling“ prodloužila ve skupině pacientů s reziduální funkcí postižené horní končetiny antispastický efekt injekcí BoNT-A a zároveň došlo ke zvýšení BOLD signálu v dorzomediální části senzomotorického kortexu postižené hemisféry a v sekundární somatosenzorické oblasti kontralezionálně. Tyto

výsledky také naznačují, že kombinovaná terapie spasticity vede ke změnám na úrovni senzomotorického kortexu (Diserens et al. 2010).

2. Rozdíly v modulaci kortikální aktivity u pacientů po cévní mozkové příhodě s reziduální spasticitou ruky léčených botulotoxinem A

Veverka T, Hluštík P, Hok P, Tomášová Z, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Krobot A, Herzig R, Kaňovský P. Differences in the modulation of cortical activity in patients suffering from upper arm spasticity following stroke and treated with botulinum toxin A: mental movement simulation and motor paradigm. Cesk Slov Neurol N 2013; 76/109(2): 175-182. ***IF_{2012} 0,366***

2.1. Soubor a metodika

Studie se zúčastnilo celkem 34 pacientů v chronické fázi ischemické CMP s manifestní spasticitou horní končetiny (tab. 1). Čtyři pacienti nedokončili protokol a byli vyřazeni z dalších analýz. 25 pacientů absolvovalo kompletní protokol se třemi fMRI vyšetřeními; pět pacientů absolvovalo neúplný protokol se dvěma fMRI vyšetřeními. Všichni zařazení pacienti měli reziduální parézu ruky po prodělané ischemické CMP s manifestní spasticitou dosahující 1+ nebo více bodů na modifikované Ashworthově škále (MAS). Za vyřazovací kritéria jsme považovali dobu od vzniku CMP kratší než 3 měsíce, těžký kognitivní deficit a těžkou depresi dle MMSE (Folstein, Folstein a McHugh 1975) a Zungovy sebeposuzovací škály deprese (Zung 1965); a kontraindikace vyšetření magnetickou rezonancí.

Kompletní soubor zařazených pacientů byl nicméně velmi heterogenní. Pacienti se lišili více atributy; především věkem, tíží neurologického postižení a stupněm spasticity. K získání relativně homogenních podskupin pro skupinovou analýzu jsme za dva hlavní parametry ovlivňující současně plasticitu motorického systému i volbu úlohy pro vyšetření pomocí fMRI považovali věk a závažnost neurologického deficitu. Dvě takto vytvořené podskupiny byly nezávisle analyzovány.

První podskupinu (skupina A) tvořili 4 mladí pacienti (2 muži, 2 ženy; věk 25,5 ± 3,4 roku; věkové rozpětí 22–31 let) s plegií ruky (neschopností aktivního pohybu), kteří jako aktivační fMRI úlohu prováděli představu pohybu prsty (Senkárová et al. 2010). Klinická a demografická data jsou uvedena v tab. 2.

Druhá podskupina (skupina B) sestávala z 5 starších pacientů (4 muži, 1 žena; věk 67,0 ± 11,1 let; věkové rozpětí 54–80), kteří byli schopni provádět skutečný pohyb prsty. Tento typ úlohy umožňoval vizuální kontrolu a korekci pohybu prsty. Tito pacienti navíc podstoupili další fMRI vyšetření tři měsíce po aplikaci botulotoxinu, tedy po vymizení jeho účinku na svalová vlákna (Tomášová et al. 2011). Klinická a demografická data jsou uvedena v tab. 3.

Pacienti byli vyšetřeni pomocí dříve publikovaného protokolu (Senkárová et al. 2010). Spasticita byla hodnocena při klinickém vyšetření podle modifikované Ashworthovy škály (Bohannon a Smith 1987). Hodnocení jsme prováděli v nultém týdnu (W0), kdy probíhal skrínink pacientů, jejich zařazení do studie a aplikace botulotoxinu, poté ve W4, tj. čtyři týdny po aplikaci botulotoxinu (kdy se předpokládá jeho maximální efekt), a ve W11 (pouze skupina B), tři měsíce po aplikaci botulotoxinu (odeznění periferního účinku botulotoxinu na svalová vlákna). Vyšetření pomocí fMRI jsme prováděli obdobně jako behaviorální hodnocení v nultém, 4. a (pouze skupina B) v 11. týdnu.

2.1.1. Úloha

Vlastní fMRI úlohou byl sekvenční pohyb nebo představa pohybu prsty paretické končetiny podle Rolandova paradigmatu. Pacienti s plegií ruky (skupina A) si nejdříve nacvičili úlohu nepostiženou končetinou a poté byli ve skeneru MR přístroje vyzváni, aby si představovali provádění stejného pohybu postiženou rukou. Pacienti se zachovanou hybností pohybovali prsty (v sekvenci podle Rolandova paradigmatu) pod vizuální kontrolou laboranta. Úloha byla prováděna se zavřenýma očima, přičemž začátek a konec aktivního bloku byl signalizován hlasovými povely (start/stop) pomocí MR-kompatibilních sluchátek. Časové

schéma blokového paradigmatu sestávalo z 15s aktivní (on) a 15s klidové (off) fáze. Každý běh v celkové délce 6 minut se skládal z 12 opakování stejného páru bloků úloha-klid. U každého subjektu byly vyšetřeny dva takovéto běhy, ve kterých byla testována postižená ruka.

2.1.2. Terapie

Pacienti byli léčeni injekcemi botulotoxinu typu A (BoNT-A) do svalů postižené horní končetiny v týdnu W0. Aplikace byla prováděna s využitím EMG navigace (Medtronic Keypoint, Alpine Biomed ApS, Dánsko) a elektrické stimulace svalu. Aplikace proběhla pokaždé do následujících svalů: musculus flexor carpi ulnaris (FCU), musculus flexor carpi radialis (FCR), musculus flexor digitorum superficialis (FDS) a musculus flexor digitorum profundus (FDP). Stejnou techniku jsme použili také, pokud byla nutná aplikace i do jiných svalů horní končetiny; jednalo se o následující svaly: m. brachioradialis (BR) u jednoho pacienta, m. biceps brachii (BB) u jednoho pacienta a m. pronator teres (PT) u dvou pacientů. Jednotlivá dávka BoNT-A (Botox®) činila 50 U pro každý sval (100 U v případě m. biceps brachii). Účinek léčby BoNT-A byl testován pomocí klinických (MAS) a zobrazovacích vyšetření.

2.1.3. Akvizice dat

FMRI data byla získána pomocí 1,5T MR přístrojů (Avanto a Symphony, Siemens, Erlangen, Německo) s použitím standardní hlavové cívky. Akviziční protokol pokrývající celý mozek v 30 axiálních vrstvách o tloušťce 5 mm sestával z T1 vážených anatomických obrazů určených k bezprostřednímu překrytí s funkčními daty, obrazů sekvence fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pro zobrazení mozkových lézí, funkčních T_2*-vážených (BOLD) obrazů během provádění úlohy a v klidu, a také z 3D anatomických snímků s vysokým rozlišením (MPRAGE). BOLD data byla získána pomocí sekvence gradient echo EPI s parametry TR/TE = 2 500/40 ms, FOV 220 mm, při rozlišení 3,4 × 3,4 × 5 mm. V každém

šestiminutovém funkčním běhu bylo pořízeno 144 objemů. Hlava vyšetřovaného subjektu byla fixována pomocí polštářků k zajištění maximálního komfortu a minimalizaci pohybů hlavou.

2.1.4. Analýza

Zpracování fMRI dat jsme provedli pomocí aplikace FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) verze 5.98, jež je součástí balíku FSL (FMRIB‘s Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Použili jsme následující postupy předzpracování dat: korekci pohybu pomocí nástroje MCFLIRT (Jenkinson et al. 2002); korekci akvizičních časů řezů pomocí fázového posunu časových řad ve Fourierově prostoru; odstranění extracerebrálních tkání pomocí nástroje BET (Smith 2002); prostorovou filtraci pomocí Gaussova jádra s položířkou (FWHM) 10 mm; globální normalizaci intenzity signálu celé čtyřrozměrné sady dat pomocí multiplikativního faktoru; časovou filtraci s horní propustí (proložením přímky Gaussovou metodou vážených nejmenších čtverců, s hodnotou sigma = 15,0 s). Statistickou analýzu časových řad jsme provedli pomocí nástroje FILM s korekcí lokálních autokorelací (Woolrich et al. 2001). Koregistrace s morfologickými obrazy s vysokým rozlišením a/nebo se standardní šablonou byla provedena pomocí nástroje FLIRT/FNIRT (Jenkinson a Smith 2001; Jenkinson et al. 2002).

Skupinovou analýzu jsme provedli pomocí nástroje FLAME (FMRIB‘s Local Analysis of Mixed Effects) s využitím fáze 1 a 2 s automatickou detekcí odlehlých hodnot (Beckmann, Jenkinson a Smith 2003; Woolrich et al. 2004; Woolrich 2008). Statistické Z obrazy (T/F skóre v Gaussově rozdělení) jsme prahovali pomocí klastrů na korigované hladině statistické významnosti p = 0,05 (Worsley 2001).

Longitudinální design se třemi vyšetřeními ve skupině B umožnil rozložit efekt léčby ve 4. týdnu na progresivní komponentu času a/nebo rehabilitace a na přechodný účinek botulotoxinu. Tento na čase nezávislý efekt terapie BoNT-A jsme testovali pomocí dalších

post-hoc lineárních kontrastů, které srovnávaly vážený průměr 1. a 3. vyšetření s 2. vyšetřením, přičemž váhou byl časový odstup od 2. vyšetření: (7*S1 + 4*S3)/11 versus S2.

2.2. Výsledky

2.2.1. Behaviorální

Terapie BoNT-A snížila spasticitu ruky u všech pacientů (hodnoceno 4 týdny po aplikaci). Ve skupině A bylo průměrné MAS skóre ve W0 3,5 (SD = 0,57), zatímco ve W4 1,38 (SD = 0,49). Změna průměrného MAS skóre oproti výchozím hodnotám byla 2,1 (p = 0,0013, jednostranný párový t-test).

Ve skupině B činilo průměrné MAS skóre ve W0 2,3 (SD = 0,67), zatímco ve W4 1,7 (SD= 0,27). Změna průměrného MAS skóre oproti výchozím hodnotám činila 0,6 (p = 0,0724, jednostranný párový t-test). MAS skóre ve W11 ve skupině B dosahovalo 2,2 (SD = 0,45) a nelišilo se signifikantně od hodnot ve W0 (rozdíl v MAS 0,1; p = 0,352, jednostranný párový t-test).

2.2.2. Zobrazování – skupinové průměry

Vyšetření pomocí fMRI během pohybu postiženou končetinou nebo při představě pohybu prokázalo před aplikací botulotoxinu A rozsáhlou bilaterální síť aktivních oblastí, zahrnující motorický kortex kontralezionálně, suplementární motorickou oblast, bilaterální premotorickou kůru, bilaterální lobulus parietalis superior, precuneus/zadní cingulum, bazální ganglia bilaterálně a cerebellum ipsilezionálně (obr. 1a).

2.2.3. Zobrazování – efekty léčby

Po aplikaci BoNT-A došlo v obou skupinách k redukci abnormně rozsáhlé aktivace směrem k normální prostorové distribuci aktivity v senzomotorickém kortexu kontralezionálně a ke střední čáře (obr. 1b).

FMRI vyšetření 11 týdnů po aplikaci BoNT-A (skupina B) vykazovalo podobný vzorec aktivace jako při vyšetření před léčbou BoNT-A (obr. 1c).

Ve skupině pacientů s plegií (skupina A) bylo při analýze kontrastu pre-BoNT>post-BoNT prokázáno signifikantní snížení aktivace ($p < 0,05$) v oblasti zadního cingula/precuneu v blízkosti střední čáry se středem na souřadnicích –8, –48, 0 dle Montreal Neurological Institute (MNI) (obr. 2).

Ve skupině pacientů se zachovanou hybností prstů (skupina B) byl při analýze kontrastu pre-BoNT>post-BoNT prokázán signifikantní pokles aktivace ($p < 0,05$) v následujících korových oblastech kontralezionálně: dorzolaterální prefrontální kůra, gyrus frontalis inferior a gyrus postcentralis (obr. 3). Lokální maxima kontrastů, které znázorňují rozdíly mezi vyšetřeními, a tedy reflektují efekt léčby pomocí BoNT-A ve skupině B, jsou uvedeny v tab. 4.

2.3. Diskuze

Plasticita mozku hraje v zotavení po CMP významnou roli. Studie využívající funkční zobrazování prokázaly, že v časné postiktální fázi je úprava motoriky provázena masivním zapojením oblastí motorického systému. Počáteční nárůst aktivity v bilaterálním senzomotorickém kortexu se v průběhu zotavení normalizuje (Marshall et al. 2000; Calautti, Leroy, Guincestre, Marié, et al. 2001; Feydy et al. 2002; Small et al. 2002). Redukce rozsahu bilaterální aktivace při provádění motorické úlohy koreluje s funkčním zlepšením: u pacientů s minimální úpravou motorického deficitu dochází ve srovnání s upravivšími se pacienty k přetrvávající aktivaci řady primárních a sekundárních motorických oblastí (Johansen-Berg, Dawes, et al. 2002; N.S. Ward et al. 2003a).

Procesy mozkové plasticity nemusí být vždy přínosné, ve skutečnosti mohou dokonce narušovat reziduální funkci (maladaptivní plasticita), jak se uvádí u dystonie, fantomových bolestí nebo alodynie (Pujol et al. 2000; Kanovský 2002; Flor 2003; Maihöfner, Handwerker

a Birklein 2006). Také rozvoj postiktální spasticity může být považován za maladaptivní proces.

V současnosti je BoNT běžnou součástí multimodální terapie spasticity. Bylo prokázáno, že BoNT působí na periferii. Existují však důkazy, že BoNT působí na supraspinální úrovni, nebo že dokonce ovlivňuje kortikální reorganizaci (Kanovský et al. 1998; Kaňovský et al. 1998; Rosales a Dressler 2010).

Většina předchozích fMRI studií u pacientů po CMP registrovala změny kortikální aktivace při provádění motorické úlohy po specifické rehabilitační léčbě, např. constraint-induced therapy (Johansen-Berg, Dawes, et al. 2002). Pouze několik prací popisuje změny kortikální aktivity po injekcích BoNT do spastických svalů (Manganotti et al. 2010; Senkárová et al. 2010; Tomášová et al. 2011).

V naší práci jsme se zaměřili na vztah mezi dynamickými změnami aktivace mozku při motorické úloze a zmírněním spasticity po terapii BoNT-A.

FMRI vyšetření provedené před léčbou prokázalo v obou experimentech rozsáhlou oboustrannou aktivaci při provádění motorické úlohy. Jako nejvýznamnější oblasti aktivace jsme identifikovali kontralezionální motorický kortex, suplementární motorickou areu, bilaterální premotorický kortex, bilaterální lobulus parietalis superior, precuneus/zadní cingulum, bazální ganglia bilaterálně a cerebellum ipsilezionálně. Představa pohybu prsty (skupina A) provokovala aktivaci ve stejných korových oblastech jako při provádění reálného pohybu (skupina B), podobně jako v dřívějších studiích (Roth et al. 1996). Lze se domnívat, že tato aktivace před léčbou představuje uniformní reakci poškozeného mozku jakožto formu maladaptace v důsledku patologicky zvýšené proprioceptivní aferentace (cestou Ia vláken), jež provází spasticitu.

Podle očekávání došlo v obou skupinách po aplikaci BoNT-A k redukci spasticity, přičemž tento efekt byl výraznější ve skupině plegických pacientů s vyšší hodnotou MAS před léčbou.

V obou skupinách jsme také pozorovali na terapii BoNT-A závislé zmenšení abnormně rozsáhlé a oboustranné kortikální aktivace.

Protokol prvního experimentu jsme rozšířili o třetí fMRI vyšetření (skupina B), časované do období předpokládaného vymizení účinku BoNT-A na svalová vlákna (BoNT-off). Data naměřená ve fázi BoNT-off prokázala široké zapojení korových oblastí podobně jako před léčbou. Tento přístup nám umožnil odlišit účinek BoNT-A od dalších mechanismů, které by mohly ovlivnit výsledky, např. spontánní funkční úpravy nebo změn vyvolaných rehabilitací. Všichni pacienti byli navíc v chronické fázi ischemické CMP, kdy jsou vzorce mozkové aktivace považovány za stabilní (Johansen-Berg, Dawes, et al. 2002).

BoNT působí v periferii jak na extrafuzální, tak na intrafuzální vlákna a tudíž moduluje patologické senzorické vstupy do CNS tím, že blokuje neuromuskulární spoje gama-motoneuronů. Tato blokáda vede k omezení aferentních signálů zprostředkovaných Ia vlákny a nepřímo inhibuje preexistující zpětnovazebný mód (Rosales et al. 1996). To může představovat mechanismus, jímž terapie pomocí BoNT potlačuje maladaptivní plasticitu. Hypotézu centrální reorganizace po léčbě BoNT podporují výsledky studií využívajících neurofyziologické a zobrazovací metody u pacientů s fokální dystonií (Gelb et al. 1991; Ceballos-Baumann et al. 1997; Kanovský et al. 2003).

Při obou experimentech jsme zaznamenali pokles aktivace nejen v tradičně motorických oblastech, ale překvapivě také v oblastech, které nejsou obvykle považovány za součásti motorického systému. Lokální maxima aktivace jsme identifikovali v zadním cingulu ve skupině A a v dorzolaterální prefrontální kůře (DLPFC) ve skupině B. Zadní cingulum (skupina A), sestávající z Brodmannovy arey 29, 30, 23 a 31, je součástí limbického systému a je spojováno s různými funkcemi, např. s pracovní pamětí, s kódováním vizuomotorických úloh a globální pozorností (Mesulam et al. 2001; Bledowski, Rahm a Rowe 2009; Bollinger et al. 2010). Zadní cingulum je často zmiňováno ve spojitosti s tzv. „default mode“ sítí (Uddin et

al. 2009). Dorzolaterální prefrontální kůra (skupina B) je považována za asociační oblast, která zahrnuje části gyrus frontalis superior et medius a menší část gyrus frontalis inferior v rozsahu Brodmannovy arey 9 a 46 (Rajkowska a Goldman-Rakic 1995). Oblast DLPFC je asociována s modalitami jako jsou pracovní paměť a exekutivní funkce (Halsband a Lange 2006; Galea et al. 2010; Vanderhasselt et al. 2010). Zadní cingulum i DLPFC se podílejí na motorickém výkonu a motorických dovednostech (Jäncke, Shah a Peters 2000; Milton et al. 2007). DLPFC má četné spoje s cingulární kůrou, jak bylo prokázáno v dřívějších studiích (Petrides a Pandya 1999; Paus, Castro-Alamancos a Petrides 2001).

Na jednu stranu lokalizace změn v obou vyšetřených skupinách spadá funkčně do oblastí tzv. „širšího“ motorického systému, tj. do oblastí, které nejsou aktivní při provádění běžných motorických úloh, ale souvisí s komplexní problematikou plánování pohybu, motorickým učením nebo s adaptací na poškození motorických struktur. Na druhou stranu jsou mezi oběma skupinami zjevné rozdíly. Jako racionální se nabízí vysvětlení meziskupinových rozdílů odlišnostmi v základních parametrech skupin, tj. věkem a tíží parézy. Předpokládáme, že řízení motoriky u starších pacientů se zachovanou nebo navrátivší se volní hybností ruky se blíží zdravým subjektům. DLPFC je frontální asociační oblast hierarchicky nadřazená premotorické kůře, která je aktivována u zdravých subjektů při plánování a provádění komplexních motorických úloh, přestože nemá přímá spojení se spinálními motoneurony a působí skrze hierarchicky podřízené premotorické a motorické oblasti. Z tohoto úhlu pohledu je DLPFC blíže tradičnímu korovému motorickému systému (oblastem, které generují kortikospinální vlákna). Oblast zadního cingula/precuneu, která vykazovala změny ve skupině mladších pacientů s plegií ruky, bývá rovněž zmiňována v souvislosti s motorickým systémem, avšak na kvalitativně odlišné úrovni. Tato větší funkční „vzdálenost“ by mohla souviset s neschopností provádět skutečný volní pohyb rukou v přítomnosti subkortikální léze kortikospinální dráhy a ve výsledku také za přítomnosti abnormálního řízení pohybu. V

takové situaci se mohou do motorické sítě zapojit anatomicky i funkčně „vzdálenější“ korové oblasti. Bohužel pro tyto spekulace je obtížné najít podpůrná data, neboť v současnosti nejsou k dispozici žádné podobné studie u pacientů s postiktální plegií ruky léčených pro spasticitu.

Obě naše pilotní skupiny zahrnovaly malé počty pacientů, proto by výsledky měly být interpretovány s opatrností a není možné je zobecňovat na celou klinickou populaci. Přesto se domníváme, že výše uvedené oblasti mohou při provádění pohybu sehrávat jistou roli v situaci, kdy jsou tradiční senzomotorické struktury zaměstnány zpracováním abnormálních proprioceptivních vstupů ze spastických svalů paretické končetiny.

Tab. 1. Demografické a klinické údaje pacientů.

Pacient	Skupina	Pohlaví	Věk	Doba po CMP (měsíce)	Postižená ruka (strana)	Tíže parézy	Počet fMRI vyšetření	Úloha (pohyb)
1		M	72	23	pravá	paréza	3	reálný
2	A	M	31	7	levá	plegie	3	představa
3	A	M	22	3	pravá	plegie	3	představa
4	A	Ž	24	3	pravá	plegie	2	představa
5	B	Ž	64	14	pravá	paréza	3	reálný
6		M	62	10	levá	paréza	2	reálný
7		M	61	6	pravá	paréza	1	reálný
8	B	M	54	15	pravá	paréza	3	reálný
9		Ž	74	3	levá	plegie	3	představa
10		Ž	76	6	levá	plegie	3	představa
11		M	56	4	levá	paréza	1	reálný
12		M	72	72	pravá	paréza	1	reálný
13		Ž	68	5	pravá	plegie	3	představa
14	B	M	77	18	pravá	paréza	3	reálný
15	B	M	60	9	levá	paréza	3	reálný
16		M	66	10	pravá	plegie	2	představa
17		Ž	44	83	pravá	plegie	3	představa
18		Ž	64	6	pravá	plegie	3	představa
19	A	Ž	25	11	levá	plegie	3	představa
20		M	80	6	levá	paréza	3	reálný/představa
21		M	68	9	levá	plegie	3	představa
22	B	M	80	12	pravá	paréza	3	reálný
23		Ž	69	4	pravá	plegie	3	představa
24		M	33	32	levá	plegie	3	představa
25		M	70	4	levá	plegie	2	reálný
26		M	68	7	levá	paréza	3	reálný
27		M	55	8	levá	plegie	1	představa
28		M	67	64	pravá	plegie	3	představa
29		Ž	34	14	levá	paréza	3	reálný
30		Ž	66	3	levá	plegie	3	reálný
31		Ž	51	23	pravá	plegie	3	představa
32		M	44	3	levá	paréza	3	reálný
33		Ž	64	35	levá	plegie	2	představa
34		Ž	73	7	pravá	plegie	3	představa

Tab. 2. Charakteristiky skupiny A.

Pacient	Pohlaví	Věk (roky)	Strana léze	Lokalizace léze	Paretická končetina	Zung (SDS index)	MMSE	mMRC EP	mMRC FP	Barthel index
1	M	31	P	thalamus, capsula, BG	N	34	30	1-2	0	90
2	M	22	L	BG, capsula	D	30	29	0	0	85
3	Ž	24	L	thalamus, BG, capsula	D	44	30	1-2	1	90
4	Ž	25	P	thalamus, capsula, BG	N	54	29	0	0	80
Souhrn	2M/2Ž	25,5 ± 3,4	2L/2P	Subkorti-kální	2D/2N	40,5 ± 10,8	29,5 ± 0,6			86,3 ± 4,8

L – levá, P – pravá, D – postižena dominantní končetina, N – postižena nedominantní končetina, BG – bazální ganglia, mMRC – modified Medical Research Council scale, EP – extenzory prstů, FP – flexory prstů

Tab. 3. Charakteristiky skupiny B.

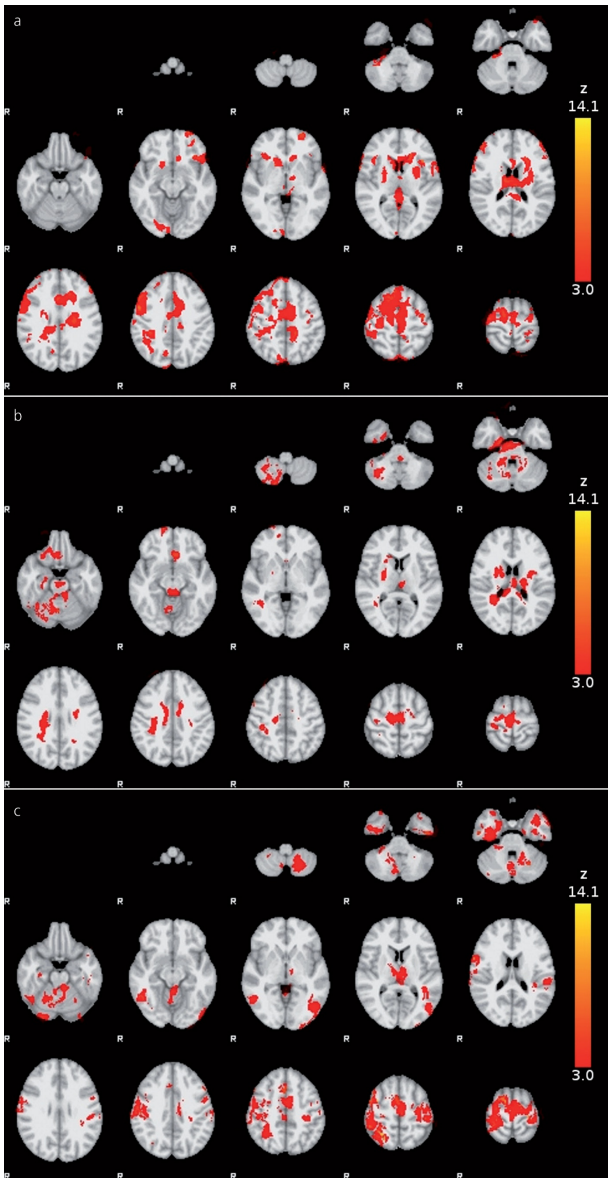
Pacient	Pohlaví	Věk (roky)	Strana léze	Lokalizace léze	Paretická končetina	Zung (SDS index)	MMSE	mMRC EP	mMRC FP	Barthel index
1	M	54	L	thalamus, capsula, BG	D	31	24	3-4	4	85
2	M	60	P	BG, capsula	N	41	28	4	4-5	90
3	Ž	64	L	thalamus, capsula, BG	D	50	N/A	3-4	4	65
4	M	77	L	thalamus, capsula, BG	D	40	24	2-3	3	70
5	M	80	L	thalamus	D	49	N/A	3-4	4	20
Souhrn	4M/1Ž	67,0 ± 11,1	4L/1P	Subkorti-kální	4D/1N	42,2 ± 7,7				66,0 ± 27,7

L – levá, P – pravá, D – postižena dominantní končetina, N – postižena nedominantní končetina, BG – bazální ganglia, mMRC – modified Medical Research Council scale, EP – extenzory prstů, FP – flexory prstů, N/A – MMSE skóre nelze interpretovat z důvodu přítomnosti expresivní afázie

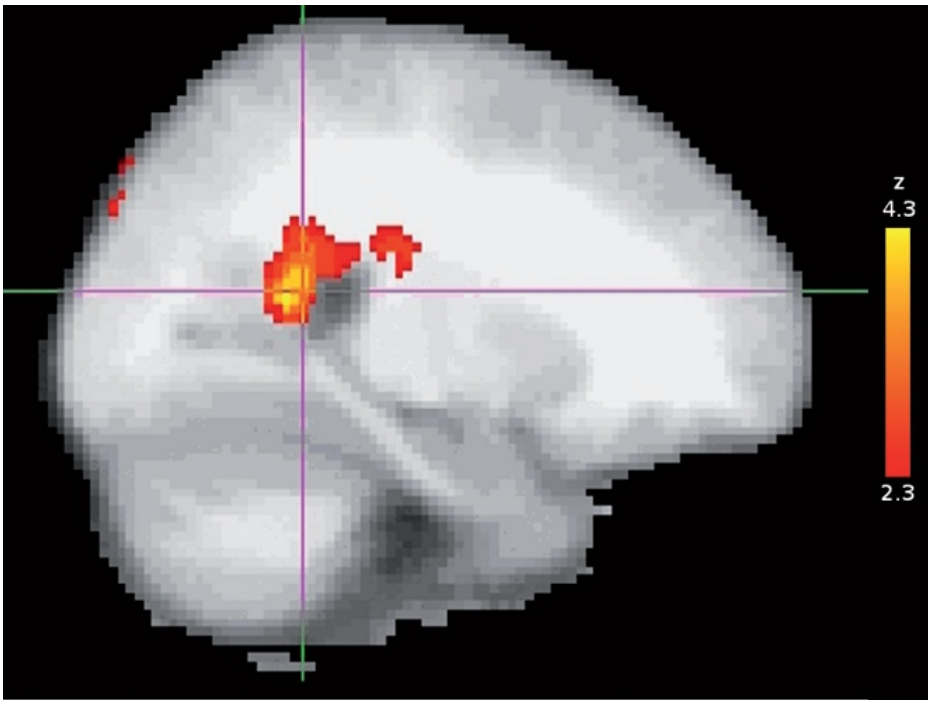
Tab. 4. Oblasti vykazující změnu BOLD odpovědi v souvislosti s léčbou BoNT-A ve skupině B – signifikance lokálních maxim; MNI souřadnice a anatomický popis na základě atlasu.

Cluster index	Z	x	y	z	Area (Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas)
1	3,1	-40	44	20	„86% Frontal Pole, 1% Middle Frontal Gyrus“
1	3,09	-30	-30	74	„29% Postcentral Gyrus, 7% Precentral Gyrus“
1	3,09	-46	-54	58	„13% Angular Gyrus, 12% Supramarginal Gyrus, posterior division, 10% Lateral Occipital Cortex, superior division, 4% Superior Parietal Lobule“
1	3,08	-54	-42	52	„42% Supramarginal Gyrus, posterior division, 27% Supramarginal Gyrus, anterior division, 3% Superior Parietal Lobule, 2% Angular Gyrus“
1	3,06	-50	-48	54	„50% Supramarginal Gyrus, posterior division, 14% Angular Gyrus, 4% Superior Parietal Lobule, 3% Supramarginal Gyrus, anterior division, 1% Lateral Occipital Cortex, superior division“
1	3,06	-46	-42	62	„12% Superior Parietal Lobule, 8% Postcentral Gyrus, 1% Supramarginal Gyrus, anterior division“
1	2,93	-48	-22	62	„62% Postcentral Gyrus“
1	2,92	-46	-34	60	„52% Postcentral Gyrus, 6% Superior Parietal Lobule, 1% Supramarginal Gyrus, anterior division“
1	2,89	-30	-24	74	„24% Precentral Gyrus, 7% Postcentral Gyrus“
1	2,88	-30	-30	70	„59% Postcentral Gyrus, 15% Precentral Gyrus, 1% Superior Parietal Lobule“

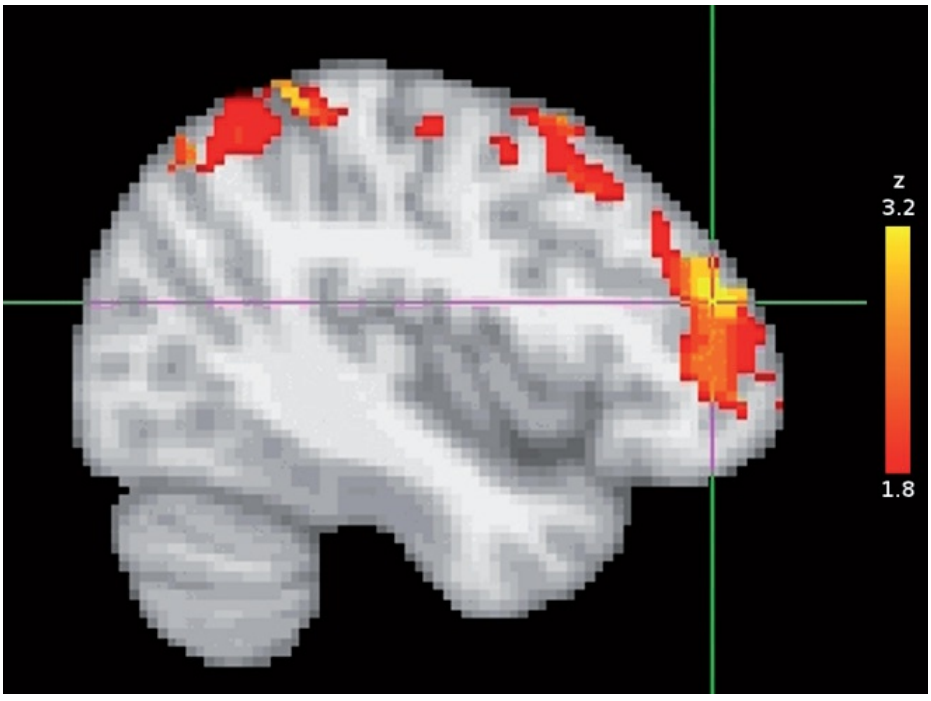
Obr. 1. FMRI aktivace během skutečného pohybu prstů (a) před léčbou BoNT , (b) čtyři a (c) jedenáct týdnů po aplikaci BoNT. Statistické mapy (z-skóre) skupinových průměrů jsou znázorněny barevně na pozadí anatomické šablony MNI. Pravá strana mozku je zobrazena vlevo.



Obr. 2. Účinek BoNT terapie ve skupině A: zadní cingulum/precuneus - oblast nejvýznamnějšího snížení aktivace po terapii (skupinový post-hoc kontrast s anatomickou šablonou MNI v pozadí).



Obr. 3. Účinek BoNT terapie ve skupině B: dorzolaterální prefrontální kůra (DLPFC) - oblast nejvýznamnějšího snížení aktivace po terapii (skupinový post-hoc kontrast s anatomickou šablonou MNI v pozadí).



3. Změny kortikální aktivity u pacientů po ischemickém iktu léčených botulotoxinem A pro těžkou spasticitu ruky

Veverka T, Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. BoNT-A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke. J Neurol Sci 2012;319(1-2):89-95. ***IF_{2011} 2,353***

3.1. Soubor a metodika

Studovaný soubor sestával z 14 premorbidně pravorukých pacientů (5 mužů, 9 žen; průměrný věk 55,3 let; rozpětí 22–78) v chronickém stádiu ischemické CMP v povodí arteria cerebri media. Ischemické léze byly subkortikálně nebo kortiko-subkortikálně. Doba od vzniku CMP do zařazení do studie byla v rozpětí od 3 do 83 měsíců, přičemž medián činil 7 měsíců.

Všichni pacienti se v době studie manifestovali distální těžkou parézou či plegií ruky a spasticitou horní končetiny dosahující 1+ a více bodů na modifikované Ashworthově škále (MAS) (Bohannon a Smith 1987). Tíže parézy ruky hodnocená podle modifikované Medical Research Council (mMRC) škály (Paternostro-Sluga et al. 2008) se pohybovala od 0 do 2+, což pacientům znemožňovalo reálně provádět motorickou úlohu paretickou končetinou. Zařazení pacienti nebyli nikdy předtím léčeni BoNT-A ani léky, které ovlivňují svalový hypertonus. Za kritéria pro vyřazení jsme považovali dobu od CMP kratší než 3 měsíce, těžký kognitivní deficit a těžkou depresi dle MMSE (Folstein, Folstein a McHugh 1975) a Zungovy sebeposuzovací škály deprese (Zung 1965); a kontraindikace vyšetření magnetickou rezonancí. Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tab. 1.

3.1.1. Klinické vyšetření

Vyšetřování pacientů probíhalo podle dříve publikovaného protokolu (Tomášová et al. 2011). Pacienti byli klinicky vyšetřeni (po předchozím „skríninku“) v nultém týdnu (W0), kdy byli zařazeni do studie a podstoupili aplikaci BoNT-A, poté ve 4. týdnu (W4), tj. čtyři týdny po aplikaci BoNT-A, kdy se předpokládá jeho maximální efekt, a v 11. týdnu (W11), tj. tři měsíce po aplikaci BoNT-A, v období předpokládaného vymizení jeho periferního účinku na svalová vlákna.

Použili jsme několik standardizovaných hodnotících škál: modifikovanou Ashworthovu škálu (MAS) ke stanovení stupně spasticity, modifikovanou Medical Research Council škálu (mMRC) k testování svalové síly horní končetiny, stupnici National Institutes of Health (NIH) (Brott et al. 1989) k hodnocení neurologického deficitu, index Barthelové (BI) (Mahoney a Barthel 1965) a modifikovanou Rankinovu škálu (mRS) (Quinn et al. 2008) k posouzení disability. MAS skóre jsme stanovili zvlášť pro prsty a pro zápěstí a z výsledných hodnot pak vypočítali průměr.

3.1.2. Úloha

Akvizice obrazových dat pacientů probíhala během představy pohybu prsty postižené končetiny. Jak bylo již dříve prokázáno, kinestetická představa pohybu prsty vyvolává aktivaci ve stejných korových oblastech jako skutečně prováděný pohyb (Roth et al. 1996). Každý subjekt nejdříve nacvičil sekvenční pohyb prstů zdravou rukou (Rolandovo paradigma) (Roland et al. 1980) s frekvencí přibližně 1 pohyb za sekundu a poté byl vyzván, aby si představil provádění stejného pohybu postiženými prsty spolu s kinestetickým vjemem (kinestetická imaginace, Solodkin et al. 2004). Úloha byla v MR přístroji prováděna se zavřenýma očima, přičemž začátek a konec úlohy byl signalizován hlasovými povely (start/stop) pomocí MR-kompatibilních sluchátek. Představa pohybu prsty se střídala s klidem podle blokového paradigmatu (15 s). Každý běh s celkovou délkou 6 minut se skládal z 12

opakování stejného páru bloků představa-klid. Každý subjekt absolvoval dva běhy postiženou rukou.

3.1.3. Terapie

Pacienti byli léčeni injekcemi botulotoxinu typu A (BoNT-A) do svalů postižené horní končetiny v týdnu W0. Aplikace byla prováděna s využitím EMG navigace (Medtronic Keypoint, Alpine Biomed ApS, Dánsko) a elektrické stimulace svalu. Aplikace proběhla pokaždé do následujících svalů: musculus flexor carpi ulnaris (FCU), musculus flexor carpi radialis (FCR), musculus flexor digitorum superficialis (FDS) a musculus flexor digitorum profundus (FDP). Stejnou techniku jsme použili i tehdy, pokud byla nutná aplikace i do jiných svalů horní končetiny; jednalo se o následující svaly: m. flexor pollicis longus (FPL) u dvou pacientů, m. biceps brachii (BB) u jednoho pacienta a do m. pronator teres (PT) u dvou pacientů. Jednotlivá dávka BoNT-A (Botox®) pro každý sval činila 50 U (100 U v případě m. biceps brachii). Účinek léčby BoNT-A byl testován pomocí klinických (MAS) a zobrazovacích metod.

Všichni pacienti podstoupili stanovený rehabilitační protokol (Krobot et al. 2008). Rehabilitace byla zahájena sedmý den po aplikaci BoNT-A a sestávala z každodenního hodinového fyzioterapeutického sezení. Úvodní fáze individuální fyzioterapie probíhala za hospitalizace po dobu 1-2 týdnů a byla následována ambulantní léčbou. Adherenci k fyzioterapeutickému protokolu jsme opakovaně ověřovali při každém sezení po celou dobu trvání studie.

3.1.4. Akvizice dat

Funkční MRI jsme prováděli stejně jako behaviorální testování ve W0,W4 a W11. FMRI data byla získána pomocí 1,5T MR přístrojů (Avanto a Symphony, Siemens, Erlangen, Německo) s použitím standardní hlavové cívky. Akviziční protokol pokrývající celý mozek v

30 axiálních vrstvách o tloušťce 5 mm sestával z T_1 vážených anatomických obrazů určených k bezprostřednímu překrytí s funkčními daty, obrazů sekvence fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pro zobrazení mozkových lézí, funkčních T_2*-vážených (BOLD) obrazů během provádění úlohy a v klidu, a také z 3D anatomických snímků s vysokým rozlišením (MPRAGE). BOLD data byla získána pomocí sekvence gradient echo EPI s parametry TR/TE = 2 500/40 ms, FOV 220 mm, při rozlišení 3,4 × 3,4 × 5 mm. V každém šestiminutovém funkčním běhu bylo pořízeno 144 objemů. Hlava vyšetřovaného subjektu byla fixována pomocí polštářků k zajištění maximálního komfortu a minimalizaci pohybů hlavou.

3.1.5. Analýza

Před vlastní fMRI analýzou jsme obrazová data 6 pacientů s lézí v pravé hemisféře stranově převrátili, abychom umožnili skupinovou analýzu (Johansen-Berg, Dawes, et al. 2002; N.S. Ward et al. 2003a).

Zpracování fMRI dat jsme provedli pomocí aplikace FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) verze 5.98, jež je součástí balíku FSL (FMRIB‘s Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Použili jsme následující postupy předzpracování dat: korekci pohybu pomocí nástroje MCFLIRT (Jenkinson et al. 2002); korekci akvizičních časů řezů pomocí fázového posunu časových řad ve Fourierově prostoru; odstranění extracerebrálních tkání pomocí nástroje BET (Smith 2002); prostorovou filtraci pomocí Gaussova jádra s položířkou (FWHM) 10 mm; globální normalizaci intenzity signálu celé čtyřrozměrné sady dat pomocí multiplikativního faktoru; časovou filtraci s horní propustí (proložením přímky Gaussovou metodou vážených nejmenších čtverců, s hodnotou sigma = 15,0 s). Statistickou analýzu časových řad jsme provedli pomocí nástroje FILM s lokální korekcí autokorelací (Woolrich et al. 2001). Koregistrace s morfologickými obrazy s vysokým rozlišením a/nebo se standardní šablonou byla provedena pomocí nástroje FLIRT (Jenkinson a Smith 2001; Jenkinson et al. 2002).

Skupinovou analýzu jsme provedli pomocí nástroje FLAME (FMRIB‘s Local Analysis of Mixed Effects) s využitím fáze 1 a 2 s automatickou detekcí odlehlých hodnot (Beckmann, Jenkinson a Smith 2003; Woolrich et al. 2004). Z důvodu velkého věkového rozpětí ve studované skupině jsme použili věk pacientů jako kovariát, abychom minimalizovali věkově vázanou variabilitu BOLD odpovědi. Statistické Z obrazy (T/F skóre v Gaussově rozdělení) jsme prahovali pomocí klastrů na korigované hladině statistické významnosti p = 0,05 (Worsley 2001).

Pro každé vyšetření jsme vygenerovali aktivační mapy skupinových průměrů. Výsledkem post-hoc lineárních kontrastů byly dále mapy signifikantních párových rozdílů mezi vyšetřeními. Design se třemi vyšetřeními umožnil rozložit efekt léčby ve 4. týdnu na progresivní komponentu času a/nebo rehabilitace a na přechodný účinek botulotoxinu. Tento na čase nezávislý efekt terapie BoNT-A jsme testovali pomocí dalších post-hoc lineárních kontrastů, které srovnávaly vážený průměr 1. a 3. vyšetření s 2. vyšetřením, přičemž váhou byl časový odstup od 2. vyšetření: (7*S1 + 4*S3)/11 versus S2 (Tomášová et al. 2011).

3.2. Výsledky

3.2.1. Behaviorální

Léčba pomocí BoNT-A a fyzioterapie vedla dle vyšetření 4 týdny po aplikaci BoNT-A ke snížení spasticity ruky u všech pacientů (průměrná změna MAS skóre vůči výchozím hodnotám 1,05; p = 0,002; Wilcoxonův párový test s Bonferroniho korekcí). Průměrné MAS skóre ve W11 se nelišilo signifikantně od hodnot ve W0 (průměrná změna MAS skóre 0,18; p = 0,167; Wilcoxonův párový test s Bonferroniho korekcí). Průměrné MAS skóre dosahovalo: ve W0 2,5 (SD 0,55), ve W4 1,45 (SD 0,39), ve W11 2,32 (SD 0,45). Tyto hodnoty jsou graficky znázorněny na obr. 1.

3.2.2. Zobrazování - skupinové průměry

Skupinové mapy BOLD aktivity při představě pohybu před BoNT-A aplikací (W0) prokázaly extenzivní bilaterální síť aktivovaných oblastí, zahrnující ipsilezionální primární motorický kortex, bilaterální suplementární motorickou oblast, bilaterální premotorickou kůru, bilaterální kortex v okolí sulcus intraparietalis s převahou kontralezionálně, ipsilezionální parietální operculum, přední část gyrus cinguli, kontralezionální gyrus frontalis inferior et medius (premotorická kůra), thalamus, pallidum a ipsilezionální cerebellum (obr. 2A).

Po terapii BoNT-A (W4) došlo k redukci aktivační sítě s „hotspots“ v podmnožině dříve aktivovaných oblastí: ipsilezionální primární motorická kůra, bilaterální suplementární motorická oblast, bilaterální premotorická kůra (převážně kontralezionálně), bilaterální sulcus intraparietalis a bazální ganglia. Oproti úvodnímu vyšetření (W0) se více aktivovaly tyto oblasti: kontralezionální thalamus, mozečkové hemisféry bilaterálně (nárůst aktivace kontralezionálně) a vermis (obr. 2B).

Třetí fMRI vyšetření (W11) odhalilo další redukci BOLD aktivačního vzorce, který zahrnoval ipsilezionální primární motorickou kůru, bilaterální suplementární motorickou oblast, bilaterální premotorickou kůru, ipsilezionální sulcus intraparietalis a ipsilezionální cerebellum (obr. 2C).

Souhrnně lze říci, že zatímco frontoparietální korové oblasti vykazovaly progresivní snižování rozsahu aktivace a narůstající lateralizaci, aktivace cerebella ipsilezionálně zůstala přibližně nezměněna a kontralezionální mozečková hemisféra se přechodně aktivovala při druhém vyšetření (W4).

3.2.3. Zobrazování – kontrasty mezi vyšetřeními

FMRI kontrast W0 > W4 odhalil signifikantní pokles aktivace ipsilezionálně v oblasti laterálního okcipitálního kortexu, sulcus intraparietalis a precuneu (obr. 3A).

FMRI kontrast W4 > W11 prokázal signifikantní pokles aktivace v ipsilezionální inzulární kůře, kontralezionálním gyrus frontalis superior na mesiálním povrchu hemisféry (pre-suplementární motorická area, pre-SMA) a v oblasti frontálního pólu bilaterálně (obr. 3B).

FMRI kontrast W0 > W11 ukázal signifikantní pokles aktivace v ipsilezionálním laterálním okcipitálním kortexu, frontálním pólu, v kontralezionálním gyrus frontalis superior (pre-SMA) a bilaterálně v gyrus postcentralis (obr. 3C).

Ostatní vzájemné kontrasty, stejně jako dva doplňující kontrasty určené k vizualizaci specifického účinku BoNT-A separovaného od longitudinálního efektu času a/nebo rehabilitace (viz Soubor a metodika), neprokázaly v žádné oblasti signifikantní změnu velikosti lokálního BOLD signálu.

Seznam souřadnic aktivovaných oblastí a statistické parametry pro jednotlivé kontrasty jsou uvedeny v tab. 2.

3.3. Diskuze

V této studii přinášíme nové důkazy o centrálních efektech BoNT-A. BoNT působí v periferii jak na extrafuzální, tak na intrafuzální vlákna a tudíž moduluje patologické senzorické vstupy do CNS tím, že blokuje neuromuskulární spoje gama-motoneuronů. Tato blokáda vede k omezení aferentních signálů zprostředkovaných Ia vlákny a nepřímo inhibuje preexistující zpětnovazebný mód (Rosales et al. 1996). To může představovat mechanismus, jímž BoNT terapie potlačuje maladaptivní plasticitu. Hypotézu centrální reorganizace po léčbě BoNT dále podporují studie využívající neurofyziologické a zobrazovací metody u pacientů s fokální a segmentální dystonií (Gilio et al. 2000; Kaňovský et al. 2005; Kaňovský a Rosales 2011; Robert Opavský et al. 2011; Opavský et al. 2012) a naše vlastní pilotní data u pacientů se spasticitou ruky po CMP (Senkárová et al. 2010; Tomášová et al. 2011).

V našem současném pozorování fMRI při provádění úlohy před léčbou ukázalo rozsáhlou aktivaci korových a podkorových oblastí. K nejvýznamnější aktivaci docházelo v bilaterálních frontoparietálních senzomotorických korových oblastech, předním gyrus cinguli, pallidu, thalamu a mozečku. Jak vyplývá z našich pilotních prací (Senkárová et al. 2010; Tomášová et al. 2011), tato aktivace před léčbou může představovat obecnou reakci poškozeného mozku, v tomto případě zahrnující centrální efekty zvýšené patologické proprioceptivní aferentace (prostřednictvím Ia vláken), která spasticitu doprovází. U pacientů s plegií lze dále zvažovat podíl frustrace z neschopnosti provádět volní pohyb rukou na rozšířené aktivaci, ale zjevná univerzálnost tohoto fenoménu a jeho nezávislost na tíži motorického deficitu činí tuto možnost méně pravděpodobnou.

Kombinovaná léčba pomocí BoNT-A a fyzioterapie podle očekávání signifikantně snížila spasticitu. Toto klinické zlepšení vyjádřené v MAS skóre bylo doprovázeno částečným zmenšením objemu aktivací ve většině pozorovaných oblastí. Tento trend je v souladu s poznatky našich dřívějších pilotních studií a dalších recentních studií zaměřených na mozkové změny v zobrazování fMRI po aplikaci BoNT-A u pacientů po CMP (Diserens et al. 2010; Manganotti et al. 2010; Senkárová et al. 2010; Tomášová et al. 2011). Pozoruhodnou výjimkou z tohoto trendu jsou mozečkové hemisféry, které buď vykazují stabilní aktivaci v průběhu všech tří zobrazovacích vyšetření (ipsilezionálně), anebo přechodnou aktivaci v době maximálního účinku BoNT-A (kontralezionálně), což bude podrobněji diskutováno níže.

Na rozdíl od naší dříve publikované studie na malém souboru pacientů, ve které jsme použili stejný časový design, ale jako fMRI úlohu skutečný pohyb prsty (Tomášová et al. 2011), „BoNT-off“ data (W11) ukázala další zmenšení objemu aktivace ve frontoparietální senzomotorické oblasti. Tato další redukce byla nezávislá na stupni spasticity, jelikož MAS skóre ve W11 se blížilo hodnotám před léčbou (W0). Domníváme se, že aplikace BoNT-A

moduluje mozkovou plasticitu a že tento efekt přetrvává navzdory časově omezenému účinku BoNT-A na svalová vlákna.

Je možné jistě namítnout, že pozorované longitudinální změny jsou epifenoménem spontánní úpravy deficitu po CMP. Studie využívající funkční mapování prokázaly, že úprava motorického deficitu je časně po CMP provázena masivním zapojením oblastí motorického systému. Počáteční nárůst bilaterálního senzomotorického aktivačního vzorce se normalizuje ruku v ruce s úpravou motorického deficitu (Marshall et al. 2000; Calautti, Leroy, Guincestre, Marié, et al. 2001; Feydy et al. 2002). Největší změny byly pozorovány v průběhu prvních několika měsíců po CMP (Traversa et al. 2000), zatímco všichni naši pacienti byli v chronickém stádiu CMP - medián doby od vzniku CMP do prvního fMRI v rámci naší studie činil 7 měsíců. Jak bylo již dříve prokázáno, jsou motorické aktivační mapy v chronickém stádiu CMP stabilní (Johansen-Berg, Dawes, et al. 2002). Proto se domníváme, že změny související se spontánní funkční úpravou se na našich výsledcích signifikantně nepodílí.

Nepřítomnost přechodných změn v aktivaci kortikálních senzomotorických oblastí, které by bylo možné specificky přisuzovat účinkům BoNT-A, může být zapříčiněna volbou fMRI úlohy. Ačkoliv mentální simulace pohybu s kinestetickou představou zapojuje kvalitativně podobné frontoparietální oblasti jako skutečné provádění pohybu (Solodkin et al. 2004), nepochybně při ní chybí aferentní vstupy doprovázející reálný pohyb. Je možné, že právě tato aferentní komponenta je nejvíce ovlivněna terapií BoNT-A.

Přechodnou aktivaci při vyšetření ve W4 však vykazovalo kontralezionální cerebellum. Tato aktivace časově vázaná na působení BoNT-A může souviset s dříve popisovaným zapojením mozečku v situaci, kdy se aktivace motorického systému přiblíží normálnímu obrazu v důsledku chronické úpravy motorického deficitu v řádu měsíců (Small et al. 2002) nebo v důsledku intenzivní rehabilitace v délce týdnů (Johansen-Berg, Dawes, et al. 2002) po

CMP. Podobný přechodný efekt jsme pozorovali v naší předchozí studii u pacientů se zachovanou hybností prstů (Tomášová et al. 2011).

Aktivace mozečku ipsilezionálně se v čase nemění, což může představovat třetí typ časového průběhu, jenž je nezávislý jak na pozvolném frontoparietálním poklesu, tak na přechodném zapojení kontralezionálního mozečku.

V přímém statistickém srovnání (post-hoc kontrasty) jsme zaznamenali signifikantní pokles aktivace po terapii BoNT-A v oblastech mimo klasický senzomotorický systém, konkrétně v laterální okcipitální kůře, gyrus supramarginalis a precuneu. Při srovnání vyšetření W4 a W11 jsme na rozdíl od naší předchozí studie nenalezli žádný vzestup aktivace (Tomášová et al. 2011), naopak došlo k další redukci aktivace v ipsilezionální inzulární kůře, kontralezionálně v gyrus frontalis superior (pre-SMA) a bilaterálně ve frontálním pólu.

Z hlediska funkce jednotlivých oblastí, jejichž aktivace se signifikantně liší mezi vyšetřeními, je laterální okcipitální kůra rozsáhlou oblastí, jež patrně hraje důležitou roli v rozpoznávání objektů a je nepostradatelná při analýze jejich tvaru (Grill-Spector, Kourtzi a Kanwisher 2001).

Kortex lemující sulcus intraparietalis (na laterální straně temenního laloku) má význam pro vizuomotorické úlohy, jež zahrnují volbu cíle pro pohyby rukou a očí, manipulaci s objektem a zrakoprostorovou pozornost (Grefkes a Fink 2005).

Precuneus je asociační oblast na mediálním povrchu mozkové hemisféry. Recentní poznatky z funkčního mapování u zdravých dobrovolníků nasvědčují, že precuneus hraje centrální úlohu v širokém spektru vyšších integračních procesů, včetně zrakoprostorové představivosti, vybavování z epizodické paměti, introspektivních procesů a specifických motorických dovedností (Cavanna a Trimble 2006; Milton et al. 2007). Pokles aktivace v precuneu po aplikaci BoNT-A jsme pozorovali také v naší předchozí pilotní studii (Senkárová et al. 2010).

Inzulární kůra je heterogenní multimodální oblast považovaná za součást limbického systému, která má četné spoje s korovými i podkorovými oblastmi. Inzulární kůra je obecně spjata s vnímáním emocí, zpracováním multimodálních senzorických podnětů včetně bolesti, kontrolou motorických a autonomních odpovědí a interpersonálním chováním (Nagai, Kishi a Kato 2007). V jedné studii byl popsán vztah mezi inzulární kůrou a úpravou motorického deficitu po CMP (Weiller et al. 1993). Potenciální příčiny zapojení inzulární kůry mohou odrážet emoční změny a prožitky doprovázející zmírnění spasticity: menší bolest při pasivním protažení může jednak zmenšit nepříjemnou emoční reakci, na druhou stranu funkční změny ochrnuté končetiny, jako jsou snížený tonus a zvýšený rozsah pohybů, mohou vyvolat pozitivní emoce a očekávání. Tyto funkční změny jsou přirozeně spojeny s druhotnými přínosy (sníženými nároky na ošetřovatelskou péči, pozitivní zpětnou vazbou od fyzioterapeuta atd.) a umocněny pacientovou nadějí na funkční zotavení.

Pre-SMA je rostrální oddíl SMA v širším smyslu, lokalizovaný na mesiálním povrchu hemisféry a zapojený do plánování pohybu a provádění sekvenčních pohybů uložených v paměti. Pre-SMA má jen sporadické přímé projekce do kortikospinálních drah, nicméně je považována za součást motorického systému. Pre-SMA má zásadní úlohu v řízení a kontrole volních pohybů v situacích, kdy dochází ke konfliktu odpovědí (Nachev, Kennard a Husain 2008). Kůra frontálního pólu se podílí na kognitivních procesech, ale její zásadní funkce zůstává nejasná (Tsujimoto, Genovesio a Wise 2011).

Primární somatosenzorická kůra kontralezionálně patřila k oblastem, které vykazovaly signifikantní pokles aktivace při srovnání vyšetření W0 a W11, což je v souladu s trendem postupného snižování bilaterální frontoparietální senzomotorické kortikální aktivace, který jsme pozorovali v aktivačních mapách skupinových průměrů.

Jak je uvedeno výše, ze všech oblastí, které vykazovaly významné rozdíly napříč vyšetřeními, je považována za součást motorického systému pouze pre-suplementární

motorická area. Všechny ostatní zmíněné struktury jsou v souvislosti s řízením volní motoriky popisovány jen výjimečně. Předpokládáme tedy, že se tyto struktury mohou podílet na provádění pohybu v situaci, kdy senzomotorická a s ní sousedící kůra musí zpracovávat abnormální proprioceptivní impulsy ze spastických svalů paretické končetiny. Trvalý hypertonus spastického svalu pravděpodobně narušuje „gating“ senzorických signálů do CNS, a tudíž abnormálně moduluje procesy na různých úrovních CNS včetně mozkové kůry. V takové situaci vyžaduje provádění motorické úlohy rozsáhlejší zapojení různých oblastí a vzorec aktivace při provádění úlohy se signifikantně zvětšuje, přičemž může zahrnovat všechny výše uvedené struktury. Tato rozsáhlá aktivace se poté snižuje v návaznosti na pokles spastické kontrakce po úspěšné léčbě pomocí BoNT-A.

Na změnách senzomotorických sítí v čase se dále mohou podílet faktory jako zlepšení svalového tonu a rozsahu pohybů. Snížený svalový tonus pravděpodobně usnadnil pasivní pohyb, zatímco zvýšený rozsah pohybů mohl posílit účinek fyzioterapie.

Jsme si vědomi jistých limitací naší studie. Studovaná populace byla věkově heterogenní a do studie byli zařazení mladí jedinci i starší pacienti s různou kapacitou adaptačních procesů mozku. K minimalizaci tohoto faktoru jsme ve skupinové analýze použili věk pacientů jako nezávislý kovariát.

Studovaná populace sestávala z kompletně plegických pacientů, proto byla jako aktivační úloha použita představa pohybu prsty. Podle dřívějších poznatků vyvolává představa pohybu aktivaci v podobných korových oblastech jako aktivně prováděný pohyb (Solodkin et al. 2004). Mentální simulaci pohybu je obtížné monitorovat, naši pacienti však prováděli nácvik úlohy dostatečně intenzivně a dlouho k překonání tohoto omezení.

Z etických důvodů nezahrnoval design studie se souběžně probíhající fyzioterapií žádnou kontrolní skupinu. BoNT-A je v terapii fokální spasticity považován za léčbu první volby a podle současných doporučení by měl být aplikován v kombinaci s fyzioterapií (A.B. Ward et

al. 2003; Simpson et al. 2008). Při respektování etických hledisek by pacienti v budoucích studiích měli být randomizováni do tří větví, z nichž dvě by byly aktivní s léčbou buď pomocí BoNT-A a nebo fyzioterapie. Tento přístup by umožnil odděleně hodnotit fMRI efekt aplikace BoNT-A a fyzioterapie. To, zda by to v budoucnu bylo možné, je otázkou etických standardů v aplikovaném klinickém výzkumu.

Tab. 1. Demografická a klinická data pacientů.

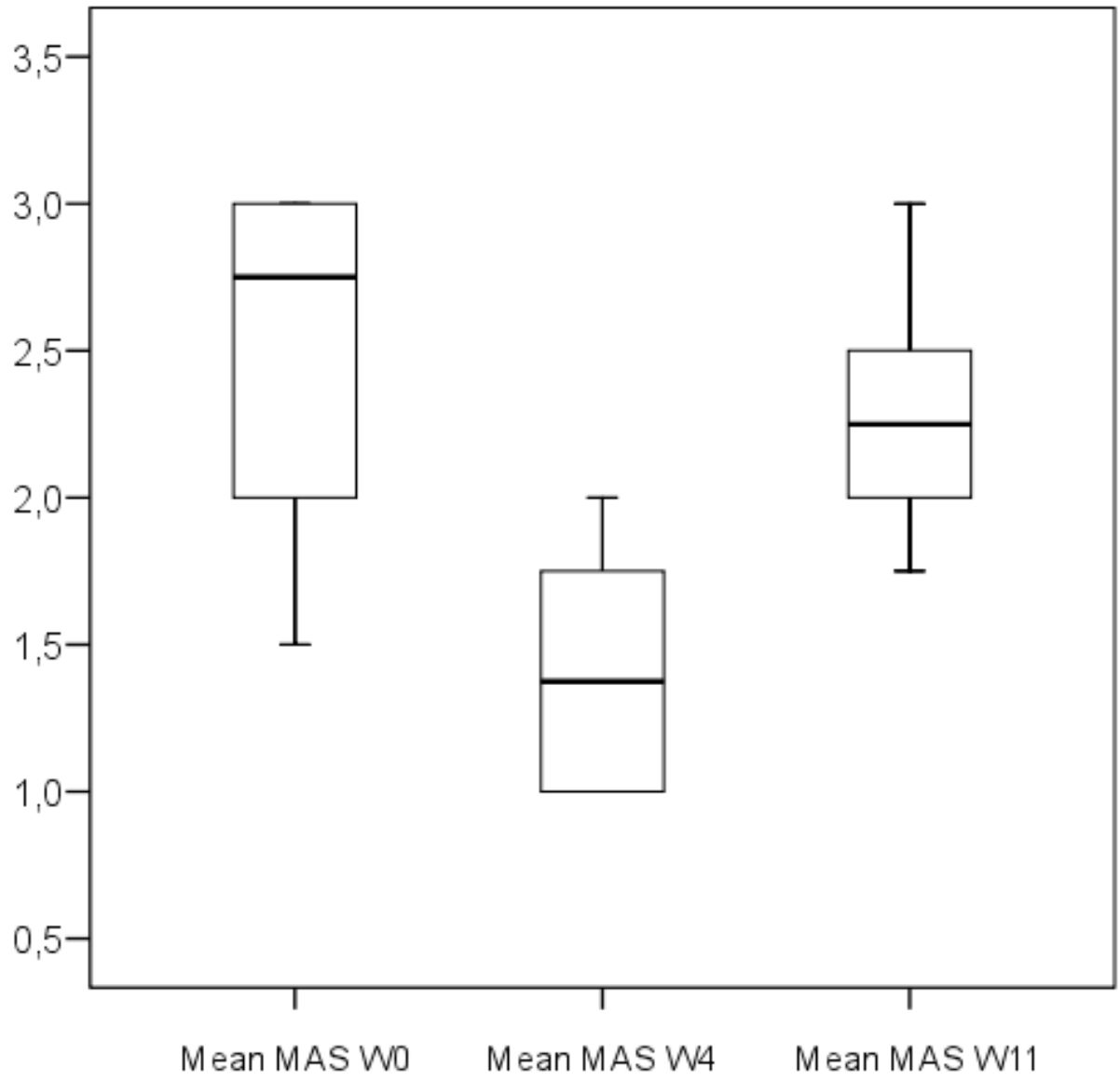
Pacient	Pohlaví	Věk	Doba od vzniku CMP do W0 (měsíce)	Léze	Postižená ruka	mRS	BI	NIHSS	MMSE	Zung (SDS index)	mMRC (WF/WE)	mMRC (FF/FE)	Průměr MAS (W0)	Průměr MAS (W4)	Průměr MAS (W11)
1	M	31	7	Thalamus, CI, BG	levá	3	90	5	30	34	1+/0	1+/1+	3	1,5	2,5
2	M	22	3	BG, CI	pravá	3	85	8	29	30	0/0	0/0	3	1	2,5
3	Ž	74	3	BG, inzula, thalamus, FT	levá	4	40	9	24	45	0/0	0/0	3	2	3
4	Ž	76	6	Thalamus, CI, inzula	levá	4	45	7	24	65	1/0	1/0	3	1,75	2,5
5	Ž	78	5	Thalamus, CI	pravá	4	60	10	N/A	49	0/0	0/0	3	2	3
6	Ž	44	83	Inzula, FP	pravá	2	95	4	29	39	2/1	2/1	2	1	2
7	Ž	64	6	Inzula, BG, FT	pravá	3	70	8	N/A	63	0/0	0/0	2	1,25	1,75
8	Ž	25	11	Thalamus, CI, BG	levá	3	80	5	29	64	1/0	0/0	2,5	1,5	2,5
9	M	68	9	Thalamus, BG, FT, inzula	levá	3	75	7	29	34	0/0	0/0	3	1,75	3
10	Ž	69	4	BG, inzula, thalamus	pravá	3	80	6	27	48	0/0	0/0	2	1	2
11	M	33	32	BG, CI	levá	3	70	5	28	59	2/1	2+/1	2	1	2
12	M	67	64	Inzula, FT	pravá	2	95	6	N/A	50	2/1	2/1+	2	1,25	2
13	F	51	23	BG, inzula, FT	pravá	3	65	9	N/A	43	0/0	0/0	3	2	2
14	F	73	7	CI, F	pravá	2	100	3	25	40	2+/2	2+/2	1,5	1,25	1,75

BG = bazální ganglia; CI = capsula interna; F = frontální lalok; T = temporální lalok; P = parietální lalok; WE = extenzory zápěstí; WF = flexory zápěstí; FE = extenzory prstů; FF = flexory prstů; N/A = MMSE skóre nelze vyhodnotit pro expresivní afázii.

Tab. 2. Lokální maxima kontrastů

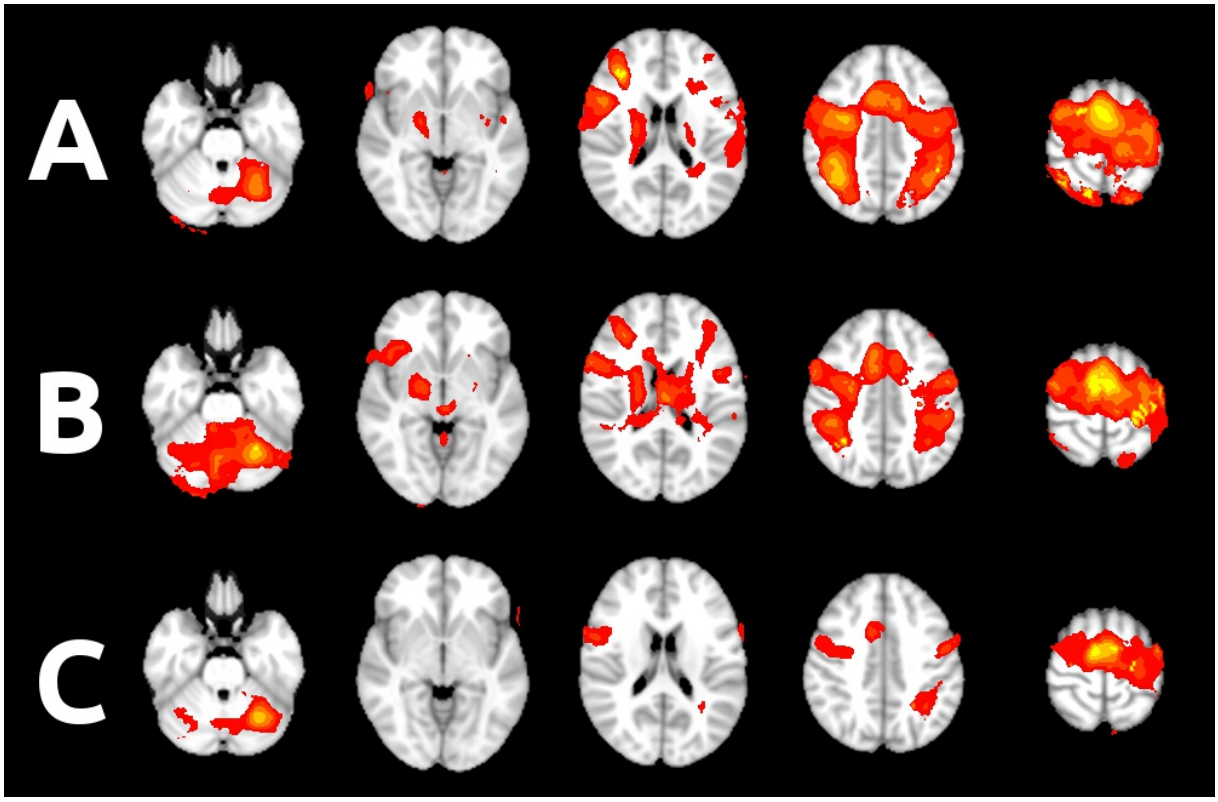
	Popis oblasti	Počet voxelů	Maximální Z-skóre	x mm	y mm	z mm
W0>W4Kontrast 1:	**Cluster 1**	1928				
	Laterální okcipitální kortex vlevo		4.16	-24	-74	58
	Supramarginální gyrus vlevo		3.78	-48	-44	58
	Precuneus vlevo		3.77	-16	-64	38
Kontrast 2: W4>W11	**Cluster 1**	14190				
	Inzulární kortex vlevo		4.83	-26	18	12
	Frontální pól vlevo		4.52	-20	64	18
	Frontální pól vpravo		4.25	12	50	42
	Gyrus frontalis superior vpravo		4.21	4	34	58
Kontrast 3: W0>W11	**Cluster 1**	12734				
	Laterální okcipitální kortex vlevo		5.37	-24	-74	58
	Gyrus frontalis superior vpravo		5.27	6	52	32
	Frontální pól vlevo		5.08	-20	64	18
	Frontální pól vpravo		4.92	22	38	-24
	Cluster 2	3248				
	Postcentrální gyrus vpravo		4.59	48	-32	62

Obr. 1. Vliv léčby BoNT-A na průměrné MAS skóre.

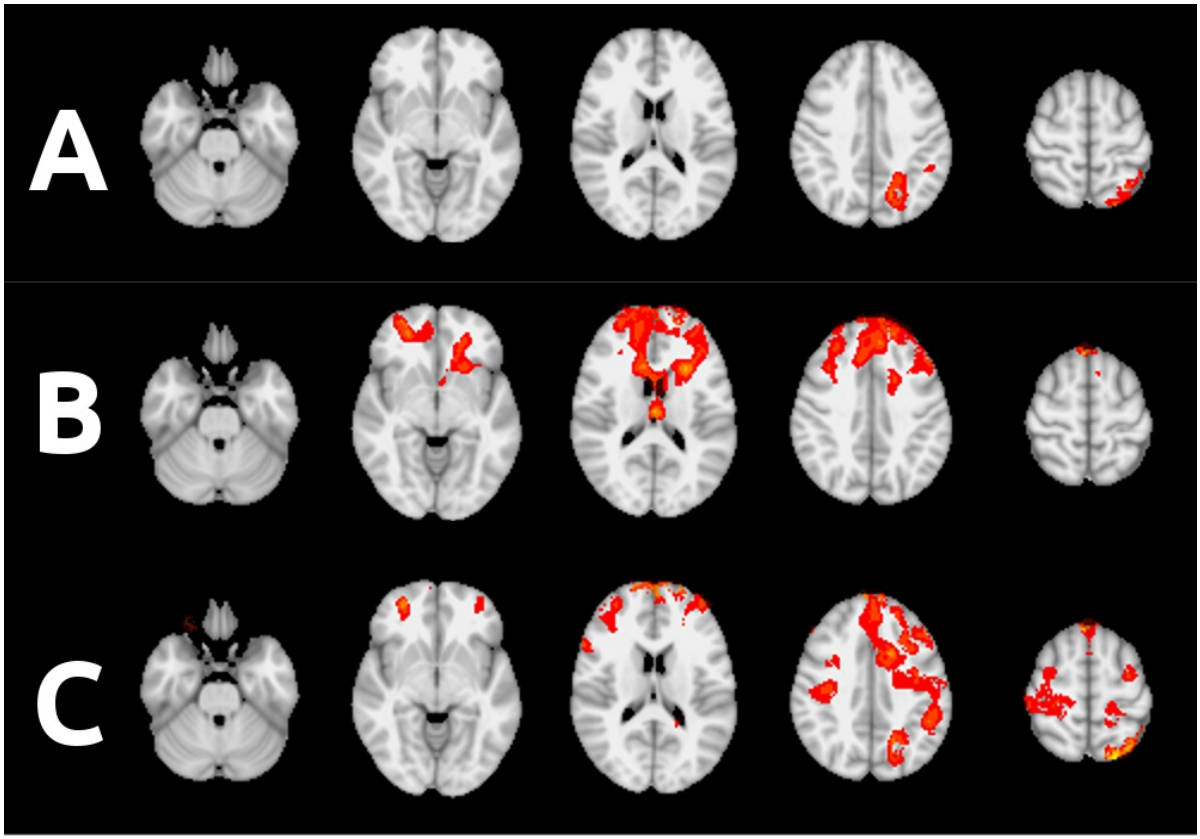


Okraje boxu představují 25. a 75. percentil, horizontální čára uvnitř boxu představuje medián a „vousy“ představují maximum a minimum.

Obr. 2. FMRI aktivace při představě pohybu prsty (A) před aplikací BoNT-A, (B) 4 a (C) 11 týdnů po aplikaci BoNT-A. Statistické mapy skupinových průměrů (z-skóre) jsou znázorněny barevně na pozadí anatomické šablony MNI. Pravá strana mozku je zobrazena vlevo.



Obr. 3. FMRI kontrasty: A = kontrast W0 > W4, B = kontrast W4 > W11, C = W0 > W11 (skupinové post-hoc kontrasty s anatomickou šablonou MNI v pozadí). Pravá strana mozku je zobrazena vlevo.



4. Závěr

Přestože jsme svědky významných pokroků na poli akutní rekanalizační terapie, stále je velká část pacientů po prodělaném ischemickém iktu propouštěna ze zdravotnického zařízení s neurologickým deficitem.

V úvodu disertační práce jsou popsány mechanismy, které hrají roli při úpravě neurologického deficitu, s důrazem na mozkovou plasticitu. Výzkum mozkové plasticity po iktu má praktické konsekvence, neboť získané poznatky aplikované na poli neurorehabilitace, zvyšují šanci pacienta na zlepšení či úpravu funkčního stavu. Určující pro výsledný funkční deficit po iktu jsou především negativní příznaky syndromu horního motoneuronu (oslabení, ztráta zručnosti a rychlá unavitelnost), nicméně významnou roli hraje i spasticita. Spasticita po iktu představuje významný medicínský a socioekonomický problém. Léčbou první volby u postiktální spasticity je aplikace BoNT-A v kombinaci s rehabilitací. Léčba injekcemi BoNT-A je efektivní, bezpečná a v současnosti i dobře dostupná. Kromě periferní denervace v místě aplikace vede terapie BoNT-A ke změnám na různých úrovních CNS včetně mozkového kortexu. Výsledky recentních studií s využitím funkční magnetické rezonance u pacientů v chronické fázi iktu naznačují, že BoNT-A aplikovaný do spastických svalů moduluje abnormální kortikální reorganizaci (maladaptivní plasticitu).

Cílem vlastní výzkumné práce bylo pomocí BOLD metody fMRI registrovat a lokalizovat změny aktivace mozkového kortexu u pacientů po cévní mozkové příhodě s reziduální spasticitou ruky léčených BoNT-A. Specifickým cílem bylo přinést nové důkazy o centrálních (vzdálených) efektech lokální aplikace BoNT-A.

Obě prezentované práce přinesly důkazy o tom, že aplikace BoNT-A do spastických svalů vede k redukci abnormně rozsáhlé bilaterální aktivace korových a podkorových oblastí během provádění nebo mentální simulace pohybu prsty. Domníváme se, že rozsáhlá bilaterální aktivace před léčbou představuje uniformní reakci poškozeného mozku. Tento vzorec zřejmě

obsahuje jak změny adaptační (neuroplasticita - substituce), tak maladaptační v důsledku patologicky zvýšené proprioceptivní aferentace (cestou Ia vláken), jež provází spasticitu.

V obou experimentech jsme zaznamenali pokles aktivace nejen v tradičně motorických oblastech, ale také v oblastech, které funkčně spadají do tzv. „širšího“ motorického systému, nebo jsou v souvislosti s řízením volní motoriky popisovány jen výjimečně.

V první práci specifický kontrast pre- > post-BoNT odrážející efekt terapie, prokázal signifikantní snížení aktivace v zadním cingulu/precuneu u skupiny plegických pacientů, respektive v dorzolaterálním prefrontálním kortexu u paretických pacientů. Rozdílná lokalizace lokálních maxim deaktivace v obou skupinách je vysvětlitelná odlišnostmi v základních parametrech obou skupin, tj. věkem a tíží parézy.

Ve druhé práci na větším souboru pacientů při longitudinálním sledování bylo zmírnění spasticity po aplikaci BoNT-A provázeno podobně jako v první práci zmenšením objemu aktivace. Na rozdíl od první studie „BoNT-off“ data 11 týdnů po aplikaci ukázala další zmenšení objemu aktivace ve frontoparietální senzomotorické síti. Domníváme se, že aplikace BoNT-A modifikuje mozkovou plasticitu a že tento efekt přetrvává navzdory časově omezenému účinku BoNT-A na svalová vlákna.

Při přímém statistickém srovnání byl signifikantní pokles aktivace registrován v ipsilezionálním laterálním okcipitálním kortexu, gyrus supramarginalis, precuneu, inzule, kontralezionální pre-SMA a v oblasti frontálního pólu. Kromě pre-SMA jsou všechny ostatní zmíněné struktury v souvislosti s řízením volní motoriky popisovány jen výjimečně.

Předpokládáme, že se výše uvedené oblasti podílejí na provádění pohybu v situaci, kdy senzomotorická a s ní sousedící kůra musí zpracovávat abnormální proprioceptivní impulsy ze spastických svalů paretické končetiny. Trvalý hypertonus spastického svalu pravděpodobně narušuje „gating“ senzorických signálů do CNS, a tudíž abnormálně moduluje procesy na různých úrovních CNS včetně mozkové kůry. V takové situaci vyžaduje provádění motorické

úlohy rozsáhlejší zapojení různých oblastí a vzorec aktivace při provádění úlohy se signifikantně zvětšuje, přičemž může zahrnovat všechny výše uvedené struktury. Tato rozsáhlá aktivace se poté snižuje v návaznosti na pokles spastické kontrakce po úspěšné léčbě pomocí BoNT-A.

Prezentované výsledky přinášejí funkčně-zobrazovací důkazy o centrálních (vzdálených) účincích BoNT-A a o tom, že úspěšná terapie spasticity moduluje kortikální reorganizaci.

5. Souhrn

Cílem vlastní výzkumné práce bylo pomocí BOLD metody fMRI registrovat a lokalizovat změny aktivace mozkového kortexu u pacientů po cévní mozkové příhodě s reziduální spasticitou ruky léčených botulotoxinem typu A (BoNT-A). Specifickým cílem bylo přinést nové důkazy o centrálních (vzdálených) efektech lokální aplikace BoNT-A.

V první práci byly srovnány dvě pilotní skupiny pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě s manifestní spasticitou ruky. Skupina A byla tvořena 4 mladými pacienty (2 muži, 2 ženy, věk 25±3,4 let) s plegií ruky. Skupina B byla tvořena 5 staršími pacienty (4 muži, 2 ženy, věk 67±11,1 let) s parézou ruky. Vzorec mozkové aktivace byl mapován pomocí fMRI během kinestetické představy pohybu prsty (skupina A), respektive během reálného pohybu prsty v sekvenci podle Rolandova paradigmatu (skupina B). Vyšetření bylo provedeno vždy před (W0) a čtyři týdny (W4) po aplikaci BoNT-A. Skupina B byla vyšetřena ještě potřetí s odstupem 11 týdnů (W11) od aplikace BoNT-A. Změna spasticity byla hodnocena pomocí modifikované Ashworthovy škály (MAS).

FMRI před aplikací BoNT-A prokázalo abnormně rozsáhlou a bilaterální aktivaci korových a podkorových oblastí během aktivační úlohy. Po aplikaci BoNT-A došlo k dočasné a částečné normalizaci obrazu aktivace. Kontrast pre> post-BTX prokázal signifikantní snížení aktivace v zadním cingulu/precuneu (skupina A) a dorzolaterálním prefrontálním kortexu (skupina B).

V druhé studii bylo vyšetřeno 14 pacientů (5 mužů, 9 žen, průměrný věk 55,3 let, rozpětí 22–78 let) v chronickém stádiu ischemické CMP s reziduální těžkou spastickou parézou či plegií ruky. Klinické (MAS) a funkčně-zobrazovací vyšetření (fMRI) bylo provedeno před aplikací (W0), čtyři týdny (W4) a 11 týdnů (W11) po aplikaci BoNT-A. Jako aktivační úloha byla použita kinestetická představa pohybu prsty postižené končetiny. K minimalizaci věkově

vázané variability BOLD odpovědi zahrnovala skupinová analýza obrazových dat věkový kovariát.

Podobně jako v první práci bylo zmírnění spasticity po aplikaci BoNT-A (W4) provázeno zmenšením objemu mozkové aktivace, přičemž tento trend pokračoval i po odeznění lokálního účinku BoNT-A na svalová vlákna (W11). Při přímém statistickém srovnání byl signifikantní pokles aktivace registrován v ipsilezionálním laterálním okcipitálním kortexu, gyrus supramarginalis, precuneu, inzule, kontralezionální pre-SMA a v oblasti frontálního pólu.

Podle očekávání vedla v obou studiích kombinovaná terapie s využitím BoNT-A a rehabilitace k redukci spasticity.

Obě prezentované práce přinesly důkazy o tom, že efektivní terapie spasticity vede k redukci abnormně rozsáhlé bilaterální aktivace korových a podkorových oblastí během provádění nebo mentální simulace pohybu prsty. Domníváme se, že rozsáhlá bilaterální aktivace před léčbou představuje uniformní reakci poškozeného mozku. Tento vzorec zřejmě obsahuje jak změny adaptační (neuroplasticita - substituce), tak maladaptační v důsledku patologicky zvýšené proprioceptivní aferentace (cestou Ia vláken), jež provází spasticitu.

V obou experimentech jsme zaznamenali pokles aktivace nejen v tradičně motorických oblastech, ale také v oblastech, které funkčně spadají do tzv. „širšího“ motorického systému, nebo jsou v souvislosti s řízením volní motoriky popisovány jen výjimečně. Předpokládáme, že se výše uvedené struktury podílejí na provádění pohybu v situaci, kdy senzomotorická a s ní sousedící kůra musí zpracovávat abnormální proprioceptivní impulsy ze spastických svalů paretické končetiny.

Prezentované výsledky přinášejí funkčně-zobrazovací důkazy o centrálních (vzdálených) účincích BoNT-A a o tom, že úspěšná terapie spasticity moduluje kortikální reorganizaci.

6. Summary

The aim of the research was to register and localize changes of cerebral cortex activation using blood oxygenation level dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging (fMRI) in stroke patients suffering from hand spasticity treated with botulinum toxin type A (BoNT-A). The specific aim was to provide new evidence of the central (remote) effects of intramuscular BoNT-A application.

In the first study, two small groups of patients following ischemic stroke manifesting hand spasticity were compared. Group A consisted of four young patients (2 males, 2 females, aged 25 ± 3.4 years) who suffered from hand plegia. Group B consisted of five elderly patients (4 males, 2 females, aged 67 ± 11.1 years) who were able to perform finger movement actively. Brain activation pattern was mapped using fMRI during kinesthetic imagery of finger movement (group A) or real sequential finger movement of the impaired hand (group B). Investigations were performed before (W0) and four weeks (W4) after BoNT-A treatment. Group B underwent additional fMRI 11 weeks (W11) after BoNT-A application. The change of spasticity was assessed by using the modified Ashworth scale (MAS).

FMRI before BoNT-A application showed abnormal and extensive bilateral task-related activation of cortical and subcortical areas. Following the BoNT-A treatment, temporary and partial shift towards normal distribution of activity occurred. The pre> post-BoNT-A contrast revealed a significant decrease in activation of the posterior cingulate/precuneus region (group A) and dorsolateral prefrontal cortex (group B).

In the second study, 14 patients (5 males, 9 females, mean age 55.3 years, range 22-78 years) suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke were investigated. Clinical assessment (MAS) and functional imaging (fMRI) were performed prior to BoNT-A application (W0), then four weeks (W4) and 11 weeks (W11) after BoNT-A application. Patients were scanned while performing imaginary movement with the impaired

hand. Because of large age range of the studied group, patient age was used as a covariate to minimize the confounding age-related variability in the BOLD response.

Similarly as in the first study, alleviation of spasticity following BoNT-A treatment (W4) was associated with reduction of the brain activation volume, but BoNT-off data (W11) revealed further volume reduction, despite waning of the local effect of BoNT-A on muscle fibers. On direct statistical comparison, significant activation decreases were located in the ipsilesional lateral occipital cortex, supramarginal gyrus and precuneus cortex, ipsilesional insular cortex, contralesional pre-SMA and bilateral frontal pole.

As expected, in both studies the combination of BoNT-A treatment and physiotherapy significantly relieved spasticity.

Both the present studies provided evidence that effective treatment of spasticity led to a reduction of abnormal extensive bilateral activation of cortical and subcortical areas during actively performed or imagery of finger movement. We assume that the pretreatment activation might represent a general response of the lesioned brain. This pattern probably contains both adaptive changes (neuroplasticity – substitution) and maladaptative changes due to pathologically increased proprioceptive afferentation, associated with spasticity.

In both experiments, we observed a decrease in activation not only in traditional motor areas but also in areas that have been considered to be a part of a "broader" motor system or have only rarely been reported in the context of volitional motor control. We assume that the above-mentioned structures may contribute to movement performance in the situation when sensorimotor and adjacent cortex has to process abnormal proprioceptive inputs from the spastic muscles of the paretic extremity.

The presented results provide functional imaging evidence of central (remote) effects of BoNT-A and suggest that successful treatment of spasticity modulates cortical reorganization.

7. Literatura

Ada L, O'Dwyer N, O'Neill E. 2006. Relation between spasticity, weakness and contracture of the elbow flexors and upper limb activity after stroke: an observational study. Disabil Rehabil 28:891–897.

Adler SS, Beckers. 2008. PNF in practice an illustrated guide. Heidelberg: Springer. Available from: http://public.eblib.com/EBLPublic/PublicView.do?ptiID=372514

Aguirre GK, Zarahn E, D'esposito M. 1998. The variability of human, BOLD hemodynamic responses. Neuroimage 8:360–369.

Anon. 1988. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. J Clin Epidemiol 41:105–114.

Anon. WHO | The global burden of disease: 2004 update. WHO [Internet]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html

Anon. WEMOVE_Spasticity_Research_Report_6_2009.pdf. Available from: http://www.wemove.org/survey/WEMOVE_Spasticity_Research_Report_6_2009.pdf

Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. 2008. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. J. Neurosci. 28:3689–3696.

Ashworth B. 1964. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. Practitioner 192:540–542.

Bakheit AM, Zakine B, Maisonobe P, Aymard C, Fhedoroff K, Hefter H, Jacinto J, Jost WH, Molteni F, Stam H, et al. 2010. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey. Int J Rehabil Res 33:199–204.

Barnes MP. 2001. Medical management of spasticity in stroke. Age Ageing 30 Suppl 1:13–16.

Baron JC, Levasseur M, Mazoyer B, Legault-Demare F, Mauguière F, Pappata S, Jedynak P, Derome P, Cambier J, Tran-Dinh S. 1992. Thalamocortical diaschisis: positron emission tomography in humans. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 55:935–942.

Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. 2003. General multilevel linear modeling for group analysis in FMRI. Neuroimage 20:1052–1063.

Bledowski C, Rahm B, Rowe JB. 2009. What "works" in working memory? Separate systems for selection and updating of critical information. J. Neurosci. 29:13735–13741.

Bobath B. 1990. Adult Hemiplegia: Evaluation and Treatment. Butterworth-Heinemann.

Bohannon RW, Smith MB. 1987. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 67:206–207.

Bollinger J, Rubens MT, Zanto TP, Gazzaley A. 2010. Expectation-driven changes in cortical functional connectivity influence working memory and long-term memory performance. J. Neurosci. 30:14399–14410.

Brashear A, McAfee AL, Kuhn ER, Fyffe J. 2004. Botulinum toxin type B in upper-limb poststroke spasticity: a double-blind, placebo-controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 85:705–709.

Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, Galvez-Jimenez N, Gracies J-M, Gordon MF, McAfee A, Ruffing K, Thompson B, Williams M, et al. 2002. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. Arch Phys Med Rehabil 83:1349–1354.

Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. 1989. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 20:864–870.

Calautti C, Baron J-C. 2003. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. Stroke 34:1553–1566.

Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Baron JC. 2001. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm. Stroke 32:2534–2542.

Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Marié RM, Baron JC. 2001. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery. Neuroreport 12:3883–3886.

Cauraugh JH, Naik SK, Lodha N, Coombes SA, Summers JJ. 2011. Long-term rehabilitation for chronic stroke arm movements: a randomized controlled trial. Clin Rehabil 25:1086–1096.

Cavanna AE, Trimble MR. 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. Brain 129:564–583.

Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. 1997. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. Brain 120 (Pt 4):571–582.

Colebatch JG, Gandevia SC. 1989. The distribution of muscular weakness in upper motor neuron lesions affecting the arm. Brain 112 (Pt 3):749–763.

Collingridge GL, Bliss TV. 1995. Memories of NMDA receptors and LTP. Trends Neurosci. 18:54–56.

Diserens K, Ruegg D, Kleiser R, Hyde S, Perret N, Vuadens P, Fornari E, Vingerhoets F, Seitz RJ. 2010. Effect of repetitive arm cycling following botulinum toxin injection for poststroke spasticity: evidence from FMRI. Neurorehabil Neural Repair 24:753–762.

Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. 2004. Spinal shock revisited: a four-phase model. Spinal Cord 42:383–395.

Dobkin BH, Carmichael TS. 2005. Principles of recovery after stroke. In: Barnes M, Dobkin B, Bogousslavsky J, editors. Recovery After Stroke. Cambridge University Press.

Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, Katz RC, Lamberty K, Reker D. 2005. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline. Stroke 36:e100–143.

Ehler E. 2013. Použití botulotoxinu v neurologii. Cesk Slov Neurol N 76/109:7–21.

Elia AE, Filippini G, Calandrella D, Albanese A. 2009. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: a systematic review. Mov. Disord. 24:801–812.

European Registers of Stroke (EROS) Investigators, Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CDA. 2009. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. Stroke 40:1557–1563.

Feeney DM, Baron JC. 1986. Diaschisis. Stroke 17:817–830.

Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, Burnod Y, Maier MA. 2002. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. Stroke 33:1610–1617.

Flor H. 2003. Remapping somatosensory cortex after injury. Adv Neurol 93:195–204.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189–198.

Fridén J, Lieber RL. 2003. Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells. Muscle Nerve 27:157–164.

Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG. 2004. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. Brain 127:747–758.

Galea JM, Albert NB, Ditye T, Miall RC. 2010. Disruption of the dorsolateral prefrontal cortex facilitates the consolidation of procedural skills. J Cogn Neurosci 22:1158–1164.

Garner CG, Straube A, Witt TN, Gasser T, Oertel WH. 1993. Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin. Mov. Disord. 8:33–37.

Gelb DJ, Yoshimura DM, Olney RK, Lowenstein DH, Aminoff MJ. 1991. Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis. Ann. Neurol. 29:370–376.

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.

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.

Grefkes C, Fink GR. 2005. The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. J. Anat. 207:3–17.

Gregson JM, Leathley MJ, Moore AP, Smith TL, Sharma AK, Watkins CL. 2000. Reliability of measurements of muscle tone and muscle power in stroke patients. Age Ageing 29:223–228.

Grill-Spector K, Kourtzi Z, Kanwisher N. 2001. The lateral occipital complex and its role in object recognition. Vision Res. 41:1409–1422.

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, et al. 2008. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med. 359:1317–1329.

Hallett M, Glocker FX, Deuschl G. 1994. Mechanism of action of botulinum toxin. Ann. Neurol. 36:449–450.

Hallett M. 2007. Transcranial magnetic stimulation: a primer. Neuron 55:187–199.

Halsband U, Lange RK. 2006. Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. J. Physiol. Paris 99:414–424.

Haugh AB, Pandyan AD, Johnson GR. 2006. A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. Disabil Rehabil 28:899–907.

He SQ, Dum RP, Strick PL. 1993. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. J. Neurosci. 13:952–980.

Hebb DO. 1949. The organization of behavior. A neuropsychological theory. New York: Wiley.

Hendricks HT, Van Limbeek J, Geurts AC, Zwarts MJ. 2002. Motor recovery after stroke: a systematic review of the literature. Arch Phys Med Rehabil 83:1629–1637.

Hess G, Donoghue JP. 1996. Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. Acta Neurobiol Exp (Wars) 56:397–405.

Hluštík P, Horák D, Herzig R, Kaňovský P. 2008. Funkční zobrazování mozku pomocí magnetické rezonance v neurologii. Neurol. Praxi 9:83–86.

Hluštík P, Mayer M. 2006. Paretic hand in stroke: from motor cortical plasticity research to rehabilitation [Review]. Cogn. Behav. Neurol. 19:34–40.

Chen R, Yung D, Li J-Y. 2003. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. J. Neurophysiol. 89:1256–1264.

Chlebus P, Mikl M, Brázdil M, Krupa P. 2005. Funkční magnetická rezonance – úvod do problematiky. Neurol. Praxi 6:133–139.

Chvátal A, Syková E. 2000. Glial influence on neuronal signaling. Prog. Brain Res. 125:199–216.

Jaillard A, Martin CD, Garambois K, Lebas JF, Hommel M. 2005. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. Brain 128:1122–1138.

Jäncke L, Shah NJ, Peters M. 2000. Cortical activations in primary and secondary motor areas for complex bimanual movements in professional pianists. Brain Res Cogn Brain Res 10:177–183.

Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. 2002. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. Neuroimage 17:825–841.

Jenkinson M, Smith S. 2001. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. Med Image Anal 5:143–156.

Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM. 2002. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. Brain 125:2731–2742.

Johansen-Berg H, Rushworth MFS, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. 2002. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99:14518–14523.

Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Støier M, Olsen TS. 1995. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil 76:399–405.

Kamper DG, Fischer HC, Cruz EG, Rymer WZ. 2006. Weakness is the primary contributor to finger impairment in chronic stroke. Arch Phys Med Rehabil 87:1262–1269.

Kanovský P, Bares M, Streitová H, Klajblová H, Daniel P, Rektor I. 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, Bareš M, Dufek J. 2004. Spasticita: mechanismy, diagnostika a léčba. Praha: Maxdorf.

Kaňovský P, Bareš M, Streitová H, Klajblová H, Pavel D, Rektor I. 2005. The disorder of cortical excitability and cortical inhibition in focal dystonia is normalised following successful botulinum toxin treatment: an evidence from somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation recordings. Neurology 64:A381.

Kaňovský P, Rosales RL. 2011. Debunking the pathophysiological puzzle of dystonia--with special reference to botulinum toxin therapy. Parkinsonism Relat. Disord. 17 Suppl 1:S11–14.

Kanovský 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. Mov. Disord. 13:108–117.

Kaňovský P, Streitová, H, Daniel, P, Hekerlová, R, Bareš, M, Dufek, J. 1998. Dlouhodobá remise cervikální dystonie navozená léčbou botulotoxinem A – signál možného ovlivnění centrálního dystonického mechanismu? Cesk Slov Neurol N 61/94:123–134.

Kanovský P. 2002. Dystonia: a disorder of motor programming or motor execution? Mov. Disord. 17:1143–1147.

Kelley RE, Borazanci AP. 2009. Stroke rehabilitation. Neurol. Res. 31:832–840.

Kim D-Y, Oh B-M, Paik N-J. 2006. Central effect of botulinum toxin type A in humans. Int. J. Neurosci. 116:667–680.

Kollen BJ, Lennon S, Lyons B, Wheatley-Smith L, Scheper M, Buurke JH, Halfens J, Geurts ACH, Kwakkel G. 2009. The effectiveness of the Bobath concept in stroke rehabilitation: what is the evidence? Stroke 40:e89–97.

Krakauer JW. 2006. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. Curr. Opin. Neurol. 19:84–90.

Krobot A, Schusterová B, Tomsová J, Kristková V, Konečný P. 2008. Specific protocol of physiotherapy in stroke patients. Cesk Slov Neurol N 71/104:V74.

Lakhan SE, Rowland M. 2009. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. BMC Neurol 9:59.

Lance JW. 1980. Symposium synopsis. In: Spasticity: Disordered Motor Control. Chicago: Yearbook Medical Publishers.

Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK, Watkins CL. 2004. Predicting spasticity after stroke in those surviving to 12 months. Clin Rehabil 18:438–443.

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, et al. 2010. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation 121:e46–e215.

Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. 2006. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 367:1747–1757.

Lundström E, Smits A, Borg J, Terént A. 2010. Four-fold increase in direct costs of stroke survivors with spasticity compared with stroke survivors without spasticity: the first year after the event. Stroke 41:319–324.

Lundström E, Terént A, Borg J. 2008. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. Eur. J. Neurol. 15:533–539.

Mahoney FI, Barthel DW. 1965. Functional evaluation: the Barthel index. Md State Med J 14:61–65.

Maihöfner C, Handwerker HO, Birklein F. 2006. Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. Neurology 66:711–717.

Manganotti P, Acler M, Formaggio E, Avesani M, Milanese F, Baraldo A, Storti SF, Gasparini A, Cerini R, Mucelli RP, et al. 2010. Changes in cerebral activity after decreased upper-limb hypertonus: an EMG-fMRI study. Magn Reson Imaging 28:646–652.

Mark VW, Taub E. 2004. Constraint-induced movement therapy for chronic stroke hemiparesis and other disabilities. Restor. Neurol. Neurosci. 22:317–336.

Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. 2000. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. Stroke 31:656–661.

Matthews PM, Jezzard P. 2004. Functional magnetic resonance imaging. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 75:6–12.

Mayer NH, Esquenazi A, Childers MK. 1997. Common patterns of clinical motor dysfunction. Muscle Nerve Suppl 6:S21–35.

Mertens P. 2003. Anatomical basis of motricity for the study of spasticity. Neurochirurgie 49:154–162.

Mesulam MM, Nobre AC, Kim YH, Parrish TB, Gitelman DR. 2001. Heterogeneity of cingulate contributions to spatial attention. Neuroimage 13:1065–1072.

Miltner WHR, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E. 1999. Effects of Constraint-Induced Movement Therapy on Patients With Chronic Motor Deficits After Stroke A Replication. Stroke 30:586–592.

Milton J, Solodkin A, Hlustík P, Small SL. 2007. The mind of expert motor performance is cool and focused. Neuroimage 35:804–813.

Morris SL, Dodd KJ, Morris ME. 2004. Outcomes of progressive resistance strength training following stroke: a systematic review. Clin Rehabil 18:27–39.

Nagai M, Kishi K, Kato S. 2007. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. Eur. Psychiatry 22:387–394.

Nachev P, Kennard C, Husain M. 2008. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. Nat. Rev. Neurosci. 9:856–869.

Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. 1996. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science 272:1791–1794.

Nudo RJ. 2003. Retuning the misfiring brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100:7425–7427.

Olsson MC, Krüger M, Meyer L-H, Ahnlund L, Gransberg L, Linke WA, Larsson L. 2006. Fibre type-specific increase in passive muscle tension in spinal cord-injured subjects with spasticity. J. Physiol. (Lond.) 577:339–352.

Opavsky R, Hlustik P, Kanovsky P. 2006. Cortical plasticity and its implications for focal hand dystonia. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 150:223–226.

Opavský R, Hluštík P, Otruba P, Kaňovský P. 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, Hluštík P, Otruba P, Kaňovský P. 2012. Somatosensory cortical activation in cervical dystonia and its modulation with botulinum toxin: an fMRI study. Int. J. Neurosci. 122:45–52.

Opavský R, Otruba P, Vysloužil M, Král M, Hluštík P, Kaňovský P. 2011. Post-Stroke Upper Limb Spasticity - Modulation with Botulinum Toxin Type A Therapy and Reflection in Somatosensory Cortical Activation. Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie 74:54–59.

Page SJ, Gater DR, Bach-Y-Rita P. 2004. Reconsidering the motor recovery plateau in stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 85:1377–1381.

Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, Wood D, Van Wijck F, Burridge J, Hermens H, Johnson GR. 2005. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. Disabil Rehabil 27:2–6.

Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. 2005. The plastic human brain cortex. Annu. Rev. Neurosci. 28:377–401.

Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, Bittner C, Fialka-Moser V. 2008. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. J Rehabil Med 40:665–671.

Pauling L, Coryell CD. 1936. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 22:210–216.

Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. 2001. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. Eur. J. Neurosci. 14:1405–1411.

Petrides M, Pandya DN. 1999. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. Eur. J. Neurosci. 11:1011–1036.

Pujol J, Roset-Llobet J, Rosinés-Cubells D, Deus J, Narberhaus B, Valls-Solé J, Capdevila A, Pascual-Leone A. 2000. Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. Neuroimage 12:257–267.

Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. 2008. Variability in modified Rankin scoring across a large cohort of international observers. Stroke 39:2975–2979.

Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. 1995. Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach Coordinate System. Cereb. Cortex 5:323–337.

Rakic P. 2002. Neurogenesis in adult primates. Prog. Brain Res. 138:3–14.

Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhøj E. 1980. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. J. Neurophysiol. 43:118–136.

Roland PE, Zilles K. 1996. Functions and structures of the motor cortices in humans. Curr. Opin. Neurobiol. 6:773–781.

Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M. 1996. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. Muscle Nerve 19:488–496.

Rosales RL, Dressler D. 2010. On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin. Eur. J. Neurol. 17 Suppl 1:71–80.

Rosales RL, Chua-Yap AS. 2008. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. J Neural Transm 115:617–623.

Rosales RL, Kanovsky P, Fernandez HH. 2011. What's the "catch" in upper-limb post-stroke spasticity: expanding the role of botulinum toxin applications. Parkinsonism Relat. Disord. 17 Suppl 1:S3–10.

Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, Kumthornthip W, Mok VCT, Delgado-De Los Santos MM, Chua KSG, Abdullah SJBF, Zakine B, Maisonobe P, et al. 2012. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. Neurorehabil Neural Repair 26:812–821.

Roth M, Decety J, Raybaudi M, Massarelli R, Delon-Martin C, Segebarth C, Morand S, Gemignani A, Décorps M, Jeannerod M. 1996. Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: a functional magnetic resonance imaging study. Neuroreport 7:1280–1284.

Ryu JS, Lee JW, Lee SI, Chun MH. 2010. Factors predictive of spasticity and their effects on motor recovery and functional outcomes in stroke patients. Top Stroke Rehabil 17:380–388.

Senkárová Z, Hlustík P, Otruba P, Herzig R, Kanovský P. 2010. Modulation of cortical activity in patients suffering from upper arm spasticity following stroke and treated with botulinum toxin A: an fMRI study. J Neuroimaging 20:9–15.

Sheean G, Lannin NA, Turner-Stokes L, Rawicki B, Snow BJ. 2010. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement. Eur. J. Neurol. 17 Suppl 2:74–93.

Sheean G. 2002. The pathophysiology of spasticity. Eur. J. Neurol. 9 Suppl 1:3–9; dicussion 53–61.

Sherman SJ, Koshland GF, Laguna JF. 2000. Hyper-reflexia without spasticity after unilateral infarct of the medullary pyramid. J. Neurol. Sci. 175:145–155.

Schieber MH. 2001. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. J. Neurophysiol. 86:2125–2143.

Simon O, Yelnik AP. 2010. Managing spasticity with drugs. Eur J Phys Rehabil Med 46:401–410.

Simpson DM, Gracies J-M, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, Simpson LL, So Y. 2008. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 70:1691–1698.

Sloop RR, Escutin RO, Matus JA, Cole BA, Peterson GW. 1996. Dose-response curve of human extensor digitorum brevis muscle function to intramuscularly injected botulinum toxin type A. Neurology 46:1382–1386.

Small SL, Hlustik P, Noll DC, Genovese C, Solodkin A. 2002. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. Brain 125:1544–1557.

Smania N, Picelli A, Munari D, Geroin C, Ianes P, Waldner A, Gandolfi M. 2010. Rehabilitation procedures in the management of spasticity. Eur J Phys Rehabil Med 46:423–438.

Smith SM. 2002. Fast robust automated brain extraction. Hum Brain Mapp 17:143–155.

Solodkin A, Hlustik P, Chen EE, Small SL. 2004. Fine modulation in network activation during motor execution and motor imagery. Cereb. Cortex 14:1246–1255.

Sommerfeld DK, Eek EU-B, Svensson A-K, Holmqvist LW, Von Arbin MH. 2004. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke 35:134–139.

Štětkářová I, Ehler E, Jech R. 2012. Spasticita a její léčba. Maxdorf.

Štětkářová I. 2013. Mechanismy spasticity a její hodnocení. Cesk Slov Neurol N 76/109:267–280.

Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. 1995. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke 26:361–367.

Tinazzi M, Fiorio M, Fiaschi A, Rothwell JC, Bhatia KP. 2009. Sensory functions in dystonia: insights from behavioral studies. Mov. Disord. 24:1427–1436.

Tomášová Z, Hluštík P, Král M, Otruba P, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. 2011. Cortical Activation Changes in Patients Suffering from Post-Stroke Arm Spasticity and Treated with Botulinum Toxin A. J Neuroimaging.

Trachtenberg JT, Chen BE, Knott GW, Feng G, Sanes JR, Welker E, Svoboda K. 2002. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. Nature 420:788–794.

Traversa R, Cicinelli P, Oliveri M, Giuseppina Palmieri M, Filippi MM, Pasqualetti P, Rossini PM. 2000. Neurophysiological follow-up of motor cortical output in stroke patients. Clin Neurophysiol 111:1695–1703.

Truelsen T, Piechowski-Jóźwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. 2006. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. Eur. J. Neurol. 13:581–598.

Tsujimoto S, Genovesio A, Wise SP. 2011. Frontal pole cortex: encoding ends at the end of the endbrain. Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.) 15:169–176.

Turner-Stokes L. 2009. Goal attainment scaling (GAS) in rehabilitation: a practical guide. Clin Rehabil 23:362–370.

Uddin LQ, Kelly AM, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. 2009. Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. Hum Brain Mapp 30:625–637.

Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JJ, Vogt T, Stoeter P, Bauermann T, Weibrich C, Vucurevic GD, Schneider A, et al. 2010. Occurence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. Stroke 41:2016–2020.

Vanderhasselt M-A, De Raedt R, Leyman L, Baeken C. 2010. Role of the left DLPFC in endogenous task preparation: experimental repetitive transcranial magnetic stimulation study. Neuropsychobiology 61:162–168.

Vojta V, Peters A. 1995. Vojtův princip: svalové souhry v reflexní lokomoci a motorická ontogeneze. Grada Publ.

Votava J. 2001. Rehabilitace osob po cévní mozkové příhodě. Neurol. Praxi 2:184–189.

Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. 2008. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring STudy (SITS-MOST). Stroke 39:3316–3322.

Ward AB, Aguilar M, De Beyl Z, Gedin S, Kaňovský P, Molteni F, Wissel J, Yakovleff A. 2003. Use of botulinum toxin type A in management of adult spasticity--a European consensus statement. Journal of Rehabilation Medicine 35:98–9.

Ward AB. 2012. A literature review of the pathophysiology and onset of post-stroke spasticity. Eur. J. Neurol. 19:21–27.

Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ. 2003a. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. Brain 126:1430–1448.

Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RSJ. 2003b. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. Brain 126:2476–2496.

Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. 2002. Prevalence of spasticity post stroke. Clin Rehabil 16:515–522.

Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. 1992. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. Ann. Neurol. 31:463–472.

Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, Friston KJ, Frackowiak RS. 1993. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. Ann. Neurol. 33:181–189.

Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. 2010. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. J. Neurol. 257:1067–1072.

Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, Schnider P, Altavista MC, Cavazza S, Deltombe T, et al. 2009. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med 41:13–25.

Witte OW. 1998. Lesion-induced plasticity as a potential mechanism for recovery and rehabilitative training. Curr. Opin. Neurol. 11:655–662.

Woolrich M. 2008. Robust group analysis using outlier inference. Neuroimage 41:286–301.

Woolrich MW, Behrens TEJ, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. 2004. Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. Neuroimage 21:1732–1747.

Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. 2001. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. Neuroimage 14:1370–1386.

Worsley KJ. 2001. Statistical analysis of activation images. In: Functional MRI: an introduction to methods. Oxford: Oxford University Press. p. 251–270.

Zung WW. 1965. A self-rating depression scale. Arch. Gen. Psychiatry 12:63–70.

8. Publikace

8.1. Práce související s disertační prací

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

1) **Veverka T**, Hluštík P, Hok P, Tomášová Z, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Krobot A, Herzig R, Kaňovský P. Differences in the modulation of cortical activity in patients suffering from upper arm spasticity following stroke and treated with botulinum toxin A: mental movement simulation and motor paradigm. Cesk Slov Neurol N 2013; 76/109(2): 175-182. ***IF_{2012} 0,366***

2) **Veverka T**, Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. BoNT-A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke. J Neurol Sci. 2012;319(1-2):89-95. ***IF_{2011} 2,353***

8.1.2. Přehledné vědecké práce

Veverka T, Hluštík P, Kaňovský P. Spasticita po iktu jako projev maladaptivní plasticity a její ovlivnění botulotoxinem. Cesk Slov Neurol N; v redakčním řízení

8.1.3. Publikovaná abstrakta

1) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Kaňovský P. Vliv botulotoxinu na aktivaci kortexu u pacientů léčených prospasticitu vzniklou v důsledku ischemického iktu /24. český a slovenský neurologický sjezd, Hradec Králové, 24.-27.11.2010/ Sborník abstrakt, Cesk Slov Neurol N 2010; 73/106 (Suppl 2)

2) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z,Otruba P, Herzig R, Kaňovský P. Modulace kortikální aktivity u pacientů po cévní mozkové příhodě s reziduální spasticitou ruky léčených botulotoxinem A /XXVI.české a slovenské dny mladých neurologů, XIII. obnovené moravskoslovenské dny, Přerov, 12.-13.5.2011/ Neurol. pro praxi 2011; 12(Suppl. C)

3) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Otruba P, Král M, Herzig R, Kaňovský P. Modulation of cortical activity in patiens suffering from upper arm spasticky following stroke and treated with botulinum toxin A: movement mental stimulation vs. motor /15th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Budapest, Hungary, September 10-13, 2011/ Eur J Neurol. 2011 Sep;18 Suppl 2:1-684.

4) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. Botulinum toxin A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischaemic stroke /22nd Meeting of the European Neurological Society, Prague, Czech Republic, June 9-12, 2012/ J Neurol 2012; 259 (Suppl 1):S1–S236

5) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. BoNT-A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischaemic stroke /8. mezinárodní workshop funkční magnetické rezonance, Olomouc 22-23.3.2012/ Sborník abstrakt

6) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. Botulinum toxin A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke /16th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Stockholm, Sweden, September 9-10, 2012/ Eur J Neurol. 2012 Sep;19 Suppl 1:1-885

7) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. Změny kortikální aktivity při terapii spasticity botulotoxinem A /26. slovenský a český neurologický zjazd, Martin, Slovensko, 7.-10.11.2012/ Cesk Slov Neurol N 2012; 75/ 108 (Suppl)

8) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Krobot A, Kaňovský P. Botulinum toxin A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke /19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Seattle, WA, USA, 16.-20.6.2013/ Conference Abstract Book

8.1.4. Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

1) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Kaňovský P. Vliv botulotoxinu na aktivaci kortexu u pacientů léčených prospasticitu vzniklou v důsledku ischemického iktu /24. český a slovenský neurologický sjezd, Hradec Králové, 24.-27.11.2010/, Sborník abstrakt, Cesk Slov Neurol N 2010; 73/106 (Suppl 2)

2) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z,Otruba P, Herzig R, Kaňovský P. Modulace kortikální aktivity u pacientů po cévní mozkové příhodě s reziduální spasticitou ruky léčených botulotoxinem A /XXVI.české a slovenské dny mladých neurologů, XIII. obnovené moravskoslovenské dny, Přerov, 12.-13.5.2011/ Neurol. pro praxi 2011; 12(Suppl. C)

3) **Veverka T.** Vliv botulotoxinu na aktivaci kortexu u pacientů léčených pro spasticitu vzniklou v důsledku ischemického iktu /Prezentace na konferenci vědeckých prací DSP LF UP, Olomouc, 7.-8.9.2010/

4) **Veverka T.** Vliv botulotoxinu A na aktivaci kortexu u pacientů léčených pro spasticitu vzniklou v důsledku ischemického iktu /Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 15.12.2010/

5) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Otruba P, Král M, Herzig R, Kaňovský P. Modulation of cortical activity in patiens suffering from upper arm spasticky following stroke and treated with botulinum toxin A: movement mental stimulation vs. motor /15th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Budapest, Hungary, September 10-13, 2011/ Eur J Neurol. 2011 Sep;18 Suppl 2:1-684

6) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. Botulinum toxin A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischaemic stroke /22nd Meeting of the European Neurological Society, Prague, Czech Republic, June 9-12, 2012/ J Neurol 2012; 259 (Suppl 1):S1–S236

7) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. BoNT-A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischaemic

stroke /8. mezinárodní workshop funkční magnetické rezonance, Olomouc 22-23.3.2012/

8) **Veverka T.** Vliv botulotoxinu A na aktivaci kortexu u pacientů léčených pro spasticitu vzniklou v důsledku ischemického iktu /Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky FN Olomouc 21.12.2011/

9) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. Botulinum toxin A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke /16th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Stockholm, Sweden, September 9-10, 2012/ Eur J Neurol. 2012 Sep;19 Suppl 1:1-885

10) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Herzig R, Krobot A, Kaňovský P. Změny kortikální aktivity při terapii spasticity botulotoxinem A /26. slovenský a český neurologický zjazd, Martin, Slovensko, 7.-10.11.2012/ Cesk Slov Neurol N 2012; 75/ 108 (Suppl)

11) **Veverka T,** Hluštík P, Tomášová Z, Hok P, Otruba P, Král M, Tüdös Z, Zapletalová J, Krobot A, Kaňovský P. Botulinum toxin A related changes of cortical activity in patients suffering from severe hand paralysis with arm spasticity following ischemic stroke /19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Seattle, WA, USA, 16.-20.6.2013/ Conference Abstract Book

8.2. Ostatní publikace

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

1) Kral M, Sanak D, **Veverka T**, Hutyra M, Vindis D, Bartkova A, Dornak T, Svabova M, Kubickova V, Zapletalova J, Herzig R, Skoloudik D. Troponin T in Acute Ischemic Stroke. Am J Cardiol 2013; 112(1): 117-21. ***IF_{2012} 3,209***

2) Sanak D, Kocher M, **Veverka T**, Kral M, Cerna M, Zapletalova J, Burval S, Skoloudik D, Bartkova A, Cechakova E, Dornak T, Herzig R, Kanovsky P. The safety and efficacy of bridging full-dose IV-IA thrombolysis in acute ischemic stroke patients with MCA occlusion: A comparison with IV thrombolysis alone. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. In press 2013; 2013 Feb 18. [Epub ahead of print] ***IF_{2012} 0,990***

3) Saňák D, Köcher M, **Veverka T**, Cerná M, Král M, Buřval S, Skoloudík D, Prášil V, Zapletalová J, Herzig R, Kaňovský P. Acute Combined Revascularization in Acute Ischemic Stroke with Intracranial Arterial Occlusion: Self-expanding Solitaire Stent during Intravenous Thrombolysis. J Vasc Interv Radiol. 2013 Sep;24(9):1273-9. ***IF_{2012} 2,002***

4) Kral M, Skoloudik D, Sanak D, **Veverka T**, Bartkova A, Dornak T, Hutyra M, Vindis D, Ulehlova J, Slavik L, Svabova M, Kubickova V, Herzig R, Kanovsky P. Assessment of relationship between acute ischemic stroke and heart disease - protocol of a prospective observational trial. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2012; 156(3): 284-9. ***IF_{2011} 0,702***

5) Kovacik M, Madarasz S, Kral M, **Veverka T**, Herzig R, Kanovsky P. Risk factors associated with ischemic heart disease occurence in acute stroke patients. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2012 Jan 30. [Epub ahead of print] ***IF_{2012} 0,990***

6) Kováčik M, Madarász Š, Král M, **Veverka T**, Herzig R, Kaňovský P. Coronary artery disease is not associated with stroke recurrence. Neuroendocrinol Lett 2012; 33(3): 294-7. ***IF_{2011} 1,296***

7) Sanak D, Herzig R, Hubacek P, Kral M, **Veverka T**, Zapletalova J, Skoloudik D, Bartkova A, Vlachova I, Kanovsky P. Extension of the therapeutic time window for Intravenous thrombolysis should not lead to prolongation of door-to-needle time. Cesk Slov Neurol N 2011; 74/107(6): 685-8. ***IF$_{2011}$ 0,279***

8) Šaňák D, Horák D, Král M, Herzig R, Zapletalová J, Školoudík D, **Veverka T**, Bártková A, Vlachová I, Buřval S, Heřman M, Kaňovský P. Is clinical-diffusion mismatch associated with good clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis? Cesk Slov Neurol N 2009; 72/105(6): 548-52**.** ***IF$_{2009}$ 0,246***

9) Šaňák D, Herzig R, Zapletalová J, Horák D, Král M, Školoudík D, Bártková A, **Veverka T**, Heřman M, Kaňovský P. Predictors of good clinical outcome in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. Acta Neurol Scand 2011; 123(5): 339-44. ***IF$_{2011}$ 2,469***

10) Šaňák D, Herzig R, Král M, Bártková A, Zapletalová J, Hutyra M, Školoudík D, Vlachová I, **Veverka T**, Horák D, Kaňovský P. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? J Neurol 2010; 257(6): 999-1003. ***IF$_{2010}$ 3,853***

11) Saňák D, Kuliha M, Herzig R, Roubec M, Skoloudík D, Zapletalová J, Köcher M, Král M, **Veverka T**, Čecháková E, Bártková A, Procházka V, Kaňovský P. Prior use of antiplatelet therapy can be associated with a higher chance for early recanalization of the occluded middle cerebral artery in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis. Eur Neurol 2012; 67(1): 52-6. ***IF$_{2011}$ 1,811***

8.3. Seznam řešených grantů

1) **Odborný spolupracovník** - grant IGA MZ ČR NS/9920-4/2008: Změny organizace a aktivace motorického a premotorického kortexu u pacientů se spasticitou po ischemickém iktu v závislosti na léčbě botulotoxinem: fMRI studie.

2) **Odborný spolupracovník** - grant IGA MZ ČR NT/11046-6/2010: Identifikace vztahu mezi akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou a onemocněním srdce.

3) **Odborný spolupracovník** - grant IGA MZ ČR NT/13575-4/2012: Změny organizace a aktivace motorického kortexu u pacientů se spasticitou po ischemickém iktu v závislosti na léčbě botulotoxinem: fMRI studie.

4) **Odborný spolupracovník** - grant IGA MZ ČR NT/14288-3/2013: Identifikace vztahu mezi kryptogenní ischemickou cévní mozkovou příhodou a poruchami srdečního rytmu s kardioembolizačním potenciálem u mladých jedinců do 45 let.

9. Přílohy