

Bimanuální sekvenční motorická úloha u roztroušené sklerózy mozkomíšní v obraze funkční magnetické rezonance: vliv fyzioterapeutických technik – pilotní studie

Bimanual Tandem Motor Task with Multiple Sclerosis in Functional Magnetic Resonance Imaging: Effect of Physiotherapeutic Techniques – a Pilot Study

Souhrn

Cíl: Cílem studie bylo zjistit, zda se liší vzorec mozkové aktivace (VMA) vyšetřené pomocí funkčního zobrazení magnetickou rezonancí (fMR) v průběhu motorické úlohy u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní (RS) a u zdravých subjektů (ZS) a zda je možné ovlivnit klinické funkce a VMA pomocí neurorehabilitace (NRHB) a aerobního tréninku (AT). **Metody:** Dvanáct nemocných s RS a pět ZS bylo vyšetřeno dvakrát – na začátku a na konci dvouměsíčního experimentu, během něž polovina nemocných podstoupila NRHB a polovina AT. Vyšetřeny byly vybrané klinické parametry a fMR (motorická úloha: jednoduchý pohyb každou rukou zvlášť a sekvenční pohyb obou rukou). **Výsledky:** U nemocných s RS po NRHB došlo ke zlepšení posturálních funkcí ($p = 0,008$), množství změn v porovnání se skupinou, která prováděla AT, bylo signifikantně vyšší ($p = 0,009$). Vyšetření fMR na začátku experimentu ukazuje statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,01$) mezi RS a ZS v rozsahu aktivované oblasti v kontralaterální primární motorické oblasti ruky, která vykonala pohyb jako druhá v páru. Tento rozdíl v rozsahu aktivace mezi ZS a RS se po absolvování obou terapeutických programů zmenšil, a po terapii již nebyl signifikantní. Pokud chápeme tento aktivační vzorec jako projev fyziologické interhemisferální spolupráce, pak v této souvislosti dochází u RS k „návratu k normě“. **Závěr:** Námí uvažovaný VMA při pohybu prováděném jednou a následně druhou rukou u RS a ZS se liší. Dále ukázala, že NRHB a AT ovlivňují klinické projevy onemocnění i vzorec mozkové aktivity. Závěry je nutno dále ověřit.

Klíčová slova

roztroušená skleróza mozkomíšní – neurorehabilitace – aerobní trénink – funkční magnetická rezonance – plasticita – centrální nervový systém

Key words

multiple sclerosis – rehabilitation – aerobic exercise – functional magnetic resonance imaging – rehabilitation – plasticity – central nervous system

Práce vznikla díky podpoře IGA MZČR 1A/8628-5, výzkumného záměru AV0Z10300504, a zásluhou zapojení obecně prospěšné společnosti CEROS do projektu Tréninkových pracovišť (projekt byl podporován Evropským sociálním fondem, státním rozpočtem České republiky a rozpočtem hlavního města Prahy).

K. Řasová^{1,3}, P. Brandejský², J. Tintěra⁴, J. Krásenský⁷, D. Zimová⁶, E. Medová⁶, A. Herbenová¹, H. Kalistová³, R. Jech³, M. Řasová³, P. Zemanová⁷, J. Zeman⁸, I. Ibrahim⁴, P. Martinová⁹, D. Doležil⁶, D. Jandová¹

¹ Klinika rehabilitačního lékařství 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

² Ústav tělovýchovného lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

³ Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ Klinika radiodiagnostiky a intervenční radiologie, odd. magnetické rezonance, IKEM, Praha

⁵ Radiologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁶ Neurologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

⁷ Oblastní nemocnice Náchod a.s.

⁸ Technická fakulta, katedra fyziky České zemědělské univerzity v Praze

⁹ EuroMISE Centrum UK v Praze a AV ČR, Ústav informatiky AV ČR, Praha



as. PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.
Klinika rehabilitačního lékařství
3. LF UK a FN Královské
Vinohrady, Praha
Ruská 87, 10 000 Praha 10
e-mail: kamila.rasova@centrum.cz

Přijato k recenzi: 3. 11. 2008

Přijato do tisku: 19. 5. 2009

Abstract

Aim: The aim of the study was to find out whether there is a difference in the pattern of brain activation (PBA) examined by means of functional magnetic resonance (fMRI) during a motor task in patients with multiple sclerosis (MS) and healthy probands (HP); and if it is possible to influence clinical functions and PBA by means of neurorehabilitation (NRHB) and aerobic training (AT). **Methods:** Twelve MS patients and five HP were examined twice – at the beginning and at the end of the two-month experiment. In its course, one half of the patients underwent NRHB and one half AT. We examined chosen clinical parameters and fMRI (motor task: a simple movement of each hand separately and a tandem movement of both hands). **Results:** There was an improvement in postural functions ($p = 0.008$) in MS patients after the NRHB. The number of changes after NRHB was significantly higher ($p = 0.009$) in comparison to the group which underwent AT. The fMRI examination at the beginning of the experiment shows a statistically significant difference ($p = 0.01$) between MS and HP in the extent of the activated area in the collateral primary motor cortex hand, which carried out the movement as the second of the pair. This difference in the extent of activation between HP and MS reduced after both therapeutic programs and it was not significant after the therapy. If we understand this activation pattern as a manifestation of normal interhemispheric cooperation, then in this sense we can think of “recovery to normal”. **Conclusion:** This pilot study signals that the by us considered PBA during the movement carried out by both hands differs in MS and HP. Further, it turned out that NRHB and AT influence the clinical manifestation of the disease as well as the pattern of brain activity. The results need further verification.

Úvod

Spolupráce mozkových hemisfér hraje důležitou roli při vykonávání celé řady motorických funkcí, například při koordinovaném pohybu obou horních končetin, taktilně-motorickém učení, zrakově-prostorových a zrakově-percepčních dovednostech či při chování zaměřeném na dosažení cíle [1]. Její dysfunkce byla popsána u mnoha onemocnění, mimo jiné i u roztroušené sklerózy, kde může být způsobena poruchou modulační funkce corpus callosum [2–4] nebo poškozením bílé hmoty mozkové [5–7]. Má negativní dopad na neurologické funkce pacienta a jeho kvalitu života.

Námi publikované výsledky [8] ukázaly, že v některých mozkových oblastech (primární motorické oblasti, suplementární motorické oblasti a putamen) je závislost mezi pravou a levou hemisférou signifikantně větší u zdravých jedinců než u skupiny nemocných (čím je vyšší amplituda signálu v určité oblasti v levé mozkové hemisféře, tím je vyšší i v pravé, a čím je nižší v levé mozkové hemisféře, tím je nižší i v pravé). Usuzovali jsme, že je to pravděpodobně způsobeno dysfunkcí interhemisférické spolupráce u nemocných s RS. Neurorehabilitační léčba vedla k zesílení závislosti amplitudy signálu mezi pravou a levou hemisférou ($r_{\text{pred}} = 0,434$, $r_{\text{po}} = 0,714$). Síla závislosti se u nemocných s RS přiblížila (naznačen trend) zdravé populaci ($r = 0,904$). To jsme interpretovali jako zlepšení spolupráce mozkových hemisfér.

Současná studie byla navržena tak, aby mohla cíleněji sledovat změny interhemisférické spolupráce a potenciální změny aktivního vzorce u fMR v souvislosti s po-

hybovým programem (neurorehabilitací a aerobním tréninkem). Cílem bylo zjistit, zda se liší vzorec mozkové aktivity vyšetřené pomocí fMR v průběhu vykonávání motorické úlohy u nemocných s RS a u zdravých subjektů. Dále nás zajímalo, zda a jakým způsobem je možné ovlivnit vybrané klinické funkce a vzorec mozkové aktivity v primární motorické oblasti (M1, gyrus precentralis) pomocí neurorehabilitace (NRHB) a aerobního tréninku (AT).

Metodika

Design studie

Dvanáct pacientů s RS a dvanáct zdravých dobrovolníků (vzhledem k technickým problémům jich bylo možné vyhodnotit pouze pět) bylo vyšetřeno dvakrát – a to na začátku a na konci dvouměsíčního programu. Během této doby šest pacientů absolvovalo dvakrát týdně po dobu jedné hodiny neurorehabilitační program (skupina 1) a šest aerobní trénink (skupina 2). Zdraví dobrovolníci neměnili své dosavadní zvyklosti (skupina 3).

Výběr a charakteristika pacientů

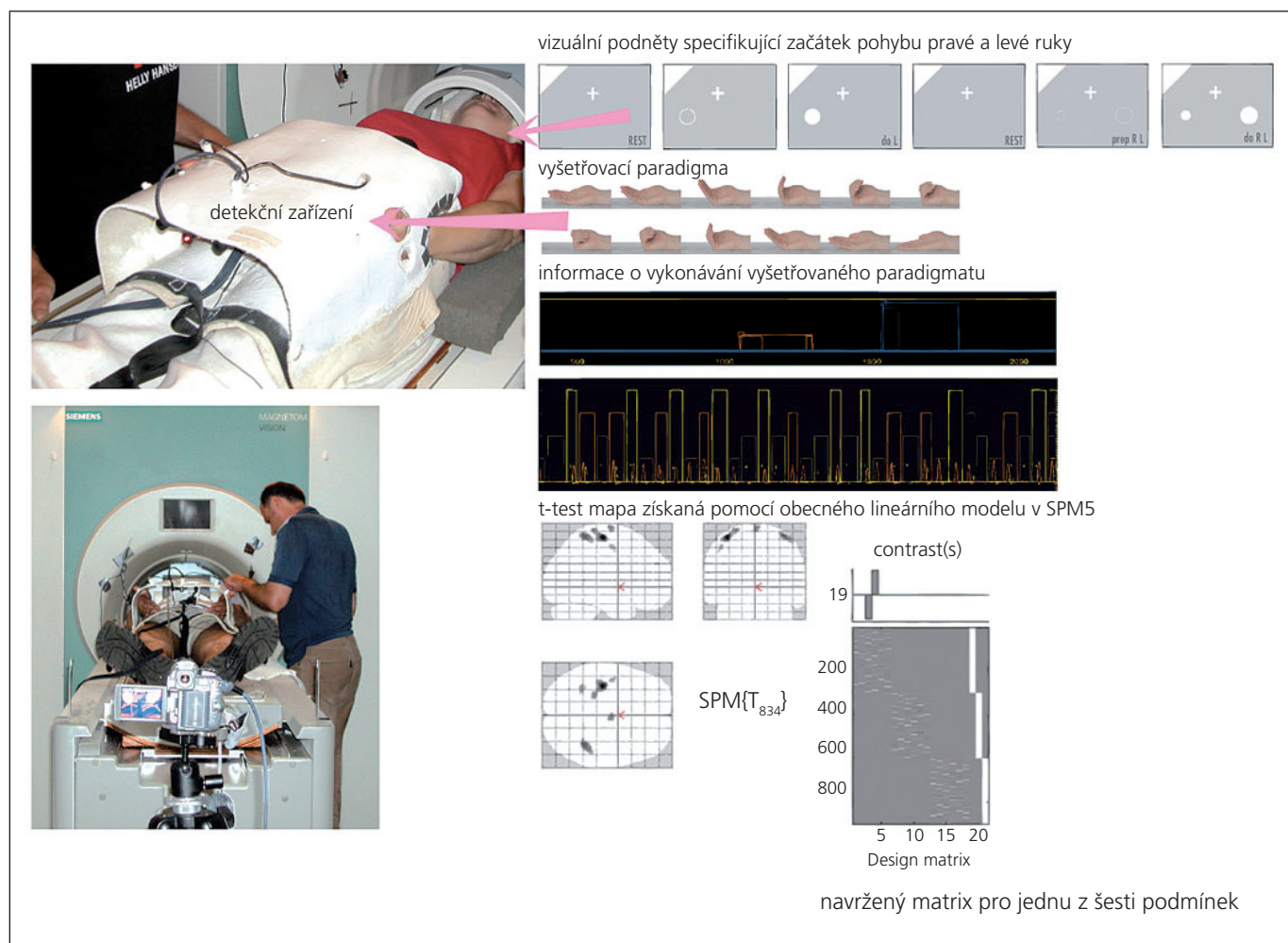
V průběhu roku 2006 bylo vybráno 12 pacientů z MS Centra Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, kteří splňovali daná kritéria (definitivně potvrzena diagnóza RS, maximální podobnost klinických projevů a průběhu onemocnění, remise onemocnění, EDSS 3–5, motorický deficit bez převahy cerebelárního nebo cerebrálního postižení, dominance posturálních poruch, dominance pravé ruky). Pacienti byli rozděleni na dvě skupiny následujícím způsobem: každá dvojice podobných pacientů byla náhodně rozdě-

lena tak, že jeden z páru náležel do první skupiny a druhý do druhé skupiny. Zdravé subjekty byly vybrány tak, aby odpovídaly věkem a pohlavím danému rozložení pacientů a měly dominantní pravou ruku. Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas.

Program

Neurorehabilitace: Aplikace podnětů senzomotorického učení fyzioterapeutem v přesně daných pozicích a motorických funkcích (sezení, vstávání, sedání, stání a chůze) tak, aby došlo k aktivaci motorického programu dané motorické funkce a vyvolání požadovaného pohybu [9,10].

Aerobní trénink na bicyklovém ergometru: Intenzita a délka zátěže byla určena individuálně na základě spiroergometrického vyšetření na bicyklovém ergometru EL 800, Ergoline/FRG (kontinuálně zvyšovaná zátěž v intervalech po jedné minutě až do pacientova subjektivního maxima, s hodnocením změn respiračních plynů a výpočtem vybraných parametrů) a na základě neurologického nálezu. Odvozená tréninková zátěž odpovídala přibližně 60 % individuální maximální spotřeby kyslíku. Aerobní část zahajovalo pětiminutové „rozcvičení“ na bicyklovém ergometru (s intenzitou 30 % individuální maximální spotřeby kyslíku). Pacienti začali s tréninkem po dobu 5 min a postupně, opět podle reakce na zátěž, prodlužovali dobu tréninku až na 20 min. Trénink byl zakončen 5minutovou aktivitou na bicyklovém ergometru (o intenzitě 30 % individuální maximální spotřeby kyslíku) a přerušen v případě nástupu svalové slabosti, třesu, spasticity, bolesti.



Obr. 1. Vyšetření pomocí fMR.

Vyšetření klinických parametrů

Zraková ostrost (LCLAT, Low-Contrast Letter Acuity Testing) [11], síla svalů (MI, Motoric Index) [12], spasticita (MAS, Modified Ashworth Scale) [13], rovnováha (BBS, Berg Balance Scale) [14], třes (T) [15], dysdiadochokinéza (DD) [16], dysmetrie (DM) [16], posturální reakce (pomocí Bobathova konceptu, PR) [17,18], kolenní zámek (vlastní test, KZ) [10], jemná motorika (NHPT, Nine Hole Peg Test) [19], chůze (TFW, Timed 25 – Foot Walk) [19] a kognitivní funkce (PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test 3) [19] byly vyšetřeny pouze u pacientů na začátku a na konci programu nezávislým vyšetřujícím.

**Funkční magnetická rezonance
Vyšetření fMR**

Měření byla provedena na tomografu magnetické rezonance o velikosti pole 1.5T (Siemens Vision). K pokrytí celého

mozku bylo měřeno 30 axiálních vrstev pomocí sekvence gradientního echa EPI (Echo Planar Imaging) s následujícími parametry: TE = 60 ms, TR = 3,33 s, sklápěcí úhel = 90°, FOV = 192 mm, matrix 64 × 64, velikost voxelu 3 × 3 × 3 mm³. Celé měření sestávalo ze 300 dynamických obrazů mozku zachycených v klidu a při řízeném pohybu ruky.

Motorická úloha

Pro fMR byl vybrán „event related“ design s aktivním pohybem, který reprezentovalo jednoduché sevření a otevření čtyř prstů v metakarpo-falangeálních kloubech (obr. 1). Během měření fMR byly použity čtyři různé typy motorické úlohy (obr. 1): pohyb pouze pravou rukou, pohyb pouze levou rukou, sekvence pravé-levé (PL) a levé-pravé (LP) ruky. Pohyb byl spouštěn vizuální informací na displeji a určoval začátek pohybu pravé a levé ruky, a za-

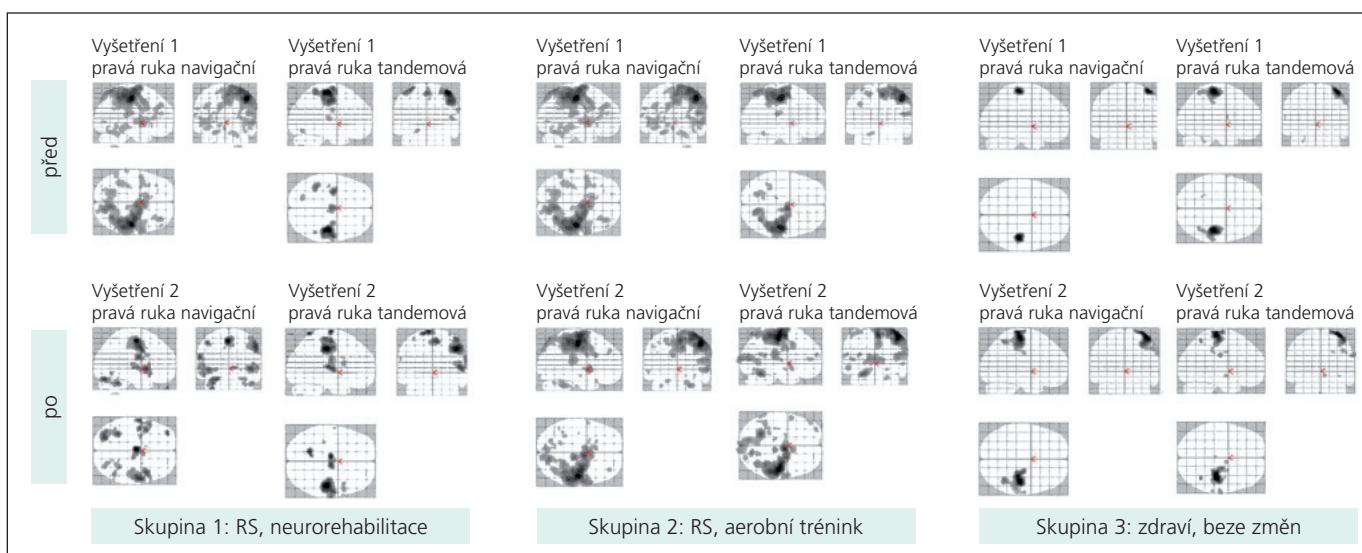
čátek pohybu první ruky u sekvenčního pohybu obou horních končetin (pohyb druhou rukou následoval spontánně po ukončení pohybu první ruky). Způsob aktivace byl vybrán pseudonáhodným způsobem (počet provedení každé úlohy byl 9). Sevření a otevření trvaly přibližně 3 s. Minimální pauza mezi pohyby trvala 30 s.

Sledování motorického výkonu

Kvalita vykonávaného pohybu byla zajištěna tréninkem před vyšetřením. K výpočtu modelové hemodynamické funkce jako reakce na průběh pohybu sloužilo speciálně pro tuto studii připravené detekční zařízení (obr. 1). Detekční zařízení je tvořeno variabilním krunýřem přichyceným k pánevní oblasti ležícího pacienta, který fixuje ruce palci vzhůru tak, aby ostatní prsty mohly daný pohyb vykonat zcela volně. Pohyb je registrován optickou zá-

Tab. 1. Charakteristika skupin.

	Skupina 1	Skupina 2	Skupina 3	Rozdíl sk. 1a 2	Rozdíl sk. 1, 2 a 3
	NRHB RS	AT RS	ZDRAVÍ	p-hodnota	p-hodnota
Věk – průměr (SD)	40,0 (6,4)	40,3 (11,2)	38,6 (9,3)	0,95	0,43
Pohlaví	2(M) : 4(F)	2(M) : 4(F)	2(M) : 3(F)		
Délka onemocnění – průměr (SD)	14,7 (4,5)	10,5 (4,5)		0,14	
EDSS – průměr (SD)	4,0 (0,6)	4,0 (0,4)		> 0,99	
Progrese onemocnění – průměr (SD)	0,3 (0,1)	0,5 (0,3)		0,23	



Obř. 2. Magneticko rezonanční obraz u vybraných probandů z každé skupiny na začátku a na konci programu. U pacienta, který absolvoval neurorehabilitaci, můžeme sledovat změnu vzorce mozkové aktivace.

vorou – laserovým paprskem kolineárním s napřímeným palcem. Zařzení může zároveň sloužit ke kontrole kvality vyšetřovaného pohybu, protože zaznamenává dobu a rychlost pohybu. Pro případ, kdy by se nepodařilo vyhodnotit záznam z detekčního zařzení, bylo provedení pohybu paralelně zachycováno pomocí videorekordéru. Detekční zařzení i videorekordér byly synchronizovány s průběhem fMR experimentu.

Analýza obrazu

Celá analýza byla provedena v programu SPM5: korekce pohybových artefaktů (realignment), prostorové vyhlazení (spatial smoothing, FWHM o 8 mm) a normalizace. Statistické vyhodnocení dat bylo provedeno pomocí obecného lineárního modelu. Pro vyhodnocení bylo navrženo šest následujících podmínek: samostatná levá a pravá ruka, levá ruka jakožto navigační v sekvenčním úkolu (první z páru rukou), levá ruka jakožto tandemová (druhá z páru rukou), pravá ruka jakožto navi-

gační v sekvenčním úkolu (první z páru rukou), pravá ruka jakožto tandemová (druhá z páru rukou). Pro každou podmínku a zkoumanou osobu byla spočítána t-test mapa a pro její odprahování byl použit statistický práh $p = 0,05$ korigovaný na FDR (False Discovery Rate level). Individuální statistické mapy byly porovnány s ohledem na rozsah aktivací při konstantní statistické signifikaci „dle počtu voxelů“ (na t-test mapě byl spočítán rozdíl počtu voxelů na statisticky významné úrovni při vstupním a výstupním vyšetření) a dále byly vypočteny statistické mapy rozdílu „v SPM“ (kontrast 1 a -1 v SPM). Také byla zhodnocena skupinová statistika.

Statistická analýza

Srovnání dvou skupin pacientů s RS, jakož i srovnání zdravé skupiny a skupiny nemocných bylo provedeno pomocí dvouvýběrového t-testu. Párový t-test byl použit pro posouzení změn mezi hodnotami na začátku a na konci programu v jednotlivých skupinách. Srovnání tří skupin bylo

provedeno pomocí F-testu analýzy rozptylu. Výsledné p hodnoty byly korigovány na mnohonásobná porovnání pomocí Bonferroniho korekce. Výsledky signifikantní i po Bonferroniho korekci jsou v tabulkách označeny dvěma hvězdičkami, další signifikantní výsledky jsou označeny jednou hvězdičkou, tyto výsledky však vyžadují další ověření, optimálně na větším vzorku probandů.

Výsledky

Všichni pacienti i zdravé subjekty dokončili experimentální protokol. Vzhledem k problémům technického charakteru jsme byli schopni vyhodnotit fMR pouze u pěti zdravých subjektů (jejich charakteristika v tab. 1).

Charakteristika skupin

Stupeň neurologického postižení (EDSS) se u nemocných pohyboval od 3 do 4,5. Na začátku experimentu nebyl mezi všemi třemi skupinami prokázán žádný statistický rozdíl (tab. 1).

Tab. 2. Změny vyšetřovaných klinických parametrů na začátku a na konci terapie.

	Skupina 1: rozdíl na začátku a na konci programu			Skupina 2: rozdíl na začátku a na konci programu			Rozdíl množství změn mezi skupinami		
	průměr	SD	p-hodnota	průměr	SD	p-hodnota	průměr rozdílu	SD rozdílu	p-hodnota
LCLAT	-1,33	2,06	0,175	-1	7,12	0,745	-1,00	7,127	0,916
MIHK	5,33	4,79	0,041*	7,5	13,28	0,225	7,50	13,28	0,719
MIDK	-4,66	5,30	0,084	0,58	8,20	0,869	0,58	8,20	0,222
MASHK	0	0,29	0,948	0,06	0,16	0,371	0,06	0,16	0,686
MASDK	0,28	0,59	0,297	0,15	0,38	0,370	0,15	0,38	0,676
BBS	2,25	2,25	0,058	2,20	2,95	0,127	2,20	2,96	0,979
THK	-0,04	0,18	0,597	-0,19	0,29	0,164	-0,19	0,29	0,306
TDK	-0,02	0,38	0,868	-0,05	0,27	0,644	-0,05	0,27	0,890
DDDK	0,75	0,68	0,045*	0,20	0,55	0,402	0,20	0,55	0,167
DDHK	0,31	0,48	0,171	-0,15	0,31	0,292	-0,15	0,31	0,081
DMHK	0	0,31	1,000	-0,12	0,30	0,363	-0,12	0,30	0,503
DMDK	0,12	0,37	0,456	0,29	0,33	0,084	0,29	0,33	0,437
PR	0,43	0,24	0,008*	0,03	0,08	0,363	0,03	0,08	0,009*
KZ	-1,25	1,03	0,032*	-0,95	1,07	0,081	-0,95	1,07	0,643
NHPT	-0,29	1,47	0,649	-4,25	4,68	0,077	-4,25	4,68	0,096
TFW	0,37	0,36	0,052	-1,06	2,14	0,278	-1,06	2,14	0,163
PASAT	3,16	6,49	0,286	7	4,97	0,018*	-7,00	4,98	0,280

*signifikantní změny (p ≤ 0,05)

Klinické vyšetření

Skupina 1 se po neurorehabilitaci (průměrná doba aktivace programu pro řízený sed byla 125,8 ± 58,6 min, pro řízený stoj byla 68,3 ± 38,2 min) signifikantně zlepšila (p ≤ 0,05) ve svalové síle horních končetin, dysdiadochokinezi, kolenním zámku dolních končetin a v posturálních reakcích.

Skupina 2 se po aerobním tréninku (průměrná délka byla 15,8 ± 4,5 min, průměrná intenzita 53,3 ± 7,9 watt), signifikantně zlepšila (p ≤ 0,05) v kognitivním testu PASAT.

Množství změn bylo mezi dvěma RS skupinami signifikantně odlišné u posturálních reakcí (p = 0,008). Podrobnosti jsou dokumentovány v tab. 2.

fMR

Způsob vykonání motorické úlohy se v průběhu experimentu nezměnil. U žádného vyšetřovaného nebyl zachycen tzv. zrcadlový pohyb.

Jak při jednoduché motorické úloze, tak při bimanuální sekvenční motorické úloze byla aktivována primární motorická oblast (M1) kontralaterálně, v některých případech suplementární motorická oblast (SMA). Méně často se zobrazovala pri-

Tab. 3: Semi-kvantitativní hodnocení platnosti formule „Pro tzv. tandemovou ruku je počet aktivovaných voxelů na dané statistické úrovni v M1 oblasti minimálně 1,5krát vyšší než pro tzv. navigační ruku.“

Vyšetření 1		dle počtu voxelů	PHK v SPM	prům.	dle počtu voxelů	LHK v SPM	prům.
Skup. 1	NRHB	0,00	0,00	0,00	0,50	0,66	0,58
Skup. 2	AT	0,50	0,50	0,50	0,66	0,33	0,50
Skup. 3	zdraví	1,00	0,40	0,70	0,60	0,60	0,60
Vyšetření 2		dle počtu voxelů	PHK v SPM	prům.	dle počtu voxelů	LHK v SPM	prům.
Skup. 1	NRHB	0,50	0,66	0,58	1,00	0,50	0,75
Skup. 2	AT	0,66	0,16	0,41	0,66	0,33	0,50
Skup. 3	zdraví	0,80	0,60	0,70	0,60	0,40	0,50

mární motorická oblast ipsilaterálně a jednostranně či oboustranně cerebelum. Aktivace byla většinou rozsáhlejší u nemocných s RS (obr. 2). Po neurorehabilitaci byla aktivace některých mozkových oblastí kompaktnější (obr. 2), po aerobním tréninku se neměnila.

Během bimanuální sekvenční motorické úlohy (sekvence PL – pohyb je vykonán pravou rukou, kterou ihned následuje

ruka levá a sekvence LP vice versa) jsme při hodnocení dle rozdílu počtu voxelů na statisticky významné úrovni (analýza SPM naznačuje podobný trend) zaznamenali typický vzorec mozkové aktivace pro „tandemovou“ ruku (jdoucí jako druhá), u něhož byl počet aktivovaných voxelů na dané statistické úrovni v M1 vyšší (minimálně 1,5krát) než pro „navigační“ ruku (jdoucí jako první).

Tab. 4. Proporce aktivovaných voxelů na statistické úrovni pro danou ruku ve funkci navigační u jednotlivých skupin.

			Vyšetření 1		Vyšetření 2	
			PHK navigační	LHK navigační	PHK navigační	LHK navigační
Skupina 1	NRHB-RS	průměr	1,52	2,80	0,70	7,79
		SD	1,45	2,05	0,64	5,89
Skupina 2	AT-RS	průměr	1,24	3,10	0,61	7,90
		SD	1,08	2,89	0,62	8,70
Skupina 3	zdraví	průměr	0,30	6,73	0,38	4,25
		SD	0,38	7,90	0,34	4,83
Rozdíl mezi skupinami 1 vs 3		p-hodnota (t-test)	0,09	0,60	0,31	0,25
Rozdíl mezi skupinami 2 vs 3		p-hodnota (t-test)	0,07	0,38	0,43	0,35
Rozdíl mezi skupinami 1 + 2 vs 3		p-hodnota (t-test)	0,01**	0,37	0,24	0,20

** signifikantní změna $p_{kor} \leq 0,05$ **Tab. 5. Rozdíl proporce aktivovaných voxelů na statistické úrovni pro ruku navigační ku tandemové u prvního a druhého vyšetření.**

			Průměr	SD	t-test p-hodnota
			skupina 1	NRHB-RS	PHK navigační
		LHK navigační	4,99	4,94	0,073
skupina 2	AT-RS	PHK navigační	-0,63	0,97	0,205
		LHK navigační	4,81	8,73	0,273
skupina 3	zdraví	PHK navigační	0,32	0,36	0,179
		LHK navigační	-1,99	6,82	0,195

V sekvenci LP pro pravou ruku jsme našli tento vzorec u 70 % zdravých jedinců během prvního i druhého vyšetření. Tento vzorec byl zaznamenán průměrně u 25 % všech pacientů s RS. Po dvouměsíční neurorehabilitaci se frekvence tohoto „normálního“ vzorce zvýšila, po aerobním tréninku se nepatrně snížila.

V sekvenci PL pro levou ruku jsme našli tento vzorec u 60 % zdravých jedinců při prvním vyšetření. Objevil se i u necelých 60 % pacientů s RS. Po dvouměsíční neurorehabilitaci se frekvence tohoto vzorce zvýšila, po aerobním tréninku se nijak nezměnila (tab. 3, obr. 2).

Vyšetření na začátku programu ukazuje statisticky signifikantní rozdíl mezi zdravými subjekty a pacienty s RS v roz-

sahu aktivované oblasti pro pravou ruku jakožto „navigační“ vůči „tandemové“ (dále pouze „rozsah aktivace“, tab. 4). Po léčbě došlo k posunu aktivačního vzorce u pacientů, kteří podstoupili neurorehabilitaci i aerobní trénink (zvýšení rozsahu aktivace u tandemové ruky), byť rozdíl rozsahu aktivace nebyl statisticky signifikantní (tab. 5). Vzhledem k tomu, že po léčbě již rozdíl mezi zdravými subjekty a pacienty s RS v rozsahu aktivované oblasti pro pravou ruku jakožto „navigační“ nebyl signifikantní (tab. 4), můžeme tento posun interpretovat jako „návrat k normě“.

Diskuze

„Obsah“ neurorehabilitace není jednoznačně definován. Její součástí může být

celá řada postupů, což působí obtíže při designování vědeckých studií. Přesto byla realizována celá řada studií, které prokázaly pozitivní efekt neurorehabilitace: u hospitalizovaných [20–22], u ambulantních [23–25] pacientů; u relabující-remitentní [26] i progresivní roztroušené sklerózy [21,22]; krátkodobý [24,27] i dlouhodobý [21–23,28] efekt, u impairmentu [24,29], disability [21,22,24,27,29], hendikepu i kvality života [21,22,24]. Vliv fyzioterapeutických konceptů sleduje jen málo studií [30,31]. Lord et al [30] i Cattaneo et al [31] porovnávají tzv. facilitační postup vycházející z Bobath konceptu, který se zaměřil na impairment, a tzv. task-oriented postup vycházející z konceptu Carr a Shepherd [32], kteří se zaměřili na ovlivnění disability. Oba postupy měly signifikantní vliv na impairment i disabilitu ($p \leq 0,05$) [30], na dynamickou rovnováhu (Dynamic Gait Index); facilitační postup navíc vedl ke zlepšení statické rovnováhy hodnocené pomocí Berg Balance Scale [31]. V této studii jsme zvolili tzv. facilitační postup a pozitivně ovlivnili impairment, podobně jako v uvedených studiích. V paralelní studii bude vyhodnocen i vliv na disabilitu a kvalitu života.

Schapiro et al [33] jako první prokázali, že pohybová aktivita ve smyslu aerobního tréninku nemá negativní vliv na zdravotní stav nemocných s RS. Jeho pozitivní vliv pak byl prokázán v řadě studií [34–40]. V této studii jako první poukazuje na pozitivní vliv aerobního tréninku na kognitivní funkce u nemocných s roztroušenou sklerózou (vezmeme-li v úvahu množství vyšetřených parametrů, tak je výsledek nutno interpretovat jako trend ke zlepšení; ke zlepšení kognitivních funkcí, i když ne statisticky významnému, došlo i u skupiny, která podstoupila neurorehabilitaci). U seniorů [41], ale i u dětí [42] však již byla souvislost mezi fyzickou zdatností a kognitivními funkcemi prokázána. Fyzická zdatnost zpomaluje atrofii mozku u seniorů [43,44] a zlepšuje jeho funkci. Lepší fyzická zdatnost souvisí s lepším výkonem kognitivních funkcí, ale i zvýšením mozkové aktivace v oblasti gyrus frontalis inferior a gyrus frontalis medius [45].

Podle výsledků celé řady studií [46–52], ale i této práce dochází ve většině klinických fenotypů roztroušené sklerózy k rozsáhlejší motorické aktivaci než u zdravých lidí.

Možností ovlivnění mozkové aktivace tréninkem motorické funkce se zabývá

celá řada studií u zdravé populace [53–55] i u lidí po cévní mozkové příhodě [56–59]. U nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní se této problematice zatím mnoho autorů nevěnuje. Morgen et al [52] uvádějí, že v souvislosti s tréninkem motorické funkce u nemocných s RS dochází ke kortikální reorganizaci motorické neuronální sítě, avšak oproti zdravé populaci v menším měřítku. Po krátkodobém tréninku (30 min) motorické dovednosti (flexe extenze palce) nedochází ve srovnání se zdravou populací ke snížení motorické aktivity v kontralaterální primární motorické oblasti, somatosenzorické oblasti a v lobulus parietalis inferior [52]. V naší předchozí práci [8], ale i této studii jsme zjistili, že v souvislosti s ovlivňováním motorických funkcí pomocí NRHB či AT dochází v některých oblastech ke zvýšení a v některých ke snížení mozkové aktivity. Neexistuje však shoda o tom, co tyto změny znamenají, ani zda je možné je vyvolat cíleně. Patrně záleží na tom, v jaké fázi motorického učení (časná kognitivní, střední, pozdní autonomní) se ten který subjekt nachází či zda šlo při tréninku o opakování stále stejné motorické dovednosti anebo nácvik různých motorických dovedností [60]. Zvolit vhodnou motorickou úlohu je obtížné. Morgen et al [52] vybrali stejnou motorickou úlohu při vyšetření fMR i při tréninku motorické funkce (jednoduchá motorická funkce), zatímco v této studii se motorická úloha při vyšetřování fMR lišila od rehabilitačního programu (komplexní pohyby v různých posturálních polohách s cílem zlepšení aktivit běžného života). V této studii jsme zařadili bimanuální sekvenční pohyb, protože jsme předpokládali, že bimanuální koordinace a složitější pohyb v kontextu s rozhodováním bude dělat pacientům obtíž, že při jeho vykonávání musí obě mozkové hemisféry spolupracovat (při bimanuální synchronní úloze musejí hemisféry také spolupracovat, ale oboustranně, zatímco při bimanuální sekvenční úloze předpokládáme jednostrannou interhemisferální konektivitu, tj. zleva doprava, pokud jde levá ruka jako první), a že navíc dojde k zapojení bílé hmoty transkalózní [2].

Ipsilaterální primární motorická oblast je u zdravých jedinců aktivována například při sekvenčním, ale i harmonickém pohybu prstů [61], u náročných pohybů jednou rukou [62,63], u jednoduchého pohybu nedominantní rukou [64,65], při provádě-

dění složitějšího motorického úkonu dominantní rukou [66], u bimanuálních pohybů [67], ale i u současného pohybu končetin, více u střídavého než stejného pohybu [68]. K ipsilaterální koaktivaci u zdravé populace pravděpodobně dochází díky dobré interhemisferální spolupráci [66–69]. V této práci jsme potvrdili, že při pohybu jednou rukou dochází u zdravých subjektů k ipsilaterální koaktivaci M1. Dále jsme zjistili, že při bimanuálním sekvenčním pohybu u zdravých subjektů dochází ke zvýšené aktivaci v M1 kontralaterální hemisféry u tandemové ruky oproti navigační ruce. To si vysvětlujeme superpozicí aktivity v kontralaterální hemisféře pro tandemovou ruku z ipsilaterální koaktivace z navigační ruky (sumací dvou časově opožděných jednoduchých pohybů končetin). Tento nálezy lze interpretovat jako dobrou interhemisferální spolupráci. Zvýšenou aktivitu M1 pro tandemovou ruku také pravděpodobně způsobuje to, že mozek programuje pohyb jako celek, tj. připravuje pohyb jako bimanuální sekvenční. I v tomto případě předpokládáme, že je využívána interhemisferální komunikace (informace o ukončení pohybu jedné ruky vede k nastartování pohybu druhé ruky). Další možností, která může zvýšenou aktivitu M1 způsobovat, je nelinearita (tj. porušení aditivity) na úrovni neurální, případně hemodynamické [70].

U nemocných po iktu [71–73] i u nemocných s RS [2–5,46–49,74,75] je popisována zvýšená ipsilaterální aktivace mozkových oblastí. Ta je však oproti zdravé populaci výrazně vyšší. Jde o známku kortikální reorganizace [47,49,73,75].

V souvislosti s terapeutickým programem jsme na základě našeho pilotního projektu [8] a výsledků studií Cadera et al [75] a Ericksona et al [76] předpokládali, že dojde ke zlepšení interhemisferální spolupráce, tj. že se během bimanuální sekvenční motorické úlohy bude zvyšovat ipsilaterální aktivace. To se v této práci projevilo v rozdílu rozsahu aktivity mezi navigační a tandemovou rukou, tj. došlo ke zvýšené aktivaci v M1 kontralaterální hemisféry u tandemové ruky oproti navigační ruce (přiblížení k normě). Diskutabilní je, proč jsou tyto nálezy u zdravých i nemocných subjektů výraznější během bimanuální sekvenční motorické úlohy pro sekvenci LP pro pravou ruku než pro sekvenci PL pro levou ruku. Je možné, že v tom hraje roli dominance končetin [77]

nebo rozdílná funkce hemisfér (analytické funkce levé a syntetické pravé) [1]. Při hodnocení popsání jevu dle rozdílu počtu voxelů na statisticky významné úrovni se změny po neurorehabilitaci jeví jako významnější. To je pravděpodobně způsobeno tím, že toto hodnocení spíše odráží zřetelný trend v obrazech, zatímco striktní testování rozdílu ve statistických mapách (SPM) nemuselo vždy ukázat statisticky signifikantní diferencii.

Při statistickém vyhodnocení není mezi skupinou, která podstoupila neurorehabilitaci, a skupinou, která absolvovala aerobní trénink, signifikantní rozdíl. To je pravděpodobně způsobeno velkou interindividuální variabilitou jedinců a nízkým počtem vyšetřených subjektů. Proto je potřeba data ověřit v dalším výzkumu.

Závěr

Vzorec spontánní mozkové aktivity během bimanuální sekvenční motorické úlohy u roztroušené sklerózy mozkomíšní a zdravé populace se liší. Pravděpodobně svědčí pro poruchu interhemisferální spolupráce u nemocných s RS.

Neurorehabilitace vede ke zlepšení funkce horních a dolních končetin, a především ke zlepšení posturálních reakcí. Aerobní trénink zlepšuje kognitivní funkce.

Vyšetření fMR na začátku experimentu ukazuje statisticky signifikantní rozdíl mezi RS a ZS v rozsahu aktivované oblasti v kontralaterální primární motorické oblasti ruky, která vykonala pohyb jako druhá v páru. Tento rozdíl v rozsahu aktivity mezi ZS a RS se po absolvování obou terapeutických programů zmenšil a po terapii již nebyl signifikantní. Pokud chápeme tento aktivační vzorec jako projev fyziologické interhemisferální spolupráce, pak v této souvislosti dochází u RS k „návratu k normě“.

Tato studie potvrdila dysfunkci interhemisferické spolupráce u roztroušené sklerózy a ukázala na možnost ovlivnit ji pomocí neurorehabilitace i aerobního tréninku.

Literatura

1. Lassonde M, Sauerwein HC, Lepore F. Extent and limits of callosal plasticity: presence of disconnection symptoms in callosal agenesis. *Neuropsychologia* 1995; 33(8): 989–1007.
2. Stančák A, Cohen ER, Seidler RD, Duong TQ, Kim S. The Size of Corpus Callosum Correlates with Functional Activation of Medial Motor Cortical Areas in Bimanual and Unimanual Movements. *Cerebral Cortex* 2003; 13(5): 475–485.
3. Manson SC, Palace J, Frank JA, Matthews PM. Loss of interhemispheric inhibition in patients with multi-

- ple sclerosis is related to corpus callosum atrophy. *Exp Brain Res* 2006; 174(4): 728–733.
4. Cader S, Cifelli A, Abu-Omar Y, Palace J, Matthews PM. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129(2): 527–537.
 5. Pelletier J, Habib M, Lyon-Caen O, Salamon G, Poncet M, Khalil R. Functional and magnetic resonance imaging correlates of callosal involvement in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993; 50(10): 1077–1082.
 6. Pelletier J, Suchet L, Witjas T, Habib M, Guttmann CR, Salamon G et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58(1): 105–111.
 7. Simon JH, Holtás SL, Schiffer RB, Rudick RA, Herndon RM, Kido DK et al. Corpus callosum and subcallosal-periventricular lesions in multiple sclerosis: detection with MR. *Radiology* 1986; 160(2): 363–367.
 8. Rasova K, Krasensky J, Havrdova E, Obenberger J, Seidel Z, Dolezal O et al. Is it possible to actively and purposely make use of plasticity and adaptability in the neurorehabilitation treatment of Multiple Sclerosis patients? A Pilot Project. *Clin Rehabil* 2005; 19(2): 170–181.
 9. Rasová K et al. Principy řízení pohybu a jejich aplikace v neurorehabilitaci nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Instruktažní film s facilitačními (terapeutickými) prvky. Unie ROSKA, Česká MS společnost 2007.
 10. Řasová K. Fyzioterapie u neurologicky nemocných (se zaměřením na roztroušenou sklerózu mozkomíšní). Praha: Ceros o.p.s. 2007.
 11. Baier ML, Cutter GR, Rudick RA, Miller D, Cohen JA, Weinstock-Guttman B et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64(6): 992–995.
 12. Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Motor evaluation in vascular hemiplegia. *Eur Neurol* 1980; 19(6): 382–389.
 13. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of Muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67(2): 206–207.
 14. Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JL. The Balance Scale: Reliability assessment for elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehab Med* 1995; 27(1): 27–36.
 15. Fahn S, Tolosa E, Marín C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore-Munich: Urban & Schwarzenberg 1993: 271–280.
 16. Alusi SH, Worthington J, Glickman S, Findley LJ, Bain PG. Evaluation of three different ways of assessing tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(6): 756–760.
 17. Corrievau H, Guarna F, Dutel E, Riley E, Arsenault AB, Drouin G. An evaluation of the hemiplegic subject based on the Bobath approach. *Scand J Rehab Med* 1988; 20(1): 5–11.
 18. Davies PM. Steps to Follow. A guide to the Treatment of Adult Hemiplegia. Based on the Concept of K. and B. Bobath. Berlin: Springer-Verlag 1993: 15–16.
 19. Morris LC. Clinical and Rehabilitation Outcome Measures. In: Burks JS, Johnson KP (eds). *Multiple Sclerosis – Diagnosis, Medical Management and Rehabilitation*. New York: Demos 2000: 236–290.
 20. Carey RG, Seibert JH, Posavac EJ. Who makes the most progress in inpatient rehabilitation? An analysis of functional gain. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69(5): 337–343.
 21. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 42(2): 236–244.
 22. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. Inpatient rehabilitation in multiple sclerosis: do the benefits carry over into the community? *Neurology* 1999; 52(1): 50–56.
 23. Solari A, Filippini G, Gasco P, Colla L, Salmaggi A, La Mantia L et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1999; 52(1): 57–62.
 24. Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zálisová M, Foubikova B, Martinkova P. Comparison of the influence of different rehabilitation programs on clinical spirometric and spirometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12(2): 227–234.
 25. Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, Hansen CR, Schapiro RT. Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79(2): 141–146.
 26. Wiles CM, Newcombe RG, Fuller KJ, Shaw S, Furnival-Doran J, Pickersgill TP et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(2): 174–179.
 27. Patti F, Ciancio MR, Cacopardo M, Reggio E, Fiorilla T, Palermo F et al. Effects of a short outpatient rehabilitation treatment on disability of multiple sclerosis patients – a randomised controlled trial. *J Neurol* 2003; 250(7): 861–866.
 28. Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ. Effectiveness of Rehabilitation Intervention in persons with Multiple sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(11): 1230–1235.
 29. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252(7): 839–845.
 30. Lord SE, Wade DT, Halligan PW. A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil* 1998; 12(6): 477–486.
 31. Cattaneo D, Jonsdottir J, Zocchi M, Regola A. Effects of balance exercises on people with multiple sclerosis: a pilot study. *Clin Rehabil* 2007; 21(9): 771–781.
 32. Shepherd RB, Carr JH. Neurological rehabilitation. *Disabil Rehabil* 2006; 28(13–14): 811–812.
 33. Schapiro RT, Petajan JH, Kosich D, Molk B, Feeney J. Role of cardiovascular fitness in multiple sclerosis: a Pilot Study. *Neurorehabil Neural Repair* 1988; 2: 43–49.
 34. Ponichtera-Mulcare JA. Exercise and multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25(4): 451–455.
 35. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurology* 1996; 39(4): 432–441.
 36. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8(2): 161–168.
 37. Kileff J, Ashburn A. A pilot study of the effect of aerobic exercise on people with moderate disability multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2005; 19(2): 165–169.
 38. Schulz KH, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 225(1–2): 11–18.
 38. Newman MA, Dawes H, van den Berg M, Wade DT, Burridge J, Izadi H. Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2007; 13(1): 113–119.
 40. Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther* 2007; 87(5): 545–559.
 41. Netz Y, Tomer R, Axelrad S, Argov E, Inbar O. The effect of a single aerobic training session on cognitive flexibility in late middle-aged adults. *Int J Sports Med* 2007; 28(1): 82–87.
 42. Verschuren O, Ketelaar M, Gorter JW, Helder PJ, Uiterwaal CS, Takken T. Exercise training program in children and adolescents with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(11): 1075–1081.
 43. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(11): 1166–1170.
 44. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58(2): 176–180.
 45. Prakash RS, Snook EM, Erickson KI, Colcombe SJ, Voss MW, Motl RW et al. Cardiorespiratory fitness: A predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; 34(3): 1238–1244.
 46. Lee M, Reddy H, Johansen-Berg H, Pendlebury S, Jenkinson M, Smith S et al. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47(5): 606–613.
 47. Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R, Jenkinson M, Antel J, Matthews PM et al. Evidence for adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123(11): 2314–2320.
 48. Pantano P, Mainero C, Iannetti GD, Caramia F, Di Legge S, Piattella MC et al. Contribution of corticospinal tract damage to cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 17(4): 1837–1843.
 49. Pantano P, Mainero C, Lenzi D, Caramia F, Iannetti GD, Piattella MC et al. A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128(9): 2146–2153.
 50. Rocca MA, Gavazzi C, Mezzapapa DM, Falini A, Colombo B, Mascalchi M et al. A functional magnetic resonance imaging study of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003; 19(4): 1770–1777.
 51. Filippi M, Rocca MA, Falini A, Caputo D, Ghezzi A, Colombo B et al. Correlations between structural CNS damage and functional MRI changes in primary progressive MS. *Neuroimage* 2002; 15(3): 537–546.
 52. Morgen K, Kadom N, Sawaki L, Tessitore A, Ohayon J, McFarland H et al. Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 127(11): 2506–2517.
 53. Lotze M, Braun C, Birbaumer N, Anders S, Cohen LG. Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain* 2003; 126(4): 866–872.
 54. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998; 79(2): 1117–1123.
 55. Morgen K, Kadom N, Sawaki L, Tessitore A, Ohayon J, Frank J et al. Kinematic specificity of cortical reorganization associated with motor training. *Neuroimage* 2004; 21(3): 1182–1187.
 56. Schaechter JD, Kraft E, Hilliard TS, Dijkhuizen RM, Benner T, Finklestein SP et al. Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 2002; 16(4): 326–338.
 57. Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000; 31(6): 1210–1216.

58. Liepert J, Uhde I, Gräf S, Leidner O, Weiller C. Motor cortex plasticity during forced-use therapy in stroke patients: a preliminary study. *J Neurol* 2001; 248(4): 315–321.
59. Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Muller S, Diener HC. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *Neuroimage* 2001; 13(1): 1146–1154.
60. Leonard CT. The Neuroscience of Motor Learning. In: Leonard CT (ed). *The Neuroscience of Human Movement*. St. Louis: Mosby 1998: 203–229.
61. Verstynen T, Diedrichsen J, Albert N, Aparicio P, Ivry RB. Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity. *J Neurophysiol* 2005; 93(3): 1209–1222.
62. Roland PE, Skinhøj E, Lassen NA, Larsen B. Different cortical areas in man in organization of voluntary movements in extrapersonal space. *J Neurophysiol* 1980; 43(1): 137–150.
63. Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K et al. Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 1993; 261(5121): 615–617.
64. Kawashima R, Matsumura M, Sadato N, Naito E, Waki A, Nakamura S et al. Regional cerebral blood flow changes in human brain related to ipsilateral and contralateral complex hand movements – a PET study. *Eur J Neurosci* 1998; 10(7): 2254–2260.
65. Kawashima R, Roland PE, O'Sullivan BT. Activity in the human primary motor cortex related to ipsilateral hand movements. *Brain Res* 1994; 663(2): 251–256.
66. Beltramello A, Cerini R, Puppini G, El-Dalati G, Viola S, Martone E et al. Motor representation of the hand in the human cortex: an f-MRI study with a conventional 1.5 T clinical unit. *Ital J Neurol Sci* 1998; 19(5): 277–284.
67. Aramaki Y, Honda M, Sadato N. Suppression of the non-dominant motor cortex during bimanual symmetric finger movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 2006; 141(4): 2147–2153.
68. Kobayashi M, Hutchinson S, Schlaug G, Pascual-Leone A. Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions. *Neuroimage* 2003; 20(4): 2259–2270.
69. Aramaki Y, Honda M, Okada T, Sadato N. Neural correlates of the spontaneous phase transition during bimanual coordination. *Cereb Cortex* 2006; 16(9): 1338–1348.
70. Gu H, Stein EA, Yang Y. Nonlinear responses of cerebral blood volume, blood flow and blood oxygenation signals during visual stimulation. *Magn Reson Imaging* 2005; 23(9): 921–928.
71. Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 1992; 31(5): 463–472.
72. Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000; 31(3): 656–661.
73. Small SL, Hlustik P, Noll DC, Genovese C, Solodkin A. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 2002; 125(7): 1544–1557.
74. Manson SC, Wegner C, Filippi M, Barkhof F, Beckmann C, Ciccarelli O et al. Impairment of movement-associated brain deactivation in multiple sclerosis: further evidence for a functional pathology of interhemispheric neuronal inhibition. *Exp Brain Res* 2008; 187(1): 25–31.
75. Cader S, Palace J, Matthews PM. Cholinergic agonism alters cognitive processing and enhances brain functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Psychopharmacol*. 2008 Jul 17. [Epub ahead of print].
76. Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R, Bherer L, Peterson MS, Scalf PE et al. Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging* 2007; 28(2): 272–283.
77. Aramaki Y, Honda M, Sadato N. Suppression of the non-dominant motor cortex during bimanual symmetric finger movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 2006; 141(4): 2147–2153.

Reference:

- Jacobs LD et al. *Ann Neurol*. 1996;39:285-294
- Barak and Achiron. *Eur Neurol*. 2002;47:11
- Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a. A 4-year controlled study. *Neurology* 2005; 65: 40–47
- Devonshire et al. ECTRIMS, 2006. Abstract and Poster 316
- Vyhláška MZ ČR č. 63/2007 Sb., o úhradě léčiv a potravin pro zvláštní účely

Zkrácená informace o přípravku AVONEX

Před předepsáním léku respektujte, prosím, celou odbornou informaci o léku AVONEX.

Zkrácená informace o léku: AVONEX 30 mikrogramů /0,5 ml injekčního roztoku. **Léčivo:** Jedna předplněná stříkačka 0,5 ml obsahuje 30 mikrogramů (6 mil.m.j.) Interferonum beta 1a. **Indikace:** relapsující sclerosis multiplex - roztroušenou sklerózou (RS), včasná léčba RS po první demyelinizační příhodě s aktivním zánětlivým procesem při potvrzení vysokého rizika rozvoje klinicky nesporné RS. **Dávkování:** Doporučená dávka činí 30 mikrogramů (0,5 ml roztoku) injikovaných i.m. jedenkrát týdně. *Na počátku léčby mohou pacienti začít buď na plné dávce 30 mikrogramů (0,5 ml roztoku), nebo na přibližně poloviční dávce jednou týdně, aby se mohli léčbě lépe přizpůsobit, a posléze zvýšit dávku na plných 30 mikrogramů (0,5 ml roztoku). Aby byla účinnost dostatečná, je třeba dosáhnout dávky 30 mikrogramů (0,5 ml roztoku) jednou týdně a po počátečním titračním období tuto dávku udržovat. Pro pacienty zahajující léčbu přípravkem AVONEX je k dispozici manuální titrační zařízení aplikující přibližně polovinu dávky. Léčba by měla být zahajována pod dohledem lékaře, který již má zkušenosti s terapií RS. Místo aplikace i.m. je třeba každý týden měnit. **Kontraindikace:** přecitlivělost na interferon beta, lidský albumin nebo pomocnou látku, zahájení léčby v těhotenství, těžké deprese a/nebo suicidální myšlenky. **Upozornění:** Při plánování gravidity je zapotřebí zvážit přerušování léčby. Zvláštní opatření pro použití léku pacientům s dřívějšími nebo stávajícími onemocněními: deprese, epilepsie, jaterní a renální selhání, srdeční onemocnění. Lék by neměl být podáván pacientům ve věku do 12 let. Interakce: se zvýšenou pozorností je třeba postupovat při podávání léku v kombinaci s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jejichž clearance je ve větší míře závislá na jaterním cytochromu P450. **Nežádoucí účinky:** příznaky podobné chřipce, nejčastější bolesti ve svalech, zvýšená teplota, pocení, astenie, bolesti hlavy a nauzea. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BIOGEN IDEC LTD., Berkshire, Velká Británie. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. **Datum revize textu:** 12/2008

*Všimnete si prosím změny v informaci o přípravku.

AV00-CZE-24571 Datum přehledu: únor 2009