



UNIVERZITA
KARLOVA

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

HABILITAČNÍ PRÁCE

Poruchy kognice a motoriky v obraze magnetické rezonance

MUDR. JIŘÍ KELLER, PH.D.



Praha 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem habilitační práci zpracoval samostatně a že jsou v ní uvedeny všechny použité zdroje. Dávám též souhlas k tomu, aby tuto práci archivovalo Středisko vědeckých informací 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a mohla tak být využita ke studijním účelům, či použita jako zdroj informací k přednáškové a publikační aktivitě. Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze této práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy (<http://repozitar.cuni.cz>).

V Praze, 1.1.2023

Jiří Keller

Podpis

Poděkování

Rád bych poděkoval *prof. MUDr. Pavlu Kalvachovi, CSc.* a *prof. MUDr. Josefu Vymazalovi, DSc.* za jejich cenné rady, kterých jsem si vždy velmi vážil, již v době, kdy byli školiteli mého doktorského studia.

Za velkou podporu, pochopení i plodnou vědeckou spolupráci děkuji paní přednostce Neurologické kliniky 3. LF UK a FNKV *prof. MUDr. Ivaně Štětkářové, CSc.* a paní přednostce Radiodiagnostické kliniky 3. LF UK a FNKV *prof. MUDr. Haně Malíkové, Ph.D.* Práce by také patrně nevznikla bez nakažlivého nadšení pro vědu přednosty Neurologické kliniky 3. LF UK a FTN *doc. MUDr. Roberta Rusiny, Ph.D.* a přednosty Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN *prof. MUDr. Radoslava Matěje, Ph.D.*

Upřímně děkuji za pomoc a mimořádnou pečlivost i radiologickým asistentům, kteří na projektech spolupracovali – zejména *Alidě Šimonové, Martině Trpkové, Květoslavu Vtípilovi* a *Mgr. Radovanu Žáčkovi*. Za kolegiální spolupráci dále patří můj dík i *MUDr. Aaronovi M. Rulsehovi, Ph.D.* a dlouhé řadě dalších kolegyní a kolegů, kteří tak či onak přispěli zdaru vědecké práce.

V neposlední řadě bych chtěl vyjádřit svůj dík Richardu Stallmanovi, Linusovi Torvaldsovi, týmu Oxfordského Centra pro funkční MRI mozku (FMRIB) a celé komunitě svobodného softwaru, která umožnila, že převážná většina prezentovaných výsledků i práce samotná (editor vim, sázecí program L^AT_EX) vznikly s pomocí softwaru, který je volně legálně a zdarma k dispozici.

Na závěr chci s díky vzpomenout na *prof. MUDr. Valju Stýblovou, DrSc.*, jejímž mám tu čest být vnukem a která mne do posledního dechu podporovala ve vědecké práci i s kritickými připomínkami a povzbuzovala k napsání této práce.

Vysvětlení k titulní straně

Na titulní straně je obraz Dante Gabriela Rossettiho z konce 19. století, jeden z mála, na kterém je řecká bohyně paměti Mnemosyné. Další informace a důvod použití tohoto obrazu naleznete v kapitole 1.2 na straně 14.

Seznam použitých zkratk

ALS Amyotrofická laterální skleróza

AN Alzheimerova nemoc

AROM Rozsah aktivního pohybu (Active Range of Motion)

CBD Kortikobazální degenerace (cortico-basal degeneration)

CBS Kortikobazální syndrom (cortico-basal syndrom)

CJD Creutzfeldtova-Jakobova nemoc

CMP cévní mozková příhoda

DBS hluboká mozková stimulace (deep brain stimulation)

DCE dynamic contrast enhanced MR

DTI zobrazení tenzoru difúze (diffusion tensor imaging)

DWI difuzí vážené zobrazení (diffusion-weighted imaging)

FA frakční anizotropie

FLAIR T2-vážený obraz s potlačením volné vody (Fluid Attenuated Inversion Recovery)

FSL FMRIB Software Library

FMRIB Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (dnes součást The Wellcome Centre for Integrative Neuroimaging)

FTD frontotemporální demence

GGT globulární gliální tauopatie

GSS syndrom Gerstmann-Sträussler-Scheinker

HN Huntingtonova nemoc

MD průměrná difuzivita (mean diffusivity)

MR magnetická rezonance

MSA mutisystémová atrofie

MTA Scheltensova škála meziotemporální atrofie

PACNS primární angiitis centrálního nervového systému

PAR parietální (lalok)

PAS Parietal Atrophy Score

PPA Primární progresivní afázie

PSP progresivní supranukleární obrna (progressive supranuclear palsy)

REM Fáze spánku s rychlými pohyby očí (rapid eye movement)

ROI oblast zájmu (region of interest)

SN substantia nigra

SNR poměr signálu k šumu (signal to noise ratio)

svPPA sémantiacká varianta primární progresivní afázie

TBSS tract-based spatial statistics

TDP-43 transactive response DNA binding proteinu o hmotnosti 43 kDa

TE echo čas

TFC klinická škála pro hodnocení pacientů s Huntingtonovou choreou (total function capacity)

THI temporal horn index

TR repetiční čas

VAI virtual anatomical interactivity

Obsah

Seznam použitých zkratk	1
1 Úvod	6
1.1 Souvislost poruch kognice a motoriky	6
1.1.1 Poruchy kognice	6
1.1.2 Poruchy kognice jiného než neurodegenerativního původu	6
1.1.3 Poruchy kognice neurodegenerativního původu a jejich vztah k motorice	12
1.2 Struktury související s poruchami kognice	14
1.2.1 Příběh hippocampu	15
1.2.2 Korová atrofie	17
1.3 Využití jednotlivých zobrazovacích modalit u poruch kognice	18
1.3.1 Zobrazení mozku před érou výpočetní techniky	18
1.3.2 Role CT	21
1.3.3 Využití magnetické rezonance	22
1.3.4 Možnosti kvantitativního hodnocení MR dat	24
1.4 Úvod do difúzí váženého zobrazení	35
1.4.1 Koeficient samodifúze a ADC	35
1.4.2 Tenzor difúze	37
1.4.3 Traktografie	39
1.4.4 Funkční magnetická rezonance	41
2 Neurodegenerativní onemocnění	43
2.1 Publikace autora k danému tématu	43
2.2 Řešené otázky	44
2.3 Úvod	45
2.3.1 K řešené otázce č. 1	45
2.3.2 K řešené otázce č. 2	46
2.3.3 K řešeným otázkám č. 3 a 4	47
2.3.4 Souvislost s prionovým onemocněním	48
2.3.5 Jiné příčiny kognitivní poruchy a přehledné články	48
2.4 Materiál a metodika	49
2.5 Výsledky	50
2.5.1 K řešené otázce č. 1	50
2.5.2 K řešené otázce č. 2	52
2.5.3 K řešené otázce č. 3	53
2.5.4 K řešené otázce č. 4	55
2.5.5 Komentář ke zbývajícím předkládaným pracem	55
2.6 Závěr	58
3 Skupinové analýzy parametrů difúze u neurodegenerativních onemocnění	59
3.1 Publikace autora k danému tématu	59
3.2 Řešené otázky	59
3.3 Úvod	59

3.3.1	FA u multisystémové atrofie	60
3.3.2	FA v šedé hmotě a její souvislost s ukládáním metaloproteinů . .	60
3.3.3	FA anisotropie a relaxometrie u Huntingtonovy nemoci	60
3.4	Materiál a metodika	60
3.4.1	FA u multisystémové atrofie	60
3.4.2	FA v šedé hmotě a její souvislost s ukládáním metaloproteinů . .	61
3.4.3	FA anisotropie a relaxometrie u Huntingtonovy nemoci	62
3.5	Výsledky	62
3.5.1	FA u multisystémové atrofie	62
3.5.2	FA v šedé hmotě a její souvislost s ukládáním metaloproteinů . .	63
3.5.3	FA anisotropie a relaxometrie u Huntingtonovy nemoci	63
3.6	Závěr	64
4	Využití MR při sledování léčby spasticity a efektu rehabilitace	65
4.1	Publikace autora k danému tématu	65
4.2	Řešené otázky	65
4.3	Úvod	66
4.4	Materiál a metodika	67
4.5	Výsledky	70
4.6	Závěr	73
5	Závěrečné shrnutí	74
	Seznam obrázků	76
	Literatura	77
6	Seznam předkládaných publikací autora	92
6.1	Neurodegenerativní onemocnění	92
6.2	Skupinové analýzy parametrů difúze u neurodegenerativních onemocnění	93
6.3	Využití MR při sledování léčby spasticity a efektu rehabilitace	94
7	Předkládané práce in extenso	95
	Ke kapitole 2. Neurodegenerativní onemocnění	95
	Corpus callosum hypersignals and focal atrophy: Neuroimaging findings in globular glial tauopathy type I	96
	Diffusion tensor imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impair- ment	101
	Alzheimerova nemoc probíhající pod obrazem kortikobazální degenerace – kazuistika	111
	Genetic Alzheimer Disease and Sporadic Dementia With Lewy Bodies: A Comorbidity Presenting as Primary Progressive Aphasia	116
	Globular Glial Tauopathy Type I Presenting as Atypical Progressive Aphasia, With Comorbid Limbic-Predominant Age-Related TDP- 43 Encephalopathy	123
	FTLD-TDP and progressive supranuclear palsy in comorbidity-a report of two cases with different clinical presentations	130

Automatic substantia nigra segmentation in neuromelanin-sensitive MRI by deep neural network in patients with prodromal and manifest synucleinopathy	138
Prospective memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder	144
Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with R208H mutation presenting as progressive supranuclear palsy	164
Clinical Variability in P102L Gerstmann–Sträussler–Scheinker Syndrome	168
COVID-19 associated encephalopathy responding to treatment with in- travenous immunoglobulins	178
Primární progresivní afázie	181
Frontotemporal dementia	195
Ke kapitole 3. Skupinové analýzy parametrů difúze u neurodegenerativních one- mocnění	215
Diffusion tensor imaging in the characterization of multiple system atrophy	216
Chasing shadows: What determines DTI metrics in gray matter regions? An in vitro and in vivo study	223
Correlation between relaxometry and diffusion tensor imaging in the glo- bus pallidus of Huntington’s disease patients	231
Ke kapitole 4. Využití MR při sledování léčby spasticity a efektu rehabilitace .	245
Virtual reality-based treatment for regaining upper extremity function in- duces cortex grey matter changes in persons with acquired brain injury	246
Modulation of Motor Cortex Activity After Intrathecal Baclofen Delivery in Chronic Thoracic Spinal Cord Injury	257
Improvement of Memory Functions in Chronic Spinal Cord Injury After Long-Term Intrathecal Baclofen Delivery for Spasticity Relief . .	265
Possibilities of objective identification of meniscoids in joint blocks of the axial system, by MRI and Transfer Vibration through the Spine	270

1 Úvod

1.1 Souvislost poruch kognice a motoriky

1.1.1 Poruchy kognice

Poruchy kognitivních funkcí zahrnují získané postižení jedné či více klíčových kognitivních domén¹, proto současná klasifikace diagnostického a statistického manuálu duševních chorob (DSM-5, [5]) nahrazuje zažitý termín „dementia“ pojmem *výrazné neurokognitivní postižení* (Major Neurocognitive Disorder). Termín dementia sice může mít stigmatizující charakter, nicméně s ohledem na lepší čtivost bude v následujícím textu užíván místo výše uvedeného sousloví. U demence je rozsah narušení kognitivních funkcí natolik velký, že omezuje denní činnosti pacienta a jeho samostatnost. V případě, že se nejedná o pokles funkce, ale některá z domén se dostatečně nevyvinula, hovoříme o mentálním postižení (intellectual disability)². V důsledku vyššího věku dožití i u pacientů s mentálním postižením dochází i u nich k rozvoji demence [96], zejména Alzheimerovy nemoci (AN) s časným nástupem. Potřeba upozornit na tuto skutečnost i praktické lékaře vedla k vydání příslušných doporučení australskou univerzitou [41].

1.1.2 Poruchy kognice jiného než neurodegenerativního původu

Příčinou ztráty kognitivních schopností může být kromě neurodegenerativního onemocnění, kterým se budou věnovat další odstavce, také jiné, často léčitelné, stavy [174]. Častým obrazem non-degenerativní demence je subkortikální postižení³ a časnější nástup, než u degenerativní demence. Návrh rozdělení na základě jejich patofyziologie nabízí tabulka 1.1 na straně 7.

¹mezi klíčové domény patří pozornost, exekutivní funkce, učení a paměť, jazykové schopnosti, percepčně-motorické dovednosti a sociální kognice [5].

²dle americké asociace pro intelektuální a vývojová postižení (AAIDD) se mezi tato postižení řadí poruchy intelektu a adaptivního chování získané do věku 22 (jiné zdroje uvádějí 18) let.

³v podobě změn grafických, patologicko-anatomických či neuropsychologických. Tyto změny ovšem nejsou výlučnou vlastností non-degenerativní demence, mohou se vyskytnout i u neurodegenerativních onemocnění.

Etiologie	Příklady
vaskulární	mikroangiopatie, ischemické změny (např. demence po iktu), postanoxické
infekční	HIV, herpetická encefalitida, CJD
paraneoplastické	tumory (paraneoplastické)
traumatické	po kontuzi, DAP, traumatický SAK, dementia pugilistica
autoimunitní	s (např. SLE)/bez (např. sarkoidosa) specifických protilátek
endokrinní	poruchy štítné žlázy
metabolické	vrozené (např. leukodystrofie) i získané (např. jaterní encefalopatie)
výživové	malnutrice a dehydratace
NPH	normotenzní hydrocefalus
exotoxické	alkohol, rozpouštědla, kovy, CO
iatrogenní	poléková, chemoterapie, radioterapie

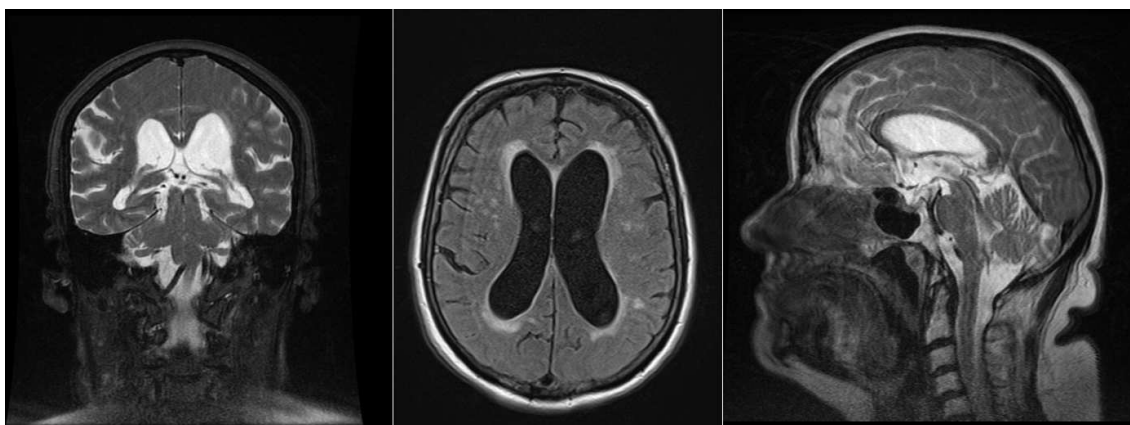
Tabulka 1.1: Rozdělení poruch kognice jiného, než neurodegenerativního původu. Více patologických jednotek v textu.

Zatímco na *vaskulární* demenci lze nahlížet i jako na kontinuum od mikroangiopatie po dokonané ischemické změny [138] a ne vždy lze terapeuticky dokonale zasáhnout, léčba poruchy kognice *infekční* etiologie⁴ při znalosti agens může být v některých případech kauzální a kurativní. Léčitelná může být také porucha kognice etiologie *paraneoplastické* nebo v případě, že kognitivní porucha patří do Hakimovy trias u *normotenzního hydrocefalu* (obrázek 1.1).

Jsou-li příčiny *traumatické*, mohou být někdy chirurgicky řešitelné⁵. V případě difúzního axonálního poranění bývají kromě těžkých poruch paměti (zvláště vstřípivosti a amnézie na dlouhé období), poruch orientace v prostoru a čase, změn osobnosti a poruch chování přítomny i diskrétnější poruchy, například diskonekční syndrom při postižení corpus callosum. Tyto poruchy kognitivních funkcí bývají prognosticky méně příznivé.

⁴mezi infekční příčiny se řadí například demence u AIDS, (post)herpetické postižení, lymfská boreliosa, progresivní paralýza či prionové demence

⁵například v případě posttraumatického subarachnoidálního krvácení, které může způsobit hyporesorpční hydrocefalus řešitelný ventrikulo-peritoneálním shuntem [95]



Obrázek 1.1: Typický obraz NPH – ostrý úhel corporis callosi na frontálních T2-vážených řezech (vlevo), FLAIR hyperintenzity při rozích postranních komor (uprostřed) a nápadný tok likvoru akveduktem a IV. komorou na T2-vážených sagitálních obrazech (vpravo).

Příčinou demence mohou být i opakovaná traumata mozku. To, že údery do hlavy u boxerů nezůstávají bez následků, bylo poprvé popsáno v roce 1928 [109], práce razila termín „punch drunk“ (tedy něco jako opilost po ráně pěstí) – vysloužilí boxeři nejen že chodili o širší bazi, ale jejich kognitivní funkce i motorika (!) byly zpomalené. Krvácivá etiologie (microbleeds) byla u těchto boxerů velmi vzácná, jen 2,9 %; studie větší skupiny bývalých boxerů [30], kteří zemřeli třicet a více let po té, co skončili kariéru, u většiny našla neurofibrilární klubka, která však ve většině případů neprovázely plaky. I když tato histopatologická práce vyzdvihla specifické změny mozečku a substantia nigra, přišla také s hypotézou, že ukládání patologického proteinu propojuje tuto patologickou jednotku, označovanou též jako „dementia pugilistica“ s neurodegenerativními chorobami. Později byla přejmenována na chronickou traumatickou encefalopatii (CTE⁶) a zařazena mezi tauopatie s neuropatologickými kritérii [144] a tím se (byť poněkud sporně) zařadila do širší rodiny demencí neurodegenerativních. I když by se totiž na první pohled mohlo zdát, že depozita fosforylovaného tau proteinu jsou společným jmenovatelem s AN, v případě CTE se na rozdíl od AN ukládají v axonech, periventrikulárně a perivaskulárně, a kortikálně⁷. Depozita tohoto patologického proteinu jsou u CTE doprovázena změnami difúze, zachytitelnými pomocí DKI i DTI [66]. Rozdíly mezi oběma chorobami shrnuje článek [85]. McKee a spol. v neuropatologickém článku [112] navrhli hypotézu, že k patolo-

⁶Pojem CTE zahrnuje následky opakovaných lehkých poranění mozku, která způsobují kumulativní neuropsychologický deficit různého stupně [114].

⁷zde však v jiných vrstvách než u AN

gické fosforylaci tau proteinu může docházet po jeho uvolnění z traumatem poškozeného axonu⁸. Cherry a spol. [26] navrhli, že by vysvětlením depozit fosforylovaného tau proteinu mohla být aktivace CD68 pozitivních mikroglíí.

V případě příčin *autoimunitních* je třeba jejich rychlé diagnostiky a léčby, neboť mohou být rychle progredující a současně i dobře léčitelné. Demence autoimunitního původu se dají dělit do dvou širších kategorií, 1) ty, u kterých byly nalezeny specifické protilátky a antigeny⁹ a 2) ty u kterých nalezeny nebyly¹⁰. Do první skupiny mimo jednotek uvedených v poznámce pod čarou patří také paraneoplastické syndromy [139]. V neposlední řadě poruchy kognitivních funkcí patří k obrazu pokročilé fáze roztroušené sklerózy [153].

Mezi *endokrinní* příčiny poruch kognice se tradičně řadí poruchy štítné žlázy jak ve smyslu hypo- tak hyperfunkce¹¹ [51]. Změny kognice byly dále popsány u hypokalceemie, hypoparathyroidismu a hyperkortisolismu. Se štítnou žlázou souvisí i další chorobný stav, který se může projevovat rychle progredující poruchou kognitivních funkcí i poruchami motoriky (mozečkové a extrapyramidové příznaky) – Hashimotova encefalopatie. Toto autoimunitní onemocnění tak může klinicky připomínat Creutzfeldtovu-Jacobovu nemoc (CJD) nebo demenci s Lewyho tělísky (DLB), může se však také jednat o dramatické stavy s epileptickými záchvaty či může připomínat cévní mozkovou příhodu. Pro diagnostiku jsou zásadní protilátky proti mikrosomům štítné žlázy (Anti-TPO), graficky nález doprovází jen nespecifické změny bílé hmoty na FLAIR obrazech. Obtížnou diagnostiku této vzácné choroby detailně rozebírá kazuistické sdělení [193].

Metabolické příčiny kromě vzácnějších vrozených onemocnění metabolismu¹² zahrnují

⁸nefosforylovaný tau protein je běžnou součástí axonů, jeho uvolňování při difúzním axonálním poranění dokonce zvyšuje i jeho hladinu v séru [186]

⁹například anti-voltage-gated potassium channel encephalopathy (anti-VGKC-E), syndrom s protilátkami proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (anti-GAD), Hashimotova encefalopatie (HE), glutenová, systémový lupus erythematosus (SLE) a encefalopatie u Sjögrenova syndromu

¹⁰Behçetova choroba, sarkoidóza, primární angiitis centrálního nervového systému (PACNS)

¹¹Ghosh ve zmiňované přehledové práci [51] opravdu kromě všeobecně zmiňované hypofunkce zmiňuje i hyperfunkci – vychází z výsledků Rotterdamské studie, kde u pacientů, u kterých se vyvinula demence, byla lehce (ještě v rozsahu normy) zvýšená hladina T4 [83]. Další studie [178] našla inverzní korelaci mezi hladinou volného T4 a hodnotami MMSE.

¹²např. metachromatická leukodystrofie, adrenoleukodystrofie – podrobněji demence z metabolických, endokrinních, malnutričních a toxických příčin rozebírá Ghosh [51]

důsledky opakovaných hypoglykemických stavů, demenci při jaterní encefalopatii¹³, při uremické encefalopatii, chronickém selhávání ledvin a dialýze¹⁴, Wilsonovu chorobu¹⁵ i akutní intermitentní porfyrii.

Kognitivní deficit v důsledku *malnutrice* bývá typicky popisován v důsledku *hypovitaminózy vitaminů B*. Nedostatek thiaminu (B1) působí syndrom Wernicke–Korsakovův¹⁶. Karence niacinu (B3, kyselina nikotinová) vyvolává pellagru, do jejíž trias též patří demence, deficit pyridoxinu (B6) vede u pokročilých případů k encefalopatii s kognitivními poruchami, zmateností a depresí [174]. Deficit kyanokobalaminu (B12) může imitovat obraz frontotemporální demence (jako v případě kazuistiky mladé ženy [70]), i když častěji nacházíme jen syndrom zadních a postranních provazců s poruchou hlubokého cití. V neposlední řadě může kognici poškodit také deficit kyseliny listové (folátu)¹⁷.

Dehydratace bývá u starších pacientů dosti častou příčinou vzniku kognitivního deficitu, který se rychle zlepší nitrožilním podáním tekutin. Již 2 % dehydratace negativně ovlivňuje kognitivní funkce [2]. Studie v japonských domech s pečovatelskou službou [122] ukázala, že 16,9 % jejich obyvatel trpí chronickou dehydratací¹⁸ a že chronická dehydratace byla sdružena s demencí. Nagae ve své následující práci [123] ukázal, že ve skupině přiměřeně hydratovaných subjektů došlo po roce k relativně stejně častému výskytu neurodegenerativního onemocnění jako u subjektů se suboptimální hydratací. Lze tudíž konstatovat, že dehydratace je samostatnou *non-degenerativní* příčinou poruchy kognitivních funkcí. Tyto poruchy jsou typicky přechodné a reverzibilní, vázané na stav dehydratace.

Příčinou (*exo*)toxicke demence je patrně nejčastěji chronické nadužívání ethylalkoholu. U chronických těžkých alkoholiků, především mužů, se kromě delirantních stavů může rozvíjet i choroba Marchiafava-Bignami, která zahrnuje morfologické i signálové změny

¹³jaterní encefalopatie je typicky doprovázená zvýšeným signálem pallida na T1-vážených obrazech

¹⁴dialýza dříve užívala hliník a působila „dialýzovou demenci“, dnes spíše hypoperfuze mozku v důsledku relativně rychlých změn vnitřního prostředí

¹⁵působí hepatolentikulární degeneraci, která vyvolává lehčí smíšené příznaky, které jsou v případě léčby reverzibilní

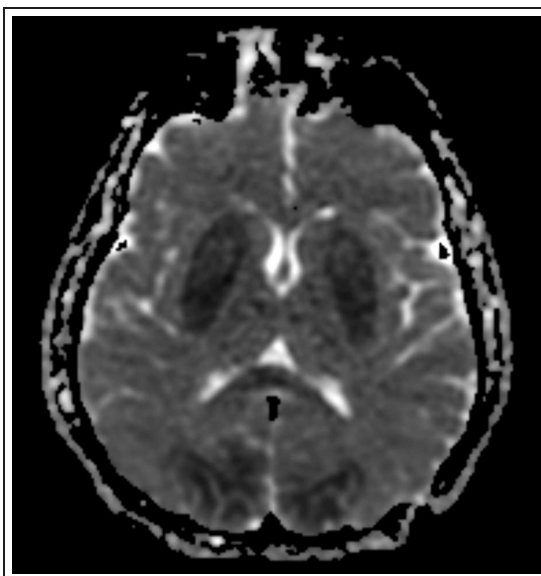
¹⁶pravděpodobně v souvislosti s lézemi jader dorzomediálního thalamu [38], jejichž T2 hyperintenzita na MR může zasahovat do okolí III. i IV. komory a histologicky odpovídá spongiózní degeneraci [181]

¹⁷recentní metaanalýza [195] prokázala vztah demence ve vyšším věku a deficitu folátu, zatímco tento vztah u vitaminů B6 a B12 se jejím autorům nepodařilo prokázat.

¹⁸definovanou jako osmolalita séra ≥ 295 mOsm/kg

corporis callosi.

K poruchám kognice dále může vést otrava některými neurotoxickými látkami včetně chronické profesionální expozice [179]. Mezi ty nejčastější patří otrava oxidem uhelnatým (CO) – týdny po otravě (či po začátku expozice) se vedle typických příznaků parkinsonského syndromu¹⁹ mohou objevit také poruchy fatické a mnestické²⁰ [180]. Populační studie [100] prokázala, že u pacientů po otravě CO dochází k 1,6 násobnému zvýšení incidence demence. U pacientů s těžší otravou, kteří museli být alespoň týden hospitalizováni, toto riziko vzrostlo na 2,18 násobek s tím, že v případě použití hyperbarické komory se incidence zvýšila „jen“ 1,8-krát.



Obrázek 1.2: MR obraz otravy oxidem uhelnatým z archivu Nemocnice Na Homolce. ADC mapa u pacienta 3 dny po vyproštění z hořícího objektu – restrikce difúze je patrna v oblasti bazálních ganglií i kortikálně jako tmavé oblasti s nižším ADC.

Další závažnou noxou jsou organická rozpouštědla, zejména toluen (methylbenzen), který bývá kromě neúmyslné expozice i zneužívaný narkomany k inhalaci. K následkům takové opakované a dlouhodobé expozice patří nejen porucha motoriky (mozečkový syndrom, poruchy okulomotoriky, spasticita a dysarthrie) ale i poruchy kognitivních funkcí (apatie, poruchy paměti, zrakově-prostorová dysfunkce) [3, 92]. V MR obraze se vyvíjí atrofie mozečku, kůry a kmene kombinované s periventrikulárním zvýšením signálu na T2-vážených obrazech [46].

Toxické encefalopatie v důsledku dlouhodobé expozice některým těžkým kovům jsou další velmi vzácnou příčinou poruch kognitivních funkcí. Klinický obraz v důsledku chro-

¹⁹v důsledku selektivního postižení mimokorové šedi – globus pallidus. Na MRI z našeho pracoviště (obrázek 1.2) je navíc patrné i postižení laterálněji uloženého putamina.

²⁰udává se, že se mohou objevit amenní stavy, Korsakovský syndrom, epileptické záchvaty. Patologické změny nemusí postihovat šedou i bílou hmotu (panencefalopatie), ale může se jednat výlučně o leukoencefalopatii, jak ukazuje například japonská kazuistika [115]: prvním příznakem chronické otravy CO bylo abnormální chování v důsledku částečně reverzibilní leukoencefalopatie a teprve postupně se rozvinuly další pestré neurologické příznaky.

nické otravy olovem obvykle zahrnoval trias: saturninskou těžkou periferní neuropatii²¹ [174], břišní koliku a saturninskou encefalopatii [53, 56], s demencí a atrofií kůry [183]. Chronická otrava arsenem bývá kromě těžké polyneuropatie provázena také encefalopatií s poruchami paměti a zmateností, někdy s poruchami sluchového a zrakového nervu [53]. Také organické sloučeniny rtuti (zvl. metylrtuť) způsobují toxickou encefalopatii se ztrátou neuronů v mozečku a v kůře (kde se rtuť ukládá), zejména při subakutní otravě [53, 158].

Iatrogenní příčiny zahrnují nejen možné zhoršení kognice po podání některých léků²², chemoterapie [23] ale i radioterapie [51].

1.1.3 Poruchy kognice neurodegenerativního původu a jejich vztah k motorice

Zatímco historicky byla neurodegenerativní onemocnění vnímána jako „zbytek“ po vyloučení výše uvedených příčin (a tak se přistupovalo i k jejich zobrazení, jehož hlavní rolí bylo vyloučit „léčitelnou“, tedy non-degenerativní příčinu poruchy kognice), v posledních desetiletích se jejich chápání proměnilo. Již to není důsledek „mysteriózního zániku neuronů“, bez jasného důvodu či mechanismu postižení – situace, která logicky ústila v nedůvěru k jejich klasifikaci, v prognostickou neuchopitelnost a terapeutický nihilismus. Stala se z nich patologicky i patofyziologicky podložená skupina chorob, jejichž společným jmenovatelem je ukládání depozit pro dané onemocnění specifického patologicky změněného proteinu v mozkové tkáni – *proteinopatie*, jejichž klasifikaci naleznete například v odpovídající kapitole monografie [144].

Přetrvávajícím problémem však zůstává propojení těchto patologických nálezů s konkrétním klinickým obrazem²³ – studie na 1161 zemřelých [17] nejen ukázala velmi častý výskyt komorbidit²⁴, ale také zjistila, že pouhých 41 % případů s klinickou diagnózou

²¹s větším postižením extenzorů

²²například valproát – viz například Ghosh [51], nesprávné podání anticholinergik, některé benzodiazepiny ...

²³to bohužel ilustruje i lék na AN, který nedávno odmítla registrovat evropská léková agentura, neboť tento lék sice prokazatelně odstraňoval amyloid z mozkové tkáně, ale neměnil kognici.

²⁴dle této studie mělo 79 % subjektů dvě a téměř 60 % tři a více komorbidit

AN mělo histopatologické změny odpovídající této chorobě²⁵. S tímto nálezem kontrastuje jiná rozsáhlá populační studie [72] která, podobně jako u jiných chorob jako jsou třeba nádorová onemocnění, našla trojnásobně více případů AN patologicky²⁶ než klinicky – proto její autoři navrhují nahradit termín AN spíše termínem Alzheimerovský klinický syndrom. Jiná studie [76] potvrdila, že je amyloid přítomen nejen u pacientů s mírnou poruchou paměti a dosud normálními výsledky MMSE, ale i u psychologicky normálních pacientů.

To, že hlavní typy „presenilní demence“²⁷ doprovázejí nebo dokonce předcházejí poruchy motoriky však bylo publikováno již v roce 1933 [194], i když tehdy Worster-Drough a spol. mezi presenilní demence zahrnuli i další neurodegenerativní onemocnění s jednoznačným vztahem k motorickým symptomům: Huntingtonovu nemoc (HN) a CJD. Pět ze sedmi základních skupin neurodegenerativních onemocnění (viz strany 33-35 v [144]) je spojeno s nějakou poruchou motoriky – ať již systému pyramidového²⁸ či extrapyramidového²⁹. Jak potvrzuje i nedávno vydané doporučení Evropské organizace pro cévní mozkové příhody (ESO) [134], poruchy kognice a motorika mají významnou souvislost i v případě získaného deficitu po iktu. Na prvním místě z otázek, které uvedená studie analyzovala, bylo, zda má u pacientů po cévní mozkové příhodě (CMP) fyzické cvičení preventivní vliv na rozvoj kognitivního deficitu či demence. Zatímco tři studie, které se zabývaly multifaktoriálním ovlivněním životního stylu³⁰ pozitivní efekt na kognici neprokázaly, dvě studie, které se zaměřily výhradně na fyzickou aktivitu, její pozitivní efekt na kognitivní schopnosti našly. Autoři tohoto doporučení se domnívají, že tyto výsledky jsou významné, i když kvalitu důkazu, že „zvýšená míra rehabilitace vede k lepším výsledkům v kognitivních testech“, hodnotili jako „velmi nízkou“.

²⁵studie identifikovala další histopatologické nálezy vysvětlující tuto diagnózu (seřazeno podle četnosti výskytu): TDP-43, Lewyho tělíska (obě nad 10 %), makroskopické ischemické změny a amyloidová angiopatie (8-9 %), ateroskleróza, hippokampální skleróza a arterioskleróza (lehce přes 5 %).

²⁶a množství zachycených AN narůstal s věkem

²⁷konkrétně Pickovu, Alzheimerovu a vaskulární demenci spolu s dalšími chorobami

²⁸zejména skupina onemocnění motorického neuronu (MND), z nichž nejnámější je amyotrofická laterální skleróza (ALS).

²⁹například FTLT-tau s parkinsonskými příznaky, synukleinopatie jako je vlastní Parkinsonova nemoc či MSA, choroby s opakováním tripletů jako je HN a Friedreichova ataxie, prionová onemocnění (u ovcí označované jako klusavka)

³⁰kontrola krevního tlaku, lipidemie, glykémie, zdravá dieta, fyzická aktivita, kognitivní trénink či zanechání kouření

První metaanalýza, která se zabývala vztahem fyzické aktivity a kognice [170], prokázala 38 % pokles rizika kognitivního deficitu u subjektů, kteří vykazovali vyšší úroveň fyzické aktivity oproti těm, kteří spíše posedávali. Velmi podobný výsledek našli i u subjektů s nízkou až střední fyzickou aktivitou (35 % nižší riziko kognitivního poklesu). Vliv fyzické aktivity byl výraznější u žen než u mužů. Studie, která porovnávala efekt aerobního cvičení, silového cvičení či jejich kombinaci [14] potvrdila, že vyšší míra zátěže pozitivní vliv na kognici nezvyšuje.

Tato fakta inspirovala další metaanalýzu [132], ve které se Predovan a spol. zabývali specifickou komplexní motorickou úlohou – tancem a prokázala jeho pozitivní vliv na kognitivní funkce. Jeho pozitivní vliv na struktury bílé hmoty související s motorickým učením potvrdila v moravské studii Alžběta Šejnoha Minsterová a spol. [156].

Pacienti se spasticitou míšního původu nemají „morfologický“ důvod pro to, aby jejich porucha motoriky byla doprovázena i poruchou kognitivních funkcí. K jejich léčbě však bývá používán baklofen, po jehož podávání byly v literatuře popsány tři případy reverzibilní poruchy paměti [148]. Detailněji jsou tyto práce zmíněny v kapitole 4.3 na straně 67.

I když studie u pacientů s chronickým algickým syndromem krční páteře neprokázala jeho vliv na motorické učení [20], jiná recentní studie [19] poukázala na to, že kognitivní deficit je nezávislý prediktivní faktor výsledku operace krční a bederní páteře. U pacientů s postižením kognice zvyšuje zhruba o polovinu riziko, že operace nesníží míru bolesti, invalidity či nezlepší kvalitu života.

Je tedy zjevné, že obě oblasti zájmu neurologie a neuroradiologie – mysl a pohyb – spolu souvisejí více, než se zdá na první pohled.

1.2 Struktury související s poruchami kognice

Na titulní stranu této práce jsem umístil obraz Dante Gabriela Rossettiho z konce 19. století, jeden z mála, na kterém je řecká bohyně paměti Mnémosyné. Je pozoruhodné, že již v antickém Řecku byl její kult propojen s kultem Asklépiovým – už staří Řekové tedy

patrně vnímali souvislost mezi pamětí, spánkem³¹ a zdravím. Tento vztah teprve relativně nedávno objektivizovaly studie elektrofyziologické [43] i molekulární [63].

1.2.1 Příběh hippokampu

Dnes zdánlivě samozřejmé objevení souvislosti mezi pamětí, hippokampem a korovými oblastmi mezeitemporálně bývá tradičně připisováno [188] plodné spolupráci neurochirurga Scoville [29] a neuropsycholožky Brendy Milnerové³². Scoville se však touto souvislostí zabýval již ve své předchozí práci z roku 1954 [154], ve které dle svých vlastních slov „skromně prezentoval *trochu dat*“, která nashromáždil při 230 lobotomiích u schizofreniků a pacientů s epilepsií v předchozích letech. Při stimulaci a resekcích se zaměřil na několik oblastí. Korová izolace rostrální části gyrus cinguli a orbitálního kortexu vedla zhruba ke stejnému (50 %) zlepšení u schizofreniků, jako plná lobotomie. Dle jeho popisu izolace orbitálního kortexu nevedla k neuropsychologickým změnám. Dále prováděl stimulaci mezeitemporálního kortexu – stimulace v oblasti uncus gyri hippocampi působila zástavu dechu, ztrátu vědomí a klinicky či alespoň elektrofyziologicky zřetelnou epileptickou aktivitu. U dvou pacientů byla provedena oboustranná resekce v této oblasti, jejímž výsledkem byla rozsáhlá porucha paměti³³. Na závěr článku se Scoville vizionářsky zasní a představil si, jak jednoho dne snad bude možné v oblasti hippokampu a přilehlého kortexu provádět selektivní ablace, které vyléčí epileptické záchvaty. Netušil, že za několik desítek let se jeho sny naplní a že náš tým prokáže nejen, že magnetická rezonance je schopna přesně hodnotit rozsah resekce a tak umožní jej vztáhnout ke klinickým výsledkům [106], ale že bude možné dokonce resekci nahradit stereotaktickým radiofrekvenčním zásahem, který, navzdory menšímu rozsahu léze, dokázal stejně dobře potlačit epileptické záchvaty [105].

V roce 1957 pak ve svém slavném článku s Brendou Milnerovou [155] popsal sérii deseti kazuistik epileptiků po operaci v oblasti hippokampů – rozlišil dva případy, u kterých ne-

³¹léčba spánkem patřila mezi významné léčebné postupy např. v komplexu v řeckém Epidauru

³²v červnu 2018 oslavila sté narozeniny a v době psaní tohoto textu se chystala oslavit 104. narozeniny

³³jednalo se o ztrátu epizodické paměti, pacient si nepamatoval v které místnosti bydlí, jména pomocníků, cestu na toaletu ... Velkým problémem bylo, když se jeho rodina přestěhovala – nebyl totiž schopen se „naučit“ novou adresu

došlo k poruše paměti, pět u kterých byl mírný defekt a tři s těžkým postižením. V této poslední skupině byl i mladý muž H.M., u kterého byl vzhledem k naprosto nezvladatelným epileptickým záchvatům se souhlasem rodiny experimentálně na obou stranách odstraněn uncus gyri hippocampi, hippocampus i parahippokampální gyrus v rozsahu 8 centimetrů (!). Výsledkem operace 1.9.1953 byla výše popsaná kompletní ztráta paměti s amnézií v rozsahu zhruba 19 měsíců, epileptické záchvaty byly sice o něco mírnější, ale byly i nadále přítomny elektrofyziologicky i klinicky. Analýzou tří skupin pacientů potvrdil Scoville roli hippocampů a parahippokampálního gyru v ukládání do paměti, i když tento defekt neovlivnil výsledky v testech inteligence (dva ze tří pacientů s kompletní ztrátou paměti měli výsledky testů IQ nadprůměrné).

I když animální modely poruch paměti u primátů napomohly poznání funkce hippocampu, teprve korelace kliniky, patologie a zobrazení hippocampu umožnily tento vztah lépe uchopit [133]. Retrospektivní anatomická studie [8] poukázala na to, že u všech pacientů s AN byly přítomny změny v oblasti hippocampů a u dvou pacientů to byla dokonce jediná nalezená patologie (!). Na tyto nálezy navázala studie, ve které magnetická rezonance o základním poli 1,5 Tesla³⁴ vyprodukovala T1-vážené obrazy v rovině kolmé na dlouhou osu hippocampu (TR=400 ms, TE=20 ms, 6 průměrů (!),FOV=16³⁵ s maticí 256x256 v šesti řezech o tloušťce 5 mm bez mezer) a umožnila na tehdejší dobu skoro neuvěřitelné rozlišení v rovině řezu 0.625 mm. Uvedená publikace ovšem neuvádí jak dlouho trval náběh dat. Vzhledem k tomu, že se porucha paměti a postižení hippocampálních formací již v té době považovalo za biomarker AN, protokol, který Press a spol. navrhli k detailnímu posouzení atrofie hippocampů, spolu s výše uvedenými výsledky shledaly hodnými otištění i editoři časopisu Nature [133]. Hodnocení hippocampu zobrazovacími metodami se tak stalo zásadním v diagnostice AN.

³⁴která byla v roce 1989 ještě považována za MR s vysokou silou pole

³⁵jednotky opravdu v článku nebyly uvedeny, nicméně z dalšího vyplývá, že se jednalo o centimetry, tedy FOV 160 mm

1.2.2 Korová atrofie

Distribuce atrofických změn mezi jednotlivými laloky může být v některých případech zkratkou k diagnóze. Nalezená asymetrická atrofie frontálního laloku a temporopolárně by měla evokovat asociaci s diagnózou frontotemporální demence (FTD). V případě demence s Lewyho tělísky (DLB) nemusí být zřetelná atrofie vůbec. Kromě výše diskutované atrofie hippocampů pak může atrofie temporálních a parietálních laloků vést k diagnóze AN, která je nejčastěji nacházenou demencí – nicméně zde je nutné přihlédnout k věku (viz níže). Absence parietální atrofie spolu s naznačenou atrofií temporopolárně tedy může rozhodnout diferenciálně-diagnostické rozpaky nad klinickým obrazem mezi AN a FTD [103]. Pro základní orientaci lze doporučit přehledové články [62, 119] či naši monografii [144].

Již neuropatologická práce z roku 1981 [69] poukázala na to, že se míra a distribuce atrofie liší u mladších (<80 let) a starších (>80 let) pacientů s AN. U starších pacientů byl statisticky významný rozdíl normalizovaného objemu³⁶ proti zdravým normám o 20 %³⁷ jen v případě temporálního laloku. Oproti tomu u relativně mladších subjektů byl u všech laloků rozdíl v objemu více než 10 % na hladině významnosti $p < 0,05$. Na rozdíl od starších subjektů byl navíc významný i rozdíl celkového objemu mozku i čtvrtinový úbytek bílé hmoty temporálního laloku. Tento nálezný je v souladu s prací Mutrux a spol. z roku 1953 [120], kde byla konstatována menší atrofie u vyšší věkové skupiny než u pacientů s „presenilní demencí“, tedy AN s časným nástupem³⁸. Kromě distribuce atrofických změn s ohledem na diferenciální diagnostiku je důležitá i míra atrofie, která koreluje s poklesem kognitivních funkcí, měřeným pomocí MMSE [48]. U pacientů s autozomálně dominantní mutací genu pro AN bylo dokonce možné již 3 roky před rozvojem kliniky sledovat změny objemu hippocampu (v případě celkového objemu mozku to bylo až jeden rok před rozvojem příznaků). [136]. Zatímco u kognitivně normálních jedinců je pokles objemu mozku s věkem lineární, u pacientů s progredujícím amnestickým mírným kognitivním postižením (mild cognitive impairment, MCI) tedy u potenciálních adeptů

³⁶vyjádřeného jako procento intrakraniálního objemu

³⁷7,00 vs 5,54 % intrakraniálního objemu

³⁸průměrná hmotnost mozkové hemisféry mladších pacientů byla 891 g, zatímco u starších 973 g.

diagnózy AN, byl statisticky významně prokázán kvadratický pokles s věkem [73], obdobně, jako u pacientů, kteří trpí AN s časným nástupem [24]. Longitudinální sledování větší kohorty pacientů s AN [111] konečně ukázalo, že zatímco temporální atrofie je dobrým časným diagnostickým příznakem, rozvoj atrofie v asociačních korových oblastech parietálního a frontálního laloku je cenným vodítkem ve vztahu k dalšímu rozvoji degenerativních změn. Tento nálezný je ve shodě s výsledky dřívější metaanalýzy [27], která konstatovala, že i když je atrofie temporálního neokortexu a cingula u pacientů s AN mírnější než atrofie hippokampů, lépe predikuje vývoj kognitivního deficitu. Kromě cingula je významnou strukturou, jejíž atrofie může pomoci při diagnostice AN i precuneus [119]. I nadále však platí, že normální MR nálezný nevyklučuje zcela AN a naopak atrofické změny lze nalézt i u některých zdravých subjektů a tak je pro diagnostiku AN vedle neurozobrazení zásadní i korelace s klinickým nálezem.

1.3 Využití jednotlivých zobrazovacích modalit u poruch kognice

1.3.1 Zobrazení mozku před érou výpočetní techniky

Navzdory tomu, že objev Wilhelma Conrada Röntgena umožnil poprvé neinvazivně nahlédnout do lidského těla, možnosti zobrazení mozkových nádorů zahrnovaly tehdy pouze afekce, které postihly lebku – tedy zhruba 6 % tumorů, které byly buď kalcifikované, nebo prorůstaly do sfenoidální, ethmoidální nebo frontální dutiny. Z toho důvodu se Walter E. Dandy začal zabývat možností naplnit mozkové komory kontrastní látkou, která by byla netoxická a nedráždící CNS a rychle by se absorbovala a vylučovala. Experimenty s pozitivní kontrastní látkou – thoriem, draslíkem, koloidním stříbrem, argyrole, nitroslouchenami bismutu i jódem stály život mnoha psů, kteří sloužili jako pokusné subjekty. Uvedené látky působily edém, serosní exsudát či petechiální hemoragie. Experimentování s různými plyny (po dobrých zkušenostech s negativním kontrastem v trávicí trubici) nakonec ukázalo, že nejvhodnější je nahradit část mozkomíšního moku vzduchem pomocí jehly s dvojcestným ventilem (obr. 1.3). Tento postup byl využit pro zobrazení hydroce-

falu i tumorů u dětí [33].

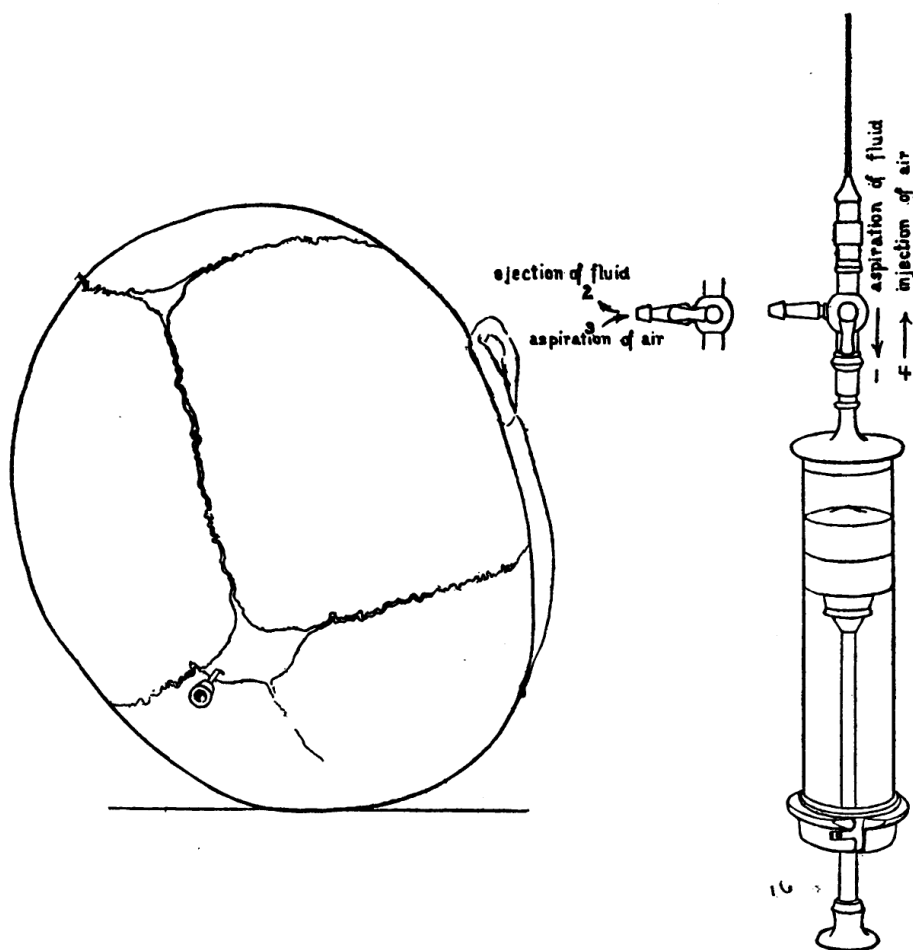


FIG. 1.—Showing oblique position of head for aspiration of fluid and injection of air. The forehead is resting on plate. Note point of entrance of the needle into anterior fontanelle on dependent side. Figure on right shows record syringe and two-way valve attachment used for this purpose.

Obrázek 1.3: Dandy ve své práci [33] poprvé popsal postup provádění pneumoencefalografie u dětí. V poloze čelem na podložce se přes pravou polovinu fontanely zavedla do komory jehla s dvojcestným ventilem, který umožňoval jak režim aspirace mozkomíšního moku tak naopak aplikaci vzduchu. Převzato z Dandy [33].

Brzy na to též autor na doporučení dr. J. Williama Piersona zkusil místo skiagrafické techniky využít skioskopie, úspěšné výsledky publikoval již následujícího roku jako sérii tří kazuistik [34]. Ještě téhož roku Dandy zjistil, že podá-li se vzduch nikoliv intraventrikulárně (přes fontanelu) ale intraspinálně, dojde k jeho distribuci do všech intrakraniálních prostorů [35]. Výsledkem byl první rentgenový obraz mozkových sulků (obr 1.4).

Nevěda o těchto úspěších amerického chirurga, německý internista Adolf Bingel si všiml na snímku lebky malé bublinky vzduchu po lumbální punkci, která proběhla předchozího dne. Po provedení prvních experimentů na kadaverech provedl v roce 1919 první pneumoencefalografii a výsledky popsal v dvou člancích v němčině, které jsou téměř nedostupné

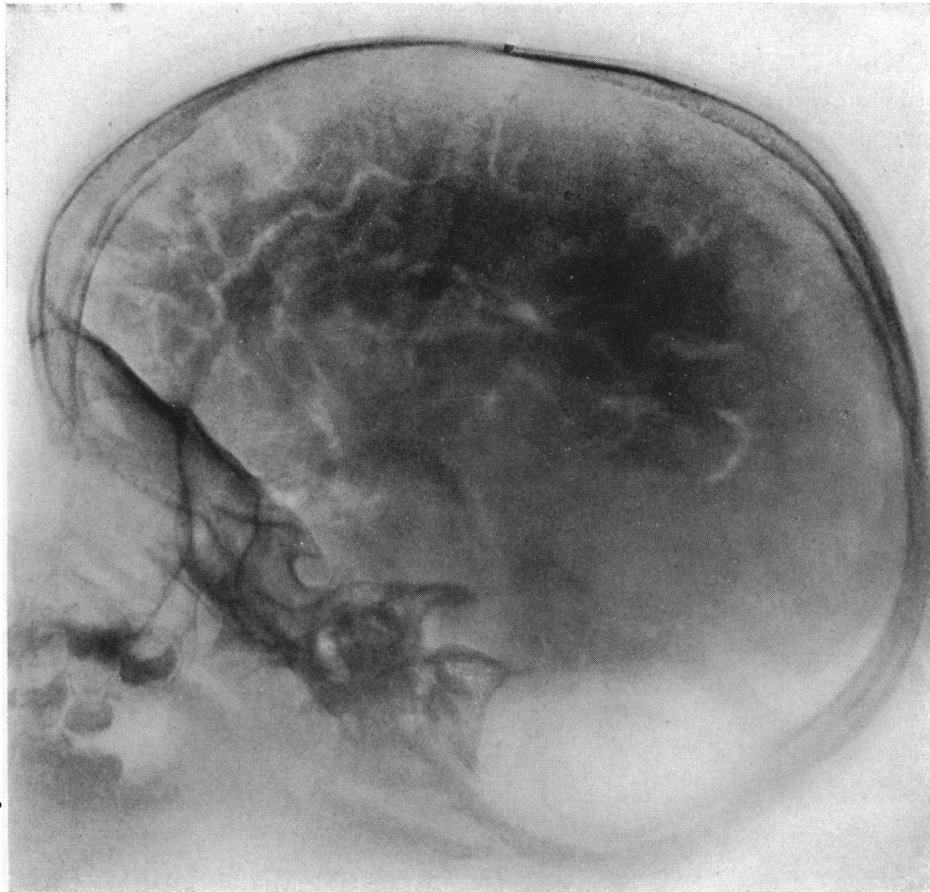


FIG. 2.—Photograph of a roentgenogram of the head after an intraspinous injection of air. The sulci and cisterna are more distinct than after the intraventricular injection as shown in Fig. 1.

Obrázek 1.4: Po aplikaci vzduchu do páteřního kanálu se podařilo zobrazit nejen komorový systém, ale i sulky, což nebylo možné při podání vzduchu intraventrikulárně (převzato z práce [35]).

(výše uvedené informace čerpány z [121]). Mezi lety 1927 a 1929 pak Bingel v několika člancích shrnul své výsledky, zejména dobré zkušenosti s diagnostikou mozkových tumorů [16].

Na společném zasedání neurologů a psychiatrů 19. ledna 1933, po úvodním přehledu obou tehdy známých „presenilních demencí“ – tedy choroby Alzheimerovy a Pickovy – přišla řeč na obtíže při jejich odlišení od sebe. Zatímco pomoc rodinné anamnézy (jistá dědičnost stejného typu neurodegenerativního onemocnění se nabízela) byla obecně přijímána, využití neurozobrazení jako zkratky vedoucí k diagnóze označil Critchley jako cestu zrádnou [31] a to navzdory tomu, že Bingel v té době tvrdil, že mu pneumoencefalografie umožňuje konstatovat frontální atrofii a tudíž přispět k diferenciální diagnostice obou demencí.

1.3.2 Role CT

K podobné opatrnosti, jako v případě pneumoencefalografie, nabádali v roce 1980 autoři přehledného článku o užití výpočetní tomografie u pacientů s demencí [74]. V době, kdy se ještě příliš neřešila radiační dávka pacienta, nebyl problém vyšetřit 50 zdravých dobrovolníků na CT a uvažovat i o longitudinální studii, což bylo výhodou proti pneumoencefalografii³⁹, byť již ta prokázala vztah korové atrofie (rozšíření sulků) a rozšíření komorového systému k míře kognitivního deficitu. Nicméně ještě 7 let po vynálezu CT tak jak ho známe dnes [68] se nenaplnila optimistická očekávání psychiatrů z poloviny sedmdesátých let, že CT samo o sobě výrazněji pomůže diagnostice poruch kognitivních funkcí [125].

Osmdesátá léta přinesla řadu studií, které se zabývaly využitím CT zejména u AN, jejich metaanalýza [36] bohužel velká očekávání nenaplnila. Subjektivní hodnocení atrofie mělo sice 100 % specificitu, nicméně senzitivita nepřesáhla 40 %. V případě některých studií hodnotících šíři komor senzitivita nedosáhla ani 20 %, navzdory relativně slušné specificitě. Podobně neslavně dopadlo měření šíře sulků či šíře komor⁴⁰. Výsledky neu-

³⁹Ize pochybovat, že by zdraví dobrovolníci byli ochotni opakovaně podstupovat PEG

⁴⁰zde relativně nejlépe s průměrnou senzitivitou 68 % a specificitou 90 % vyšlo měření šíře III. komory

ropsychologických vyšetření korelovaly více s věkem pacienta, než s těmito naměřenými šířkami. Lépe dopadlo měření ploch a zejména měření objemu⁴¹, kde některé studie přesahovaly senzitivitu 98 % a průměrná senzitivita u volumetrických studií byla nejméně 85 %. Naděje vkládané do měření denzity se ukázaly naprosto lichými, nicméně denzita posloužila již tehdy automatické segmentační technice dosti podobné dodnes používanému přístupu na oddělení voxelů obsahujících šedou hmotu, bílou hmotu a mozkomíšní mok.

Už v roce 1992 si Scheltens [151] uvědomoval palčivou potřebu objektivního biomarkeru AN, nicméně přínos CT v tomto směru hodnotil jako *skromný*. Závěr jeho článku sice připouští využití CT k vyloučení jiné patologie a zhodnocení hippokampální atrofie (řadu měření délek navrhol např. [50] zejména při náběru dat v rovině skloněné podle hippokampů – viz obrázek 1.5). Navzdory slibným výsledkům Oxfordského týmu, který ze sekvenčního CT vytěžil maximum⁴² [79], Scheltens ve shodě s výše citovaným článkem [36] očekává zásadní přínos další, v té době se prudce rozvíjející, metody, která nevyužívá ionizující záření⁴³.

1.3.3 Využití magnetické rezonance

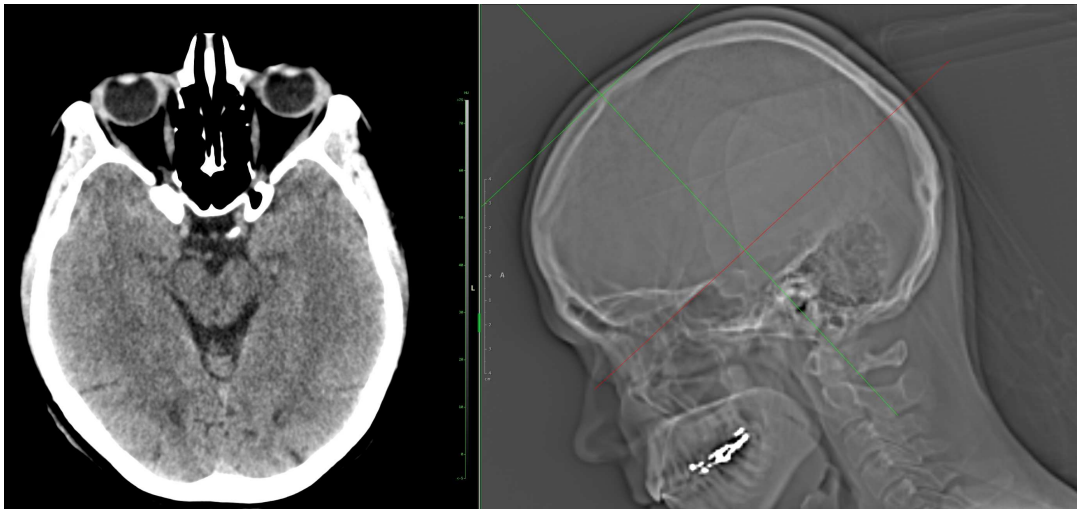
Již brzy budeme mít příležitost oslavit 40 let od okamžiku, kde se začaly sériově vyrábět přístroje pro zobrazení pomocí magnetické rezonance (1983-5, [190]). Od doby, kdy Lauterbur tuto novou zobrazovací metodu navrhl a pojmenoval zeumatografie [86] dokonce v roce 2023 uplyne půl století⁴⁴. Z technického hlediska nejjednodušší měřící postupy, *sekvence* (například nejstarší sekvence spinového echa, kterou navrhl již v roce 1950 „otec-

⁴¹ když exponenciální nárůst objemu IV. komory po 8. deceniu odpovídal spíše stárnutí, než degenerativním změnám

⁴² při použití 1,5–2 mm řezů v rovině rovnoběžné s hippokampy hodnotili minimální tloušťku kortexu meziotemporálního laloku. Zatímco u norem byla nejmenší tloušťka 12,5 mm, u pacientů uváděli 5 mm. Z obrazové dokumentace citovaného článku vyplývá, že se jednalo spíše o měření celého gyru než kortexu (tomu odpovídá i šíře přes 12 mm), nicméně i tak je to podle mého názoru počín s tehdejší CT technikou hodný velkého obdivu.

⁴³ největší přínos MRI očekával DeCarli v hodnocení temporálních laloků, konvexity (zde byl artefaktem stíraný rozdíl mezi šedou hmotou a likvorem) a oblastí zadní jámy, což jsou oblasti nejvíce postižené bone-hardening artefaktem na CT [36]

⁴⁴ ζευγμά znamená v řečtině jařmo a vzhledem k tomu že principem nové metody je ujařmení magnetického pole s polem gradientních cívek, byl navržen název vycházející ze slova pro nástroj spojující dva členy páru, česky jho nebo jařmo [101]



Obrázek 1.5: Jak je patrné na rekonstrukci z moderního CT přístroje, je možné zobrazit hippokampy i v rámci tohoto vyšetření. Ve starších dobách bylo nutné akvizici dat přizpůsobit přímo rovině (t.j. sklopit gantry), dnes stačí přepočítat naměřená data v rovině požadovaného sklonu.

zakladatel“ Hahn [60]), umožnily prvotní rozvoj metody (blíže viz příslušná literatura týkající se MR fyziky [191, 67, 21] a má dizertační práce [86]). Sir Mansfield v roce 1977 nadšeně publikuje první obrázek prstu [108], který získal díky jím vypracované metodě lineárního plnění K-prostoru [107], avšak MR má před sebou ještě dlouhý vývoj jak po stránce hardwaru (zejména přijímacích cívek, které musí mít co nejvyšší hustotu a co nejlépe přiléhat k vyšetřované oblasti) tak softwaru (nové sekvence). Po prvotním urychlení vyšetření metodami rychlého spinového echa a zavedení metod umožňujících 3D akvizici (které mimo jiné otevřely cestu ke kvantitativnímu hodnocení mozkové atrofie - viz str. 30) přišly techniky extrémně rychlého echoplanárního zobrazení, které zvládaly vytvořit T2* obraz celého mozku za několik málo vteřin. Ty umožnily vznik metody funkční magnetické rezonance (fMRI) i difuzí-vážené zobrazení (DWI, blíže viz strana 35). Kromě toho byly a jsou stále k dispozici tradiční techniky pro kvantitativní hodnocení signálových změn jako je T1 a T2 relaxometrie.

Poté, co se zdálo, že již jsou k dispozici veškeré potřebné nástroje pro kvalitní neurozobrazení a dostávají se do klinické rutiny, přišel další posun. I když se síla základního pole 1,5 Tesla již považovala za „high field MRI“, začaly se prosazovat přístroje s ještě vyšším polem 3T. Díky tomu, že signál s dvojnásobnou silou pole narostl čtyřikrát a šum jen dvakrát, umožnily tyto přístroje dvojnásobné zvýšení poměru signálu k šumu při zacho-

vání stejných akvizičních parametrů. Cenou, kterou za to platíme, jsou však nejen vyšší investice při pořízení, ale i různé technické obtíže, počínaje vyšším množstvím energie vyzařované do pacienta⁴⁵, přes vyšší geometrické distorze po problematiku stojatých vln. Tyto problémy se budou dále násobit při přechodu na tzv. *ultra-high field*, které dnes reprezentují přístroje se silou pole 7 Tesla. Výhody i nevýhody vyšší síly pole shrnuje obrázek 1.6 a komentáře v jeho legendě. V současné době je trendem využití strojového učení, které je například na základě známého profilu šumu schopno o něco vylepšit poměr signálu k šumu (SNR) a tak umožnit zlepšení rozlišení – sice nikoliv na úkor poměru signálu k šumu, ale na úkor *věrohodnosti* signálu. Data prezentovaná v této práci byla získána „konvenčně“, t.j. bez zásahu strojového učení do K-prostoru.

1.3.4 Možnosti kvantitativního hodnocení MR dat

Kromě výše popsaných měření rozměrů, což byl nejstarší radiologický přístup, je dále možné využít metod kvantitativních, při kterých hodnotíme přímo hodnoty odvozené ze signálu magnetické rezonance či alespoň metody semikvantitativní, které buď vztahují naměřenou hodnotu k „vnitřní normě“⁴⁶ nebo subjektivně hodnotí míru postižení⁴⁷.

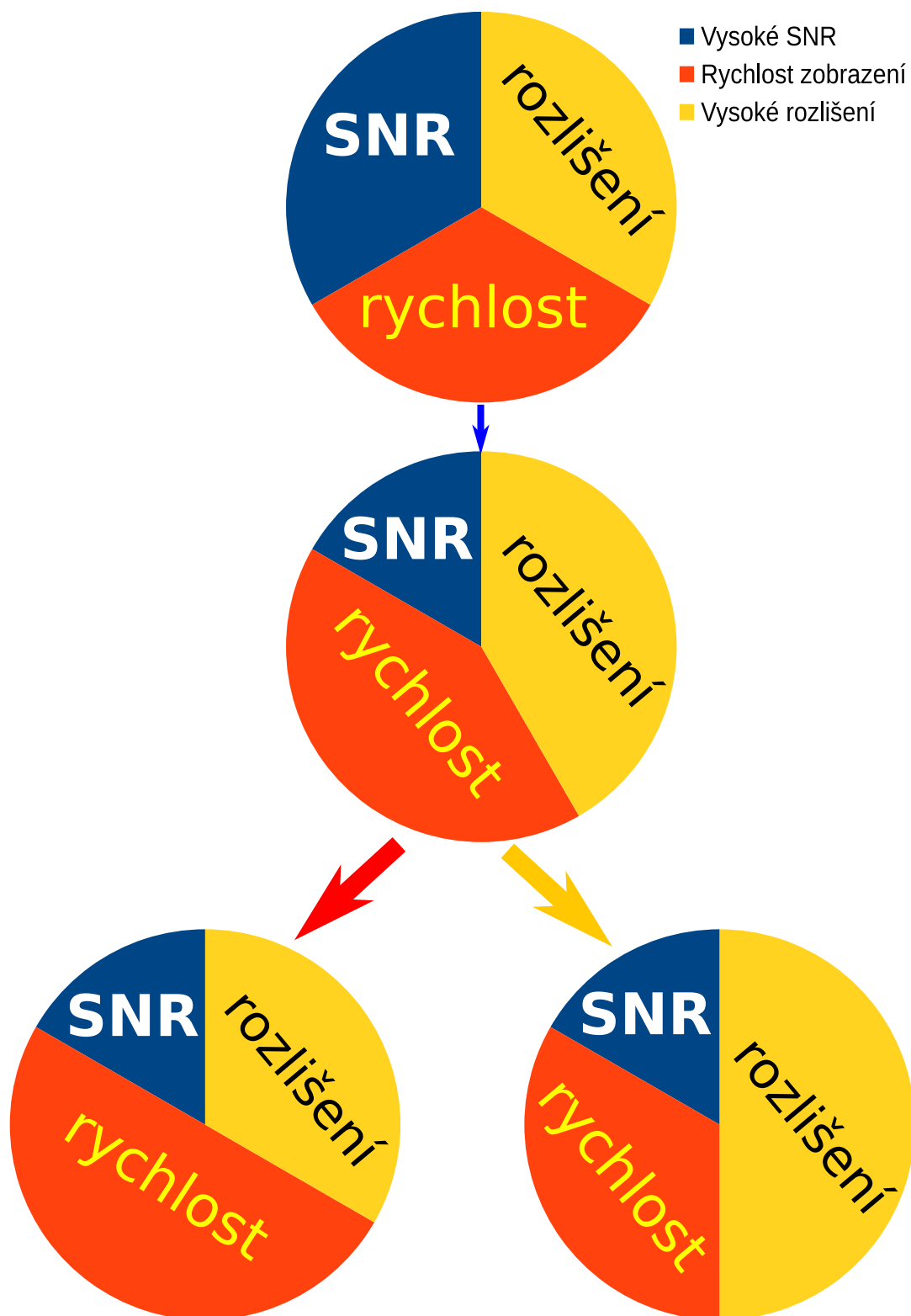
1.3.4.1 Semikvantitativní škály

Většina semikvantitativních škál, které se využívají při popisu neurodegenerativních onemocnění, se zaměřuje na atrofii konkrétních oblastí mozku. Výjimkou je hodnocení signálových změn bílé hmoty dle Fazekase, kterému se budeme věnovat na závěr této kapitoly (viz strana 29). Většina škál se dále snaží nějak nepřímou objektivizovat míru atrofie, jen výjimečně se jedná o poměry velikostí. Níže uvedený výčet obsahuje škály, použité v původních člancích přiložených k této habilitační práci a neklade si za cíl být vyčerpávajícím přehledem. Obširnější seznámení s problematikou škál, používaných zejména pro hodnocení obrazů u pacientů s AN nabízí například recentní přehledová práce Laczó a spol.

⁴⁵a tím častější narážení na limity tzv. SAR (specific absorption rate), které určují mezinárodní doporučení

⁴⁶například objem postižené části mozku k objemu části, která obvykle u dané choroby postižena nebývá

⁴⁷typickým příkladem je zde Fazekasova škála pro hodnocení změn bílé hmoty - viz kapitola 1.3.4.1.3 na straně 29



Obrázek 1.6: Ve výchozím stavu (graf nahoře) je vyrovnaný poměr signálu k šumu (SNR), rychlost zobrazení i rozlišení obrazu. Pokud dojde k dvojnásobnému zvýšení SNR díky vyššímu poli, otevře se prostor pro zvýšení rozlišení i zrychlení vyšetření (obrázek uprostřed), který může být využit buď ke zrychlení (obrázek vlevo, ale pak narážíme na SAR a stimulaci periferních nervů) nebo ke zvýšení rozlišení (obrázek vpravo). Tyto změny by normálně vedly ke snížení SNR (proto je tato výseč menší), který je však navýšen vyšším základním magnetickým polem.

[99].

1.3.4.1.1 Škála „Medial temporal lobe atrophy score“ - MTA dle Scheltense.

Atrofie temporálního laloku⁴⁸ je tradičně považována za rys AN. Vzhledem k pracnosti měření délek či objemů se v devadesátých letech 20. století snaha o hodnocení této atrofie soustředila na škálované vizuální hodnocení. Scheltens navrhl a na skupině 21 pacientů s pravděpodobnou AN a 21 dobrovolnicích validoval novou semikvantitativní škálu, kterou pojmenoval MTA. Ta je založena na pocitovém subjektivním hodnocení atrofie hippokampu a parahippokampálního gyru (obrázek 1.7 a tabulka 1.2). Data byla nabrána na dvou přístrojích o síle 0,5 a 0,6 Tesla, nainstalovaných ve dvou zemích. Společný protokol zahrnoval šest řezů ve frontální rovině rovnoběžné s mozkovým kmenem (tedy nikoliv kolmé na dlouhou osu hippokampu !) o tloušťce 5 mm s 1 mm mezerou mezi řezy⁴⁹ s tím, že první řez kopíroval zadní hranu mozkového kmene.

Kromě „pocitového“ hodnocení autoři změřili největší rozměry A,B,C a D (obrázek 1.7) a tyto hodnoty byly normalizovány na velikost mozku tak, že byly poděleny vnitřní šíří lebky v tom daném řezu. Výsledkem byly čtyři lineární indexy AI–DI. Ukázalo se, že vyjma parametru D (který proto nebyl zahrnut do navržené škály) se tyto indexy statisticky významně liší mezi kontrolami a pacienty s AN⁵⁰. První návrh škály MTA vycházel z toho, že pro hodnocení délek je třeba kvalitní vyšetření bez pohybových artefaktů, je zdouhavější a může být nepřesné [150].

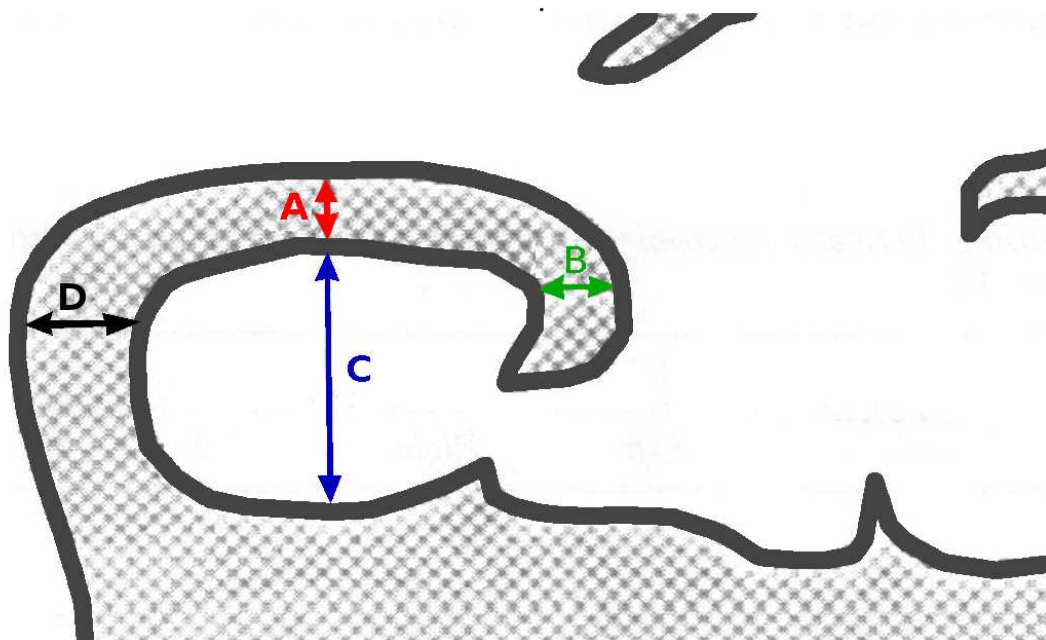
Skóre	A	B	C
0	Norm.	Norm.	Norm.
1	↑	Norm.	Norm.
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

⁴⁸zejména meziotemporální kůry

⁴⁹jednalo se o tradiční T1-váženou spin-echo sekvenci, TR=300 ms, TE=22 ms, FOV 200 mm, rozlišení v rovině řezu 0,8 x 1,0 mm.

⁵⁰nejnižší p-hodnotu měl rozměr B, tedy šíře temporálního rohu postranní komory

Tabulka 1.2: Původní návrh vizuální škály na skórování meziotemporální atrofie dle Scheltense (MTA). Upraveno podle Scheltens a spol. [150], význam písmen shodný jako u obrázku 1.7



Obrázek 1.7: Schematické naznačení měřených rozměrů při tvorbě Scheltensovy škály MTA (kostičkovaně likvorové prostory): A – největší šířka fissura choroidalis ve svislém směru, B – šíře temporálního rohu postranní komory, C – největší rozměr hippokampální formace (gyrus dentatus, hippocampus, subiculum a gyrus parahippocampalis), D – největší horizontální šířka likvorového prostoru mezi hippokampální formací a mozkovým kmenem. Upraveno, podle Scheltens a spol. [150].

MTA škála byla později autory validována na 100 subjektech, za použití nejen spin-echové, ale i inversion recovery sekvence. Ukázalo se, že shoda v závěru, zda je přítomna meziotemporální atrofie, činila 70 % [149]. Další studie Wattjes a spol. [189] prokázala velmi dobrou shodu při použití této škály i na CT obrazech⁵¹. Jak zřetelně vyplývá z obrázku 1.7, dva ze tří parametrů, které určují MTA, jsou šíře likvorových prostor a jedna odráží atrofii hippokampu. Tato skutečnost vedla k pokusům o semikvantitativní hodnocení vyššího stupně, pomocí poměru ploch či objemů. Volumetrická analýza pomocí speciálního programu vyžadovala manuální identifikaci 2–6 anatomických struktur. Algoritmus pak pomohl spočítat objem celé postranní komory a postranní komory bez jejího temporálního rohu. Poměr objemu temporálního rohu (temporal horn volume) k celé postranní komoře pak autoři označili jako temporal horn index (THI). Autoři ve svém článku z roku

⁵¹kappa byla ve všech případech vyšší nebo rovna 0,80 a dosahovala až 0,94 (hodnocena byla zvlášť levá a pravá strana, 4 nezávislé hodnotitelé).

2006 [52] tvrdí, že celá analýza zabere jen tři minuty.

V roce 2019 čeští autoři publikovali komplexní volumetrickou studii na pacientech s AN ve srovnání s dobrovolníky pomocí programu FreeSurfer⁵² [9]. Ukázalo se, že pro rozlišení pacientů od norem byl nejvýznamnější poměr objemu hippocampu k objemu postranní komory a hippocampu. Tuto práci krátce na to validoval manuální segmentací článek jiné výzkumné skupiny, který identický poměr označil *hippocampal-to-ventricle ratio*, HVR [152]. Původní český autorský tým začal poměr označovat Hippocampo-horn percentage (Hip-hop) a v dalším článku navrhl jeho mezní normální hodnoty u pacientů s AN s časným i pozdním nástupem [162]. Vzhledem k tomu, že Hip-hop se má hodnotit z 2D sekvence ve frontální rovině, nabízí se tato poměrová škála jako zajímavá alternativa k ordinální škále MTA.

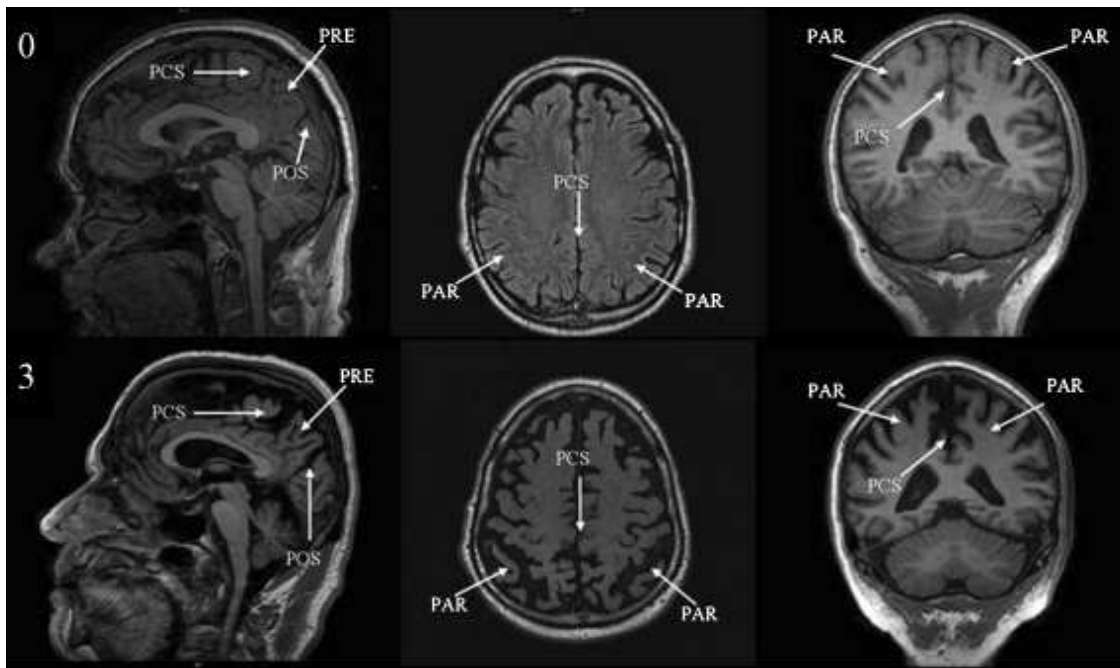
1.3.4.1.2 Škála zadní kortikální atrofie dle Koedamové. I když je škála MTA robustní, dokáže odlišit zdravé od pacientů s AN a dokonce i predikovat progresi kognitivního deficitu, hodnotí jen atrofii hippocampu. K té může docházet i u jiných chorob⁵³ nebo dokonce ve vyšším věku v rámci involučních změn. Vzhledem k tomu, že u pacientů s AN bývají často postiženy parietální laloky⁵⁴ – někdy i velmi nápadně – navrhla Koedamová se svými spolupracovníky ze Scheltensovy skupiny škálu, která se běžně označuje jejím jménem (obrázek 1.8) [93].

Tato škála má rozsah od 0 (normální nález) po 3 body. K jejímu hodnocení se užívá parasagitální T1-vážený obraz, FLAIR v axiální rovině apikálně od horní hranice postranních komor a T1-vážený obraz ve frontální rovině procházející vermis mozečku. Hodnota atrofie se stanovuje pro každou stranu zvlášť a výsledná hodnota je nejvyšší hodnota v kterékoliv rovině. Hodnotí se atrofické změny rozšiřující zadní cingulární sulcus, velikost precuneu, šířka sulcus parietooccipitalis a velikost laterální plochy parietálního laloku [99]. S ohledem na involuční změny přicházející se stárnutím se doporučuje u subjektů nad 85 let považovat skór 1 ještě za fyziologický [44].

⁵²širší kontext i komentář k tomuto programu naleznete v kapitole 1.3.4.2, přímo FreeSurfer je komentován na straně 33.

⁵³například FTD, vaskulární demence (VaD) či demence s Lewyho tělísky (DLB)

⁵⁴toto se netýká pacientů trpících AN s pozdním začátkem [161].



Obrázek 1.8: Hodnocení parietální škály dle Koedammové – v horním řádku normální nález, v dolním „hrubě patologický“ s hodnotou 3. Oblasti atrofie jsou zadní části sulcus cinguli (posterior cingulate sulcus, PCS), sulcus parieto-occipitalis (parieto-occipital sulcus, POS), precuneus (PRE) a parietální lalok (PAR). Upraveno podle [93] (licence CC-BY-NC).

Koedam a spol. [93] dále prokázali, že podobně jako škála MTA, i výsledek dosažený v nově navržené škále pro hodnocení parietální atrofie nezávisle na MTA odpovídá výsledku klinického hodnocení krátkého testu kognitivních funkcí (Mini Mental State Exam, MMSE).

Jako alternativu k této škále nabídli čeští autoři škálu „Parietal Atrophy Score“ (PAS), která hodnotí pouze řezy ve frontální rovině v rozsahu mezi rozhraním parietálního a okcipitálního laloku dorzálně a předním okrajem mozečkových hemisfér ventrálně. Hodnocené struktury jsou sulcus cingularis posterior, precuneus a parietální gyry. Výsledné hodnoty dosahují 0–3 a statisticky významně korelují s výsledky získanými škálou Koedammové [160].

1.3.4.1.3 Signálové změny bílé hmoty U řady pacientů vyššího věku jsou patrné signálové změny bílé hmoty na T2-vážených obrazech, obvykle hodnocené na T2-vážených obrazech s potlačeným signálem volné vody (FLAIR, dark fluid atd.). Těchto změn si

povšiml již v roce 1987 Fazekas⁵⁵ na T2-vážených obrazech⁵⁶ a na základě dat dvacíti pacientů s AN stanovil čtyřstupňovou škálu pro periventrikulární bílou hmotu (periventricular white matter, PVWM) a hlubokou bílou hmotu hemisfér (deep white matter, DWM). I když by bylo správné hodnotit každou z těchto oblastí zvlášť, obvykle se udává celková hodnota (i s ohledem na to, že hodnoty pro PVWM a DWM bývají velmi často identické). V obou případech absence signálových změn odpovídá stupni 0, stupeň 1 je v případě PVWM konturace komorového systému či malé čepičky a v případě DWM tečkovité hyperintenzity, stupeň 2 je splývající „halo“ kolem komor či počínající splývání změn DWM a stupeň 3 pak nepravidelné periventrikulární signálové změny zasahující i do DWM resp. velké splývající změny DWM [42]. Praktická ukázka jednotlivých stupňů je na obrázku 1.9 na straně 31.

Již v této práci Fazekas upozornil na to, že 0. stupeň, tedy absence signálových změn, nebyl ani u jednoho pacienta staršího 70 let a tak se změny I. stupně považují za věku přiměřené. Dále se již na tomto malém souboru pokusil o korelaci těchto signálových změn s kognitivním deficitem, příslušnou korelaci však nenalezl. V případě multiinfarktové demence byly nacházeny změny III. stupně.

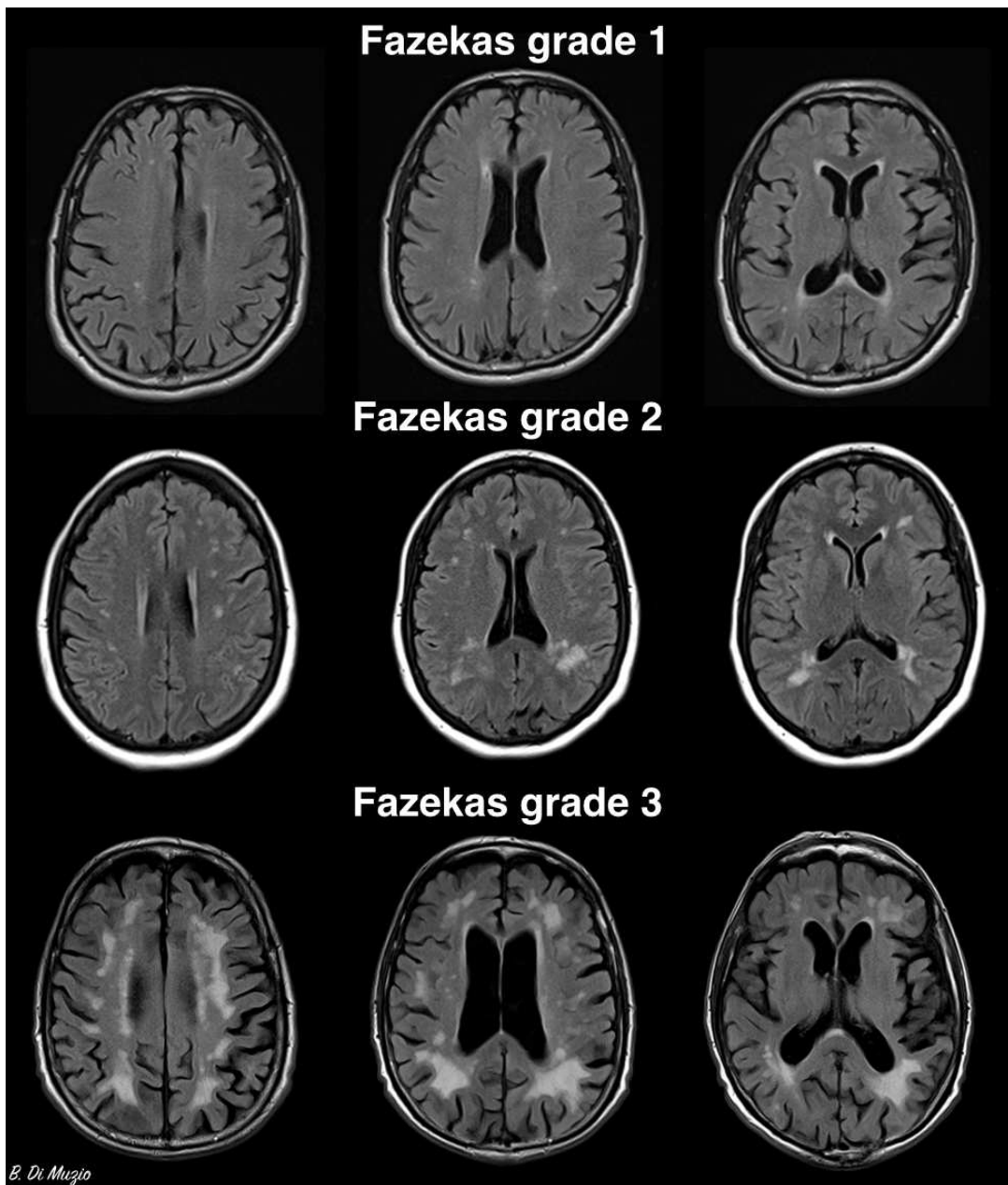
1.3.4.2 Morfometrie

Změny, které doprovázejí neurodegenerativní onemocnění se typicky manifestují jako atrofie šedé i bílé hmoty mozkové. K hodnocení změn jejich objemu se používají tzv. morfometrické metody, které lze s jistými omezeními aplikovat i na výsledky analýzy difuzních tenzorů. Kromě involučních změn ve smyslu atrofie může být v případě úspěšné rehabilitace možné nalézt i jev opačný - ztlustění kortexu, které naznačuje jeho funkční reorganizaci [61].

Aby bylo možné hodnotit velikosti objektu v třírozměrném prostoru, je třeba stanovit jeho hranice, které ho vymezi proti okolí. Výpočetně nejjednodušší je nejstarší morfometrická

⁵⁵ve výslovnosti jména Franze Fazekase panuje značná neshoda. Zatímco v maďarštině se toto slovo označující hrnčiče čte přibližně jako „fozekoš“, zmiňovaný neurolog působí v rakouském Grazu a své jméno čte s německou výslovností, tedy spíše jako „Fácekas“.

⁵⁶sekvence pro potlačení volné vody v té době nebyly dostupné



Obrázek 1.9: Tři stupně změn bílé hmoty škálované dle Fazekase (blíže v textu). Obrázek je převzat z Radiopaedie, Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID: 36927

metoda: manuální segmentace⁵⁷. V případě struktur, jejichž hranice jsou jasně stanoveny, je možné využít metodu seed growing nebo detekci hran, případně kombinaci obou přístupů [185]. U struktur, které nemají jasnou hranici proti všem sousedním strukturám (například hippocampus), se nabízejí metody poloautomatické (viz kapitola o semikvantitativním hodnocení hippocampů, zejména stručný popis THI na straně 27).

Pro účely hodnocení změn v rozsahu celého mozku se od poloviny devadesátých let dvacátého století rozvíjí metoda *voxel-based morfometrie* (VBM), dnes se pro ni nejčastěji užívá program SPM [1]. Tradiční VBM začíná prostorovou normalizací obrazu do stereotaktického prostoru, následuje segmentace⁵⁸, vyhlazování (smoothing) a statistické zpracování. Výsledkem je statistická parametrická mapa (odtud název SPM), na základě které lze určit ve kterých oblastech míra atrofických změn odpovídá zvolené hypotéze (například je větší u pacientů než u kontrolní skupiny). Detailní popis metodiky nabízí například článek spoluautora balíku SPM, který se zabývá morfometrií [4]. Důvěryhodnost výsledků VBM do značné míry stojí na kvalitní koregistraci objemů, proto vznikla ještě metoda tzv. optimalizovaného VBM protokolu [54]. Bližší popis použitých postupů VBM je uveden v příslušném oddíle dizertační práce [86].

Kromě skupinových analýz je v případě neurodegenerativních onemocnění často velkým přínosem možnost porovnat míru korové atrofie v průběhu času. K tomu je v rámci balíku FSL [168] možné využít aplikaci SIENA (Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy) [169]. Ta poskytuje plně automatickou metodu hodnocení atrofie. Na vstupu je třeba poskytnout vstupní a kontrolní 3D objemy a výstupem je pak mapa rozdílu objemu mozku v čase (viz obrázek 2.4 na straně 57) vyjádřený jako barevná kontura. Druhým výstupem aplikace je procentuální změna objemu mozku mezi vyšetřeními. Aby tohoto cíle mohlo být dosaženo, program nejprve provede extrakci „nemozkových“ struktur z obrazu, zejména lbi, pomocí programu BET [166] a současně vytvoří obrazy lebky pro další koregistraci. Dále proběhne lineární koregistrace obou mozků, jako vodítko se použijí kontury lebky, u které se předpokládá, že se mezi vyšetřeními nezměnila. Násle-

⁵⁷klasické ruční „nakreslení“ oblasti zájmu (ROI) provedené postupně na všech řezech, kde je daná struktura viditelná. Získaná plocha se pak vynásobí tloušťkou řezu.

⁵⁸tedy automatická klasifikace jednotlivých voxelů na likvor, šedou a bílou hmotu

duje segmentace šedé a bílé hmoty a výpočet rozdílů. Byla prokázána přesnost lepší než 0,2 % změny objemu mozku [169].

Pro účely měření tloušťky šedé kůry mozkové mají všechny doposud zmíněné postupy jednu společnou limitaci a tou je tvar lidského mozku. Již 15.4.1845 na vědeckém zasedání francouzské *Académie de Médecine* M. Baillarger jako kandidát na uvolněné místo v sekci anatomie a fyziologie prezentoval svou práci o vztahu plochy povrchu mozku a rozvoji inteligence. Dle dochované zprávy, „nezůstal při příliš jednoduchých matematických operacích“, a vypočetl povrch lidského mozku 1700 cm^2 . Jeho hypotéza, že povrch mozku koreluje se stupněm vývoje inteligence [7] se pak stala obecně přijímanou. Přesný vztah povrchu mozku k jeho objemu publikoval Hofman [65], který ukázal přesvědčivou exponenciální závislost při srovnání různých druhů savců. První manuální pokusy o hodnocení povrchu mozku primátů z obrazů magnetické rezonance [137] se datují do doby, kdy byl publikován nástroj, který se pro účely měření povrchu mozku a jeho částí stal prakticky standardem - opensource aplikace FreeSurfer, jejíž historii shrnuje její autor v práci [47]. Zatímco „klasické“ morfometrické metody hodnotí parametry kortexu na základě intenzity signálu v daném voxelu a pracují s mozkem jako by ho nakrájely na drobné kostičky, FreeSurfer mozek „rozbalí“ do dvojrozměrného povrchu. Tento postup je podobný kartografickému zobrazení mozkové kůry, který navrhl Bastos již v roce 1995 pro diagnostiku epilepsie [11] a kterého lze dosáhnout i relativně běžnými nástroji, například prohlížečem Osirix [164]. Zatímco se však u epileptických mozků využívá projekce zahrnující šedou i bílou hmotu, snaží se FreeSurfer hodnotit jen šedou hmotu, kterou oddělí od ostatních struktur. Po té šedou hmotou proloží síť, kterou matematicky „nafoukne“ a pomocí atlasu rozparceluje. Výhodou tohoto přístupu je, že se tak vyhýbáme efektu částečného objemu, který při tradiční VBM může znamenat nejen to, že hodnocený voxel obsahuje směs šedé a bílé hmoty (s tím VBM počítá), ale v extrémním případě může obsahovat i šedou hmotu dvou sousedících voxelů. Výhodou softwaru FreeSurfer je i to, že po správném nastavení parametrů je celý proces automatický a na výstupu dostáváme morfometrická data pro řadu oblastí (viz naše výsledky). Toto se však současně může stát i nevýhodou, protože je do procesu obtížnější zasáhnout. Podrobnější úvod do tohoto softwaru nabízí kniha *Andy's Brain Book* [75].

1.3.4.3 T2 Relaxometrie

Jedním ze základních kontrastů využívaných při vyšetřování magnetickou rezonancí jsou T2-vážené obrazy, u kterých je žádoucí co nejvyšší ovlivnění T2 relaxačním časem⁵⁹ [86]. Mezi nejpřesnější pulzní sekvence pro výpočet T2 relaxačního času patří sekvence vyvinutá Carrem a Purcellem [22], kterou dále zdokonalili Meiboom s Gillem [113]⁶⁰. Získaný signál, který získáme pro každý voxel lze popsat rovnicí 1.1:

$$S(t) = e^{-\frac{2t}{T_2}} e^{-\frac{2}{3}\gamma^2 G(t)^2 D t^3} \quad (1.1)$$

V této rovnici $2t$ představuje TE (echo spacing), γ gyromagnetický poměr, G gradient magnetického pole, které působí na dané jádro a D difuzní koeficient. V rámci dat získaných jednou sekvencí lze člen $\gamma^2 G(t)^2 D t^3$ považovat za konstantní, rovnicí (1.1) je proto možné zjednodušit:

$$S_i(t) = k \cdot e^{-\frac{TE_i}{T_2}} \quad (1.2)$$

Rovnice 1.2 ukazuje vztah signálu S_i a jemu příslušného echo času TE_i . Z řady měření lze nyní⁶¹ stanovit T2 relaxační rychlost ($1/T_2$) a vypočítat T2 relaxační čas. Bližší popis metodiky hodnocení T2 relaxačního času pomocí regresní analýzy monoexponenciální křivky naleznete například v metodické části dizertační práce [86].

Akvizice CPMG sekvence je relativně dlouhá a jedná se o 2D sekvenci. Proto byly pokusy o výpočet T2 relaxačního času jen pomocí dvou TE (30 a 120 ms) pomocí konvenční sekvence spinového echa [39]. T2 relaxační čas je pak možné vyjádřit takto:

$$T_2 = \frac{TE_2 - TE_1}{\ln \left| \frac{S(TE_1)}{S(TE_2)} \right|} \quad (1.3)$$

Limitací výpočtu T2 relaxačního času jen ze dvou hodnot je zdánlivě kratší T2 relaxační čas – podle některých autorů proto nejsou takto získané výsledky považovány za věrný ob-

⁵⁹Ztráta fázové koherence v důsledku rozfázování magnetických momentů působí zánik transverzální magnetizace. Délka trvání tohoto zániku se označuje jako T2 relaxační čas

⁶⁰její zkratka CPMG odráží příjmení všech jmenovaných spoluautorů

⁶¹například metodou nejmenších čtverců

raz mikroskopické struktury [185]. Pokrok v posledních letech však přinesly ultrarychlé sekvence pro hodnocení T1, T2 i T2* relaxačního času myokardu, které lze upravit i pro užití v oblasti hlavy a mozku.

1.4 Úvod do difúzí váženého zobrazení

Difúze jest fyzikální jev, který spočívá v náhodném přesunu částic [86]. Zobrazení difúze je stejně staré jako zobrazení magnetickou rezonancí, protože již při klasické spin-echo sekvenci dochází k ovlivnění signálu difúzí molekul vody [60]. Využití difúzních gradientů navrhli až o čtyři roky později Carr a Purcell [22], současně s definicí veličiny, která se dodnes používá pro míru difúzního vážení⁶². Autory první „opravdové“ difúzí-vážené sekvence⁶³ byli však Stejskal a Tanner, jejichž sekvence PGSE využívala symetrické RF pulzy (blíže viz jejich práce [172] a [86]). V tom samém roce (1965 !) přišel Stejskal s nápadem vyjádřit vlastnosti difúze pomocí difúzního tenzoru [171]⁶⁴.

1.4.1 Koeficient samodifúze a ADC

Náhodný pohyb molekuly způsobený difúzí sice nemůžeme pozorovat přímo, lze však sledovat množinu molekul – například ve voxelu o velikosti $2,5 \times 2,5 \times 2,5$ mm se nachází zhruba 10^{20} molekul vody [86]. Podle Einsteinovy teorie tepelného pohybu částic [40] je (za předpokladu izotropního prostředí) druhá mocnina vzdálenosti, kterou urazí „průměrná molekula“ přímo úměrná době, která uplyne mezi dvěma pozorováními a koeficientu samodifúze (self-diffusion coefficient), což lze vyjádřit pomocí rovnice (1.4):

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt \quad (1.4)$$

Představíme-li si tedy sklenici vody, jež má přibližně tělesnou teplotu (37 °C), je hodnota koeficientu samodifúze $3 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$. Pokud bychom takové molekuly vody nechali volně pohybovat, za 30 ms by v průměru urazily přibližně 25 μm (a tento pohyb by byl

⁶²tzv. b-hodnota odpovídá druhé mocnině síly difúzních gradientů

⁶³a stali se tak *de facto* zakladateli DWI - diffusion weighted imaging

⁶⁴zakladatelem DTI, tedy diffusion tensor imaging, je tedy Stejskal

rovněměrně rozložen ve všech směrech) [81]. V lidském těle se molekuly vody pohybují v prostředí, které z velké většiny⁶⁵ není *izotropní*, tedy nemá ve všech směrech stejné vlastnosti. V některých směrech urazí molekuly menší vzdálenost (molekuly typicky naráží na buněčné membrány). Tím se sníží i průměrná vzdálenost, kterou molekuly vody urazí – přestanou tedy platit podmínky požadované Einsteinem a místo jeho rovnice (1.4) musíme ke „zdánlivě nižšímu“ koeficientu difúze ADC⁶⁶) dospět pomocí vzorce

$$ADC = \frac{\ln \frac{I_2}{I_1}}{b_1 - b_2} \quad (1.5)$$

kde I_2 a I_1 představují intenzitu signálu při měření s b-faktorem b_1 a b_2 (blíže viz [86]). Tato hodnota je pochopitelně různá při užití difuzních gradientů v různých směrech a proto, aby bylo možno tuto hodnotu porovnávat v oblastech mozku, kde jsou vlákna uložena v různých směrech, je třeba DWI obrazy a následně ADC měřit ve třech na sebe nekolmých rovinách a následně hodnoty zprůměrnit dle rovnice (1.6).

$$\langle ADC \rangle = \frac{ADC_x + ADC_y + ADC_z}{3} \quad (1.6)$$

Ačkoliv se již LeBihan v práci, kterou v roce 1986 definoval ADC [102], pokusil stanovit její normativní hodnoty, dodnes v tomto směru nepanuje shoda. Publikované hodnoty pro šedou hmotu mozkovou jsou v rozsahu $0,76 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ [118] až $0,98 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ [45], pro bílou hmotu $0,60 - 1,05 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ [157, 86]. Nepřekvapí, že původní naděje, že ADC bude „absolutní hodnota“, kterou například stanovíme stáří mozkové ischemie, se nenaplnily. Nadějnějším se jeví užití ADC jako indikátoru biologické povahy tumorů prostaty, u kterých se nám podařilo stanovit hranici nad kterou se pravděpodobně jedná o karcinom [147].

⁶⁵výjimku tvoří například mozkomíšní mok, který však pro změnu proudí, čímž výsledky měření difúze stejně ovlivňuje

⁶⁶apparent diffusion coefficient

1.4.2 Tenzor difúze

I když tedy hodnotu ADC lze klinicky využít, míra zjednodušení teoretického modelu difúze je extrémní, vzhledem k tomu, že difúze není omezena⁶⁷ ve všech směrech stejnou měrou. Uvědomovali si to již Stejskal s Tannerem, kteří již v roce 1965 ve své práci [172] doporučovali pro popis difúze nepoužívat takto jednoduchý model, ale raději více-rozměrný tenzor – i když způsob jeho výpočtu nenavrhl. To čekalo až na Bassera, který teprve v roce 1994 popsal postup, pomocí kterého je možné z jednoho obrazu získaného bez použití přídavných difuzních gradientů a nejméně šesti difuzí vážených obrazů tento tenzor vypočítat [10]. Tím započala éra zobrazení tenzoru difúze (diffusion tensor imaging, DTI). Detailnější úvod k tenzoru difúze uvádím ve své dizertační práci [86].

Nejjednodušší model směrovosti difúze využívá dvojrozměrný tenzor \overleftrightarrow{D} . Po jeho diagonalizaci⁶⁸ se počítá tzv. *charakteristická rovnice tenzoru* aby bylo možné určit jeho invarianty. Zde je třeba zdůraznit zásadní výhodu tenzoru \overleftrightarrow{D} a to jeho nezávislost na poloze vztažené soustavy (na jeho skalární invarianty nemá například vliv poloha hlavy pacienta v gantry) [185]. Výše zmíněnými invariantami \overleftrightarrow{D} jsou hlavní *směry* tenzoru (charakterizované vektory, běžně označovanými jako \vec{e}_1 , \vec{e}_2 a \vec{e}_3 , v DTI literatuře častěji jako \vec{v}_1 , \vec{v}_2 a \vec{v}_3) a hlavní *hodnoty* tenzoru (reálná čísla λ_1 , λ_2 a λ_3). Hlavní směry tenzoru anglosaská literatura označuje jako eigenvektory, hlavní hodnoty pak jako eigenvalues. Detailní popis výpočtu difuzního tenzoru lze nalézt například v článku [117], v českém jazyce pak opět i v dizertační práci [86].

Vzhledem k nepříliš snadnému vnímání problematiky tenzorového počtu nematematiky, považuji za vhodné pro lepší uchopení difuzního tenzoru využít faktu, že jej lze vyjádřit také rovnicí, která současně popisuje kvadratickou plochu – obecný elipsoid se středem v bodě $P \equiv 0$ [165]. Je odvozený od dvojrozměrné elipsy a jeho povrch lze zjednodušeně chápat jako body do kterých doputují za daný čas sledované molekuly vody.

Eigenvektory \vec{v}_1 , \vec{v}_2 a \vec{v}_3 spolu pak svírají navzájem pravé úhly a reprezentují orientaci

⁶⁷restringována, odtud *restrikce difúze*

⁶⁸převod tenzoru \overleftrightarrow{D} na $\overleftrightarrow{D'}$. Tato operace spočívá v tom, že se souřadnicová soustava otočí do polohy, v které dojde ke ztotožnění směrů básových vektorů soustavy s hlavními směry tenzoru [165]

os elipsoidu v prostoru. Hlavní hodnoty (λ_1, λ_2 a λ_3) si pak lze představit jako délku příslušné poloosy.

Zavedená konvence řadí hlavní hodnoty podle velikosti tak, aby platilo, že:

$$\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \quad (1.7)$$

Jsou-li všechny tři hlavní hodnoty tenzoru shodné, jedná se o ideální kouli.

1.4.2.1 Skalární invarianty difuzního tenzoru

Z hlavních hodnot tenzoru difúze \overleftrightarrow{D} – tedy z hodnot λ_1, λ_2 a λ_3 , lze odvodit mnoho skalárních veličin. Pro každý voxel lze pak vypočítat jednotlivé hodnoty a zobrazit je příslušným odstínem šedi. Některé umí poskytnout rovnou MR přístroj, jiné je nutné do počítat při následném zpracování. V průběhu mnoholetého studia difuzních parametrů se ukázalo, že ne všechny jsou dostatečně citlivé pro odlišení zdravých norem od pacientů či pro hledání vztahů mezi tíží onemocnění a difuzí.

Nejjednodušeji získáme hodnotu označovanou jako osová difuzivita (axial diffusivity, AD) – odpovídá totiž hlavní hodnotě tenzoru (λ_1) a bývá označována též jako (λ_{\parallel}). Ze zbylých dvou vlastních hodnot tenzoru pak můžeme vypočítat tzv. příčnou difuzivitu (perpendicular diffusivity, radial diffusivity, RD) podle vzorce:

$$\lambda_{\perp} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (1.8)$$

Další jednoduše vypočitatelnou veličinou je *stopa tenzoru*⁶⁹, která je součtem hlavních hodnot tenzoru \overleftrightarrow{D} : $TrD = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}$. Intenzita signálu na diffusion trace obrazech je obdobou průměru tří obrazů DWI získaných pomocí difuzních gradientů ve třech ortogonálních rovinách. Podobně průměrná difuzivita, MD, je blízce příbuzná ADC, na rozdíl od ní je odvozena z tenzoru a nikoliv přímo ze zdrojových DWI dat.

⁶⁹diffusion trace, při výpočtu MR přístrojem označované jen jako "trace"

Frakční anizotropie (FA⁷⁰) patří mezi nejpoužívanější skalární invarianty, odrážející tvar elipsoidu. Nabývá hodnot od nuly⁷¹ do jedné⁷². Vzorec pro výpočet FA je zde:

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad (1.9)$$

FA je ideální metrikou pro hodnocení kompaktní bílé hmoty, která obsahuje paralelně uspořádaná nervová vlákna. Díky tomu je na mapě FA i zřetelný kontrast mezi bílou a šedou hmotou mozkovou [185]. Hlavními omezeními této metriky je jednak její použití v oblasti křížících se vláken, kde je obecně použití základního modelu difuzního tenzoru problematické, navíc s klesajícím poměrem signál – šum její hodnota zdánlivě stoupá, takže je nadhodnocena [129]. Tuto skutečnost jsme využili ve vztahu k T2 relaxačnímu času (viz dále).

1.4.3 Traktografie

Prostorová orientace tenzoru difúze případně i využití komplexnějších modelů difúze otevřelo možnost automatického trasování drah, označovaného jako *traktografie*, což je zatím jediná metoda, kterou je možné vysledovat nervové dráhy *in vivo*. Limitací je však samozřejmě to, že se nejedná o přímé zobrazení a je tudíž náchylná na chyby a obtížně kvantifikovatelná [81].

Všechny traktografické postupy předpokládají, že difúze je nejsvobodnější ve směru orientace vlákna (tedy v jeho dlouhé ose). Pokud není nijak omezena, výsledkem výpočtu traktografie je dosti velký soubor „všech vláken“ – proto je nutné vyznačit oblasti zájmu (regions of interest, ROI). Na základě těchto oblastí potom výpočet může zohlednit jen ta vlákna, která splňují příslušné zadání – danou maskou procházejí či naopak neprocházejí.

Pro vlastní traktografii je možné použít jeden ze dvou zásadně odlišných postupů: *tract*

⁷⁰dá se zjednodušeně vnímat jako „míra šišatosti elipsoidu“, stupeň toho jak moc je odlišný od koule

⁷¹za předpokladu zcela izotropního prostředí, t.j. $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$)

⁷²cylindricky symetrický prostor, t.j. $\lambda_1 \gg \lambda_2$

propagation, propagace dráhy⁷³ a *energy minimalization*, minimalizace energie⁷⁴ [86].

1.4.3.1 Deterministická traktografie

Principem deterministické⁷⁵ traktografie je propagace dráhy. Výstupem bývají jedny z nejefektivnějších obrazů mozkových drah. Jejím podkladem je místní orientace vláken, obvykle získaná přímo z tenzoru difúze, případně pokročilejšími metodami. Na jejím základě probíhá postupná propagace „vlákna“ ve směru převažující difúze v daném voxelu. Hlavním problémem tohoto druhu traktografie je akumulace systematické chyby⁷⁶ v průběhu trasování [86]. Navíc metoda předpokládá, že orientace všech vláken v daném voxelu je identická (tedy že daným místem prochází jen jeden svazek vláken). Tento předpoklad však na mnoha místech bílé hmoty není splněn a tak jsou výsledky deterministické traktografie v těchto místech méně důvěryhodné. Předpoklad jednoho směru vláken je omezující i v případě větvení drah. Pro vyřešení výše uvedených problémů lze využít některých pokročilých metod, které popisuje například Mori [117].

Zmíněné nevýhody a limitace vyvažuje estetická hodnota výsledného obrazu a relativní výpočetní jednoduchost - díky tomu deterministickou traktografií implementuje většina výrobců MR přístrojů, vizualizačních nástrojů a v neposlední řadě i mnoho nekomerčních projektů – například MedInria z Asclepios Research Project, která je k dispozici pro operační systémy MS Windows i GNU/Linux [6].

1.4.3.2 Pravděpodobnostní traktografie

Pravděpodobnostní (probabilistická) traktografie se od předchozího přístupu liší tím, že jeho nejdůležitějším krokem je výpočet pravděpodobnosti propojení daného voxelu s maskou. Na rozdíl od deterministického postupu je tak možné sledovat trakty i skrze oblasti, kde je vysoká míra šumu. Díky zahrnutí pravděpodobnosti do výpočtu je možné dokonce provádět kvantitativní srovnání a prahovat dosažené výsledky [81]. Podrobnější popis ma-

⁷³užívá se při deterministické traktografii

⁷⁴používá se k takzvané probabilistické traktografii

⁷⁵nebo taky „streamline“

⁷⁶zejména nepřesnosti v důsledku šumu

tematického modelu, jeho parametrů atd je uveden v dizertační práci [86], detaily matematických postupů pak v pracích Brehensových [12, 13].

1.4.4 Funkční magnetická rezonance

Termín funkční zobrazení mozku tradičně označoval především techniky na principu BOLD (viz níže), nicméně v širším vnímání je vhodné mezi fMRI zahrnout i další metody, které jsou schopny ukázat změny, které doprovázejí mozkovou aktivitu. Kromě difuzí váženého MR zobrazení⁷⁷, kterému se věnovaly předchozí kapitoly, funkci mozku mohou zachytit i perfúzní MR (zejména arterial spin labeling) a svým způsobem i MR spektroskopie.

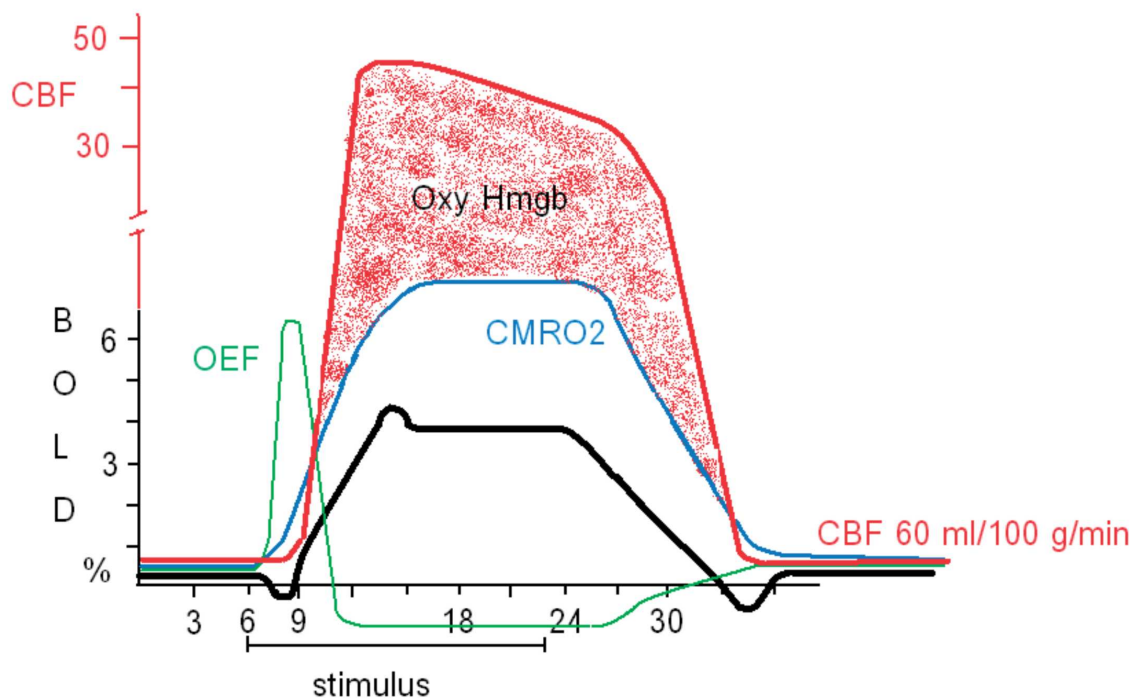
Nejdůležitějším průkopníkem BOLD fMRI byl Seiji Ogawa. V roce 1990 pozoroval na 7T přístroji pokles signálu korových cév potkanů na T2*-vážených obrazech v závislosti na hladině kyslíku v krvi [126]. Příčinou je snížení homogenity magnetického pole v důsledku vyšší hladiny deoxyhemoglobinu, což je základní princip zobrazení BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependent) – viz obrázek 1.10 na straně 42 a text dizertační práce [86].

K mapování aktivních korových center je možné přistoupit třemi základními způsoby. Prvním je tzv. blokové paradigma⁷⁸, druhým je tzv. event-related fMRI (studie podnětová), kdy jsou stimuly prezentovány typicky s pseudonáhodnými intervaly⁷⁹, třetím je klidová *resting state* fMRI. Podrobněji problematiku fMRI rozebírá i náš článek [84].

⁷⁷popisující nepřímo funkční mikrocytoarchitektoniku mozkové tkáně, proto se také v poslední době prosadil termín „strukturální konektivita“

⁷⁸typicky blok aktivace nebo klidu trvá 20-48 sekund, protože k tomu, aby bylo dosaženo maximum aktivace je potřeba 6-9 vteřin a k návratu do výchozího stavu pak 8-20 vteřin od konce stimulace.

⁷⁹tento přístup může být vhodnější v případě úloh, které mohou být ovlivněny změnami bazálních podmínek. Habituační a anticipační je v případě event-related paradigmatu nižší



Obrázek 1.10: Změny parametrů při funkční magnetické rezonanci. Na ose y jsou změny jednotlivých parametrů v procentech, na ose x je čas ve vteřinách. Úloha začíná v 6. vteřině, následuje zvýšení metabolického obrátu kyslíku (CMRO₂, modře). Důsledkem jeho nárůstu je zvýšení extrakce kyslíku (OEF) v kapilárách (zeleně). Tím dojde k nepatrnému zvýšení množství deoxyhemoglobinu a tím i k poklesu MRI signálu. Následuje reakce prekapilár, v důsledku jejichž dilatace začne stoupat průtok (CBF) až nad potřebu metabolického obrátu (červeně). Tím navzdory nadále stoupajícímu CMRO₂ začne prudce klesat OEF a v důsledku toho dojde ke snížení zastoupení deoxyhemoglobinu a tím i k nárůstu signálu MRI o 2–4 % (černě). Po skončení stimulace se všechny sledované parametry vrací ke svým výchozím hodnotám – obrázek přejet z naší publikace [84].

2 Neurodegenerativní onemocnění

2.1 Publikace autora k danému tématu

1. Keller J, Kavková A, Matěj R, Cséfalvay Z., Rusina R. *Corpus callosum hypersignals and focal atrophy: Neuroimaging findings in globular glial tauopathy type I*. Eur J Neurol 2021; DOI: 10.1111/ene.15090 **IF 6,288/2021 (Q1)**, citováno 3x dle WOS, 2x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [88] (plný text této předkládané práce je na straně 96).
2. Stěpán-Buksakowska I, Keller J, Laczó J, Rulseh A, Hort J, Lisý J, Charvát F, Roček M, Hořínek D. *Diffusion tensor imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment*. Neurol. Neurochir. Pol. 2012; 46(5):462–471. **IF 0,486/2012 (Q4)**, citováno 6x dle WOS, 7x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [173] (plný text této předkládané práce je na straně 101).
3. Johanidesova S, Rusina R, Houška P, Keller J, Matěj R. *Alzheimerova nemoc probíhající pod obrazem kortikobazální degenerace – kazuistika*. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2012; 75/108(3):373– 377. **IF 0,372/2012 (Q4)**, citováno jako [80] (plný text této předkládané práce je na straně 111).
4. Picková T, Matěj R, Bezdicek O, Keller J, van der Zee J, Van Broeckhoven C, Cséfalvay Z, Rusina R. *Genetic Alzheimer Disease and Sporadic Dementia With Lewy Bodies: A Comorbidity Presenting as Primary Progressive Aphasia*. Cogn Behav Neurol 2017; 30(1):23–29. **IF 1,444/2017 (Q4)**, citováno 6x dle WOS, 5x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [128] (plný text této předkládané práce je na straně 116).
5. Rusina R, Csefalvay Z, Kovacs GG, Keller J, Javurkova A, Matej R. *Globular Glial Tauopathy Type I Presenting as Atypical Progressive Aphasia, With Comorbid Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy*. Front. Aging Neurosci. 2019; 11:336. **IF 4,362/2019 (Q1)**, citováno 8x dle WOS, 3x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [142] (plný text této předkládané práce je na straně 123).
6. Storey K, Johanidesová S, Matěj R, Keller J, Rohan Z, Rusina R. *FTLD-TDP and progressive supranuclear palsy in comorbidity-a report of two cases with different clinical presentations*. Neurocase 2017; 23(1):5–11. **IF 0,920/2017 (Q4)**, citováno 3x dle WOS, 1x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [177] (plný text této předkládané práce je na straně 130).
7. Krupička R, Mareček S, Malá C, Lang M, Klempíř O, Duspivová T, Šíroká R, Jarošíková T, Keller J, Šonka K, Růžička E, Dušek P. *Automatic substantia nigra segmentation in neuromelanin-sensitive MRI by deep neural network in patients with prodromal and manifest synucleinopathy*. Physiol Res 2019; strany S453–S458. **IF 1,655/2019 (Q4)**, citováno 6x dle WOS, 6x dle SCOPUS (k 24.11.2022).

Citováno jako [97] (plný text této předkládané práce je na straně 138).

8. Bezdicek O, Nikolai T, Nepožitek J, Peřinová P, Kemlink D, Dušek P, Příhodová I, Dostálová S, Ibarburu V, Trnka J, Kupka K, Mecková Z, Keller J, Vymazal J, Růžička E, Šonka K, Dušek P. *Prospective memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder*. Clin Neuropsychol 2017; strany 1–19. **IF 2,006/2018 (Q2)**, citováno 12x dle WOS, 9x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [15] (plný text této předkládané práce je na straně 144).
9. Matěj R, Kovacs GG, Johanidesová S, Keller J, Matějčková M, Nováková J, Sigut V, Keller O, Rusina R. *Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with R208H mutation presenting as progressive supranuclear palsy*. Mov. Disord. 2012; 27(4):476–479. **IF 4,558/2012 (Q1)**, citováno 21x dle WOS, 16x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [110] (plný text této předkládané práce je na straně 164).
10. Tesar A, Matej R, Kukal J, Johanidesova S, Rektorova I, Vyhnalek M, Keller J, Eliasova I, Parobkova E, Smetakova M, Musova Z, Rusina R. *Clinical Variability in P102L Gerstmann–Sträussler–Scheinker Syndrome*. Ann Neurol 2019; 86(5):643–652. **IF 9,037/2019 (D1)**, citováno 9x dle WOS, 6x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [184] (plný text této předkládané práce je na straně 168).
11. Ostrý S, Keller J, Sobek O, Chrdle A, Rusina R. *COVID-19 associated encephalopathy responding to treatment with intravenous immunoglobulins*. Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116(6):640–642. **IF 0,350/2020 (Q4)**, citováno jako [127] (plný text této předkládané práce je na straně 178).
12. Cséfalvay Z, Bajtošová R, Keller J, Straková E, Rusina R, Matěj R. *Primární progresivní afázie*. Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116(3):226–239. **IF 0,350/2020 (Q4)**, citováno jako [32] (plný text této předkládané práce je na straně 181).
13. Rusina R, Matěj R, Cséfalvay Z, Keller J, Franková V, Vyhnálek M. *Frontotemporal dementia*. Cesk Slov Neurol N 2021; 84/117(1):9–29. **IF 0,411/2021 (Q4)**, citováno jako [146] (plný text této předkládané práce je na straně 195).

2.2 Řešené otázky

1. Odpovídá grafický nález u pacienta s atypickou demencí klinické diagnóze (fenotypu) kortikobazálního syndromu, histopatologické diagnóze AN nebo ani jednomu z uvedených ?
2. S jakými komorbiditami se může pojit klinický obraz primární progresivní afázie ? Lze je predikovat ze „standardního“ MR ?
3. Lze správně určit diagnózu progresivní supranukleární obrny z prvního vyšetření i u pacientů s atypickým klinickým obrazem nebo přínos magnetické rezonance znásobí sledování v čase ?
4. Je možné hodnotit množství neuromelaninu v substantia nigra a může při tom pomoci strojové učení ?

2.3 Úvod

Zobrazovací metody u neurodegenerativních onemocnění tradičně sloužily především k odlišení eventuálních léčitelných příčin kognitivního postižení a k diferenciálně diagnostickému rozlišení mezi jednotlivými neurodegeneracemi. I dnes v první řadě pátráme po léčitelné příčině demence – strukturální lézi (tumor, ischemie, intrakraniální hematom, cévní malformace), edému (tumor, zánět) nebo transependymálním přestupu likvoru (hydrocefalus) – blíže viz úvodní kapitola 1.1.2 na straně 6. Za posledních 40 let prošlo zobrazení mozku rychlým vývojem, který dosud pokračuje. Klinické použití výpočetní tomografie (CT) a zejména magnetické rezonance (MR) umožnilo zobrazení mozku v řezech vedených libovolnou rovinou, čímž se otevřela cesta k přesnému znázornění atrofie a k lepší diferenciální diagnostice neurodegenerativních onemocnění [87]. Přínos moderních i tradičních metod bude ukázán v komentářích k výše uvedeným článkům.

2.3.1 K řešené otázce č. 1

Alzheimerova nemoc (AN) je progresivní neurodegenerativní onemocnění, u kterého dochází extracelulárně k akumulaci beta amyloidu a intracelulárně k ukládání depozit hyperfosforylované formy tau proteinu do neurofibrilárních klubek (tangles). Třetím klíčovým příznakem je numerická atrofie (úbytek) neuronů, která vede k povšechné atrofii mozkové tkáně [144]. Zobrazení difuzního tenzoru (DTI) dovoluje hodnotit změny bílé hmoty a tím nepřímou i strukturální konektivitu. Práce [173] (plný text této předkládané práce je na straně 101) přináší přehled změn, které byly pomocí DTI u AN prokázány.

Klinický i grafický obraz AN však může být i matoucí, což se ukázalo v případě pacienta, který splňoval kritéria pro kortikobazální syndrom (CBS), nicméně neuropatologie překvapivě nebyla uzavřena histopatologickou diagnózou kortikobazální degenerace (CBD), ale vyvinutého neokortikálního stadia časně formy AN. V korelaci s klinikou, histopatologií a neuropsychologickým vyšetřením tuto kazuistiku rozebírá práce [80] (plný text této předkládané práce je na straně 111).

2.3.2 K řešené otázce č. 2

Kromě atypických manifestací může diagnostiku neurodegenerativních onemocnění dále zkomplikovat přítomnost více než jedné nozologické jednotky. Těmito komorbiditami jsme se zabývali zejména v případě primární progresivní afázie (PPA), která se řadí¹ do heterogenní skupiny onemocnění, označovaných souhrnným termínem *frontotemporální lobární degenerace* (FTLD). FTLD bývá doprovázena progresivní degenerací (a viditelnou atrofií) frontálních a temporálních laloků mozku, často bývá také postižena parietální kůra a bazální ganglia [144]. FTLD je možné velmi hrubě rozdělit klinicky do tří podskupin: FTD, PPA a kombinace demence a poruch hybnosti (parkinsonismu nebo onemocnění motorického neuronu)². PPA se pak dále dělí na nonfluentní/agramatickou variantu (nfvPPA), sémantickou (svPPA) a logopenickou variantu PPA³. Tyto varianty se od sebe liší klinickým, neuropatologickým obrazem, ale i nálezem na MR [55]. Nonfluentní varianta se klinicky vyznačuje agramatismy a apraxií řeči se zachovalým porozuměním slovům. Na MR bývá doprovázena atrofií levé zadní frontoinzulární oblasti [58]. Pacientka v naší kazuistice [128] (plný text této předkládané práce je na straně 116) klinicky imponovala jako případ nonfluentní varianty PPA, nicméně MR obraz této diagnózy neodpovídal a histopatologie našla komorbiditu geneticky vázané AN a sporadické demence s Lewyho tělísky.

Jako nfvPPA a časná hippokampální amnézie se zpočátku klinicky manifestovala komorbidita *globulární gliální tauopatie* (GGT) a encefalopatie s limbickou převahou působenou cytoplasmatickými inkluzemi fosforylovaného *transactive response DNA binding proteinu o hmotnosti 43 kDa* (TDP-43) [142] (plný text této předkládané práce je na straně 123). Výsledky magnetické rezonance u tří případů neuropatologicky potvrzené GGT typu I jsme dále analyzovali v krátkém sdělení [88] (plný text této předkládané práce je na straně 96), kde prezentujeme čtyři zobrazovací rysy, jejichž kombinace by mohla být pro radiologickou diagnózu GGT specifická.

¹s výjimkou logopenické varianty PPA

²Podrobněji o FTLD v minimonografii [146] (plný text této předkládané práce je na straně 195)

³Podrobněji problematiku primární progresivní afázie rozebírá druhá minimonografie [32] (plný text této předkládané práce je na straně 181)

2.3.3 K řešeným otázkám č. 3 a 4

Přínos zobrazení magnetickou rezonancí jsme dále zkoumali u dvou pacientů se zcela odlišnou klinickou symptomatikou, u kterých byla neuropatologicky nalezena komorbidita TDP-43 a *progresivní supranukleární obrny* (PSP, syndrom Steele-Richardson-Olszewski) [177] (plný text této předkládané práce je na straně 130).

I když jsou některé příznaky PSP podobné *Parkinsonově nemoci* (PN), jsou u PSP nalézány (podobně jako u části FTLD, CBD, a demence s argyrofilními zrny) intraneuronálně uložená depozita tau proteinu a proto se označují jako tauopatie [145]. Oproti tomu PN se řadí (spolu s DLB, MSA a některými dalšími vzácnějšími jednotkami) mezi tzv. *synukleinopatie*. To jsou onemocnění, u kterých jsou nalézány intracelulární inkluze, které obsahují patologicky konformovaný protein alfa-synuklein [144]. U PN i ostatních synukleinopatií jsou zánikem více ohroženy neurony, které produkují dopamin. V těchto neuronech se nachází černý pigment složený z melaninu, kovových iontů, lipidů a proteinů, označovaný jako *neuromelanin* (blíže viz [196]). Úmrtí těchto neuronů vede k typickým příznakům PN – třesu, akinézii a rigiditě. Neuromelanin má velmi krátký T1 relaxační čas, díky čemuž je možné ho speciálně upravenou T1-váženou TSE sekvencí zobrazit (blíže viz následující sekce). Zobrazení neuromelaninu a jeho semiautomatické a automatické detekci se věnuje naše práce vzniklá za spolupráce 1. LF UK a ČVUT [97] (plný text této předkládané práce je na straně 138).

Za prodromální stádium Parkinsonovy nemoci je dnes považován tzv. *REM sleep behaviour disorder* (RBD), což je ztráta atonie svalstva v průběhu spánkové REM fáze [116]. V této fázi spánku jsou normálně svaly uvolněny, ale při této parasomnii tomu tak není. Fáze rychlých pohybů očí (REM) je tak u těchto pacientů doprovázena pohybovou aktivitou, která má souvislost se sny, které se v této fázi mohou zdát. Tato aktivita může být pro partnera na loži nebezpečná a vést k jeho poranění [131]. Na podsouboru 60 pacientů s RBD, analyzovaném v rámci širší spolupráce, sice nebyl prokázán morfologický korelát této symptomatiky (ani nebyly přítomny klinické známky rozvinutého neurodegenerativního onemocnění), byla však nalezena porucha prospektivní paměti⁴ [15] (plný text této

⁴Prospektivní paměť je druh paměti, který zahrnuje schopnost zapamatování si naplánování akce nebo

předkládané práce je na straně 144).

2.3.4 Souvislost s prionovým onemocněním

I když je klinický obraz PSP dosti typický, může se pod tímto obrazem skrývat TDP-43 proteinopatie [143] či sporadická CJD [82]. V našem souboru jsme odhalili a popsali pacienta, u kterého se jako PSP prezentovala dědičná varianta CJD s mutací genu pro prionový protein PRNP R208H [110] (plný text této předkládané práce je na straně 164).

Dalším prionovým onemocněním, kterým jsme se zabývali, byl *syndrom Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův* (GSS). Toto vzácné, pomalu progredující, onemocnění je způsobené mutací PRNP P102L. V souvislosti s 87 případy dosud publikovanými ve světové literatuře jsme retrospektivně hodnotili sedm histopatologických případů z našeho souboru. Výsledky magnetické rezonance byly dány do kontextu klinického obrazu a soubor byl statisticky srovnáván s již publikovanými případy [184] (plný text této předkládané práce je na straně 168).

2.3.5 Jiné příčiny kognitivní poruchy a přehledné články

Náhle vzniklá kognitivní porucha však může mít i řadu jiných příčin. Kazuistika dvou případů dezorientace a poruch řeči například ukazuje na možnosti diagnostiky a léčby (nejen) kognitivní poruchy způsobené encefalopatií při onemocnění COVID-19 [127] (plný text této předkládané práce je na straně 178).

V neposlední řadě jsme nabyté zkušenosti i výsledky zobrazovacích metod u našich pacientů využili pro vytvoření dvou minimonografií o PPA [32] (plný text této předkládané práce je na straně 181) a frontotemporální demenci [146] (plný text této předkládané práce je na straně 195).

činnosti, tedy plánování vázané na určitý čas či nějaký děj nebo událost [159].

2.4 Materiál a metodika

Pro dvojkazuistiku [177] (plný text této předkládané práce je na straně 130) jsme využili u jednoho ze dvou pacientů toho, že jsme měli k dispozici objemové T1-vážené obrazy získané ve dvou časových okamžicích. Součástí FSL (FMRIB Software Library, [168]) je program *Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy*, SIENA [169]. Princip spočívá v tom, že program provede extrakci lbi z obou vyšetření a oba mozky proti sobě koregistruje. Je vytvořen templát „na půl cesty“ na který jsou oba mozky koregistrovány a hodnotí se procentuální posun obrazů proti sobě (podrobněji viz úvodní stať o morfometrii na straně 30). Kromě této metody pro párové porovnání jsme pro tuto studii dále použili i automatickou volumetrickou segmentaci programem FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

V případě další kazuistiky [142] (plný text této předkládané práce je na straně 123) jsme měli k dispozici dokonce tři vyšetření (rok 1, 2 a 3) ve volumetrickém provedení, které jsme použili pro hodnocení programem FreeSurfer, pro prezentační účely byla využita i koregistrace na hodnotící stanici Siemens Leonardo. Dále jsme hodnotili změny na FLAIR obrazech – nejstarší dostupné vyšetření v roce 2010 bylo bohužel provedeno na stroji GE 2D technikou (5 mm tloušťka řezu s 1 mm mezerou), v následujících letech již na stroji Siemens Avanto (2D 4 mm řez s 0.8 mezerou a na závěrečném vyšetření jako 3D 1x1x1.5 mm). Aby bylo možné s co největší přesností porovnat vývoj FLAIR hyperintenzit, museli jsme nejprve lineárně koregistrovat 3D FLAIR na MNI templát [78, 77] a následně na tento koregistrovaný obraz koregistrovat 2D FLAIR sekvence (nebot' přesnost koregistrace na 3D FLAIR byla důležitější než přesnost koregistrace s MNI templátem). V tomto prostoru jsme provedli segmentaci patologického ložiska v pravé hemisféře a na základě jeho signálové charakteristiky byli schopni zhodnotit vývoj jeho velikosti v čase. Dále jsme provedli segmentaci i ložiska v kontralaterální hemisféře, kde došlo ke změnám strukturální konektivity. Její narušený stav jsme hodnotili jak pravděpodobnostní traktografií v systému FSL [168] tak i pomocí deterministické traktografie programem MedINRIA [6], v kterém jsme trasovali vlákna dorzálního a ventrálního streamu. Míru atrofie hippocampů jsme hodnotili podle Scheltensovy škály [150].

Pro hodnocení atrofie u trojkazuistiky s patologicky potvrzenou globulární gliální tauopatií (GGT) I. typu [88] (plný text této předkládané práce je na straně 96) jsme využili 3D 1-vážených obrazů získaných sekvencí MPRAGE na 1.5T přístroji Siemens Avanto. Rekonstruované midsagitální řezy jsme segmentovali pomocí programu ImageJ [135] a hodnotili atrofii v jednotlivých segmentech podle Witelsova [192] a Hofera s Framemem [64]. Pro analýzu FLAIR hyperintenzit jsme použili 3D FLAIR obraz.

Pro vyšetření se zaměřením na množství neuromelaninu [97] (plný text této předkládané práce je na straně 138) jsme využili 3T přístroj Siemens Skyra a 32-kanálovou hlavovou cívkou. Kromě 3D-Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo sekvence (MPRAGE; 176 axiálních řezů, TR=2000 ms, TE=2,4 ms, TI=900 ms, rozlišení 1 mm izotropní, dále jen 3D sekvence) jsme využili zejména 2D sekvenci gradientního echa s magnetizačním transferem, citlivou na přítomnost neuromelaninu (14 axiálních řezů kolmých na dorzální okraj mozku kmene, umístěných tak, aby pokrývaly celý rozsah *substantia nigra* (SN) – TR= 394 ms, TE=2,7 ms, rozlišení v rovině řezu 0,5x0,5 mm, tloušťka řezu 3 mm, průměr 7 měření (dále jen 2D sekvence). Přesný postup zpracování je rozepsán v příloženém článku in extenso.

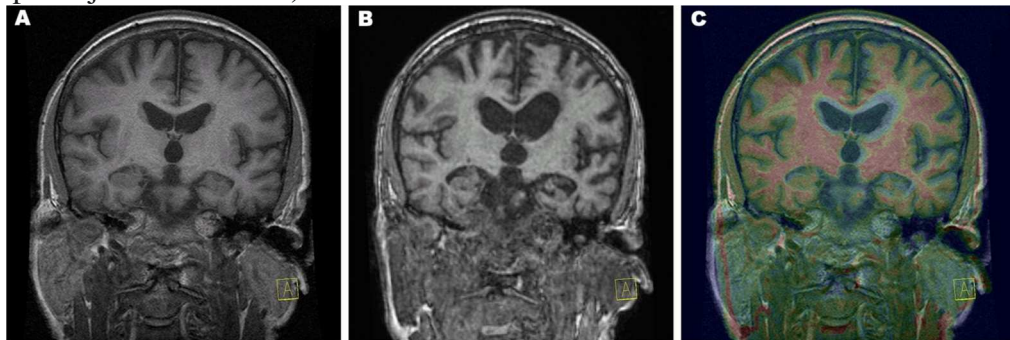
Dvojkazuistika [127] a kazuistiky [80, 128, 110, 184] zahrnovaly kvalitativní zpracování standardních obrazů magnetické rezonance, v případě práce [15] (plný text této předkládané práce je na straně 144) se z radiologického pohledu jednalo o vyloučení patologie. Práce [87, 173, 32] a [146] jsou přehlednými sděleními.

2.5 Výsledky

2.5.1 K řešené otázce č. 1

Vyšetřování rozsáhlého souboru pacientů s neurodegenerativními onemocněními unifikovaným protokolem vyústilo mimo jiné ve spolupráci s kliniky a neuropatologů v několik kazuistických sdělení. Popsali jsme tak případ pacienta, jehož AN probíhala pod grafickým i klinickým obrazem CBS [80] (plný text této předkládané práce je na straně 111). U pacientky s difúzní atrofií, akcentovanou oboustranně temporálně s mírnou levostran-

nou převahou, s patrnou atrofií hippocampů a vlevo perisylvijsky neuropatolog našel komorbiditu AN s časným nástupem a plně vyvinutou DLB [128] (plný text této předkládané práce je na straně 116).



Obrázek 2.1: Frontální rekonstrukce 3D MP-RAGE v roce 1 (A) a v roce 4 (B). Barevná fúze (C) obsahuje vstupní vyšetření v tradiční škále odstínů šedi a kontrolní vyšetření barevně – barevný obraz odráží intenzitu signálu T1-váženého obrazu. Oblasti nízkého signálu mají modré až černé odstíny, touto barvou jsou pak zobrazeny oblasti atrofie, kde je mozková tkáň nahrazena likvorem. Další technické detaily viz článek [142] (plný text této předkládané práce je na straně 123), odkud je obrázek převzat.

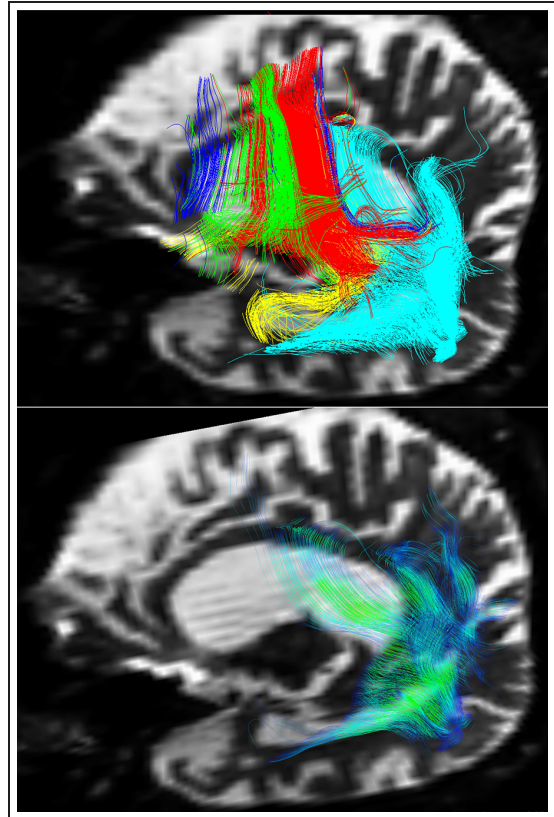
V případě kazuistiky pacienta s nvPPA a časnou hippocampální amnézií (komorbiditě GGT a TDP-43) byla prvním sledovaným parametrem atrofie. Jako nejrychlejší a přitom stále výtěžnou se ukázala 3D fúze vyšetření z prvního roku a ve čtvrtém roce (viz obr 2.1), která ukázala zřetelnou progresi subkortikální atrofie a atrofie korové s převahou v předních a inferolaterálních částech temporálních laloků a angulárním gyru (což odpovídá postižení ventral streamu). Zřetelná byla i progresse hippocampální atrofie, která souvisela s komorbiditou onemocnění s depozity TDP-43 v hippocampální a přední temporální krajině (Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy, LATE), AN byla vyloučena neuropatologicky. Progredující atrofie hippocampů byla kvantifikována i pomocí Scheltensovy škály (MTA) - vstupně 0-1, v druhém roce vlevo 2, vpravo 1 a ve čtvrtém roce vpravo 2 a vlevo 4.

2.5.2 K řešené otázce č. 2

Vzhledem k tomu, že u tohoto pacienta popsaného výše klinický nález vstupně evokoval chorobu ze skupiny primárních progresivních afázií, konkrétně nvfPPA, zaměřili jsme se dále na řečové oblasti. Jak je patrné na obrázku 2 v článku in extenso, pacient prodělal ischemickou cévní mozkovou příhodu s defektem vpravo centrálně, dále však byly patrné změny bílé hmoty i vlevo. Proto jsme pravděpodobnostní traktografií hodnotili lokální konektivitu postiženého kortexu, ale také jsme deterministickým postupem vizualizovali řečové dráhy, tedy tzv. dorsal a ventral stream (viz obrázek 2.2). V případě tohoto pacienta klinicky i graficky progredovala atrofie oblastí související s ventrálním streamem, proto jsme se rozhodli detailněji vizualizovat dráhy z těchto oblastí vycházející (viz horní obrázek) ve srovnání s nepostiženou oblastí dorsal streamu.

Hlavním přínosem našeho článku je nicméně

skutečnost, že neuropatologická diagnóza GGT může zahrnovat i obraz PPA a v rámci komorbidit může klinicky i graficky dále zmást komorbiditou s LATE-NC (TDP-43). Blíže viz publikace [142] (plný text této předkládané práce je na straně 123).



Obrázek 2.2: Deterministická traktografie (MedINRIA). Nahoře dorzální stream – vlákna z Brodmannovy arey BA44 červeně, BA45 zeleně, gyrus frontalis inf. modře, insuly žlutě, gyrus temporalis super. tyrkysově a z precentrálního gyru fialově. Dole ventrální stream: vlákna z gyrus angularis, odstíny odrážejí fokální hodnoty FA. Převzato z našeho článku [142] (plný text této předkládané práce je na straně 123).

2.5.3 K řešené otázce č. 3

Samotná GGT je neuropatologická jednotka s heterogenními klinickými projevy, jejíž MR obraz byl námi jako krátké sdělení publikován v roce 2021 [88] (plný text této předkládané práce je na straně 96). Na základě neuropatologie byla zpětně analyzována data tří pacientů: příznaky pacienta 1 počaly jako mírná anomie, která postupně progredovala spolu s poruchami paměti. Kromě tohoto klinického obrazu PPA se však též počala rozvíjet rigidita a supranukleární porucha okulomotoriky - tedy obraz PSP. Pacient 2 zpočátku přišel s příznaky primární progresivní afázie (PPA): s poruchami slovní exprese a repetice. V průběhu onemocnění se u něj vyvinuly příznaky PSP – rigidita a paréza pohledu a výrazným postižením kognice. Pacient 3 přišel s poruchou stability a neobratností levé ruky. Klinicky byl nález hodnocen jako asymetrický parkinsonský syndrom s akinezi a rigiditou, kombinovaný se spastickou (centrální) levostrannou hemiparézou. Po dvou letech se rozvinuly dystonické pohyby levé paže s fokálním myoklonem a příznakem „cizí ruky“ (alien hand), což je fenomén typický pro kortikobazální syndrom (CBS).

Již z výše uvedeného je zřejmé, že klinický obraz prvních dvou pacientů je nápadně podobný a liší se od pacienta třetího. Společným jmenovatelem je však ve všech třech případech přítomnost GGT. Podobně jako klinické vyšetření, data magnetické rezonance (obr. 2.3) tyto rysy potvrdila. Nápadná podobnost prvních dvou případů zahrnovala nápadné FLAIR hyperintenzity bílé hmoty včetně periventrikulárních lézí bílé hmoty, atrofii corporis callosi doprovázenou FLAIR hyperintenzitou podél jeho spodní hrany a mírnou atrofií mezencefala. Subkortikální atrofie v obou případech vedla k rozšíření komorového systému. V obou případech byla též patrná atrofie obou hippokampů.

U třetího pacienta byla opět patrna FLAIR hyperintenzita periventrikulárně, atrofie mezencefala a FLAIR hyperintenzní lem dolní hrany corporis callosi. Atrofie převládala biparietálně a v obou temporálních lalocích s maximem vpravo parietálně.

Výše uvedené nálezy tedy ukazují čtyři zobrazovací rysy, jejichž kombinace by mohla být pro radiologickou diagnózu GGT specifická, tedy:

1. atrofie mezencefala (příznak tučňáka ev. i svlačce)

2. nescifické periventrikulární změny bílé hmoty
3. hyperintenzita podél dolní hrany corpus callosum
4. atrofie corporis callosi (u komorbiditů PPA rostrálně, CBS dorzálně)

Změny corporis callosi vyvolaly náš zájem o histologickou analýzu tohoto mozolnatého tělesa, nicméně ani detailní průzkum histopatologickými metodami zde nenašel jednoznačnou patologii – domníváme se tedy, že atrofické změny (pravděpodobně vyvolávající změnou proudění likvoru i pruhový artefakt lemující bazální hranu corpus callosum) jsou sekundárním důsledkem korové atrofie, doprovázené úbytkem vláken spojujících atrofované korové oblasti.

Obraz PSP se vedle pacientů s GGT objevil i v další atypické kombinaci, kterou jsme popsali v dalším článku [177] (plný text této předkládané práce je na straně 130). První z pacientů vedle supranukleární poruchy pohledu spojené s Parkinsonismem (očekávané u PSP) vykazoval známky amnestické demence frontálního typu. Zpočátku však jeho klinické příznaky (amnestická demence, poruchy vizuospaciálních funkcí) i grafika (mírná korová atrofie s meziotemporální predominancí) evokovaly obraz AN. Po dvou letech stále dominovala korová atrofie v hippokampální oblasti bez jasných známek atrofie mozkového kmene, která se však objevila o další rok později spolu s frontální a temporální atrofií. Míru atrofie přehledně zobrazila analýza pomocí SIENA (viz obrázek 2.4), pro kvantifikaci korové atrofie byl využit FreeSurfer. Druhý pacient zpočátku imponoval jako nositel dvou různých skupin příznaků – mozečkových (cerebellární ataxie s hypermetrií, poruchou chůze s titubacemi a sakadovanou řečí) a parkinsonských (lehká akineze a rigidita s levostrannou převahou, známky vegetativní dysbalance). S klinickým nálezem byla v souladu i grafika - na MR byla nalezena mozečková atrofie, na SPECTu pokles aktivity dopaminergních transportérů ve striatu (na DaTSCANTM u), v kombinaci s vegetativními příznaky evokovala dosti přesvědčivě multisystémovou atrofii cerebellárního typu (MSA-C). Po dvou letech zhoršování klinického stavu navzdory podávané levodopě bylo provedeno kontrolní MR vyšetření, které již ukázalo dosti typický obraz *příznaku tučňáka*. U obou pacientů patologická analýza post-mortem prokázala kombinaci diagnostických známek FTLT-DTP typu A a PSP.

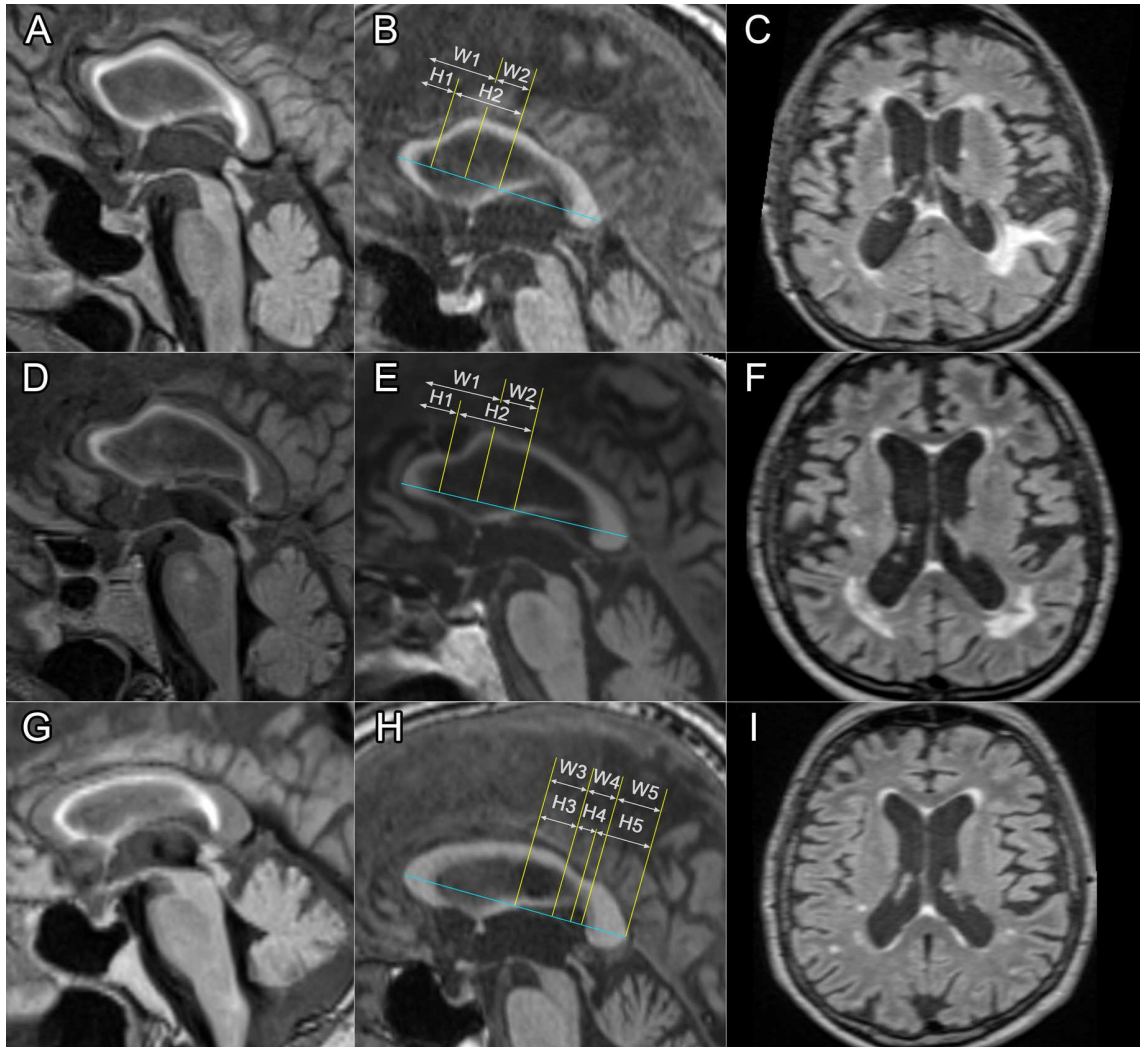
2.5.4 K řešené otázce č. 4

Další práce [97] (plný text této předkládané práce je na straně 138) přinesla porovnání dvou možných postupů zpracování dat MR obrazů, získaných sekvencí citlivou na neuromelanin. Úkolem je v každém případě nalezení substantia nigra (SN), její segmentace a výpočet objemu neuromelaninu. Prvním způsobem je tradiční postup, kdy je pro nalezení SN využit anatomický atlas a okraje struktury se hledají pomocí prahu intenzity signálu. Druhým testovaným způsobem bylo využití konvoluční neuronální sítě U-net, která využila výsledky segmentace z první varianty. Ukázalo se, že segmentace provedená neuronální sítí lépe odpovídá očekávanému objemu neuromelaninu v mozku v různých stádiích rozvoje synukleinopatie.

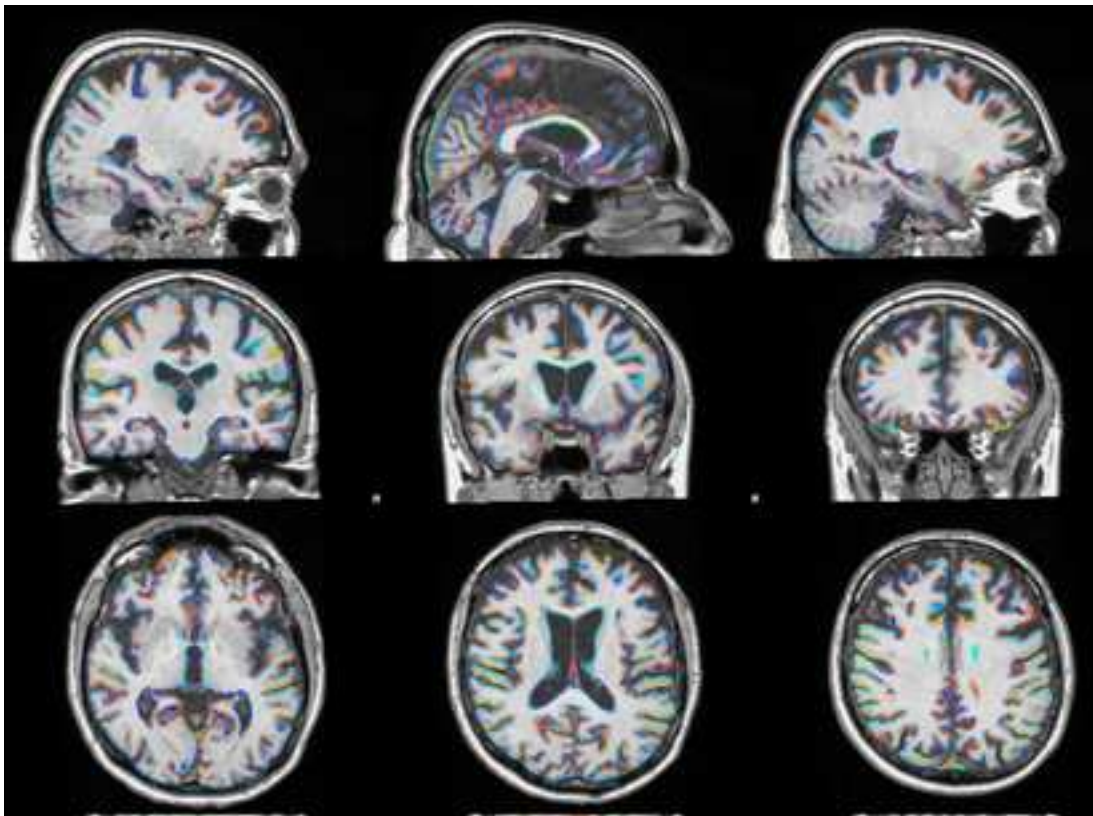
2.5.5 Komentář ke zbývajícím předkládaným pracem

Dvojkazuistika [127] a kazuistiky [110, 184] zahrnovaly kvalitativní zpracování standardních obrazů magnetické rezonance, v případě práce [15] se z radiologického pohledu jednalo o vyloučení patologie – práce tedy demonstrují výsledky multioborové meziinstitucionální spolupráce s neurology, neuropatologi i psychology.

Práce [87, 173, 32] a [146] jsou přehlednými sděleními, seznamující čtenáře s možnostmi zobrazení u neurodegenerativních onemocnění, využití difuzí váženého zobrazení u AN, PPA a u FTD.



Obrázek 2.3: Tři případy pacientů s GGT-1 (pacient 1 a–c, pacient 2 d–f, pacient 3 g–i). V levém sloupci 3D fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) se zřetelnou *hyperintensitou podél dolní hrany corporis callosi*, na sagitálních řezech je dále naznačena *atrofie mezencefala*. V prostředním sloupci jsou zobrazeny 3D T1-vážené obrazy, na kterých je zřetelná *atrofie corporis callosi* (přední část u pacientů 1 a 2 (b a e), dorzální u pacienta 3). V pravém sloupci jsou demonstrovány *nepespecifické periventrikulární změny bílé hmoty*. Segmentace corporis callosi byla provedena dle Hofera a Frahma (H) a Witelsoha (W). Blíže viz článek [88] (plný text této předkládané práce je na straně 96), ze kterého je obrázek přejatý.



Obrázek 2.4: Zobrazení vývoje atrofie pomocí automatizované volumetrie programem SIENA. Na řezy v sagitální, frontální a axiální rovině je vykreslený rozdíl objemu šedé hmoty (gray matter volume, GMV) mezi dvěma vyšetřeními, v tomto případě s odstupem jednoho roku. Pokles je znázorněn odstíny modré, odstíny červenožluté škály naopak odpovídají vzestupu GMV. Difuzní subkortikální atrofie je doprovázena posunem některých gyrů (což může imponovat jako falešný vzestup GMV), hlavní atrofické změny jsou patrné v oblasti postranních komor, corporis callosi, mozkového kmene a mozečku. Blíže viz náš článek [177] (plný text této předkládané práce je na straně 130), ze kterého je obrázek přejatý.

2.6 Závěr

1. V případě pacienta s histopatologickou diagnózou AN byla sice patrna atrofie bitemporálně, biparietálně (navíc potvrzeno hypoperfuzí temporálně na SPECT), frontální převaha atrofických změn však pro tuto histopatologickou diagnózu není typická. Frontální parasagitální postižení je typické pro obraz kortikobazální degenerace, avšak asymetricky. Naše výsledky tedy naznačují, že atrofické změny v kazuistice [80] neodpovídají typickému obrazu ani jedné z jednotek, kromě okcipitálních laloků se jeví jako (téměř) globální atrofie s postižením obou hippocampů.
2. U několika pacientů ze souboru PPA se objevila komorbidita GGT. Limitovaná pilotní studie naznačuje, že by pro histopatologickou diagnózu GGT mohla být typická kombinace nespecifických FLAIR hyperintenzit, atrofie mezencefala a atrofie corporis callosi, doprovázená pruhem na sagitálních FLAIR obrazech.
3. Vstupní vyšetření u pacientů s PSP neposkytlo jednoznačné vodítko v případě komorbidity. Tím bylo longitudinální zhodnocení atrofie při kontrolním vyšetření, které tudíž výrazně zlepší výtěžnost MR vyšetření. Kromě toho jsme popsali možné diagnostické znaky jednoho z recentně objevených onemocnění, GGT
4. Strojové učení může napomoci hodnocení množství neuromelaninu v substantia nigra.

3 Skupinové analýzy parametrů difúze u neurodegenerativních onemocnění

3.1 Publikace autora k danému tématu

1. Rulseh AM, Keller J, Rusz J, Syka M, Brozova H, Rusina R, Havrankova P, Zarubova K, Malikova H, Jech R, Vymazal J. *Diffusion tensor imaging in the characterization of multiple system atrophy*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12:2181–2187. **IF 2,198/2016** (Q3), citováno 10x dle WOS, 11x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [140] (plný text této předkládané práce je na straně 216).
2. Rulseh AM, Keller J, Tintěra J, Kožíšek M, Vymazal J. *Chasing shadows: What determines DTI metrics in gray matter regions? An in vitro and in vivo study*. *J Magn Reson Imaging* 2013; **IF 2,788/2013** (Q1), citováno 25x dle WOS, 21x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [141] (plný text této předkládané práce je na straně 223).
3. Syka M, Keller J, Klempř J, Rulseh AM, Roth J, Jech R, Vorisek I, Vymazal J. *Correlation between relaxometry and diffusion tensor imaging in the globus pallidus of Huntington's disease patients*. *PLoS ONE* 2015; 10(3):e0118907. **IF 3.057/2015** (Q1), citováno 15x dle WOS, 15x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [182] (plný text této předkládané práce je na straně 231).

3.2 Řešené otázky

- Která metrika difúze může nejlépe odlišit pacienty s MSA od zdravých subjektů ?
- Existuje matematický vztah mezi koncentrací železa a hodnotami odvozenými z tenzoru difúze ?
- Je korelace mezi frakční anisotropií (FA) a relaxační rychlostí, nalezená in vitro a u zdravých dobrovolníků, přítomna i v globus pallidus u pacientů s Huntingtonovou choreou ?

3.3 Úvod

Již v průběhu mého doktorského studia neurověd jsme publikovali práci, která mimo jiné hodnotila parametry difúze u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS) [91]. Metodika byla dále rozvinuta u další práce [89], ve které byla navržena barevná škála pro

zjednodušení hodnocení difúze. Pro její otestování jsme využili i data pacientů s multisystémovou atrofií (MSA). Tyto výsledky nás povzbudily k dalšímu hodnocení parametrů difúze, zejména FA u pacientů s tímto onemocněním.

3.3.1 FA u multisystémové atrofie

Naše práce [140] (plný text této předkládané práce je na straně 216) hodnotí, zda je možné na základě hodnot FA v putaminu a mozečkových pedunkulech odlišit pacienty s MSA od norem a do jaké míry je možné odlišit subjekty s cerebellární (MSA-C) a parkinsonskou (MSA-P) formou nemoci.

3.3.2 FA v šedé hmotě a její souvislost s ukládáním metaloproteinů

Naměřená data z oblastí zájmu byla dále využita na hodnocení FA v šedé hmotě a zejména bazálních gangliích. Hypotézu, že na první pohled paradoxní zvýšení FA v oblasti *nc. caudatus*, putamina a pallida s věkem může souviset s ukládáním metaloproteinů jsme testovali na agaru s ferritinem. Výsledky *in vitro* i *in vivo* části studie prezentujeme v publikaci [141] (plný text této předkládané práce je na straně 223).

3.3.3 FA anisotropie a relaxometrie u Huntingtonovy nemoci

Další práce [182] (plný text této předkládané práce je na straně 231) ověřovala, zda vyšší FA v *globus pallidus* u pacientů s HN je též působena ukládáním metaloproteinů a jestli hodnota FA koreluje s *relaxační rychlostí* (R2, blíže viz strana 34).

3.4 Materiál a metodika

3.4.1 FA u multisystémové atrofie

Zatímco první soubor pacientů pro hodnocení barevné škály [89] zahrnoval pouze 17 pacientů s MSA, pro předkládanou cílenou studii parametrů difúze u pacientů s multisystémovou atrofií (MSA) bylo vybráno 20 pacientů - deset s převažujícími parkinsonskými

příznaky (MSA-P), deset s převažujícími příznaky mozečkovými (MSA-C). Jako normativní skupina sloužilo dvacet zdravých dobrovolníků. Mapy FA, průměrné difuzivity (MD) a axiální difuzivity (AD) byly zpracovány metodou tract-based spatial statistics (TBSS, [167]).

Dále byly difuzní parametry hodnoceny ve dvou oblastech zájmu (ROI), umístěných v bazálních gangliích a středním mozečkovém pedunkulu, pomocí tzv. *support vector machine*. Tato neuronální síť po počátečním nastavení parametrů ($C=2$, $p=2$) dvacetkrát provedla hodnocení: nejprve dostala náhodných 60 % dat na natrénování a pak na zbylých 40 % (16 subjektech) měla prokázat své „diagnostické schopnosti“. Výkon modelu byl spočten jako průměrná úspěšnost klasifikace subjektu jako pacienta či normu v průběhu všech 20 cyklů.

3.4.2 FA v šedé hmotě a její souvislost s ukládáním metaloproteinů

Pro *in-vitro* část studie byly použity zkumavky s 40 ml 1.1 % agarózového gelu (při této koncentraci odpovídá FA zhruba hodnotám pro šedou hmotu). V průběhu chladnutí (po uvaření s ústojným roztokem) byl při dosažení teploty 50°C přidán koňský ferritin s náloží 5 - 50 mg ferritinu na 100 ml agarózy (což je širší než rozsah fyziologických hodnot v šedé hmotě u zdravého člověka). Jako kontrola posloužila čistá agaróza, bez přidaného ferritinu. *In vivo* část studie zahrnuje 29 zdravých dobrovolníků ve věku 19–80 let. *In vitro* část studie byla pro porovnání provedena na 1,5T i 3,0T, zdraví dobrovolníci byli vyšetřeni na 1,5T MR Siemens Avanto (30-směrová difuzí vážená sekvence a CPMG – blíže viz obecný úvod a plný text článku). V *in vitro* části studie byla data měřena přímo na surových datech ve střední části zkumavky.

V *in vivo* části studie byla pro současné měření parametrů difúze (FA a MD) a T2 relaxační rychlosti využita následující metodika: jednořezová CPMG série byla pomocí 2D koregistrace „sloučena“ s odpovídající T2-váženou sekvencí pokrývající celý mozek. Následně byla provedena lineární koregistrace vypočteného T2 obrazu z difuzního tenzoru (S0) na tuto T2-váženou sekvenci a transformační matice byla následně aplikována i na ostatní skalární invariáty difúze. V programu FSLView byla pomocí oblasti zájmu (ROI)

provedena segmentace globus pallidus, putamen a caput nuclei caudati. Vzniklé masky byly použity pro vygenerování podkladů pro relaxometrii (32 hodnot pro jednotlivé echočasy a pro každou masku), které byly dále zpracovány pomocí programu GraphPad Prism (modelováno plateau s následným monoexponenciálním poklesem), čímž jsme získali hodnotu R2. Masky byly dále promítnuty do T2-vážené sekvence, do jejíhož prostoru byly koregistrovány mapy odvozené z difuzního tenzoru. V tom samém objemu jsme tak měli k dispozici hodnotu R2, MD i FA.

3.4.3 FA anisotropie a relaxometrie u Huntingtonovy nemoci

Do studie bylo zahrnuto 18 pacientů se známým počátkem HN, z důvodu nekvality získaných dat (působené zejména mimovolnými pohyby pro tuto chorobu typickými) však bylo možné zpracovat jen data 14 z nich. Klinické hodnocení zahrnovalo jednotnou škálu UHDRS a její podsoučást, hodnotu *total function capacity* (TFC). Pro srovnání byla využita skupina 14 pohlavím a věkem odpovídajících zdravých dobrovolníků. Pro zpracování byl použit postup popsáný výše v pododdíle 3.4.2.

3.5 Výsledky

3.5.1 FA u multisystémové atrofie

Metoda TBSS ukázala u pacientů s MSA povšechné změny v mozkové bílé hmotě. Při porovnání mezi pacienty s MSA-C a MSA-P se však žádné rozdíly nepodařilo zachytit. Klasifikace pomocí neuronální sítě odhalila, že nejspolehlivější metrikou pro odlišení pacientů od norem je překvapivě průměrná difuzivita (MD), jejíž vzestup o 20 % ve středním mozečkovém pedunklu a o 6 % v putaminu znamená 100% specificitu pro záchyt MSA. Na využití informací MD místo FA se pak zaměřily i další práce, například Del Campo a spol. [37]. Důvodů, proč se MD ukázala jako vhodnější může být více – jedná se o robustnější metodu (jednoduché průměrování vlastních hodnot tenzoru difúze), která je méně náchylná na šum obsažený v datech. Hodnota FA v této studii byla navíc limitována daty dostupnými v době studie: data DWI byla měřena jen ve 12 směrech na 1,5T

přístroji, s rozlišením 2,2 mm izotropně.

3.5.2 FA v šedé hmotě a její souvislost s ukládáním metaloproteinů

In vitro část studie odhalila lineární závislost mezi množstvím železa navázaného na ferritin, relaxační rychlostí R2 a poklesem poměru signálu k šumu (SNR) na difuzí-vážených obrazech. Tento pokles vede ke snížení všech tří hlavních hodnot difuzního tenzoru a tím k arteficiálnímu zvýšení FA. Tento jev byl pozorován i v *in vivo* části studie. V obou částech byla nejsilnější korelace mezi koncentrací železa a λ_3 , tedy nejmenší vlastní hodnotou tenzoru. Toto pozorování je důležité pro hodnocení změn FA zejména v oblasti šedé hmoty a bazálních ganglií u pacientů, u kterých dochází k ukládání metaloproteinu v těchto strukturách a kde může být hodnota FA arteficiálně nadhodnocena.

3.5.3 FA anisotropie a relaxometrie u Huntingtonovy nemoci

U pacientů s HN jsme potvrdili pozitivní korelaci mezi R2 a FA v globus pallidus ($R^2 = 0,84$), což je v souladu s naší výše prezentovanou studií [141] (plný text této předkládané práce je na straně 223). Korelace byla dále potvrzena mezi počtem CAG tripletů a R2 ($R^2 = 0,59$) a počtem tripletů a FA ($R^2 = 0,44$). Negativní korelace byla zjištěna mezi R2 a průměrnou difuzivitou MD ($R^2 = 0,66$). Byl naznačen trend ke korelaci CAG a MD, nicméně síla korelace nepřesáhla práh statistické významnosti. Korelace parametrů získaných magnetickou rezonancí a klinických škál nebyla nalezena. Naše práce nicméně potvrdila, že u pacientů s HN je ukládání metaloproteinu v globus pallidus doprovázeno vzestupem FA.

3.6 Závěr

- Změny difúze u MSA jsou povšechné, nicméně k odlišení pacientů s MSA od normem se ukázala jako nejvhodnější průměrná difuzivita (MD) měřená ve středních mozečkových pedunkulech a v putamen.
- Byla nalezena silná korelace mezi koncentrací železa a zejména hodnotami λ_3 , což vede ke zvýšení frakční anisotropie spolu se zvyšováním relaxační rychlosti (R2). Příčinou tohoto jevu je fakt, že železo navázané na ferritin lokálně snižuje SNR. Toto snížení ovlivňuje DWI data a tím i následný odhad tenzoru difúze. Ovlivněny jsou všechny tři hlavní hodnoty tenzoru, nicméně λ_3 je jako nejmenší z nich šumem ovlivněna nejvíce. Jejich společné snížení se následně může projevit arteficiálním zvýšením FA, neboť snížení λ_1 je relativně i absolutně menší než λ_2 a λ_3 , což imponuje jako „protažení“ elipsoidu¹ v jeho dlouhé ose.
- Ukládání metaloproteinu v globus pallidus u pacientů s HN je doprovázeno vzestupem frakční anisotropie, ke kterému pravděpodobně dochází postupem popsaným v předchozím bodě.

¹elipsoidem lze pro názornost zobrazit hlavní hodnoty tenzoru difúze, blíže viz kapitola 1.4.2 na straně 37

4 Využití MR při sledování léčby spasticity a efektu rehabilitace

4.1 Publikace autora k danému tématu

1. Keller J, Štětkářová I, Macri V, Kühn S, Pětioký J, Gualeni S, Simmons D, Arthanat S., Zilber P. *Virtual reality-based treatment for regaining upper extremity function induces cortex grey matter changes in persons with acquired brain injury*. J Neuro-Engineering Rehabil 2020; 17(1):127. **IF 4,262/2020** (D1), citováno 12x dle WOS, 13x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [90] (plný text této předkládané práce je na straně 246).
2. Štětkářová I, Keller J. *Modulation of Motor Cortex Activity After Intrathecal Baclofen Delivery in Chronic Thoracic Spinal Cord Injury*. Front Neurol 2022; 13:778697. **IF 4,086/2021** (Q2), citováno 0x dle WOS, 0x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [175] (plný text této předkládané práce je na straně 257).
3. Štětkářová I, Krámská L, Keller J. *Improvement of Memory Functions in Chronic Spinal Cord Injury After Long-Term Intrathecal Baclofen Delivery for Spasticity Relief*. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface 2021; strana ner.13340. **IF 3,025/2021** (Q3), citováno 2x dle WOS, 1x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [176] (plný text této předkládané práce je na straně 265).
4. Piglova T, Panska S, Bittner V, Jelen K, Stursa P, Keller J. *Possibilities of objective identification of meniscoids in joint blocks of the axial system, by MRI and Transfer Vibration through the Spine*. Neuro Endocrinol. Lett. 2017; 38(5):360–366. **IF 0,754/2017** (Q4), citováno 2x dle WOS, 0x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [130] (plný text této předkládané práce je na straně 270).

4.2 Řešené otázky

- Do jaké míry může užití virtuální reality pomoci rehabilitaci a může mít vliv na tloušťku kortexu ?
- Je možné funkční MR prokázat změny aktivace mozkové kůry u pacientů s intrathé-kálně podávaným baklofenem ?
- Dochází kromě změn na fMRI při dlouhodobém podávání baklofenu i k změnám kognitivních funkcí ?
- Lze zobrazit pomocí MR meniskoidy v krčním úseku páteře na 3T ?

- Dochází při manipulaci tvrdými technikami k zobrazitelným změnám v oblasti meniskoidů ?

4.3 Úvod

Více než 80 % pacientů po cévní mozkové příhodě (CMP) má paretickou alespoň jednu horní končetinu a ačkoliv 6 měsíců po iktu 38 % pacientů dosáhne zlepšení motoriky, jen 12 % v této době dosáhne plného obnovení funkce postižené končetiny [98]. V případě postižení levostranných končetin rehabilitaci dále může komplikovat neglect syndrom. Tento *syndrom opomíjení*, poprvé komplexně popsán jako syndrom postižení pravé mozkové hemisféry v roce 1941 dr. Brainem [18], se týká typicky parietálního laloku [25]. Mezi možnostmi jeho léčby se řadí tzv. *mirror therapy*, kdy pomocí zrcadel pacient vidí pohyb ignorované končetiny [28].

Jednou z metod rehabilitace je tzv. *virtual anatomical interactivity* (VAI) [163]. Na rozdíl od klasické fyzické rehabilitace a v určitém smyslu podobně jako při zrcadlové terapii je možné metodou VAI cvičit postiženou končetinu pomocí druhostranné zdravé¹. Naše studie hodnotila, zda pomocí takového cvičení může dojít k návratu motorické funkce, rozšíření rozsahu pohybů postižené končetiny a zda dochází i ke změnám na MR.

Postižení centrálního motoneuronu bývá doprovázeno další závažnou komplikací. Tou je porucha svalového tonu² označovaná jako spasticita, jež bývá nalézána nejen u pacientů s postižením primární motorické kůry nebo capsula interna, ale zejména též u vysokého procenta pacientů s chronickým postižením míchy. I když lze tento fenomén částečně potlačit i nefarmakologicky, těžištěm terapie je léčba farmakologická. Nejrozšířenější je užití baklofenu, což je agonista GABA-B receptoru [124]. Doposud publikovaná práce Guerrera a spol. se zabývala pouze změnami aktivace senzomotorického kortexu u jediného pacienta s roztroušenou sklerózou po implantaci baklofenové pumpy³ [59]. Vzhledem k tomu, že roztroušená skleróza sama o sobě ovlivňuje mozkové funkce, rozhodli

¹pacient sleduje na obrazovce počítače anatomicky realistický obraz postižené končetiny a pomocí myši kontralaterální zdravou horní končetinou touto virtuální končetinou hýbat a cvičit.

²ve smyslu jeho zvýšení, hypertonie, závislá na rychlosti pasivního protažení

³byla nalezena zvýšená aktivace

jsme se hodnotit vliv baklofenu jen na pacienty s míšním traumatem, kteří nemají jiné neurologické onemocnění, čímž jsme byli nuceni zredukovat počet dostupných pacientů. Cílem studie bylo prokázat, zda dochází při podávání baklofenu intratekálně po třech měsících a po roce k funkčním změnám v důsledku korové plasticity.

Ve světové literatuře byly v osmdesátých letech popsány tři případy reverzibilní poruchy paměti po podání baklofenu [148]. S výjimkou jedné kazuistiky pacienta s dystonií [57] nebyl vliv baklofenu na kognitivní funkce člověka a zejména paměť systematicky analyzován.

Ještě častěji než s obtížemi působenými spasticitou přicházejí pacienti na ambulance neurologických i rehabilitačních pracovišť s příznakem, který obvykle neukazuje na závažné postižení mozku nebo míchy, ale o to více ztrpčuje život pacienta. Jedná se o funkční blokády kloubů, zejména v oblasti krční páteře. Přesná patogeneze není známa, nicméně je dle Lewita nepochybně mechanické povahy [104]. Jedním z mechanismů by mohla být porucha tak zvaných meniskoidů, drobných menisků, které byly poprvé popsány v první polovině dvacátého století [187]. Kromě apikální části [71] jsou meniskoidy inervované a mohou se tudíž podílet na vertebrogenním algickém syndromu. S postupujícím věkem mohou mizet [94]. Při prvních pokusech o zobrazení krčních meniskoidů u zdravých dobrovolníků na 3T byly jako nejvhodnější kandidáti pro zobrazení meniskoidů vytipovány sekvence DESS, VIBE a SPACE. Pomocí sekvence DESS pak Friedrich a spol. na souboru zdravých dobrovolníků u 4 z 56 subjektů zachytili tzv. entrapment meniskoidu C0/C1 [49]. Proto jsme tuto sekvenci zvolili i v naší studii s cílem nejen meniskoidy zobrazit, ale pokusit se zachytit změny v jejich uložení po manipulaci tvrdými technikami.

4.4 Materiál a metodika

Do studie rehabilitace pomocí VAI bylo zahrnuto 35 subjektů, kteří byli rozděleni do tří skupin: skupina A rehabilitovala pouze pomocí VAI, skupina B současně podstupovala klasickou fyzickou rehabilitaci a skupina C pouze rehabilitaci fyzickou. Zahrnuli jsme subjekty s izolovaným motorickým postižením jen jedné horní končetiny po CMP v povodí arteria cerebri media nebo traumatu, jejichž celkový stav neznemožňoval ovládní

počítače konvenční myši. Pacienti ve všech skupinách podstoupili 10 týdnů rehabilitace v daném programu (ukázky úkolů viz obrázek 4.1, detailní popis viz příložená práce [90] (plný text této předkládané práce je na straně 246)), pacienti skupiny A byli před začátkem a po skončení rehabilitace vyšetřeni na 3T MR Siemens Skyra, morfometrická data byla zpracována pomocí SPM 8.



Obrázek 4.1: Ukázka her ve virtuální realitě, které byly použity pro rehabilitaci: uchopit více prsty lžičku a pustit ji do šálku, mačkání dálkového ovladače ukazovákem a prostředníkem, vyšroubování žárovky a její „montáž“ do jiné objímky označené písmenem, výběr písmen abecedy a skládání slov a vět. Všechny tyto úkoly pacienti plnili pomocí klikání myši (držené zdravou rukou) na příslušné části těla, zobrazené na obrazovce. Obrázek převzat z naší publikace [90] (plný text této předkládané práce je na straně 246).

Pro fMRI studii pacientů s chronickou spinální lézí jsme v databázi pacientů našli 15 subjektů, kteří splňovali kritéria pro aplikaci baklofenové pumpy (hodnota modifikované Ashworthovy škály (MAS) 3 nebo 4 a pozitivní klinický test⁴). Abychom dále zvýšili homogenitu skupiny, rozhodli jsme se zařadit pouze pacienty s lézí míchy v hrudní etáži, což splnilo 10 subjektů (8 mužů, 2 ženy, věk 19-69 s průměrem 46 let). Jak bylo zmíněno výše, byli vyřazeni pacienti s traumatickými či demyelinizačními změnami mozku, lézemi

⁴aplikace baklofenu dočasně zavedeným intratekálním katetrem

periferních nervů či jakýmkoliv jinými chorobami mozku a míchy.

S ohledem na bezpečnost implantované baklofenové pumpy jsme se rozhodli studii provést na přístroji se slabší silou základního pole (Siemens Avanto 1.5T) a v souladu s bezpečnostními doporučeními výrobce jsme po ukončení vyšetření čekali 30 minut abychom vyloučili jakoukoliv komplikaci⁵. Kromě morfologické části bylo provedeno i fMRI vyšetření, při kterém pacienti prováděli dvě úlohy: myšlený pohyb postiženou nohou⁶ a reálný pohyb zdravou rukou na stejné straně těla [175] (plný text této předkládané práce je na straně 257). Získaná data byla zpracována dvoustupňovou analýzou pomocí FSL [168].

Neuropsychologické sledování bylo naplánováno u všech subjektů, kteří se měli účastnit fMRI studie (n=22), někteří však nakonec fMRI odmítli, další měli nižší compliance u neuropsychologického vyšetření, takže po roce jsme mohli do studie zahrnout jen 10 pacientů, u kterých byla provedeno MRI i rozsáhlá baterie neuropsychologických testů [176] (plný text této předkládané práce je na straně 265). Vzhledem k tomu, že při vstupním vyšetření výsledky neuropsychologických testů nesplňovaly Gaussovské rozložení, bylo třeba využít neparametrických statistických testů.

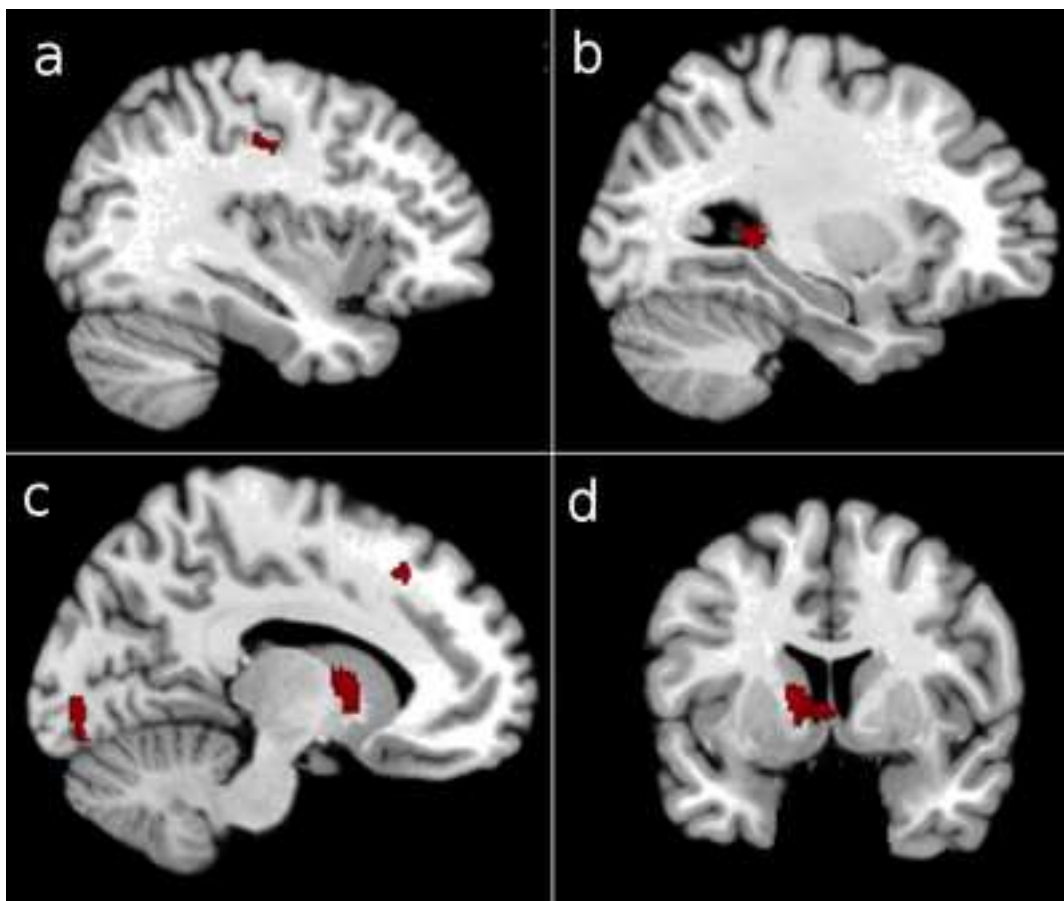
Studie meniskoidů zahrnuje celkem 12 subjektů s funkční blokádou krční páteře. Dva byli vyšetřeni metodou Transfer Vibration through the Spine (TVS) a deset bylo zařazeno do zobrazovací části studie. Na prvních třech byla ověřena metodika MR zobrazení – ze sekvencí, které přicházely v úvahu se jako nejvýtečnější ukázala sekvence *Double Echo Steady State* (DESS), kterou jsme upravili tak, aby za únosný čas poskytla dostatek informací (dva slaby – každý 96 řezů, tloušťka řezu 0,67 mm; rozlišení v rovině řezu 0,7x0,7 mm; TR 15,58 ms, TE 5,06 ms, Flip angle 20 stupňů, jedna akvizice, akviziční čas 6:53). Díky tomu bylo možné provést vyšetření před manipulací, provést vlastní manipulaci a provést kontrolní vyšetření po zákroku během 20 minut od zahájení první MR akvizice. Nejlepšího poměru signál/šum jsme na 3T MR Siemens Skyra dosáhli v 32kanálové hla-

⁵v průběhu vyšetření může dle výrobce docházet ke krátkodobému výpadku činnosti pumpy, což pacienta nijak neohrožuje, nicméně po vyšetření je třeba se pomocí programátoru přesvědčit, že případné obnovení funkce pumpy bylo úspěšné

⁶pacienti měli za úkol si představovat dorziflexi nohy ve frekvenci cca 1 Hz, ve stejném tempu pak prováděli i následující úlohu zdravou rukou (viz dále).

vové cívice, která oblast krční páteře dostatečně pokryla.

4.5 Výsledky



Obrázek 4.2: VAI: zvýšení objemu šedé hmoty zobrazený pomocí voxel-based morfometrie (nonstationary smoothness corrected $p < 0,005$, velikost clusteru > 200). Zobrazení v tzv. neurologické konvenci (Na rozdíl od tradičního zobrazení radiologické konvence se na pacienta díváme „zezadu“, proto se levá strana mozku nachází v levé části obrazu. Tento problém vznikl pravděpodobně při úpravách formátu ANALYZE z americké Mayo clinic Johnem Ashburnerem z SPM týmu - viz <https://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/FormatSpmAnalyze>). K nárůstu objemu šedé hmoty došlo v levém postcentrálním gyru (a), ocasu hippokampu (b), levostranné zrakové kůře (c) a levém caudatu (d). Obrázek převzat z naší publikace [90] (plný text této předkládané práce je na straně 246).

Ve studii rehabilitace pomocí VAI jsme našli zlepšení rozsahu aktivního pohybu (Active Range of Motion, AROM) ramene, lokte a zápěstí ve všech třech skupinách. VBM prokázala nárůst objemu šedé hmoty v pěti oblastech: dorzální část hippokampu, levé caudatum, rostrální cingulum, část postcentrálního gyru a vizuální kortex (obrázek 4.2). Dále byla nalezena pozitivní korelace mezi objemem šedé hmoty v motorické, premotorické a

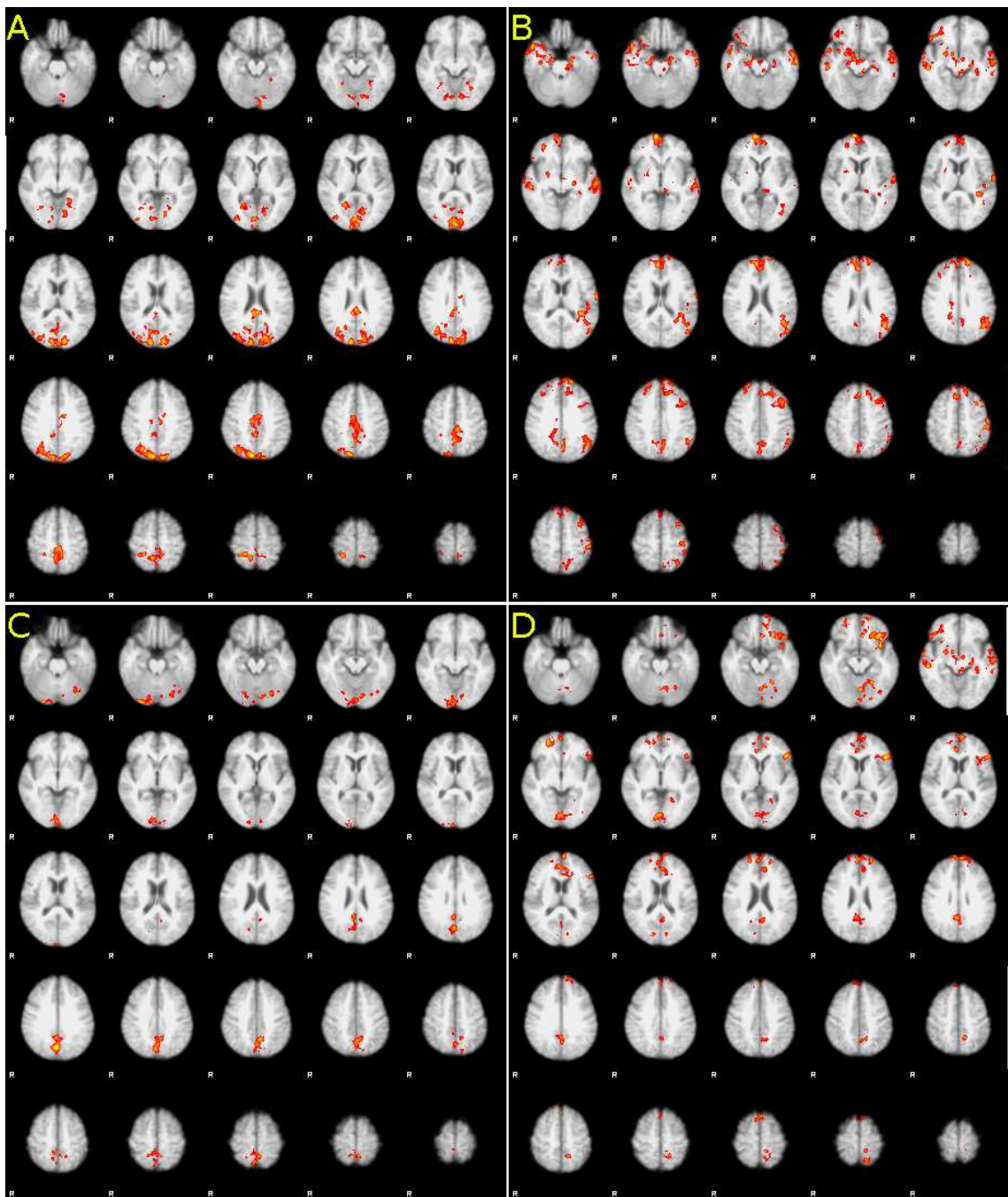
suplementární motorické oblasti a výsledky motorických testů (test síly a AROM) – blíže viz příložená publikace[90] (plný text této předkládané práce je na straně 246).

Data funkční MR souboru pacientů po implantaci baklofenové pumpy (detaily viz sekce metodika) byla nejprve zpracována tzv. first-level statistikou a byly vytvořeny příslušné parametrické mapy. Následovně byla provedena statistická analýza druhé úrovně (second-level analysis), kterou jsme párově porovnávali data vstupního vyšetření (baseline) s kontrolou 3 měsíce po implantaci systému a dále jsme porovnávali mezi sebou kontroly po 3 a 12 měsících. Mapy vzniklé tímto porovnáním⁷ ukazuje obrázek 4.3: v případě úlohy pro myšlený pohyb nohy jsme našli vzestup fMRI aktivity mezi baseline a kontrolou po 3 měsících i mezi touto kontrolou a následujícím vyšetřením 12 měsíců po implantaci, s převahou v oblasti primární motorické kůry oboustranně. Při srovnání vstupního vyšetření a tříměsíční kontrolou je zvýšení aktivity patrné nejen v oblasti primární motorické kůry, ale i v lalocích parietálních, sensorimotorickém kortexu, části okcipitálních laloků a v malém clusteru, který se nachází v levé mozečkové hemisféře. Při srovnání mezi 3 a 12 měsíci je patrný vzestup aktivity kromě primární motorické kůry i v obou frontopolárních a temporobazálních oblastech.

Úloha reálného pohybu prstů dominantní ruky vyvolala po 3 měsících vyšší aktivaci v apikálních oblastech obou mozečkových hemisfér (více vpravo) a centrálně (s levostrannou převahou). Srovnání vyšetření po 3 a 12 měsících, na rozdíl od předchozího, ukázalo opětovný pokles v téměř identickém rozsahu. Tento pokles jsme ověřovali srovnáním baseline a 12 měsíců, mezi těmito vyšetřeními nebyl nalezen statisticky významný rozdíl.

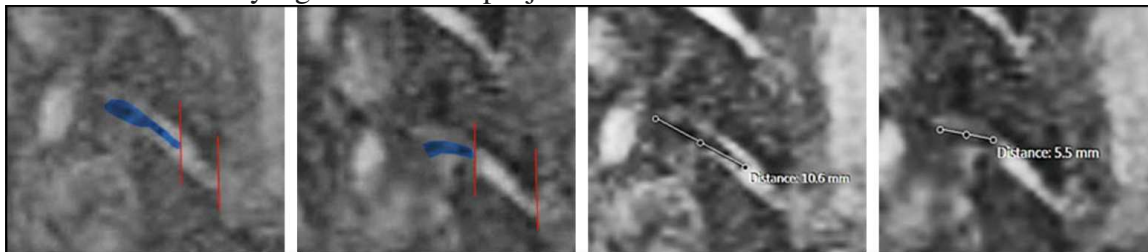
V neuropsychologickém vyšetření pacientů rok po implantaci baklofenové pumpy jsme narazili od dříve publikovaných, převážně animálních, dat našli ve většině sledovaných parametrů zlepšení [176] (plný text této předkládané práce je na straně 265), v případě sluchového učení (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) a časného i odloženého testu logické paměti (Wechsler Memory Scale 3rd Revision, WMS-III) byly tyto rozdíly statisticky významné. Dá se tedy říci, že dlouhodobá léčba intratekálním baklofenem kognitivní schopnosti nezhoršuje, naopak v některých doménách se výkon pacientů na

⁷tedy nikoliv výsledky analýzy prvního stupně či skupinové průměry



Obrázek 4.3: Rozdíly v korové aktivaci u pacientů s implantovanou baklofenovou pumpou. Podobrázky A a B ukazují rozdíly při úloze pro dolní končetinu (DK), podobrázky C a D pro horní končetinu (HK). Rozdíly mezi vstupním vyšetřením a kontrolou po třech měsících (A a C), a mezi 3. a 12. měsícem po implantaci (B a D). Statistická mapa (vykreslená přes anatomické řezy červenožlutými odstíny) znázorňuje vzestup aktivace při úloze pro DK jak mezi vstupním vyšetřením, tak i mezivyšetřeními za 3 a 12 měsíců (A,B). V případě úlohy pro HK byl prokázán vzestup aktivace v průběhu prvních třech měsíců (C) a pokles mezi 3 a 12 měsíci (D). Obrázek přejat z našeho článku [175] (plný text této předkládané práce je na straně 257).

této léčbě statisticky signifikantně zlepšuje.



Obrázek 4.4: Ventrální dislokace menisku segmentu C6/7 (označen modře). Na obrázku zcela vlevo před a druhém zleva po aplikaci tvrdé techniky. Jeho retrakce v důsledku uvolnění z kloubní štěrbiny je změřena na dvou následujících obrázcích, opět nejprve před a pak po aplikaci tvrdé techniky. Obrázek přejet z naší publikace [130] (plný text této předkládané práce je na straně 270).

U všech pacientů s funkční blokádou krční páteře, kteří podstoupili MR vyšetření, se podařilo zobrazit meniskoidy v krčním úseku. U jednoho ze subjektů byla zřetelná dislokace (a pravděpodobný entrapment) meniskoidu před manipulací. Po provedené manipulaci se jeho pozice normalizovala (obrázek 4.4), což je v souladu s tzv. *entrapment* teorií uskřínutí meniskoidu při funkčních blokáдах páteře.

4.6 Závěr

- Využití virtuální reality při rehabilitaci významně zlepšilo motorickou funkci postižené horní končetiny. VBM prokázala zvýšení objemu šedé hmoty v motorické a premotorické oblasti postižené hemisféry. Byly nalezeny i korelace mezi těmito rozdíly a motorickými výkony, což může odpovídat reálné mozkové plasticitě.
- Longitudinální prospektivní studie pacientů po implantaci baklofenové pumpy prokázala vzestup korové aktivace v oblasti nejen primární motorické kůry při jeho dlouhodobém intrathékálním podávání.
- Studie neuropsychologických parametrů pacientů s implantovanou baklofenovou pumpou prokázala zlepšení kognitivních funkcí (zejména paměti) u těchto pacientů.
- U všech subjektů se podařilo zobrazit meniskoidy, nejnápadněji v etáži C1/2.
- U jednoho ze sedmi subjektů, kteří podstoupili vyšetření před a po manipulaci, se podařilo prokázat tvarové změny původně dislokovaného meniskoidu a posun.

5 Závěrečné shrnutí

Poruchy kognice a motoriky jsou často navzájem úzce propojeny. Některá neurodegenerativní onemocnění jsou doprovázena poruchou motoriky¹, léčba poruch motoriky naopak působí i na kognici a to i s měřitelným dopadem na výsledky neurozobrazení. Navíc je pro oba druhy poruch možné užít obdobných metod vyšetření magnetickou rezonancí a následných zpracování naměřených dat.

U neurodegenerativních onemocnění často komplikují radiologickou diagnostiku komorbiditu. K jejich rozklíčování je třeba (kromě spolupráce s klinikem a případné zpětné vazby od neuropatologa) v řadě případů provést i další MR vyšetření pacienta s časovým odstupem. Dalším nástrojem, který se k hodnocení některých neurodegenerativních onemocnění začíná používat, je DTI. Toto zobrazení bylo primárně vyvinuto pro hodnocení bílé hmoty², avšak spolu se zobrazením špičatosti difuze (diffusion kurtosis imaging, DKI) může být použito i pro hodnocení šedé hmoty, zejména podkorové. Naše práce dále ukázaly, že při hodnocení výsledků DTI a zejména FA je třeba vzít v potaz i možné ovlivnění hodnot FA přítomností metaloproteinů.

Podobně jako u neurodegenerativních onemocnění může být použito longitudinální hodnocení MR obrazů také pro zobrazení mozkové plasticity při netradiční rehabilitaci. Dlouhodobé sledování změn aktivace při motorické úloze umožnily ukázat vliv intrathékálního podávání baklofenu na fMRI aktivaci při úlohách pro zdravou ruku i plegickou nohu. Další část této studie se pak zaměřila na zvažovaný negativní dopad baklofenu na kognitivní funkce – naopak jsme prokázali zlepšení paměti u našich pacientů. Úspěšné zobrazení meniskoidů a změna jejich uložení po rehabilitačním zákroku ukázala v podstatě další možnost „funkční“ magnetické rezonance zobrazit diskrétní strukturální rozdíly.

Tato habilitační práce se snaží poukázat na nezastupitelnou roli neurozobrazení a zejména využití obrazů magnetické rezonance – a to jak „konvenčních“ obrazů tak i různých pokročilejších technik – pro diagnostiku i dlouhodobé sledování pacientů s poruchami kog-

¹například PSP či MSA

²byť i pro toto užití je často model 2D tenzoru příliš zjednodušující

nice a motorických funkcí. Nesmíme však zapomínat, že navzdory neustále se zpřesňujícím výstupům našeho neuroradiologického snažení je pro úspěšnou diagnostiku a léčbu stále nejdůležitější korelace s klinickým nálezem. Té lze dosáhnout jen za podmínek kvalitní spolupráce a komunikace s indikujícím klinickým specialistou.

Seznam obrázků

1.1	MR obraz normotenzního hydrocefalu	8
1.2	MR obraz akutní otravy CO	11
1.3	Princip pneumoencefalografie	19
1.4	První pneumoencefalografický obraz mozkových sulků	20
1.5	Zobrazení hippokampů pomocí CT	23
1.6	Možné využití vyšší intenzity pole	25
1.7	Škála dle Scheltense - hodnocené rozměry	27
1.8	Škála dle Koedamové	29
1.9	Škála dle Fazekase	31
1.10	Změny parametrů mozkového průtoku při fMRI	42
2.1	Postupující atrofie u pacienta s komorbiditou GGT a LATE-NC (TDP-43)	51
2.2	Deterministická traktografie dorzálního a ventrálního streamu u pacienta s komorbiditou GGT a LATE-NC (TDP-43)	52
2.3	Tetráda změn u GGT-1	56
2.4	Výsledek automatizované volumetrie u pacienta s komorbiditou FTLD- TDP typu A (SIENA)	57
4.1	Ukázka virtuálních her	68
4.2	Výsledky voxel-based morfometrie studie virtuálních her	70
4.3	Změny v korové aktivaci u pacientů s implantovanou baklofenou pumpou	72
4.4	Posun meniskoidu po rehabilitaci tvrdou technikou	73

Literatura

- [1] *Statistical Parametric Mapping*. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.
- [2] Adan A. *Cognitive Performance and Dehydration*. Journal of the American College of Nutrition 2012; 31(2):71–78.
- [3] Allen N. *Solvents and other industrial organic compounds*. In: *Handbook of clinical neurology*. In Vinken PJ, Bruyn GW, editors, *Intoxications of the nervous system*, number v. 36 in Handbook of clinical neurology, strany 361–389. North-Holland Pub. Co. ; distributed by Elsevier North-Holland, Amsterdam ; New York : New York, 1979.
- [4] Ashburner J, Friston KJ. *Voxel-based morphometry—the methods*. Neuroimage 2000; 11(6 Pt 1):805–821.
- [5] Association AP, Association AP, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, D.C, American Psychiatric Association, 5th ed edition, 2013.
- [6] Ayache N. *MedINRIA*. <http://www-sop.inria.fr/asclepios/software/MedINRIA>, 2009.
- [7] Baillarger M. *De l'étendue de la surface du cerveau et de ses rapports avec le développement de l'intelligence*. Lancette 1845; 18(7):179.
- [8] Ball MJ, Fisman M, Hachinski V, Blume W, Fox A, Kral VA, Kirshen AJ, Fox H., Merskey H. *A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia*. Lancet 1985; 1(8419):14–16.
- [9] Bartos A, Gregus D, Ibrahim I., Tintěra J. *Brain volumes and their ratios in Alzheimer's disease on magnetic resonance imaging segmented using Freesurfer 6.0*. Psychiatry Res Neuroimaging 2019; 287:70–74.
- [10] Basser PJ, Mattiello J., LeBihan D. *Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo*. J Magn Reson B 1994; 103(3):247–254.
- [11] Bastos AC, Korah IP, Cendes F, Melanson D, Tampieri D, Peters T, Dubeau F., Andermann F. *Curvilinear reconstruction of 3D magnetic resonance imaging in patients with partial epilepsy: A pilot study*. Magnetic Resonance Imaging 1995; 13(8):1107–1112.
- [12] Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, Matthews PM, Brady JM., Smith SM. *Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging*. Magn Reson Med 2003; 50(5):1077–1088.
- [13] Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, Matthews PM, Brady JM., Smith SM. *Characterization and Propagation of Uncertainty in Diffusion Weighted MR images*.

<http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep/tr03tb1/tr03tb1.pdf>, 2009.

- [14] Berryman N, Bherer L, Nadeau S, Lauzière S, Lehr L, Bobeuf F, Lussier M, Kergoat MJ, Vu TTM, Bosquet L. *Multiple roads lead to Rome: combined high-intensity aerobic and strength training vs. gross motor activities leads to equivalent improvement in executive functions in a cohort of healthy older adults.* Age (Dordr) 2014; 36(5):9710.
- [15] Bezdicek O, Nikolai T, Nepožitek J, Peřinová P, Kemlink D, Dušek P, Přihodová I, Dostálová S, Ibarburu V, Trnka J, Kupka K, Mecková Z, Keller J, Vymazal J, Růžička E, Šonka K, Dušek P. *Prospective memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder.* Clin Neuropsychol 2017; strany 1–19.
- [16] Bingel A. *Die Röntgenographische Darstellung des Gehirns.* Klin Wochenschr 1922; 1(44):2191–2198.
- [17] Boyle PA, Yu L, Leurgans SE, Wilson RS, Brookmeyer R, Schneider JA, Bennett DA. *Attributable risk of Alzheimer’s dementia attributed to age-related neuropathologies: Age-Related Neuropathology Alzheimer’s dementia.* Ann Neurol. 2019; 85(1):114–124.
- [18] Brain WR. *Visual disorientation with special reference to lesions of the right cerebral hemisphere.* Brain 1941; 64(4):244–272.
- [19] Bronheim RS, Cotter E, Skolasky RL. *Cognitive impairment is associated with greater preoperative symptoms, worse health-related quality of life, and reduced likelihood of recovery after cervical and lumbar spine surgery.* N Am Spine Soc J 2022; 10:100128.
- [20] Brown MR, Personius KE, Langan J. *Participants with mildly-disabling chronic neck pain perform differently during explicit compared to implicit motor learning of a reaching task.* PLoS One 2022; 17(4):e0266508.
- [21] Bushong SC, Clarke GD. *Magnetic resonance imaging: physical and biological principles.* St. Louis, Missouri, Elsevier Mosby, fourth edition edition, 2015.
- [22] Carr HY, Purcell EM. *Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments.* Phys. Rev. 1954; 94(3):630–638.
- [23] Cascella M, Di Napoli R, Carbone D, Cuomo GF, Bimonte S, Muzio MR. *Chemotherapy-related cognitive impairment: mechanisms, clinical features and research perspectives.* Recent Prog Med 2018; 109(11):523–530.
- [24] Chan D, Janssen JC, Whitwell JL, Watt HC, Jenkins R, Frost C, Rossor MN, Fox NC. *Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer’s disease: longitudinal MRI study.* Lancet 2003; 362(9390):1121–1122.
- [25] Chedru F. *Space representation in unilateral spatial neglect.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1976; 39(11):1057–1061.
- [26] Cherry JD, Tripodis Y, Alvarez VE, Huber B, Kiernan PT, Daneshvar DH, Mez J, Montenigro PH, Solomon TM, Alosco ML, Stern RA, McKee AC, Stein TD.

- Microglial neuroinflammation contributes to tau accumulation in chronic traumatic encephalopathy.* *acta neuropathol commun* 2016; 4(1):112.
- [27] Chetelat G, Baron JC. *Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging.* *Neuroimage* 2003; 18(2):525–541.
- [28] Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI, Awosika OO, Kissela BM, Feng W. *Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review.* *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19(12):59.
- [29] contributors W. *William Beecher Scoville.*
- [30] Corsellis JAN, Bruton CJ, Freeman-Browne D. *The aftermath of boxing.* *Psychol. Med.* 1973; 3(3):270–303.
- [31] Critchley M. *DISCUSSION ON THE MENTAL AND PHYSICAL SYMPTOMS OF THE PRESENILE DEMENTIAS: Joint Discussion No. 5.* *Proc R Soc Med* 1933; 26(8):1077–1091.
- [32] Cséfalvay Z, Bajtošová R, Keller J, Straková E, Matěj R, Rusina R. *Primary progressive aphasia.* *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(3):226–239.
- [33] Dandy WE. *VENTRICULOGRAPHY FOLLOWING THE INJECTION OF AIR INTO THE CEREBRAL VENTRICLES.* *Ann Surg* 1918; 68(1):5–11.
- [34] Dandy WE. *Fluoroscopy of the cerebral ventricles.* *The Johns Hopkins Hosp. BULL.* 1919; 30(336):29–33.
- [35] Dandy WE. *RONTGENOGRAPHY OF THE BRAIN AFTER THE INJECTION OF AIR INTO THE SPINAL CANAL.* *Ann Surg* 1919; 70(4):397–403.
- [36] DeCarli C, Kaye JA, Horwitz B, Rapoport SI. *Critical analysis of the use of computer-assisted transverse axial tomography to study human brain in aging and dementia of the Alzheimer type.* *Neurology* 1990; 40(6):872–883.
- [37] Del Campo N, Phillips O, Ory-Magne Fc, Brefel-Courbon C, Galitzky M, Thalamas C, Narr KL, Joshi S, Singh MK, Péran P, Pavy-LeTraon A, Rascol O. *Broad white matter impairment in multiple system atrophy.* *Hum Brain Mapp* 2021; 42(2):357–366.
- [38] Donnal JF, Heinz ER, Burger PC. *MR of reversible thalamic lesions in Wernicke syndrome.* *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11(5):893–894; discussion 895–896.
- [39] Duncan JS, Bartlett P, Barker GJ. *Technique for measuring hippocampal T2 relaxation time.* *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17(10):1805–1810.
- [40] Einstein A. *Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen.* *Ann. Physik* 1905; 4:459–590.
- [41] Evans E. *Dementia in people with Intellectual Disability: Guidelines for Australian GPs.*

- [42] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. *MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging*. AJR Am J Roentgenol 1987; 149(2):351–356.
- [43] Ferrara M, Moroni F, De Gennaro L, Nobili L. *Hippocampal Sleep Features: Relations to Human Memory Function*. Front. Neur. 2012; 3.
- [44] Ferreira D, Cavallin L, Larsson EM, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, Kłoszewska I, Soininen H, Lovestone S, Simmons A, Wahlund LO, Westman E, AddNeuroMed consortium and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Practical cut-offs for visual rating scales of medial temporal, frontal and posterior atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment*. J Intern Med 2015; 278(3):277–290.
- [45] Fiebach JB, Jansen O, Schellinger PD, Heiland S, Hacke W, Sartor K. *Serial analysis of the apparent diffusion coefficient time course in human stroke*. Neuro-radiology 2002; 44(4):294–298. PMID: 11914803.
- [46] Filley CM. *Toluene Abuse and White Matter*. Psychiatric Clinics of North America 2013; 36(2):293–302.
- [47] Fischl B. *FreeSurfer*. NeuroImage 2012; 62(2):774–781.
- [48] Fox N, Scahill R, Crum W, Rossor M. *Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD*. Neurology 1999; 52(8):1687–1687.
- [49] Friedrich KM, Reiter G, Pretterklieber ML, Pinker K, Friedrich M, Trattng S, Salomonowitz E. *Reference Data for In Vivo Magnetic Resonance Imaging Properties of Meniscoids in the Cervical Zygapophyseal Joints*. Spine 2008; 33(21):E778–E783.
- [50] Frisoni GB, Beltramello A, Weiss C, Geroldi C, Bianchetti A, Trabucchi M. *Linear measures of atrophy in mild Alzheimer disease*. AJNR Am J Neuroradiol 1996; 17(5):913–923.
- [51] Ghosh A. *Endocrine, metabolic, nutritional, and toxic disorders leading to dementia*. Ann Indian Acad Neurol 2010; 13(6):63.
- [52] Giesel FL, Hahn HK, Thomann PA, Widjaja E, Wignall E, von Tengg-Kobligk H, Pantel J, Griffiths PD, Peitgen HO, Schroder J, Essig M. *Temporal horn index and volume of medial temporal lobe atrophy using a new semiautomated method for rapid and precise assessment*. AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27(7):1454–1458.
- [53] Gilroy J, Meyer JS. *Toxic and metabolic disorders of the nervous system*. In *Medical neurology*, strany 225–300. Macmillan, New York, 2d ed edition, 1975.
- [54] Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains*. Neuroimage 2001; 14(1 Pt 1):21–36.
- [55] Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R,

- Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. *Classification of primary progressive aphasia and its variants*. *Neurology* 2011; 76(11):1006–1014.
- [56] Graef J. *Clinical aspects of lead poisoning*. In Vinken PJ, Bruyn GW, editors, *Intoxications of the nervous system*, number v. 36 in *Handbook of clinical neurology*, strany 1–34. North-Holland Pub. Co. ; distributed by Elsevier North-Holland, Amsterdam ; New York : New York, 1979.
- [57] Grande LA, Loeser JD, Samii A. *Recurrent transient global amnesia with intrathecal baclofen*. *Anesth Analg* 2008; 106(4):1284–1287, table of contents.
- [58] Grossman M. *The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia*. *The Lancet Neurology* 2012; 11(6):545–555.
- [59] Guerrera S, Morabito R, Baglieri A, Corallo F, Ciurleo R, De Luca R, De Salvo S, Marino MA, Spadaro L, Timpano F, Bramanti P, Marino S. *Cortical reorganization in multiple sclerosis after intrathecal baclofen therapy*. *Neurocase* 2014; 20(2):225–229.
- [60] Hahn E. *Spin echoes*. *Phys. Rev.* 1950; 80:580–594.
- [61] Han K, Davis RA, Chapman SB, Krawczyk DC. *Strategy-based reasoning training modulates cortical thickness and resting-state functional connectivity in adults with chronic traumatic brain injury*. *Brain Behav* 2017; 7(5).
- [62] Harper L, Barkhof F, Scheltens P, Schott JM, Fox NC. *An algorithmic approach to structural imaging in dementia*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(6):692.
- [63] Havekes R, Abel T. *The tired hippocampus: the molecular impact of sleep deprivation on hippocampal function*. *Current Opinion in Neurobiology* 2017; 44:13–19.
- [64] Hofer S, Frahm J. *Topography of the human corpus callosum revisited—comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging*. *Neuroimage* 2006; 32(3):989–994.
- [65] Hofman MA. *On the evolution and geometry of the brain in mammals*. *Progress in Neurobiology* 1989; 32(2):137–158.
- [66] Holleran L, Kim JH, Gangolli M, Stein T, Alvarez V, McKee A, Brody DL. *Axonal disruption in white matter underlying cortical sulcus tau pathology in chronic traumatic encephalopathy*. *Acta Neuropathol* 2017; 133(3):367–380.
- [67] Horowitz AL. *MRI physics for radiologists: a visual approach*. New York, Springer-Verlag, 3rd ed edition, 1995.
- [68] Hounsfield GN. *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system*. *Br J Radiol* 1973; 46(552):1016–1022.
- [69] Hubbard BM, Anderson JM. *A quantitative study of cerebral atrophy in old age and senile dementia*. *J Neurol Sci* 1981; 50(1):135–145.

- [70] Huddar A, Seshagiri DV, Ramakrishnan S,, Kenchaiah R. *Pearls & Oysters: Rapidly Reversible Dementia: Vitamin B12 Deficiency in a 29-Year-Old Woman*. *Neurology* 2021; 97(6):e643–e646.
- [71] Inami S, Shiga T, Tsujino A, Yabuki T, Okado N,, Ochiai N. *Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in the synovial fold of the human cervical facet joint*. *J Orthop Res* 2001; 19(4):593–596.
- [72] Jack CR, Thorneau TM, Weigand SD, Wiste HJ, Knopman DS, Vemuri P, Lowe VJ, Mielke MM, Roberts RO, Machulda MM, Graff-Radford J, Jones DT, Schwarz CG, Gunter JL, Senjem ML, Rocca WA,, Petersen RC. *Prevalence of Biologically vs Clinically Defined Alzheimer Spectrum Entities Using the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association Research Framework*. *JAMA Neurol* 2019; 76(10):1174.
- [73] Jack CR, Weigand SD, Shiung MM, Przybelski SA, O’Brien PC, Gunter JL, Knopman DS, Boeve BF, Smith GE,, Petersen RC. *Atrophy rates accelerate in amnesic mild cognitive impairment*. *Neurology* 2008; 70(19 Pt 2):1740–1752.
- [74] Jacoby R, Levy R. *CT scanning and the investigation of dementia: a review*. *J R Soc Med* 1980; 73(5):366–369.
- [75] Jahn A, Levitas D, Holscher E, Johnson JT, Sayal A, Jstaph, JohannesWiesner, Clucas J, Tapera TM,, Justbennet. *andrewjahn/AndysBrainBook*., 2022.
- [76] Jansen WJ, Ossenkoppele R, Tijms BM, Fagan AM, Hansson O, Klunk WE, van der Flier WM, Villemagne VL, Frisoni GB, Fleisher AS, Lleó A, Mintun MA, Wallin A, Engelborghs S, Na DL, Chételat G, Molinuevo JL, Landau SM, Mattsson N, Kornhuber J, Sabri O, Rowe CC, Parnetti L, Popp J, Fladby T, Jagust WJ, Aalten P, Lee DY, Vandenberghe R, Resende de Oliveira C, Kapaki E, Froelich L, Ivanoiu A, Gabryelewicz T, Verbeek MM, Sanchez-Juan P, Hildebrandt H, Camus V, Zboch M, Brooks DJ, Drzezga A, Rinne JO, Newberg A, de Mendonça A, Sarazin M, Rabinovici GD, Madsen K, Kramberger MG, Nordberg A, Mok V, Mroczko B, Wolk DA, Meyer PT, Tsolaki M, Scheltens P, Verhey FRJ, Visser PJ, Amyloid Biomarker Study Group, Aarsland D, Alcolea D, Alexander M, Almdahl IS, Arnold SE, Baldeiras I, Barthel H, van Berckel BN, Blennow K, van Buchem MA, Cavedo E, Chen K, Chipi E, Cohen AD, Förster S, Fortea J, Frederiksen KS, Freund-Levi Y, Gkatzima O, Gordon MF, Grimmer T, Hampel H, Hausner L, Hellwig S, Herukka SK, Johannsen P, Klimkowicz-Mrowiec A, Köhler S, Koglin N, van Laere K, de Leon M, Lisetti V, Maier W, Marcusson J, Meulenbroek O, Møllergård HM, Morris JC, Nordlund A, Novak GP, Paraskevas GP, Perera G, Peters O, Ramakers IHGB, Rami L, Rodríguez-Rodríguez E, Roe CM, Rot U, Rütger E, Santana I, Schröder J, Seo SW, Soininen H, Spuru L, Stomrud E, Struyfs H, Teunissen CE, Vos SJB, van Walwijk van Doorn LJC, Waldemar G, Wallin ÅK, Wiltfang J,, Zetterberg H. *Association of Cerebral Amyloid- β Aggregation With Cognitive Functioning in Persons Without Dementia*. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(1):84.
- [77] Jenkinson M, Bannister P, Brady M,, Smith S. *Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images*. *NeuroImage* 2002; 17(2):825–841.

- [78] Jenkinson M, Smith S. *A global optimisation method for robust affine registration of brain images*. *Medical Image Analysis* 2001; 5(2):143–156.
- [79] Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E, Smith A, Jaskowski A, McDonald B., Wald N. *Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography*. *Lancet* 1992; 340(8829):1179–1183.
- [80] Johanidesova S, Rusina R, Houška P, Keller J., Matěj R. *Alzheimerova nemoc probíhající pod obrazem kortikobazální degenerace – kazuistika*. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2012; 75/ 108(3):373– 377.
- [81] Johansen-Berg H, Behrens T, editors. *Diffusion MRI: from quantitative measurement to in vivo neuroanatomy*. London, Elsevier Science, 2009.
- [82] Josephs KA, Tsuboi Y., Dickson DW. *Creutzfeldt-Jakob disease presenting as progressive supranuclear palsy*. *Eur J Neurol* 2004; 11(5):343–346.
- [83] Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA., Breteler MM. *Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(6):733–737.
- [84] Kalvach P, Keller J. *Variace mozkového průtoku v zobrazovacích metodách*. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie* 2007; 70(3):236–247.
- [85] Katsumoto A, Takeuchi H., Tanaka F. *Tau Pathology in Chronic Traumatic Encephalopathy and Alzheimer's Disease: Similarities and Differences*. *Front Neurol* 2019; 10:980.
- [86] Keller J. *Difuzí vážené zobrazení a další kvantitativní MR metody v diagnostice některých afekcí CNS*. <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/47332/140009330.pdf>, 2011.
- [87] Keller J. *Zobrazovací metody u neurodegenerativních onemocnění*. In *Neurodegenerativní onemocnění*, strany 72–77. Mladá Fronta, Praha, 2 edition, 2019. OCLC: 1135585569.
- [88] Keller J, Kavkova A, Matej R, Cséfalvay Z., Rusina R. *Corpus callosum hypersignals and focal atrophy: Neuroimaging findings in globular glial tauopathy type I*. *Eur J Neurol* 2021; strana DOI: 10.1111/ene.15090.
- [89] Keller J, Rulseh AM, Komárek A, Latnerová I, Rusina R, Brožová H., Vymazal J. *New non-linear color look-up table for visualization of brain fractional anisotropy based on normative measurements - principals and first clinical use*. *PLoS ONE* 2013; 8(8):e71431.
- [90] Keller J, Štětkářová I, Macri V, Kühn S, Pětioký J, Gualeni S, Simmons D, Arthanat S., Zilber P. *Virtual reality-based treatment for regaining upper extremity function induces cortex grey matter changes in persons with acquired brain injury*. *J NeuroEngineering Rehabil* 2020; 17(1):127.
- [91] Keller J, Vymazal J, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Rulseh AM,

- Keller O., Jech R. *Quantitative brain MR imaging in amyotrophic lateral sclerosis*. *MAGMA* 2011; 24(2):67–76.
- [92] King MD. *Neurological Sequelae of Toluene Abuse*. *Human Toxicology* 1982; 1(3):281–287.
- [93] Koedam ELGE, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Fox N, Barkhof F, Wattjes MP. *Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale*. *Eur Radiol* 2011; 21(12):2618–2625.
- [94] Kos J, Hert J., Sevcík P. *Meniskoidy meziobratlových kloubů*. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2002; 69(3):149–157.
- [95] Krejčí O, Krejčí T., Lipina R. *Posttraumatic hydrocephalus*. *Rozhl Chir* 2018; 97(6):258–261.
- [96] Krinsky-McHale SJ, Silverman W. *Dementia and mild cognitive impairment in adults with intellectual disability: issues of diagnosis*. *Dev Disabil Res Rev* 2013; 18(1):31–42.
- [97] Krupička R, Mareček S, Malá C, Lang M, Klempíř O, Duspivová T, Široká R, Jarošíková T, Keller J, Šonka K, Růžička E., Dušek P. *Automatic substantia nigra segmentation in neuromelanin-sensitive MRI by deep neural network in patients with prodromal and manifest synucleinopathy*. *Physiol Res* 2019; strany S453–S458.
- [98] Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J., Prevo AJH. *Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke*. *Stroke* 2003; 34(9):2181–2186.
- [99] Laczó J, Hort J., Vyhnálek M. *Evaluation of brain atrophy using visual rating scales and their clinical contribution to the early and differential diagnosis of dementia*. *Neurol. pro Praxi* 2021; 22(5):358–374.
- [100] Lai CY, Huang YW, Tseng CH, Lin CL, Sung FC., Kao CH. *Patients With Carbon Monoxide Poisoning and Subsequent Dementia: A Population-Based Cohort Study*. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(1):e2418.
- [101] Lauterbur P. *Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance*. *Nature* 1973; 242:190–191.
- [102] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E., Laval-Jeantet M. *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*. *Radiology* 1986; 161(2):401–407.
- [103] Lehmann M, Rohrer JD, Clarkson MJ, Ridgway GR, Schill RI, Modat M, Warren JD, Ourselin S, Barnes J, Rossor MN., Fox NC. *Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical Alzheimer's disease*. *J Alzheimers Dis* 2010; 20(2):587–598.
- [104] Lewit K. *Manipulační léčba v myoskeletální medicíně*. Praha, Sdělovací technika, spol. s.r.o. ve spolupráci s Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, 2003. OCLC:

506147709.

- [105] Malikova H, Vojtech Z, Liscak R, Prochazka T, Vymazal J, Mareckova I, Kalina M, Dbaly V, Keller J, Vladyka V. *Microsurgical and stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: different volume reduction, similar clinical seizure control*. Stereotact Funct Neurosurg 2010; 88(1):42–50.
- [106] Malikova H, Vojtech Z, Liscak R, Prochazka T, Vymazal J, Vladyka V, Keller J, Kalina M. *Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MRI with clinical seizure outcome*. Epilepsy Res. 2009; 83(2-3):235–242.
- [107] Mansfield P, Maudsley AA. *Line scan proton spin imaging in biological structures by NMR*. Phys Med Biol 1976; 21(5):847–852.
- [108] Mansfield P, Maudsley AA. *Medical imaging by NMR*. Br J Radiol 1977; 50(591):188–194.
- [109] Martland HS. *PUNCH DRUNK*. JAMA 1928; 91(15):1103.
- [110] Matěj R, Kovacs GG, Johanidesová S, Keller J, Matějčková M, Nováková J, Sigut V, Keller O, Rusina R. *Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with R208H mutation presenting as progressive supranuclear palsy*. Mov. Disord. 2012; 27(4):476–479.
- [111] McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Holland D, Koyama A, Brewer JB, Dale AM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease*. Neurology 2009; 73(6):457–465.
- [112] McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, Stern RA, Daneshvar DH, Alvarez VE, Lee HS, Hall G, Wojtowicz SM, Baugh CM, Riley DO, Kubilus CA, Cormier KA, Jacobs MA, Martin BR, Abraham CR, Ikezu T, Reichard RR, Wolozin BL, Budson AE, Goldstein LE, Kowall NW, Cantu RC. *The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy*. Brain 2013; 136(1):43–64.
- [113] Meiboom D S. Gill. *Modified spin-echo method for measurement of nuclear relaxation times*. Rev. Sci. Instrum.
- [114] Mendez MF. *The Neuropsychiatric Aspects of Boxing*. Int J Psychiatry Med 1995; 25(3):249–262.
- [115] Mizuno Y, Sakurai Y, Sugimoto I, Ichinose K, Ishihara S, Sanjo N, Mizusawa H, Mannen T. *Delayed Leukoencephalopathy after Carbon Monoxide Poisoning Presenting as Subacute Dementia*. Intern. Med. 2014; 53(13):1441–1445.
- [116] Montplaisir J. *Abnormal motor behavior during sleep*. Sleep Med 2004; 5 Suppl 1:S31–34.
- [117] Mori S. *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*. Elsevier Science, 2007.
- [118] Moritani T, Ekholm S, Westesson P. *Diffusion-weighted MR imaging of the brain*

- : with 11 tables. Berlin [u.a.], Springer, 2005.
- [119] Mortimer AM, Likeman M., Lewis TT. *Neuroimaging in dementia: a practical guide*. Pract Neurol 2013; 13(2):92–103.
- [120] Mutrux S. *Contribution à l'étude des corrélations anatomo-cliniques dans les démences dégénératives et les démences artérioscléreuses*. Eur Neurol 1953; 125(1):19–38.
- [121] Müller J, Hermes M., Piepgras U. *Adolf Bingel, the second inventor of lumbar pneumencephalography*. AJNR Am J Neuroradiol 1995; 16(3):487–490.
- [122] Nagae M, Umegaki H, Onishi J, Huang CH, Yamada Y, Watanabe K, Komiya H., Kuzuya M. *Chronic Dehydration in Nursing Home Residents*. Nutrients 2020; 12(11):E3562.
- [123] Nagae M, Umegaki H, Suzuki Y, Komiya H, Watanabe K, Yamada Y., Kuzuya M. *Association of dehydration with development of dementia among non-demented geriatric outpatients*. Geriatr. Gerontol. Int. 2021; 21(10):963–964.
- [124] Nasrallah FA, Griffin JL, Balcar VJ., Rae C. *Understanding Your Inhibitions: Modulation of Brain Cortical Metabolism by GABA_B Receptors*. J Cereb Blood Flow Metab 2007; 27(8):1510–1520.
- [125] Nott PN, Fleminger JJ. *Presenile dementia: the difficulties of early diagnosis*. Acta Psychiatr Scand 1975; 51(3):210–217.
- [126] Ogawa S, Lee TM, Kay AR., Tank DW. *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1990; 87(24):9868–9872.
- [127] Ostrý S, Keller J, Sobek O, Chrdle A., Rusina R. *COVID-19 associated encephalopathy responding to treatment with intravenous immunoglobulins*. Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116(6):640–642.
- [128] Picková T, Matěj R, Bezdicek O, Keller J, van der Zee J, Van Broeckhoven C, Cséfalvay Z., Rusina R. *Genetic Alzheimer Disease and Sporadic Dementia With Lewy Bodies: A Comorbidity Presenting as Primary Progressive Aphasia*. Cogn Behav Neurol 2017; 30(1):23–29.
- [129] Pierpaoli C, Basser PJ. *Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy*. Magn Reson Med 1996; 36(6):893–906.
- [130] Piglova T, Panska S, Bittner V, Jelen K, Stursa P., Keller J. *Possibilities of objective identification of meniscoids in joint blocks of the axial system, by MRI and Transfer Vibration through the Spine*. Neuro Endocrinol. Lett. 2017; 38(5):360–366.
- [131] Portet F, Touchon J. *[REM Sleep behavioral disorder]*. Rev Neurol (Paris) 2002; 158(11):1049–1056.
- [132] Predovan D, Julien A, Esmail A., Bherer L. *Effects of Dancing on Cognition in Healthy Older Adults: a Systematic Review*. J Cogn Enhanc 2019; 3(2):161–167.

- [133] Press GA, Amaral DG, Squire LR. *Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high-resolution magnetic resonance imaging*. *Nature* 1989; 341(6237):54–57.
- [134] Quinn TJ, Richard E, Teuschl Y, Gattringer T, Hafdi M, O'Brien JT, Merriman N, Gillebert C, Huygelier H, Verdelho A, Schmidt R, Ghaziani E, Forchammer H, Pendlebury ST, Bruffaerts R, Mijajlovic M, Drozdowska BA, Ball E, Markus HS. *European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment*. *Euro J of Neurology* 2021; 28(12):3883–3920.
- [135] Rasband W. *ImageJ*. <http://rsb.info.nih.gov/ij/>, 1997–2008.
- [136] Ridha BH, Barnes J, Bartlett JW, Godbolt A, Pepple T, Rossor MN, Fox NC. *Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: a serial MRI study*. *Lancet Neurol* 2006; 5(10):828–834.
- [137] Rilling JK, Seligman RA. *A quantitative morphometric comparative analysis of the primate temporal lobe*. *Journal of Human Evolution* 2002; 42(5):505–533.
- [138] Rincon F, Wright CB. *Vascular cognitive impairment*. *Curr Opin Neurol* 2013; 26(1):29–36.
- [139] Rosenbloom MH, Smith S, Akdal G, Geschwind MD. *Immunologically mediated dementias*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9(5):359–367.
- [140] Rulseh AM, Keller J, Rusz J, Syka M, Brozova H, Rusina R, Havrankova P, Zaru-
bova K, Malikova H, Jech R, Vymazal J. *Diffusion tensor imaging in the characterization of multiple system atrophy*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12:2181–2187.
- [141] Rulseh AM, Keller J, Tintěra J, Kožíšek M, Vymazal J. *Chasing shadows: What determines DTI metrics in gray matter regions? An in vitro and in vivo study*. *J Magn Reson Imaging* 2013;
- [142] Rusina R, Csefalvay Z, Kovacs GG, Keller J, Javurkova A, Matej R. *Globular Glial Tauopathy Type I Presenting as Atypical Progressive Aphasia, With Comorbid Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy*. *Front. Aging Neurosci.* 2019; 11:336.
- [143] Rusina R, Kovacs GG, Fiala J, Hort J, Ridzoň P, Holmerová I, Ströbel T, Matěj R. *FTLD-TDP with motor neuron disease, visuospatial impairment and a progressive supranuclear palsy-like syndrome: broadening the clinical phenotype of TDP-43 proteinopathies. A report of three cases*. *BMC Neurol* 2011; 11(1):50.
- [144] Rusina R, Matěj R, editors. *Neurodegenerativní onemocnění*. Praha, Mladá Fronta, 2 edition, 2019. OCLC: 1135585569.
- [145] Rusina R, Matěj R, Růžička E, Roth J. *Differential Diagnosis of Tauopathies – a Clinical Approach*. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(5):526–534.
- [146] Rusina R, Matěj R, Csefalvay Z, Keller J, Franková V, Vyhnálek M. *Frontotemporal dementia*. *Cesk Slov Neurol N* 2021; 84/117(1):9–29.

- [147] Ryznarová Z, Keller J, Záleský M, Zachoval R, Čapek V, Malikova H. *Comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) version 1 and version 2 and combination with apparent diffusion coefficient as a predictor of biopsy outcome*. *Neuro Endocrinol Lett* 2019; 40(1):41–50.
- [148] Sandyk R, Gillman MA. *Baclofen-induced memory impairment*. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8(3):294–295.
- [149] Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. *Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability*. *J Neurol* 1995; 242(9):557–560.
- [150] Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J. *Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(10):967–972.
- [151] Scheltens P, Weinstein HC, Leys D. *Neuro-imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease. I. Computer tomography and magnetic resonance imaging*. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94(4):277–289.
- [152] Schoemaker D, Buss C, Pietrantonio S, Maunder L, Freiesleben SD, Hartmann J, Collins DL, Lupien S, Pruessner JC. *The hippocampal-to-ventricle ratio (HVR): Presentation of a manual segmentation protocol and preliminary evidence*. *NeuroImage* 2019; 203:116108.
- [153] Schofield P. *Dementia associated with toxic causes and autoimmune disease*. *Int. Psychogeriatr.* 2005; 17(s1):S129–S147.
- [154] Scoville WB. *The limbic lobe in man*. *J Neurosurg* 1954; 11(1):64–66.
- [155] Scoville WB, Milner B. *Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20(1):11–21.
- [156] Sejnoha Minsterova A, Klobusiakova P, Kropacova S, Novakova L, Brabenec L, Balazova Z, Grmela R, Skotakova A, Svobodova L, Rektorova I. *Multishell Diffusion MRI Reflects Improved Physical Fitness Induced by Dance Intervention*. *Neural Plasticity* 2020; 2020:1–9.
- [157] Sener RN. *Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values*. *Computerized Medical Imaging and Graphics: The Official Journal of the Computerized Medical Imaging Society* 2001; 25(4):299–326. PMID: 11356324.
- [158] Shiraki H. *Neuropathological aspects of organic mercury intoxication, including Minamata disease*. In Vinken PJ, Bruyn GW, editors, *Intoxications of the nervous system*, number v. 36 in *Handbook of clinical neurology*, strany 83–145. North-Holland Pub. Co. ; distributed by Elsevier North-Holland, Amsterdam ; New York : New York, 1979.
- [159] Shum DHK, Fleming J. *Prospective Memory*. In Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editors, *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, strany 2056–2059. Springer

New York, New York, NY, 2011.

- [160] Silhan D, Bartos A, Mrzilkova J, Pashkovska O, Ibrahim I, Tintera J. *The Parietal Atrophy Score on Brain Magnetic Resonance Imaging is a Reliable Visual Scale*. *Curr Alzheimer Res* 2020; 17(6):534–539.
- [161] Šilhán D, Ibrahim I, Tintěra J, Bartoš A. *Magnetic resonance imaging showing parietal atrophy of the brain in late-onset Alzheimer's disease*. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82/115(1):91–95.
- [162] Silhan D, Pashkovska O, Bartos A, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Hippocampo-Horn Percentage and Parietal Atrophy Score for Easy Visual Assessment of Brain Atrophy on Magnetic Resonance Imaging in Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease*. *J Alzheimers Dis* 2021; 84(3):1259–1266.
- [163] Simmons CD, Arthanat S, Macri VJ. *Pilot study: Computer-based virtual anatomical interactivity for rehabilitation of individuals with chronic acquired brain injury*. *J Rehabil Res Dev* 2014; 51(3):377–390.
- [164] Simpson E, Andronikou S, Vedajallam S, Chacko A, Thai NJ. *Curved reformat of the paediatric brain MRI into a 'flat-earth map' — standardised method for demonstrating cortical surface atrophy resulting from hypoxic–ischaemic encephalopathy*. *Pediatr Radiol* 2016; 46(10):1482–1488.
- [165] Sklenák L. *Teoretická mechanika*. Ostrava, Ostrava: učební text katedry fyziky PŘF OU, 2006.
- [166] Smith SM. *Fast robust automated brain extraction*. *Hum Brain Mapp* 2002; 17(3):143–155.
- [167] Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TEJ. *Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data*. *NeuroImage* 2006; 31(4):1487–1505. PMID: 16624579.
- [168] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. *Neuroimage* 2004; 23 Suppl 1:S208–S219.
- [169] Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews P, Federico A, De Stefano N. *Accurate, Robust, and Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis*. *NeuroImage* 2002; 17(1):479–489.
- [170] Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Macchi C. *Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies*. *J Intern Med* 2011; 269(1):107–117.
- [171] Stejskal EO. *Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow*. *The Journal of Chemical Physics* 1965; 43(10):3597–3603.

- [172] Stejskal EO, Tanner JE. *Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient*. J Chem Phys 1965; 42(1):288–292.
- [173] Stěpán-Buksakowska I, Keller J, Laczó J, Rulseh A, Hort J, Lisý J, Charvát F, Roček M, Hořínek D. *Diffusion tensor imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment*. Neurol. Neurochir. Pol. 2012; 46(5):462–471.
- [174] Štětkářová I, et al. *Moderní farmakoterapie v neurologii*. Prague, Maxdorf, 3 edition, 2021.
- [175] Štětkářová I, Keller J. *Modulation of Motor Cortex Activity After Intrathecal Baclofen Delivery in Chronic Thoracic Spinal Cord Injury*. Front Neurol 2022; 13:778697.
- [176] Štětkářová I, Krámská L., Keller J. *Improvement of Memory Functions in Chronic Spinal Cord Injury After Long-Term Intrathecal Baclofen Delivery for Spasticity Relief*. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface 2021; strana ner.13340.
- [177] Storey K, Johanidesová S, Matěj R, Keller J, Rohan Z., Rusina R. *FTLD-TDP and progressive supranuclear palsy in comorbidity-a report of two cases with different clinical presentations*. Neurocase 2017; 23(1):5–11.
- [178] Stuerenburg HJ, Arlt S., Mueller-Thomsen T. *Free thyroxine, cognitive decline and depression in Alzheimer's disease*. Neuro Endocrinol Lett 2006; 27(4):535–537.
- [179] Stýblová V. *Diagnosa a prevence v průmyslové neurologii*. Praha, SZdN, 1 edition, 1968.
- [180] Stýblová V. *Toxické, metabolické a fyzikální vlivy poškozující nervovou soustavu*. In Macek Z, editor, *Speciální neurologie*, strany 301–332. Avicenum, Praha, 1 edition, 1973.
- [181] Suzuki S, Ichijo M, Fujii H, Matsuoka Y., Ogawa Y. *Acute Wernicke's encephalopathy: comparison of magnetic resonance images and autopsy findings*. Intern Med 1996; 35(10):831–834.
- [182] Syka M, Keller J, Klempíř J, Rulseh AM, Roth J, Jech R, Vorisek I., Vymazal J. *Correlation between relaxometry and diffusion tensor imaging in the globus pallidus of Huntington's disease patients*. PLoS ONE 2015; 10(3):e0118907.
- [183] Teisinger J, Styblova V. *[Neurological picture of chronic lead poisoning]*. Acta Univ Carol Med (Praha) 1961; Suppl 14:199–206.
- [184] Tesar A, Matej R, Kukul J, Johanidesova S, Rektorova I, Vyhnalek M, Keller J, Eliasova I, Parobkova E, Smetakova M, Musova Z., Rusina R. *Clinical Variability in P102L Gerstmann–Sträussler–Scheinker Syndrome*. Ann Neurol 2019; 86(5):643–652.
- [185] Tofts P, editor. *Quantitative MRI of the brain*. Chichester, Wiley, 2004.
- [186] Tomita K, Nakada TA, Oshima T, Motoshima T, Kawaguchi R., Oda S. *Tau protein*

- as a diagnostic marker for diffuse axonal injury*. PLoS One 2019; 14(3):e0214381.
- [187] Töndury G. *Beitrag zur Kenntnis der kleinen Wirbelgelenke*. Z. Anat. Entwickl. Gesch. 1940; 110(4):568–575.
- [188] Vaníčková M. *Vaskulární změny a atrofie hipokampů v Enhanced Cued Recall testu*. Diplomová práce, Karlova Univerzita, Filosofická fakulta, Katedra psychologie, Praha, 2016.
- [189] Wattjes MP, Henneman WJP, van der Flier WM, de Vries O, Träber F, Geurts JJG, Scheltens P, Vrenken H, Barkhof F. *Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT*. Radiology 2009; 253(1):174–183.
- [190] Weis J, Bořuta P. *Úvod do magnetickej rezonancie*. Bratislava, Goen, 1998.
- [191] Westbrook C, Kaut C. *MRI in practice*. Oxford [England] ; Boston, Blackwell Scientific Publications, 1993.
- [192] Witelson SF. *Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study*. Brain 1989; 112 (Pt 3):799–835.
- [193] Wolfe BA, Grosel J. *Hashimoto encephalitis: Connecting the pieces of a puzzling disease*. Journal of the American Academy of Physician Assistants 2013; 26(3):36.
- [194] Worster-Drought C, Hill TR, McMenemy WH. *Familial Presenile Dementia with Spastic Paralysis*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1933; s1-14(53):27–34.
- [195] Zhou J, Sun Y, Ji M, Li X, Wang Z. *Association of Vitamin B Status with Risk of Dementia in Cohort Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Am Med Dir Assoc 2022; strany S1525–8610(22)00424–8.
- [196] Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, Muñoz P, Paris I, Sulzer D, Sarna T, Casella L, Zecca L. *Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease*. Prog Neurobiol 2017; 155:96–119.

6 Seznam předkládaných publikací autora

6.1 Neurodegenerativní onemocnění

1. Keller J, Kavková A, Matěj R, Cséfalvay Z., Rusina R. *Corpus callosum hypersignals and focal atrophy: Neuroimaging findings in globular glial tauopathy type I*. Eur J Neurol 2021; DOI: 10.1111/ene.15090 **IF 6,288/2021** (Q1), citováno 3x dle WOS, 2x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [88] (plný text této předkládané práce je na straně 96).
2. Stěpán-Buksakowska I, Keller J, Laczó J, Rulseh A, Hort J, Lisý J, Charvát F, Roček M, Hořínek D. *Diffusion tensor imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment*. Neurol. Neurochir. Pol. 2012; 46(5):462–471. **IF 0,486/2012** (Q4), citováno 6x dle WOS, 7x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [173] (plný text této předkládané práce je na straně 101).
3. Johanidesova S, Rusina R, Houška P, Keller J, Matěj R. *Alzheimerova nemoc probíhající pod obrazem kortikobazální degenerace – kazuistika*. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2012; 75/108(3):373–377. **IF 0,372/2012** (Q4), citováno jako [80] (plný text této předkládané práce je na straně 111).
4. Picková T, Matěj R, Bezdicek O, Keller J, van der Zee J, Van Broeckhoven C, Cséfalvay Z, Rusina R. *Genetic Alzheimer Disease and Sporadic Dementia With Lewy Bodies: A Comorbidity Presenting as Primary Progressive Aphasia*. Cogn Behav Neurol 2017; 30(1):23–29. **IF 1,444/2017** (Q4), citováno 6x dle WOS, 5x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [128] (plný text této předkládané práce je na straně 116).
5. Rusina R, Csefalvay Z, Kovacs GG, Keller J, Javurkova A, Matej R. *Globular Glial Tauopathy Type I Presenting as Atypical Progressive Aphasia, With Comorbid Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy*. Front. Aging Neurosci. 2019; 11:336. **IF 4,362/2019** (Q1), citováno 8x dle WOS, 3x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [142] (plný text této předkládané práce je na straně 123).
6. Storey K, Johanidesová S, Matěj R, Keller J, Rohan Z, Rusina R. *FTLD-TDP and progressive supranuclear palsy in comorbidity-a report of two cases with different clinical presentations*. Neurocase 2017; 23(1):5–11. **IF 0,920/2017** (Q4), citováno 3x dle WOS, 1x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [177] (plný text této předkládané práce je na straně 130).
7. Krupička R, Mareček S, Malá C, Lang M, Klempř O, Duspivová T, Šírká R, Jarošíková T, Keller J, Šonka K, Růžička E, Dušek P. *Automatic substantia nigra segmentation in neuromelanin-sensitive MRI by deep neural network in patients with prodromal and manifest synucleinopathy*. Physiol Res 2019; strany S453–S458. **IF 1,655/2019** (Q4), citováno 6x dle WOS, 6x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [97] (plný text této předkládané práce je na straně 138).

8. Bezdicek O, Nikolai T, Nepožitek J, Peřinová P, Kemlink D, Dušek P, Přihodová I, Dostálová S, Ibarburu V, Trnka J, Kupka K, Mecková Z, Keller J, Vymazal J, Růžička E, Šonka K, Dušek P. *Prospective memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder*. Clin Neuropsychol 2017; strany 1–19. **IF 2,006/2018 (Q2)**, citováno 12x dle WOS, 9x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [15] (plný text této předkládané práce je na straně 144).
9. Matěj R, Kovacs GG, Johanidesová S, Keller J, Matějčková M, Nováková J, Sigut V, Keller O, Rusina R. *Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with R208H mutation presenting as progressive supranuclear palsy*. Mov. Disord. 2012; 27(4):476–479. **IF 4,558/2012 (Q1)**, citováno 21x dle WOS, 16x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [110] (plný text této předkládané práce je na straně 164).
10. Tesar A, Matej R, Kukul J, Johanidesova S, Rektorova I, Vyhnalek M, Keller J, Eliasova I, Parobkova E, Smetakova M, Musova Z, Rusina R. *Clinical Variability in P102L Gerstmann–Sträussler–Scheinker Syndrome*. Ann Neurol 2019; 86(5):643–652. **IF 9,037/2019 (D1)**, citováno 9x dle WOS, 6x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [184] (plný text této předkládané práce je na straně 168).
11. Ostrý S, Keller J, Sobek O, Chrdle A, Rusina R. *COVID-19 associated encephalopathy responding to treatment with intravenous immunoglobulins*. Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116(6):640–642. **IF 0,350/2020 (Q4)**, citováno jako [127] (plný text této předkládané práce je na straně 178).
12. Cséfalvay Z, Bajtošová R, Keller J, Straková E, Rusina R, Matěj R. *Primární progresivní afázie*. Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116(3):226–239. **IF 0,350/2020 (Q4)**, citováno jako [32] (plný text této předkládané práce je na straně 181).
13. Rusina R, Matěj R, Cséfalvay Z, Keller J, Franková V, Vyhnálek M. *Frontotemporal dementia*. Cesk Slov Neurol N 2021; 84/117(1):9–29. **IF 0,411/2021 (Q4)**, citováno jako [146] (plný text této předkládané práce je na straně 195).

6.2 Skupinové analýzy parametrů difúze u neurodegenerativních onemocnění

14. Rulseh AM, Keller J, Rusz J, Syka M, Brozova H, Rusina R, Havrankova P, Zarubova K, Malikova H, Jech R, Vymazal J. *Diffusion tensor imaging in the characterization of multiple system atrophy*. Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 12:2181–2187. **IF 2,198/2016 (Q3)**, citováno 10x dle WOS, 11x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [140] (plný text této předkládané práce je na straně 216).
15. Rulseh AM, Keller J, Tintěra J, Kožíšek M, Vymazal J. *Chasing shadows: What determines DTI metrics in gray matter regions? An in vitro and in vivo study*. J Magn Reson Imaging 2013; **IF 2,788/2013 (Q1)**, citováno 25x dle WOS, 21x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [141] (plný text této předkládané práce je na straně 223).
16. Syka M, Keller J, Klempř J, Rulseh AM, Roth J, Jech R, Vorisek I, Vymazal J. *Correlation between relaxometry and diffusion tensor imaging in the globus*

pallidus of Huntington's disease patients. PLoS ONE 2015; 10(3):e0118907. **IF 3,057/2015** (Q1), citováno 15x dle WOS, 15x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [182] (plný text této předkládané práce je na straně 231).

6.3 Využití MR při sledování léčby spasticity a efektu rehabilitace

17. Keller J, Štětkářová I, Macri V, Kühn S, Pětioký J, Gualeni S, Simmons D, Arthanat S., Zilber P. *Virtual reality-based treatment for regaining upper extremity function induces cortex grey matter changes in persons with acquired brain injury*. J Neuro-Engineering Rehabil 2020; 17(1):127. **IF 4,262/2020** (D1), citováno 12x dle WOS, 13x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [90] (plný text této předkládané práce je na straně 246).
18. Štětkářová I, Keller J. *Modulation of Motor Cortex Activity After Intrathecal Baclofen Delivery in Chronic Thoracic Spinal Cord Injury*. Front Neurol 2022; 13:778697. **IF 4,086/2021** (Q2), citováno 0x dle WOS, 0x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [175] (plný text této předkládané práce je na straně 257).
19. Štětkářová I, Krámská L, Keller J. *Improvement of Memory Functions in Chronic Spinal Cord Injury After Long-Term Intrathecal Baclofen Delivery for Spasticity Relief*. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface 2021; strana ner.13340. **IF 3,025/2021** (Q3), citováno 2x dle WOS, 1x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [176] (plný text této předkládané práce je na straně 265).
20. Piglova T, Panska S, Bittner V, Jelen K, Stursa P, Keller J. *Possibilities of objective identification of meniscoids in joint blocks of the axial system, by MRI and Transfer Vibration through the Spine*. Neuro Endocrinol. Lett. 2017; 38(5):360–366. **IF 0,754/2017** (Q4), citováno 2x dle WOS, 0x dle SCOPUS (k 24.11.2022). Citováno jako [130] (plný text této předkládané práce je na straně 270).