

doi: 10.14735/amcsnn2017150

# Možnosti aktivování plastických a adaptačních procesů v centrálním nervovém systému pomocí fyzioterapie u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšni

## Options for Activation of Plastic and Adaptation Processes in the Central Nervous System using Physiotherapy in Multiple Sclerosis Patients

### Souhrn

Incidence roztroušené sklerózy mozkomíšni ve světě a v České republice stále stoupá. Je jedním z nejčastějších onemocnění, které invalidizuje mladé lidi a vyčleňuje je jak z pracovního, tak sociálního života. Farmakoterapie tohoto onemocnění není pro potlačení progresu dostačující. Ke snížení následků tohoto onemocnění je potřeba komplexní přístup, jehož součástí je i fyzioterapie. Současný výzkum se zabývá možnostmi co nejefektivnějšího využití potenciálu fyzioterapie v léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšni a hledá možnosti, jak aktivně a cíleně ovlivňovat plastické a adaptační procesy centrálního nervového systému. V této rešeršní práci shrnujeme problematiku neuroplasticity obecně a specificky u roztroušené sklerózy mozkomíšni. Věnujeme se možnostem zobrazování plastických a adaptačních procesů. Popisujeme současný fyzioterapeutický přístup k nemocným s roztroušenou sklerózou mozkomíšni. Věnujeme se možnostem, kterými fyzioterapie může ovlivnit neuroplasticitu. Shrnujeme výsledky vlastního výzkumu, v němž pomocí různých zobrazovacích metod hodnotíme efekt nového facilitačního fyzioterapeutického přístupu Motorické programy aktivující terapie.

### Abstract

The incidence of multiple sclerosis world-wide and in the Czech Republic continues to rise. It is one of the most common diseases that disables young people and excludes them from work as well as social life. Pharmacotherapy of this disease is insufficient to suppress progression. A comprehensive approach including physiotherapy is needed to reduce the symptoms of this disease. Current research aims to identify options for the most effective use of physiotherapy in the treatment of multiple sclerosis and is exploring the ways to actively and purposefully influence plastic and adaptive processes of the central nervous system. We discuss this theme in the present review article. We summarize the issue of neuroplasticity in general (and specifically in multiple sclerosis) and discuss the options for displaying plastic and adaptation processes (using functional magnetic resonance imaging in particular). Furthermore, we mention current physiotherapy approaches for multiple sclerosis and their potential impact on neuroplasticity. We summarize the results of our own research that monitors (via various imaging methods) the effect of the Motor Programs Activating Therapy, a new facilitation physiotherapy approach.

Podporováno projektem PRVOUK P34, 260277/SVV/2016, IKEM IN 00023001, GA13-23940.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**K. Řasová<sup>1</sup>, M. Procházková<sup>1</sup>,  
I. Ibrahim<sup>2</sup>, J. Hlinka<sup>3,4</sup>, J. Tintěra<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Klinika rehabilitačního lékařství  
3. LF UK a FN Královské Vinohrady,  
Praha

<sup>2</sup> Pracoviště radiodiagnostiky  
a intervenční radiologie, IKEM, Praha

<sup>3</sup> Národní ústav duševního zdraví,  
Klecany

<sup>4</sup> Ústav informatiky, AV ČR, v.v.i., Praha



**doc. PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.**  
Klinika rehabilitačního lékařství  
3. LF UK a FN Královské Vinohrady  
Ruská 87  
100 00 Praha  
e-mail: kamila.rasova@gmail.com

Přijato k recenzi: 9. 3. 2015

Přijato do tisku: 11. 10. 2016

### Klíčová slova

fyzioterapeutické techniky – centrální nervový systém – neuroplasticita – funkční magnetická rezonance – zobrazení difuzního tenzoru – roztroušená skleróza mozkomíšni – Motorické programy aktivující terapie

### Key words

physiotherapy techniques – central nervous system – neuroplasticity – functional magnetic resonance imaging – diffusion tensor imaging – multiple sclerosis – Motor programs activating therapy

## Úvod

Rehabilitace se u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní (RS) zaměřuje na zlepšení samostatnosti a kvality života. Kvůli široké variaci symptomů tohoto onemocnění jde o proces, na kterém by se měl podílet multidisciplinární tým (fyzioterapeut, ergoterapeut, logoped, psycholog a další odborníci) [1].

V posledních letech narůstá počet studií, které prokázaly, že fyzioterapie a pohybová aktivita mají pozitivní vliv na klinické projevy RS, na postoj pacienta k nemoci a jeho subjektivní pocity [2,3].

Průkaz účinků fyzioterapie je většinou založen na klinických projevech. Do značné míry je nepředvídatelně ovlivňován faktory (lokalizace, rozsah a tíže demyelinizace), které přispívají k individuálním rozdílům ve výsledcích klinických výstupů (testů). Také proto je v současném výzkumu důležité: 1. porozumění neurálním procesům, které jsou základem funkční obnovy, a 2. vývoj nových terapeutických přístupů zvyšujících potenciál k obnovení motorických funkcí [4].

## Neuroplasticita

Ve struktuře a funkci nervového systému probíhají i v průběhu života procesy známé z embryonálního vývoje mozku. Jde o adaptivní a vývojové změny, tzv. neuroplasticitu [5].

Ta se může projevovat takovými jevy, jako jsou rozšíření lokálních mozkových oblastí pro danou funkci, nábor jiných přídatných mozkových oblastí či místní změny centra aktivity. Elektrofyziologické studie ukazují, že v plasticitě se uplatňují nejen místní procesy, ale i funkční změny vzdálené od ohniska léze (např. v hemisféře, která nebyla postižena). Mozková reorganizace po lézi ovšem více závisí na rozsahu modifikace již existujících drah než na výhradním vzniku nových obvodů a spojů [6].

Procesy mozkové plasticity mohou probíhat v různých strukturách a úrovních nervového systému:

- axony (např. zvýšené množství sodíkových kanálů, myelinizace),
- neurony (např. dendritické pučení na zachovaných neuronech),
- gliové buňky (zmnožení),
- synapse (např. změny v synaptické hustotě),
- cévy (angiogeneze),
- systémová organizace (nábor ipsilaterálních, paralelních motorických drah) [5,7,8].

## Neuroplasticita u RS

RS je chápána jako orgánové či antigen specifické onemocnění způsobené imu-

nitně řízeným poškozením myelinu, buněk v centrálním nervovém systému (CNS), oligodendrocytů a souvisejících (přilehlých) axonů. Neuron po iniciální zánětlivé fázi prochází procesem destrukce myelinu, axonální degenerace a potenciální remyelinizace. Mechanismus odpovědný za axonální poškození nebyl dosud plně objasněn, pravděpodobně zvýšený influx kalcia a aktivace kalcium-dependentních proteáz vede k desintegraci cytoskeletonu a nakonec k axonální transekcii [9].

Zmiňované patologické procesy RS ovlivňují synaptickou plasticitu a následně vedou k destabilizaci neuronových sítí a omezení plastického a adaptačního potenciálu CNS [10].

Zároveň však dochází ke kompenzaci postižení CNS pomocí fyziologických adaptačních procesů popsaných výše [11]. V počátku nemoci mozková plasticita přispívá k zachování normálních motorických funkcí, přestože je přítomna tkáňová léze.

U nemocných s RS se při provádění motorické úlohy aktivují stejné motorické oblasti jako u zdravé populace, ale i multimodální kortikální oblasti, které se běžně při motorické úloze neaktivují. Z toho lze usuzovat, že mechanismy odpovědné za funkční reorganizaci zahrnují nejen nábor motorických drah, ale i další komplexní procesy kompenzující deficit motorických funkcí [12].

Spontánní úprava aktivního zánětu po relapsu RS je provázena změnami v aktivních vzorcích i zlepšením motorických funkcí [13–15]. Tyto procesy je možné podpořit terapeuticky [16], především u nemocných s vyšším stupněm disability [17]. Bylo prokázáno, že fyzioterapeutické intervence vedly ke změnám v mozkové struktuře [18–21], pravděpodobně díky remyelinizaci závislé na aktivitě [4,19].

Jak se bude RS vyvíjet závisí na dynamické rovnováze patologických a reparačních procesů [22], které můžeme vhodnou intervencí ovlivňovat.

## Magnetická rezonance jako možnost objektivizace účinnosti fyzioterapie

Magnetická rezonance (MR) má potenciál nejenom na poli diagnostickém, ale také jako prostředek pro prokázání neuroplastických změn. U nemocných s RS se stále více používá pro porozumění patofyziologickým procesům, motorickému a neuropsychologickému deficitu [23]. Klasické MR zobrazení poskytuje zásadní informace pro diagnostiku

RS, ale ukazuje se, že nedostačuje k popisu různorodých patofyziologických mechanismů RS. To umožňují metody vycházející z MR, např. zobrazení difuzního tenzoru (Diffusion Tensor Imaging; DTI) a funkční magnetická rezonance (fMR) [24,25].

## Funkční magnetická rezonance

Tato neinvazivní MR technika umožňuje zobrazit metabolický korelát neurální mozkové aktivity prostřednictvím tzv. BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) signálu, který je úměrný množství oxyhemoglobinu (diamagnetické vlastnosti) a deoxyhemoglobinu (paramagnetické vlastnosti) v krvi [25]. Pro cílenou aktivaci neurální tkáně se přitom používají různá senzorká, motorická či kognitivní paradigmat. Funkční mapování založené např. na jedné aktivní motorické úloze je samozřejmě pouhou „sondou“ do funkce vyšetřovaného systému, která nemůže reprezentativně reflektovat celkové řízení motoriky. Nicméně právě touto metodou máme možnost doložit jednu z forem neuroplasticity – změnu rozsahu aktivních oblastí.

Významné změny v mozkové organizaci u RS zobrazuje fMR, a to již ve velmi raném stadiu nemoci (jak v oblasti motoriky, tak kognice). První reakcí na demyelinizaci při projevené paréze je kompenzační zvýšení aktivity senzomotorického systému [26,27]. Jednoduché pohyby u nemocných s RS tak vyvolávají podobné mozkové aktivace jako u zdravých jedinců provádění pohybů složitých. Podobně se zvyšuje aktivita systému zajišťující paměť a pozornost [28,29]. Nástup únavy (typický příznak RS) je pak provázen vyčerpáním kapacity pro nábor dalších přídatných oblastí senzomotorického systému [30,31].

## Diffusion Tensor Imaging, měření difuzního tenzoru

Metoda DTI umožňuje zkoumat strukturu/mikroarchitekturu tkáně pomocí převažujícího směru difuze molekul vody podél neuronálních traktů bílé hmoty. Na základě určení preferenčního směru této difuze v mozku lze pak zobrazit hlavní svazky bílé hmoty a kvantitativně posoudit jejich integritu. Frakční anizotropie (FA) je index, který vyjadřuje pravděpodobnost difuze v preferenčním směru oproti kolmým směrům. Je používán k hodnocení uspořádání a integrity vyšetřované tkáně – vypovídá tedy o hustotě axonů, směrové soudržnosti/integritě svazků bílé hmoty a stupni myelinizace.

zace axonů. Další často používanou skalární veličinou je průměrná difuzivita (MD), která udává celkovou lokální difuzivitu bez ohledu na směr difuze [25]. Z několika prací vyplývá, že DTI by mohla být vhodná metoda k hodnocení plastických změn CNS v souvislosti s rehabilitací [32–34].

I přes rozvoj zobrazovacích metod je však stále velmi obtížné hodnotit vliv fyzioterapie na neuroplasticitu, protože nebyl prokázán jednoznačný vztah mezi klinickými projevy onemocnění a mírou poškození CNS měřenou pomocí MR, a řada léčebných (ale i patologických) procesů probíhá subklinicky [35].

### Potenciál fyzioterapie při ovlivnění neuroplasticity

Fyzioterapie má potenciál ovlivnit neuroplasticitu, protože je založena na principech učení. Opakování motorické dovednosti v různých podmínkách vede k zesílení spojení mezi engramy (skupinou neuronů, které mají tendenci během pohybu pálit v určitém vzorci, tzv. timingu), což vede k dlouhodobé reorganizaci neuronálních struktur [36,37]. Při krátko- a střednědobém opakování podnětů je paměťová stopa utvářena synaptickou plasticitou (dlouhodobá potenciace a presynaptická facilitace vedou k funkčním změnám přenosu informace) a synaptickými změnami (zvětšení množství dendritických trnů nebo vydávaného transmiteru, zvětšení citlivosti receptorů postsynaptické membrány, zvětšení velikosti efektivní plochy synapse, zvětšení počtu synapsí nebo počtu účinných synapsí na úkor synapsí nevyužitých). Při dlouhodobém opakování podnětů je paměťová stopa upevňována molekulárními mechanismy, které vedou ke změnám v charakteristikách genetické informace [38–41].

U nemocných s neurologickým onemocněním se ve fyzioterapii užívá několika přístupů. Můžeme je rozdělit do tří základních skupin: na přístup zaměřený na svalovou re-edukaci, na přístup zaměřený na úkol a přístup facilitační. Všechny tyto odlišné přístupy určitým způsobem ovlivňují CNS.

Přístup zaměřený na svalovou re-edukaci (např. posilování, protahování, aerobní trénink) udržuje správnou funkci svalů, vazů, kloubů, kardiopulsační zdatnost, ale také zpomaluje atrofii mozku a zlepšuje jeho funkci [42–44]. Prakash et al u nemocných s RS prokázali souvislost mezi lepší fyzickou zdatností, lepším vykonáváním kognitivních funkcí a zvýšením mozkové aktivity v oblasti gyrus frontalis inferior a gyrus frontalis medius u nemocných s RS [45].

Na úkol zaměřený přístup (task-oriented) se zabývá specifickou problematikou nemocného, využívá především behaviorálních podnětů. Nemocný opakuje danou konkrétní a cílenou funkci v různých podmínkách a prostředí. Řadí se sem např. Bobath koncept, Positive Interfering Dual Tasking [46]. Trénink jedné motorické dovednosti, tj. jednoho konkrétního úkolu (na úkol zaměřený přístup), vede k přestavbě neuronální sítě [47,48], což můžeme sledovat podle změn mozkové aktivity [49–51].

Facilitační přístup se podle původního pojetí zaměřuje na usnadnění normálních pohybových vzorců využitím aferentních vstupů, čímž modifikuje neuronální spojení a umožňuje kontrakci svalu i v případě poruchy jeho řízení. Mezi facilitační přístupy patří např. Vojtova reflexní lokomoce [52], Dynamická neuromuskulární stabilizace [53], Bazální programy a podprogramy [54], Motorické programy aktivující terapie [19]. Tyto terapie kladou důraz na manuální aplikaci podnětů v přesně definovaných výchozích polohách za přísné kontroly kvality provedení s cílem zlepšit určitou pohybovou funkci/motorický vzor/motorický program [55–59]. Vliv facilitačního přístupu na neuroplasticitu byl sledován v několika našich studiích (viz níže) [18,19,60,61].

V dnešní době již terapeuti nevyužívají striktně jen jednu metodu, ale pracují eklekticky a metody či různé principy kombinují dle potřeb nemocného. Metody svalové re-edukace mohou vhodně připravit svalovou tkáň pro efektivní facilitaci kvalitativně správného pohybu – ty je pak potřeba opakovat v různých situacích a v různém prostředí (na úkol zaměřený přístup). Tento přístup kombinace více metodik je, dle našeho názoru, ideální. V terapii se ovšem odráží celá řada faktorů, jako je závažnost onemocnění, patologie vedoucí k současnému zdravotnímu stavu, kondice rehabilitovaného, jeho schopnost vytvářet nové paměťové stopy (učení), jeho motivace a schopnost spolupráce atd. [59].

### Shrnutí vlastního výzkumu

Vliv facilitačního přístupu Motorické programy aktivující terapie (MPAT), vyvinuté na našem pracovišti, na funkci a strukturu mozku jsme sledovali v několika našich studiích [18,19,60] pomocí různých metod – pomocí fMR (vzorec mozkové aktivity, interhemisferální spolupráce, efektivní konektivita) a DTI.

### Vzorec mozkové aktivity

Vzorec mozkové aktivity je definován jako typická distribuce a velikost aktivovaných oblastí při určitém typu stimulace. Jedná se o distribuci mozkových oblastí, které při statistické analýze vycházejí jako nadprahové. Hodnotí se distribuce a objem v rámci celé statistické mapy. Hodnocení neuronálního podkladu změn motorického vzorce u pacientů oproti zdravým kontrolám je možné zefektivnit provedením multivariátní regrese s kovariáty, které kvantitativně hodnotí stav pacienta, jako je např. motorické skóre [62].

Vzorec mozkové aktivity se u nemocných s RS po krátkodobém tréninku (30 min, flexe a extenze palce) mění. Podle práce Morgena et al u nemocných s RS oproti zdravým kontrolám dochází k nižšímu poklesu motorické aktivity v kontralaterální primární motorické oblasti, somatosenzorické oblasti a v lobulus parietalis inferior [51].

Změny po dlouhodobějším ovlivňování motorických funkcí (2 měsíce, 2x týdně 1 hod) byly sledovány ve dvou našich studiích [60,61]. Ukázalo se, že v některých oblastech dochází ke zvýšení a v některých ke snížení mozkové aktivity. Vzorce změn se u jednotlivých pacientů liší. Skupinová průměrná data po terapii naznačují trend ve smyslu rozšíření mozkové aktivity. Tyto změny však nebyly statisticky signifikantní.

Navíc neexistuje shoda o tom, co tyto změny znamenají, ani zda je možné je vyvolat cíleně. Patrně záleží na fázi motorického učení (časná kognitivní, střední, pozdní autonomní), a zda šlo při tréninku o opakování stále stejné či různé motorické dovednosti [63]. Morgen et al zvolili ve studii stejnou motorickou úlohu při vyšetření fMR i při tréninku motorické funkce (jednoduchá motorická funkce) [51], zatímco v našich studiích se motorická úloha při vyšetřování fMR (flexe a extenze prstů) lišila od rehabilitačního programu (facilitační fyzioterapie MPAT) [19,60,61].

Longitudinální studie k průkazu funkčních změn CNS u neurologických onemocnění mají svá specifika. Jako příklad můžeme uvést způsob provádění (stejně) úlohy, který se mohl při kontrolních vyšetřeních změnit, ať už v důsledku motorického učení (automatizace, snížení potřeby kortikálního řízení) nebo při změně motorického deficitu (vedoucího ke změně rozsahu, časování nebo charakteru prováděného pohybu). Tyto faktory lze vhodnou metodikou minimalizovat, zatímco jejich nerespektování znemožňuje

jednoznačnou interpretaci pozorovaných změn [64].

### Interhemisferální spolupráce

Spolupráce mozkových hemisfér hraje důležitou roli při vykonávání celé řady motorických funkcí, např. při koordinovaném pohybu obou horních končetin, taktilně-motorickém učení, zrakově-prostorových a zrakově-percepčních dovednostech či při chování zaměřeném na dosažení cíle [65]. O dobré interhemisferální spolupráci u zdravé populace může svědčit ipsilaterální koaktivace primární motorické oblasti při různých motorických úkonech, např. při sekvenčním, ale i harmonickém pohybu prstů, u náročných pohybů jednou rukou, u jednoduchého pohybu nedominantní rukou, při provádění složitějšího motorického úkonu dominantní rukou, u bimanuálních pohybů, ale i u současného pohybu končetin, více u střídavého než stejného pohybu [65]. Dysfunkce interhemisferální spolupráce byla popsána u mnoha onemocnění, mimo jiné i u RS, kde může být způsobena poruchou modulační funkce corpus callosum [66,67] nebo poškozením bílé hmoty mozkové [68,69].

V naší studii jsme sledovali konektivitu (vyjádřenou časovou korelací) mezi pravou a levou hemisférou při bimanuální sekvenční úloze pomocí fMR [61]. Ta je v některých mozkových oblastech (primární motorické oblasti, suplementární motorické oblasti a putamen) signifikantně větší u zdravých jedinců než u RS [61], což je pravděpodobně způsobeno dysfunkcí interhemisférické spolupráce u nemocných s RS [66,69,70]. Facilitační fyzioterapie MPAT vedla ke zvýšení korelace/konektivity časového průběhu signálu v pravé a levé hemisféře ( $r_{\text{pred}} = 0,434$ ;  $r_{\text{po}} = 0,714$ ). Síla konektivity se u nemocných s RS přiblížila zdravé populaci ( $r = 0,904$ ).

Při pohybu jednou rukou docházelo u zdravých subjektů k ipsilaterální koaktivaci v primární motorické oblasti (M1). Při bimanuálním sekvenčním pohybu u zdravých subjektů pak ke zvýšené aktivaci M1 kontralaterální hemisféry u tandemové ruky oproti navigační ruce [61]. Jde pravděpodobně o superpozici aktivace v kontralaterální hemisféře pro tandemovou ruku z ipsilaterální koaktivace z navigační ruky (sumaci dvou časově opožděných jednoduchých pohybů končetin). Kromě dobré interhemisferální spolupráce [61] lze zvýšenou aktivitu M1 pro tandemovou ruku také vysvětlit tím, že mozek programuje pohyb jako celek, tj. připravuje pohyb jako bimanuální sek-

venční. I v tomto případě předpokládáme, že je využívána interhemisferální komunikace (informace o ukončení pohybu jedné ruky vede k nastartování pohybu druhé ruky). Další možnost, která může zvýšenou aktivitu M1 způsobovat, je nelinearita na úrovni neuronální, případně hemodynamické.

V souvislosti s terapeutickým programem jsme na základě našeho pilotního projektu [61] a výsledků studií Cader et al [70] a Erickson et al [71,72] předpokládali, že dojde ke zlepšení interhemisferální spolupráce, tj. že se během bimanuální sekvenční motorické úlohy bude zvyšovat ipsilaterální aktivace. To se v práci Řasová et al projevilo v rozdílu rozsahu aktivace mezi navigační a tandemovou rukou, tj. došlo ke zvýšené aktivitě v M1 kontralaterální hemisféry u tandemové ruky oproti navigační ruce (přiblížení k normě) [60]. Diskutabilní je, proč jsou tyto nálezy u zdravých i nemocných subjektů výraznější během bimanuální sekvenční motorické úlohy pro sekvenci levá–pravá pro levou ruku než pro sekvenci pravá–levá pro levou ruku. Je možné, že v tom hraje roli dominance končetin [73] nebo rozdílná funkce hemisfér (analytické funkce levé a syntetické pravé) [65]. U řady pacientů byly po neurorehabilitaci pozorovány změny v aktivacích ve smyslu přiblížení aktivací k úrovni pozorované u zdravých kontrol. Tento trend v obrazech však nebyl v naší práci [60] při testování rozdílu ve statistických mapách prokázán.

Výpočet funkční konektivity mezi oblastmi mozku, tj. statistické souvislosti mezi jejich aktivitou, lze aplikovat nejen na data měřená během doby, kdy subjekt řeší specifický úkol, ale i na tzv. klidová data („resting state“), měřená bez jakékoliv externí stimulace. Tuto alternativní metodu charakterizace propojení mozkových korových oblastí využíváme v současné studii, která zatím nebyla publikována. Při analýze „resting state“ dat lze sledovat spontánní konektivitu mezi všemi oblastmi mozku [74] nebo se zaměřit na profil konektivity vybrané oblasti zájmu oproti všem ostatním.

### Efektivní konektivita

Protože samotná mozková aktivace nevypovídá o kauzálním funkčním propojení a spolupráci jednotlivých mozkových oblastí, zaměřili jsme se v další práci na sledování změny jejich kauzálního funkčního propojení. Použili jsme analýzy efektivní konektivity, která je založena na využití statistického modelu s anatomicky motivovanými před-

poklady. Takové modely se omezují na určitý, předem vybraný počet oblastí, a analýza je tedy založena na testování hypotézy konektivity těchto oblastí (tzv. hypothesis-driven analýza na rozdíl od data-driven analýzy) [75].

Využili jsme dynamický kauzální model (Dynamic Causal Modeling), který vychází z fyziologické představy, že neuronální aktivita v jedné oblasti způsobí neuronální aktivitu v jiné oblasti cestou konektivity (spojení), ale také vlastní aktivitu (self-connections) [76].

Změny efektivních konektivit po dvouměsíční ambulantní facilitační fyzioterapii nebyly signifikantní, nicméně z výsledků lze vypočítat pokles všech hodnot mediánů po terapii. Dále byly vypočítány hodnoty tzv. self-couplingu, tj. jak dané oblasti „tlumí“ či „aktivují“ sebe sama. Díky němu můžeme pokles všech hodnot mediánů síly vazby efektivní konektivity vysvětlit zapojením nižšího množství řídicích center (přiblížení se zdravým kontrolám) a efektivnějším využitím získaného motorického vzorce během rehabilitačního programu (alias motorické učení). Nemocní po terapii již nepotřebují tak silnou konektivitu oblastí pro provedení daného motorického úkolu [19,77]. Posun k vyšším hodnotám efektivní konektivity u nemocných s RS prokázali Leavitt et al [78] i Finke et al [79]. Snížení síly efektivní konektivity lze v tomto smyslu interpretovat jako zlepšení stavu.

### Zobrazení difuzního tenzoru

Patologické procesy RS vedou k difuzním změnám v mozkové tkáni a ovlivňují integritu nervových svazků bílé hmoty. Velmi často bývá u nemocných s RS postižen jeden z největších komisurálních svazků bílé hmoty – corpus callosum [80–82], proto jsme v naší práci sledovali změny FA a MD v corpus callosum v souvislosti s dvouměsíčním fyzioterapeutickým ambulantním programem [18,19]. Jedenáct pacientů s RS (průměrný věk  $43,2 \pm 9,1$  let) bylo vyšetřeno čtyřikrát. Tito účastníci byli požádáni, aby zásadně neměnili svůj životní styl a zvyklosti. Podobně jako autoři v jiných studiích [83,84] jsme u nemocných s RS potvrdili poklesy v FA a nárůst v MD hodnotách v corpus callosum oproti zdravým kontrolám. Tyto hodnoty se mezi dvěma vyšetřeními s odstupem 2 měsíců bez terapie nezměnily. Poté pacienti absolvovali dvouměsíční ambulantní fyzioterapeutický program MPAT a byli znovu vyšetřeni – došlo k signifikantnímu nárůstu hodnot FA (medián změny  $+0,04$ , mezikvar-

Tab. 1. Změny klinických funkcí a DTI parametrů v průběhu čtyř měření, převzato z [12].

	VM2-VM1 (bez terapie)			VM3-VM2 (okamžitý vliv terapie)			VM4-VM2 (přetrvávající změny po terapii)		
	medián	(IQR)	p <sub>adj</sub> <sup>A</sup>	medián	(IQR)	p <sub>adj</sub> <sup>B</sup>	medián	(IQR)	p <sub>adj</sub> <sup>B</sup>
L-CLA	0	3,5	> 0,99	0	0,75	0,417	0	1	0,542
MI	-7	35	> 0,99	19	25,75	0,091	11	40,25	0,505
MAS	-5	6,5	0,554	-8,5	7,13	0,013*	-10	5,38	0,012*
BBS	-0,75	4,13	> 0,99	1,13	4,25	0,136	1,25	4,56	0,091
T	-1,25	2,25	> 0,99	-2,75	2,75	0,027*	-3,25	3,38	0,012*
DD	-0,5	1,94	> 0,99	-1,75	2,25	0,034*	-1,5	1,63	0,028*
DM	0,25	0,88	> 0,99	-1	1,75	0,034*	-0,5	1,5	0,028*
REP	0	1,63	> 0,99	3,13	3,25	0,025*	3,75	6,19	0,028*
NHPT	-0,69	0,64	0,912	-1,15	0,85	0,041*	-1,73	1,59	0,006*
TFW	-0,3	0,68	> 0,99	-0,5	0,58	0,012*	-0,33	0,65	0,024*
PASAT 3	5,5	4,75	0,414	5	8,5	0,136	1	11,5	0,125
FA	-0,01	0,02	> 0,99	0,04	0,02	0,006*	0,08	0,02	0,006*
MD	-0,03	0,1	> 0,99	-0,06	0,09	0,081	-0,13	0,06	0,006*

<sup>A</sup>Fisher test, <sup>B</sup>Mannův-Whitneyův U test, \* statisticky významné změny, p<sub>adj</sub> – adjustovaná p hodnota, VM – vyšetření.

L-CLA – Low-Contrast Letter Acuity testing, MI – Motoricity Index, MAS – Modified Ashworth Scale, BBS – Berg Balance Scale, REP – vzpřimovací a posturální reakce, T – třes, DD – dysdiadochokineza, DM – dysmetrie, PASAT 3 – Paced Auditory Serial Addition Test 3, NHPT – Nine Hole Peg Test (s), TFW – Timed 25 – Foot Walk (s), FA – frakční anizotropie, ADC – aparentní difuzní koeficient (ADC) ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ).

tilová odchylka 0,02;  $p = 0,006$ ) a poklesu hodnot MD, byť statisticky nevýznamnému (medián změny  $-0,06$ , mezikvartilová odchylka 0,09;  $p = 0,08$ ). Měsíc po ukončení terapeutického programu byli pacienti znovu vyšetřeni – změny se ještě prohloubily. U FA došlo oproti měření před terapií k signifikantnímu zvýšení (medián změny  $+0,08$ , mezikvartilová odchylka 0,02;  $p = 0,006$ ). MD oproti měření před terapií signifikantně pokleslo (medián změny  $-0,13$ , mezikvartilová odchylka 0,06;  $p = 0,006$ ).

Změny DTI parametrů jsou v souladu s klinickým zlepšením (tab. 1). Nárůst hodnot FA po terapii pravděpodobně vypovídá o remyelinizační axonů [85,86]. A jeho nárůst spolu se zlepšením klinických funkcí ještě měsíc po ukončení terapie je možné interpretovat tím, že plastické procesy nastartované v průběhu terapie ještě doznívají. Navíc věříme, že se pacienti v průběhu terapie naučili aktivovat kvalitativně správné svalové souhry celého těla při vykonávání běžných denních aktivit, takže se zlepšují tím, že nadále pokračují ve vhodné autoterapii. Detailnější metodologická studie by mohla napomoci k zodpovězení otázky po roli efektu snížení neuvědomovaných pohybů hlavy během měření při opakovaných měření na pozorovaných změnách ve vyhodnocovaných indexech

(konektivita, kvalita bílé hmoty) v průběhu času [87,88].

### Závěr

Článek zpracovává výsledky současného výzkumu, vč. vlastního, který se zabývá možnostmi co nejefektivnějšího využití potenciálu fyzioterapie v léčbě RS. Fyzioterapie zlepšuje klinické projevy onemocnění a pozitivně ovlivňuje kvalitu života nemocných.

Zobrazovací metody navíc umožňují sledovat neurální procesy související s terapií. Ukazuje se, že nejen cvičení, ale i specifické fyzioterapeutické techniky ovlivňují funkci i mikrostrukturu mozku, a mohou tak být účinnou metodou ke zpomalení progresu roztroušené sklerózy mozkomíšni. Otevřenou otázkou zůstává možnost ovlivňovat neurální procesy pomocí fyzioterapie cíleněji.

### Literatura

1. Flachenecker P. Autoimmune diseases and rehabilitation. *Autoimmun Rev* 2012;11(3):219–25. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.016.
2. Dalgas U, Ingemann-Hansen T, Stenager E. Physical Exercise and MS Recommendations. *Int MS J* 2009; 16(1):5–11.
3. Khan F, Pallant JF, Zhang N, et al. Clinical practice improvement approach in multiple sclerosis rehabilitation: a pilot study. *Int J Rehabil Res* 2010;33(3):238–47. doi: 10.1097/MRR.0b013e328338b05f.

4. Lipp I, Tomassini V. Neuroplasticity and motor rehabilitation in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2015;18(6):59. doi: 10.3389/fneur.2015.00059.
5. Griesbach GS, Hovda DA. Cellular and molecular neuronal plasticity. *Handb Clin Neurol* 2015;128:681–90. doi: 10.1016/B978-0-444-63521-1.00042-X.
6. Waxman SG. Multiple sclerosis as a neuronal disease. Amsterdam: Elsevier 2005.
7. Cifelli A, Matthews PM. Cerebral plasticity in multiple sclerosis: insights from fMRI. *Mult Scler* 2002;8(3):193–9.
8. Rakús A. Neuroplasticita. *Neurol Praxi* 2009;10(2):83–5.
9. Taláb R. Demyelinizační onemocnění CNS se zaměřením na roztroušenou sklerózu – mezioborový pohled. *Postgrad Med* 2012;14(9):939–49.
10. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(4):291–301.
11. Řasová K, Havrdová E. Rehabilitace u roztroušené sklerózy mozkomíšni. *Neurol Praxi* 2005;6(6):306–9.
12. Pelletier J, Audoin B, Reuter F, et al. Plasticity in MS: from functional imaging to rehabilitation. *Int MS J* 2009;16(1):26–31.
13. Reddy H, Narayanan S, Matthews PM, et al. Relating axonal injury to functional recovery in MS. *Neurology* 2000;54(1):236–9.
14. Pantano P, Mainero C, Lenzi D, et al. A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2005;128(9):2146–53.
15. Mezzapesa DM, Rocca MA, Rodegher M, et al. Functional cortical changes of the sensorimotor network are associated with clinical recovery in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2008;29(5):562–73.
16. Tomassini V, Johansen-Berg H, Jbabdi S, et al. Relating brain damage to brain plasticity in patients with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26(6):581–93. doi: 10.1177/1545968311433208.
17. Tomassini V, Johansen-Berg H, Leonardi L, et al. Preservation of motor skill learning in patients with multi-

- ple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17(1):103–15. doi: 10.1177/1352458510381257.
18. Ibrahim I, Tintera J, Koch A, et al. Fractional anisotropy and mean diffusivity in the corpus callosum of patients with multiple sclerosis: the effect of physiotherapy. *Neuroradiology* 2011;53(11):917–26. doi: 10.1007/s00234-011-0879-6.
19. Rasova K, Prochazkova M, Tintera J, et al. Motor programme activating therapy influences adaptive brain functions in multiple sclerosis: clinical and MRI study. *Int J Rehabil Res* 2015;38(1):49–54. doi: 10.1097/MRR.000000000000090.
20. Bonzano L, Tacchino A, Bricchetto G, et al. Upper limb motor rehabilitation impacts white matter microstructure in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2014;90:107–16. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.025.
21. Prosperini L, Fanelli F, Petsas N, et al. Multiple sclerosis: changes in microarchitecture of white matter tracts after training with a video game balance board. *Radiology* 2014;273(2):529–38. doi: 10.1148/radiol.141410168.
22. Schoonheim MM, Geurts JJ, Barkhof F. The limits of functional reorganization in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74(16):1246–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181db9957.
23. Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, et al. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;78(13):969–75. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824d5859.
24. Filippi M, Charil A, Rovaris M, et al. Insights from magnetic resonance imaging. *Handb Clin Neurol* 2014;122:115–49. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.0006-6.
25. Ibrahim I, Tintera J. Teoretické základy pokročilých metod magnetické rezonance na poli neurověd. *Ces Radiol* 2013;67(1):9–19.
26. Hluštík P, Horák D, Herzig R, et al. Funkční zobrazování mozku pomocí magnetické rezonance v neurologii. *Neurol Praxi* 2008;9(2):83–6.
27. Penner IK, Opwis K, Kappos L. Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254 (Suppl 2):ii53–7.
28. Pantano P, Iannetti GD, Caramia F, et al. Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* 2002;125(7):1607–15.
29. Saini S, DeStefano N, Smith S, et al. Altered cerebellar functional connectivity mediates potential adaptive plasticity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(6):840–6.
30. Weiller C, May A, Sach M, et al. Role of functional imaging in neurological disorders. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(6):840–50.
31. Rybníčková M. Porovnání efektu terapií u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšni pomocí funkční magnetické rezonance. Praha, 2012. Diplomová práce. FTVS UK. Vedoucí práce Kamila Řasová.
32. Sidasos A, Engberg AW, Sidasos K, et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain* 2008;131(2):559–72.
33. Eliassen JC, Boespflug EL, Lamy M, et al. Brain-mapping techniques for evaluating poststroke recovery and rehabilitation: a review. *Top Stroke Rehabil* 2008;15(5):427–50. doi: 10.1310/tsr1505-427.
34. Luccichenti G, Sabatini M. Colouring rehabilitation with functional neuroimaging. *Funct Neurol* 2009;24(4):189–93.
35. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002;15(3):239–45.
36. Dobkin BH. Neurobiology of rehabilitation. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1038:148–70.
37. Matthews PM, Johansen-Berg H, Reddy H. Non-invasive mapping of brain functions and brain recovery: applying lessons from cognitive neuroscience to neurorehabilitation. *Restor Neurol Neurosci* 2004;22(3–5):245–60.
38. Merzenich MM, Sameshima K. Cortical plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3(2):187–96.
39. Di Filippo M, Picconi B, Tantucci M, et al. Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: implications for learning and memory. *Behav Brain Res* 2009;199(1):108–18. doi: 10.1016/j.bbr.2008.09.025.
40. Daoudal G, Debanne D. Long-term plasticity of intrinsic excitability: learning rules and mechanisms. *Learn Mem* 2003;10(6):456–65.
41. Niemann J, Winker T, Gerling J, et al. Changes of cortical negative DC-potentials during the acquisition of a complex finger motor task. *Exp Brain Res* 1991;85(2):417–22.
42. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(11):1166–70.
43. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58(2):176–80.
44. Gondoh Y, Sensui H, Kinomura S, et al. Effects of aerobic exercise training on brain structure and psychological well-being in young adults. *J Sports Med Phys Fitness* 2009;49(2):129–35.
45. Prakash RS, Snook EM, Erickson KI, et al. Cardiorespiratory fitness: a predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007;34(3):1238–44.
46. Rensink M, Schuurmans M, Lindeman E, et al. Task-oriented training in rehabilitation after stroke: systematic review. *J Adv Nurs* 2009;65(4):737–54. doi: 10.1111/j.1365-2648.2008.04925.x.
47. Edgerton VR, Courtine G, Gerasimenko YP, et al. Training locomotor networks. *Brain Res Rev* 2008;57(1):241–54.
48. Edgerton VR, Roy RR. Activity-dependent plasticity of spinal locomotion: implications for sensory processing. *Exerc Sport Sci Rev* 2009;37(4):171–8. doi: 10.1097/JES.0b013e3181b7b932.
49. Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 2000;31(6):1210–6.
50. Yen CL, Wang RY, Liao KK, et al. Gait training induced change in corticomotor excitability in patients with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22(1):22–30.
51. Morgen K, Kadam N, Sawaki L, et al. Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127(11):2506–17.
52. Vojta V, Annegret P. Vojtův princip. Praha: Grada 2010.
53. Frank C, Kobesova A, Kolar P. Dynamic neuromuscular stabilization & sports rehabilitation. *Int J Sports Phys Ther* 2013;8(1):62–73.
54. Čápková J. Terapeutický koncept „Bazální programy a podprogramy“. Ostrava: Repronis 2008.
55. Faissner A, Kettenmann H, Trotter J. A critical review of contemporary therapies. *Comprehensive Human Physiology In: Greger R, Windhorst U, eds. Comprehensive Human Physiology*. Berlin: Springer-Verlag 1996: 96–108.
56. Kolar P, Sulc J, Kyncl M, et al. Stabilizing function of the diaphragm: dynamic MRI and synchronized spirometric assessment. *J Appl Physiol* 2010;109(4):1064–71. doi: 10.1152/jappphysiol.01216.2009.
57. Vele F, Cumpelik J. Yoga-based training for spinal stability. In: Liebensohn C, ed. *Rehabilitation of the spine: a practitioner's manual*. 2nd ed. London: Lippincott Williams & Wilkins 2007:566–84.
58. Véle F. Kineziologie pro klinickou praxi. Praha: Grada 1997.
59. Řasová K, Hogenová A. Kulturní a filozofické rozdíly v Evropě se odrážejí v rehabilitační léčbě (fyzioterapii) neurologicky nemocných II. *Rehabil Fyz Lek* 2013;20(3):168–72.
60. Rasova K, Brandejsky P, Tintera J, et al. Bimanuální sekvenční motorická úloha u roztroušené sklerózy mozkomíšni v obraze funkční magnetické rezonance: vliv fyzioterapeutických technik – pilotní studie. *Cesk Slov Neurol N* 2009;72(4):350–8.
61. Rasova K, Krasensky J, Havrdova E, et al. Is it possible to actively and purposely make use of plasticity and adaptability in the neurorehabilitation treatment of multiple sclerosis patients? A pilot project. *Clin Rehabil* 2005;19(2):170–81.
62. Small SL, Noll DC, Genovese C, et al. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 2002;125(7):1544–57.
63. Leonard C. The neuroscience of motor learning. In: Leonard C, ed. *The neuroscience of human movement*. St. Louis: Mosby 1998:203–29.
64. Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, et al. Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004;18(3):260–7.
65. Lassonde M, Sauerwein HC, Lepore F. Extent and limits of callosal plasticity: presence of disconnection symptoms in callosal agenesis. *Neuropsychologia* 1995;33(8):989–1007.
66. Manson SC, Palace J, Frank JA, et al. Loss of interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis is related to corpus callosum atrophy. *Exp Brain Res* 2006;174(4):728–33.
67. Cader S, Cifelli A, Abu-Omar Y, et al. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006;129(2):527–37.
68. Pelletier J, Habib M, Lyon-Caen O, et al. Functional and magnetic resonance imaging correlates of callosal involvement in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993;50(10):1077–82.
69. Pelletier J, Suchet L, Witjas T, et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58(1):105–11.
70. Cader S, Palace J, Matthews PM. Cholinergic agonism alters cognitive processing and enhances brain functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Psychopharmacol* 2009;23(6):686–96.
71. Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R, et al. Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging* 2007;28(2):272–83.
72. Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R, et al. Training-induced functional activation changes in dual-task processing: an fMRI study. *Cereb Cortex* 2007;17(1):192–204.
73. Aramaki Y, Honda M, Sadato N. Suppression of the non-dominant motor cortex during bimanual symmetric finger movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 2006;141(4):2147–53.
74. Rosazza C, Minati L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurol Sci* 2011;32(5):773–85. doi: 10.1007/s10072-011-0636-y.
75. Ramnani N, Behrens TE, Penny W, et al. New approaches for exploring anatomical and functional connectivity in the human brain. *Biol Psychiatry* 2004;56(9):613–9.
76. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 2003;19(4):1273–302.
77. Rybníčková M. Porovnání efektu terapií u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšni pomocí funkční magnetické rezonance. Praha, 2015. Autore-

ferát dizertační práce. 3. LF UK. Vedoucí práce Kamila Řasová.

**78.** Leavitt VM, Wylie G, Genova HM, et al. Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(4):409–17. doi: 10.1177/1352458511423651.

**79.** Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler* 2014;21(7):925–34. doi: 10.1177/1352458514555784.

**80.** Lenzi D, Conte A, Mainero C, et al. Effect of corpus callosum damage on ipsilateral motor activation in patients with multiple sclerosis: a functional and anatomical study. *Hum Brain Mapp* 2007;28(7):636–44.

**81.** Evangelou N, Konz D, Esiri MM, et al. Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain* 2000;123(9):1845–9.

**82.** Ge Y, Law M, Grossman RI. Applications of diffusion tensor MR imaging in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1064:202–19.

**83.** Roosendaal SD, Geurts JJ, Vrenken H, et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage* 2009;44(4):1397–403. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.026.

**84.** Cassol E, Ranjeva JP, Ibarrola D, et al. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: a tool for monitoring changes in normal-appearing white matter. *Mult Scler* 2004;10(2):188–96.

**85.** Song SK, Yoshino J, Le TQ, et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* 2005;26(1):132–40.

**86.** Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, et al. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 2002;17(3):1429–36.

**87.** Hlinka J, Alexakis C, Hardman JG, et al. Is sedation-induced BOLD fMRI low-frequency fluctuation increase mediated by increased motion? *MAGMA* 2010;23:367–74.

**88.** Ling J, Merideth F, Caprihan A, et al. Head injury or head motion? Assessment and quantification of motion artifacts in diffusion tensor imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2012;33(1):50–62.

Slovenská neurologická spoločnosť, Česká neurologická spoločnosť, Slovenská neuropsychiatrická spoločnosť, Neurologické oddelenie NsP Spišská Nová Ves, a. s., SVET ZDRAVIA

Vás pozývajú na

## **IX. pracovné dni neuropsychiatrie v Levoči**

**21. – 22. 9. 2017**

Mestské divadlo, Levoča

**Odborný garant:**

**MUDr. Miloslav Dvorák, PhD.**

Viac informácií nájdete na:

[www.solen.sk](http://www.solen.sk) v sekcii Kongresy a semináre

**Organizátor:** SOLEN, s. r. o., Ambrova 5,

831 01 Bratislava, tel.: 02/5413 1365

**Registrácia a ubytovanie:** [kongres@solen.sk](mailto:kongres@solen.sk)

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

