

Vliv cervikální spondylogenní míšní komprese na korové funkce mozku. Radiologická studie

Influence of Cervical Spondylotic Spinal Cord Compression on Cerebral Cortical Adaptation. Radiological Study

L. HRABÁLEK¹, P. HLUŠTÍK², P. HOK², E. ČECHÁKOVÁ³, T. WANEK¹, P. OTRUBA², M. VAVERKA¹, P. KAŇOVSKÝ²

¹ Neurochirurgická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

² Neurologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

³ Radiologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

The aim of the study was to measure the sensorimotor brain adaptation activity, shown on functional magnetic resonance images (fMRI), in relation to the degree and extent of spinal cord compression or cervical spondylotic myelopathy (CSM) detected by cervical spine MRI.

MATERIAL AND METHODS

Twenty-one patients (average age, 57 years; 9 men and 12 women) with anterior cervical cord compression detected on cervical MRI scans were included. On the images, the degree of spinal canal stenosis, the spinal cord compression based on the antero-posterior diameter of the spinal canal and on transverse areas of the cervical spinal cord and cervical spinal canal, and changes in spinal cord signal intensity were identified. Clinical examination included neurological status, Japanese Orthopaedic Association (JOA) score, Neck Disability Index (NDI) and pain intensity assessment using the Visual Analogue Scale (VAS). Electrophysiological tests involving motor evoked and sensory evoked potential (MEP and SEP) recording were conducted and, using fMRI, brain activity during movement of both arms was measured. Based on the transverse spinal cord area of above or below 70 mm², the patients were placed into two subgroups. According to changes in spinal cord signal intensity, the patients were included into three subgroups with normal findings, incipient myelopathy and advanced myelopathy, respectively.

Surgery was carried out from the anterior approach and involved cervical disc replacement. All examinations were performed again at 6 months after surgery. Pre- and post-operative results were compared within each set of subgroups and statistically evaluated.

RESULTS

The average pre-operative values were found to increase post-operatively as follows: from 6.4 mm to 8.9 mm (by 39%) for the antero-posterior diameter of the spinal canal; from 129.3 mm² to 162.8 mm² (by 26%) for the transverse area of the spinal canal; from 72.6 mm² to 87.4 mm² (by 20%) for the transverse spinal cord area; and from 16.3 to 17.4 for the JOA score. The average NDI decreased from 37.9 to 23.7 and the average VAS fell from 6.4 to 1.5. All patients with the change of spinal cord signal that indicated advanced myelopathy also had relevant pathological findings on MEP/SEP examination and this was statistically significant.

There was no significant difference in fMRI scans between the two subgroups established on the basis of transverse spinal cord area measurements. In the patients grouped by a change in spinal cord signals, the pre-operative fMRI showed a significantly higher brain activation volume in the subgroup with advanced myelopathy, as compared with the two other subgroups. Surgery resulted in a moderate reduction of the volume of active brain tissue in all three groups. In the patients with advanced myelopathy evaluated in relation to local changes in brain activation, surgery led to a significant decrease in activation volumes in the ipsilateral primary motor cortex and cerebellar hemisphere. There was also a significant increase in activation of the contralateral supplementary motor cortex.

DISCUSSION

It is evident that the brain responds to spinal cord damage by increased activity, but with a certain delay. A slightly altered spinal cord signal intensity, such as in incipient myelopathy, apparently does not result in brain activation. On the other hand, significant changes in signal intensity in advanced myelopathy are related to deterioration of spinal cord function, as shown by MEP and SEP examination results, and an increase in both the volume and intensity of cortical motor activation as a compensation mechanism for myelopathy.

CONCLUSIONS

Hyperintense spinal cord signals on T2-weighted images correlated with the pathological spinal cord function detected by electrophysiological test in all patients.

The transverse spinal cord area (around 70 mm²) showed no significant correlation with either sensory and motor brain adaptations or the results of SEP and MEP testing; therefore, as a criterion for indication to surgery it is of no value.

The patients with advanced myelopathy, as detected by spinal cord MRI, had a significantly higher pre-operative cortical motor activation on fMRI than patients with normal findings or those with incipient myelopathy. In addition, the patterns of cortical motor activation altered significantly at 6 months after spinal cord decompression, which was shown by an increase or decrease in activation of the relevant motor cortex areas.

Key words: cervical spondylotic myelopathy, functional magnetic resonance imaging, surgical decompression, cortical reorganisation.

ÚVOD

Úkolem chirurga je odstranit příčinu cervikální spondylogenní myelopatie (CSM), tedy kompresi míchy v době, kdy ještě nedošlo k jejímu trvalému poškození. Stanovit správnou indikaci k operaci v časném a ještě obvykle reverzibilním stadiu vývoje CSM je přitom velmi obtížné. Prvotním a základním vyšetřením, které umožní odhalit kompresi míchy a nebezpečí vzniku CSM, je magnetická rezonance (MRI) krční páteře. Ani nálezy myelopatických změn míchy na MRI ale nemusí být provázeny klinickými nebo elektrofyziologickými projevy CSM a nejsou tak zatím jasnou indikací k operaci (1–3, 10, 11, 16, 17, 19, 22).

Existují kompenzační mechanismy, především plasticita mozkových funkcí (částečná reorganizace na úrovni mozkových kortikálních a subkortikálních motorických center a míšních drah spojujících tato centra), které umožní klinické projevy CSM zpočátku potlačit. Na druhou stranu, ty stejné mechanismy jsou pak zřejmě zodpovědné i za možnost alespoň částečného pooperačního zlepšení funkce míchy. Tato senzomotorická adaptabilita se daří spolehlivě prokazovat metodou fMRI (functional magnetic resonance imaging) mozku (4, 5, 7, 24). V předchozí práci jsme prokázali, že pacienti s MRI projevy myelopatie, přitom v klinicky dosud nezávažném stadiu onemocnění, reagovali podle fMRI mozku na operační zákrok poklesem motorické korové aktivity (8).

Cílem této práce bylo odhalit míru senzomotorických adaptací mozku podle stupně komprese míchy nebo projevů CSM na MRI krční páteře.

MATERIÁL A METODIKA

Do prospektivní studie (pacienti podepsali informovaný souhlas) jsme zařadili nemocné, kteří byli v období od května 2013 do května 2014 indikováni k operaci pro CSM v jeho časně fázi, buď klinicky „presymptomatické“ (nověji je používán termín „asymptomatické“), nebo s mírnými neurologickými projevy myelopatie. Součástí klinického vyšetření bylo neurologické vyšetření a hodnocení NDI (Neck Disability Index) v rozsahu 0–100 %, JOA (Japanese Orthopaedic Association) skóre v rozsahu 0–18 bodů (mJOA dle Benzela), a VAS (Visual Analogue Score) v rozsahu 0–10 bodů.

Podmínkou byl průkaz přední komprese míchy dorzálními osteofyty nebo hernií disku na MRI krční páteře, v rozsahu jedné nebo dvou etáží, bez známek zadní komprese míchy. Na MRI byla zhodnocena míra stenózy páteřního kanálu a komprese míchy podle předozadního rozměru páteřního kanálu, příčné plochy páteřního kanálu a míchy, dále přítomnosti změn míšního signálu (v T2-váženém a STIR obraze hypersignální, případně v T1-váženém obraze hyposignální) v místech nejvýraznější míšní komprese. Vyšetření bylo provedeno na přístroji Magnetom Symphony 1.5T (Siemens, Německo), v sagitální rovině v sekvenci T2 tse, T1 tse a STIR s šíří vrstvy 3 mm, TR/TE (msec) pro T2 bylo 2800/108, pro T1 bylo 564/11 a pro STIR 3830/73. V transversální rovině bylo zobrazení v T2-váženém obraze s šíří vrstvy

4 mm, TR/TE 755/27 a DWI (diffusion weighted imaging) s vrstvou 4 mm TR/TE (msec) 4300/84 a 9200/84 s TI 180°, b = 50, 400, 800.

Zároveň byli nemocní vyšetřeni i elektrofyziologicky za účelem prokázání stupně myelopatie a radikulopatie. To obsahovalo vyšetření motorických evokovaných potenciálů (MEP) pomocí transkraniální magnetické stimulace (Medtronic MagPro Compact®) se stimulací magnetickou cívkou v oblasti skalpu, v oblasti cervikální a bederní intumescence. Latence a velikost svalové odpovědi byla registrována oboustranně z m. abductor digiti minimi na horních končetinách, na dolních končetinách z m. abductor hallucis. Měřeny byly hodnoty kortikálních latencí a centrální kondukční časy do horních a dolních končetin. Získaná data byla rozdělena do 3 podkategorií: s **normálními parametry**, s lehkým prodloužením kortikálních latencí a centrálního kondukčního motorického času (do 10 % nad hranici normy), tedy s **mírně patologickými parametry** a třetí podkategorie s **výrazně patologickým nálezem** (více než 10 % nad hranici normy). Součástí elektrofyziologických vyšetření byl také somatosenzorický evokovaný potenciál (SEP) stimulací n. tibialis za vnitřním kotníkem, s registrací skalpových odpovědí Cz-Fz a hodnocením parametrů latencí trojvrcholového komplexu PNP.

Exkluzivním kritériem pro studii byla anamnéza předchozího poranění mozku nebo míchy, cévní mozkové příhody, prokázaná roztroušená skleróza, diabetická neuropatie nebo jiná onemocnění postihující centrální a periferní nervový systém, dále kontraindikace pro vyšetření MRI (klaustrofobie, implantovaný pacemaker nebo kovové implantáty).

Maximálně 3 dny před operací bylo všem nemocným provedeno vyšetření fMRI mozku (na přístroji Symphony 1,5 Tesla) a sestávalo z akvizice morfologických dat a dvou šestiminutových sad funkčních skenů. V průběhu funkčního vyšetření pacienti prováděli blokovou úlohu, při níž se aktivní bloky střídaly s klidem v pravidelných 15s intervalech. V rámci aktivního bloku pacienti vykonávali flexi a extenzi zápěstí, přičemž trvání bloku a frekvence pohybu byly signalizovány přerušovaným vysokým tónem pomocí MRI kompatibilních sluchátek. Takto byly samostatně vyšetřeny obě horní končetiny. BOLD (blood-oxygen-level-dependent) signál byl snímán pomocí sekvence EPI (echo planar imaging) z celého mozku ve 30 axiálních vrstvách o tloušťce 5 mm s planárním rozlišením 64x64 voxelů s následujícími akvizičními parametry: TR = 2500 ms, TE = 40°, FA = 80° a FOV = 220 mm. Jako anatomickou referenci jsme snímali T1-vážené obrazy ve vysokém rozlišení. Následovala statistická analýza, jejímž cílem bylo detekovat oblasti signifikantně aktivované při provádění motorické úlohy. Statistické vyhodnocení BOLD dat jsme provedli pomocí obecného lineárního modelu (GLM – general linear model) implementovaného v nástroji FEAT 6.00 (FMRI Expert Analysis Tool) ze softwarového balíku FSL 5.0 (FMRIB Software library), (9, 20, 27). Skupinová analýza byla provedena po nelineární registraci individuálních MRI dat mozku na společnou MRI šablonu MNI (Montreal Neurological Institute).

Následovala operace z předního přístupu, kdy za použití operačního mikroskopu byla provedena diskektomie, odfrézování dorzálních osteofytů a odstranění hernie disku. Implantovány byly pouze netitanové náhrady disku z PEEKu (polyetheretherketon). Krční límec byl ponechán po dobu 3 týdnů.

Za 6 měsíců od operace byla ověřena dekomprese míchy pomocí krčního MRI a stejně jako před operací byl zaznamenán předozadní rozměr a příčná plocha páteřního kanálu a míchy a změny intenzity signálu míchy. V 6. měsíci po operaci následovalo také fMRI mozku a kontrola kompletním klinickým a elektrofyziologickým vyšetřením.

Soubor pacientů

Do souboru bylo zařazeno celkem 21 pacientů, z toho 9 mužů a 12 žen. Průměrný věk byl 57,2 let (37–72 let), u mužů 62,2 let, u žen 53,5 let. Jednoduchá operace byla provedena u 17 a dvouprostorová u 4 nemocných (celkem 25 etáží). Prostor C3/4 byl indikován v 5 případech, prostor C4/5 v 7, prostor C5/6 v 10 a C6/7 ve 3 případech.

Chronologické pořadí pacientů, pohlaví, věk, operované etáže, srovnání změn (před a po operaci) předozadního rozměru páteřního kanálu, plochy kanálu a plochy míchy, předoperační myelopatické změny na MRI míchy,

elektrofyziologické a klinické nálezy, dále srovnání změn (před a po operaci) intenzit signálu míchy, JOA, NDI a VAS jsou uvedeny v tabulce 1.

Soubor pacientů byl rozdělen do skupin podle předoperačních nálezů na MRI krční páteře (dotčené segmenty byly následně operovány). Prvním kritériem byla **příčná plocha míchy** v místě maximální komprese, hranicí byla stanovena plocha **70 mm²** a vznikly tak dvě skupiny (pod 70 mm² a nad 71 mm²). Druhým kritériem byly změny **signálu míchy** (T1-vážené, T2-vážené, STIR a DWI). Na jejich hodnocení se vždy shodl radiolog i neurochirurg. Vznikly tak tři skupiny: první s **normálním nálezem** neměla žádné změny signálu míchy, druhá skupina s **incipientními myelopatickými změnami** měla před operací změny pouze lehkého stupně, tedy neohraničené nebo nehomogenní a třetí skupina s **pokročilými myelopatickými změnami** měla nepochybné, ohraničené změny signálu.

Statisticky jsme vyhodnotili případnou závislost obou skupin podle příčné plochy míchy na signálu míchy, předoperačních elektrofyziologických nálezech, klinických projevech CSM, předoperačním a pooperačním JOA skóre a NDI. Obdobně jsme statisticky vyhodnotili závislost skupin podle signálu míchy na předoperačních elektrofyziologických nálezech, klinických projevech CSM a předoperačním a pooperačním JOA skóre a NDI.

Tab. 1. Chronologické pořadí pacientů, jejich data a výsledky

Pořadí	F/M	Věk	Etáž	AP	P kanálu	P míchy	MRI	Emg	Klinika	Intenzita	JOA	NDI	VAS
1	F	50	C5/6	6,5-9,5	106-176	60-92	1	N	M	T2-ne	17-18	22...8	6...0
2	M	69	C5/6	7,4-8,3	164-200	68-100	1	P	M,S	T2-T2	16-18	34...6	7...2
3	M	59	C5/6	7,6-9,6	139-197	79-86	2	P+	M,S	T2-T2	16-16	48...42	8...5
4	F	56	C4/5	6,6-9,5	141-203	65-65	0	P	M	ne-ne	16-18	48...40	5...0
5	F	49	C4/5	5,7-11,3	158-233	77-83	0	N	ne	ne-ne	18-18	32...0	8...4
6	F	58	C5/6	6,0-9,2	116-134	60-100	2	P+	M	T2-T2	16-18	42...36	10...0
7	F	53	C5-7	5,6-8,0	127-159	80-95	1	P	S	ne-ne	16-17	58...38	5...0
8	F	49	C5/6	7,2-11,3	140-157	75-85	0	P	ne	ne-ne	18-18	8...2	2...0
9	M	57	C3/4	5,1-7,6	113-151	70-85	2	P+	M	T2-T2	17-18	6...6	1...0
10	M	54	C3-5	4,2-8,1	74-138	69-92	2	P+	ne	T2-T2	17-17	2...8	3...0
11	F	37	C4/5	8,9-11,4	187-242	98-101	0	N	ne	ne-ne	18-18	54...10	8...0
12	F	47	C6/7	9,3-10,4	196-198	92-98	1	N	M,S	T2-ne	16-17	68...32	5...0
13	F	68	C3/4	6,1-8,1	107-151	59-64	1	P	ne	T2-T2	18-18	60...56	3...1
14	F	57	C5/6	6,7-9,0	112-134	79-83	1	N	M,S	T2-T2	15-17	60...56	8...2
15	M	60	C4/5	7,6-10,3	143-152	78-83	2	P+	M,S	T2-ne	15-18	28...8	7...0
16	M	62	C5/6	5,6-8,8	114-136	87-94	0	P+	M	ne-ne	16-17	28...26	8...2
17	M	69	C3/4	5,3-8,3	132-160	60-93	1	P+	M	T2-DWI	15-17	24...14	8...1
18	F	70	C3-5	5,6-8,8	120-171	70-85	0	N	M	ne-ne	16-18	46...28	10...3
19	M	72	C5/6	4,6-10,4	98-167	65-89	0	P+	M,S	ne-ne	15-15	52...20	10...3
20	M	58	C4-6	4,9-7,5	100-160	61-65	2	P+	M,S	T2-T2	15-17	46...40	4...4
21	F	48	C6/7	7,0-10,4	129-157	73-98	0	N	M,S	ne-ne	16-17	30...22	9...4

Vysvětlivky:

F/M: pohlaví F - žena, M - muž,

AP: předozadní rozměr páteřního kanálu před - po operaci (mm),

P kanálu: příčná plocha páteřního kanálu před - po operaci (mm²),

P míchy: příčná plocha míchy před - po operaci (mm²),

MRI: rozdělení podle intenzity signálu míchy: 0: normální nález,

1: incipientní myelopatie, 2: pokročilá myelopatie,

Emg: stupeň myelopatie dle MEP/SEP: N: není myelopatie,

P: mírně patologický nález, P+: výrazně patologický nález,

Klinika: M: motorický deficit, S: senzitivní deficit, ne: bez deficitu,

Intenzita: T2: pozitivní projev myelopatie v T2-váženém zobrazení,

DWI: pozitivní projev myelopatie pouze v DWI, ne: bez známek

myelopatie na MRI míchy (před - po operaci),

JOA: Japanese Orthopaedic Association, 0-18 bodů (před - po operaci),

NDI: Neck Disability Index, 0-100 % (před - po operaci),

VAS: Visual Analogue Score, 0-10 bodů (před - po operaci).

V rámci obou rozdělení (podle příčné plochy míchy a podle signálu míchy) jsme u jednotlivých skupin srovnali předoperační a pooperační (6 měsíců od operace) nález na fMRI mozku. Ve skupinové analýze fMRI dat jsme tedy pomocí jednovýběrového t-testu hodnotili průměrnou skupinovou aktivaci před a po chirurgické intervenci, pomocí nepárového dvouvýběrového t-testu jsme hodnotili meziskupinové rozdíly před operací a pomocí párového t-testu skupinový rozdíl aktivace mezi oběma vyšetřeními před a po operaci. Výsledné statistické mapy zobrazující Z-skóre (standardizovanou hodnotu t-testu) byly prahovány pomocí klastrů na korigované hladině významnosti $p < 0,05$ (28). Dále jsme analyzovali lokální změny aktivace v klíčových kortikálních oblastech motorického systému, tj. v primárním motorickém kortexu (M1, tj. Brodmanova area – BA 4) kontralaterálně k aktivní končetině a v oboustranném suplementárním motorickém kortexu (supplementary motor area – SMA, tj. BA 6). Tyto oblasti zájmu byly definovány automaticky pomocí probabilistických anatomických atlasů transformovaných do prostoru individuálních funkčních skenů. Pro každé vyšetření jsme vypočítali objem prahovaných aktivovaných voxelů ($Z > 2,3$). Meziskupinové rozdíly jsme hodnotili pomocí dvouvýběrových párových a nepárových t-testů.

VÝSLEDKY

Předozadní rozměr páteřního kanálu byl v místě nejvýraznější stenózy před operací v průměru 6,4 mm a po operaci se zvětšil na 8,9 mm, tedy o 2,5 mm (o 39 %).

Příčná plocha kanálu před operací byla v průměru 129,3 mm², po operaci se zvětšila na 162,8 mm², tedy o 33,5 mm² (o 26 %).

Příčná plocha míchy před operací byla v průměru 72,6 mm², po operaci se zvětšila na 87,4 mm², tedy o 14,8 mm² (o 20 %).

JOA skóre se zvýšilo z předoperačního průměru 16,3 na pooperační průměr 17,4.

NDI se snížil z předoperačního průměru 37,9 na pooperační průměr 23,7.

VAS se snížilo z předoperačního průměru 6,4 na pooperační průměr 1,5.

Fisherovým přesným testem bylo prokázáno, že všichni pacienti, u nichž byly na **MRI krční páteře** diagnostikovány změny signálu míchy ve smyslu pokročilé myelopatie, měli také výrazně patologický nález myelopatie podle **elektrofyzilogického vyšetření** (statisticky významné, $p = 0,020$). Pacienti s normálním nálezem nebo s incipientními změnami na MRI se ve výsledku elektrofyziologie významně nelišili.

Neprokázali jsme žádnou závislost obou skupin podle příčné plochy míchy na změnách signálu míchy, elektrofyziologických nálezech, klinických projevech, JOA skóre ani NDI. Neprokázali jsme žádnou závislost tří skupin signálu míchy na klinických projevech, JOA skóre ani NDI.

Příslušné skupiny se podle věku signifikantně nelišily (ANOVA test).

1. Výsledky fMRI mozku podle příčné plochy míchy

Nebyl prokázán žádný statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami jak před, tak po operaci.

2. Výsledky fMRI mozku podle intenzity signálu míchy

Předoperační fMRI

U všech 3 vyšetřovaných skupin došlo při pohybu ruky taktovaném tóny, v souladu s očekáváním, k aktivaci sensorimotorického systému a zároveň sluchového bi-temporálního kortexu.

Skupina s normálním nálezem: vykazovala očekávaný rozsáhlý vzorec sensorimotorické aktivace včetně kontralaterální sensorimotorické kůry v oblasti ruky dle homunkulu (gyrus prae- a postcentralis), aktivaci premotorických frontálních oblastí bilaterálně s kontralaterální prevalencí (SMA, premotorický kortex, motorické cingulum), dále byl aktivován kontralaterální thalamus a bilaterální mozeček s ipsilaterální prevalencí. Viz obr. 1A.

Skupina s incipientní myelopatií: vykazovala redukci popsaného sensorimotorického vzorce na kontralaterální sensorimotorický kortex a ipsilaterální mozeček. Viz obr. 1B.

Skupina s pokročilou myelopatií: vykazovala rozsáhlý vzorec podobný skupině s normálním nálezem, s ještě větším celkovým objemem aktivace difúzně a regionálně výraznější aktivací bazálních ganglií bilaterálně. Viz obr. 1C.

Předoperační meziskupinové rozdíly

Motorický kortex kontralaterální k pohybující se ruce u skupiny s pokročilou myelopatií vykazoval signifikantně větší objem aktivace proti skupině s normálním nálezem ($p = 0,029$), rozdíl oproti skupině s incipientní myelopatií se pouze blížil hladině signifikance, kvůli větší variabilitě této skupiny ($p = 0,065$). Uvedeno v tabulce 2.

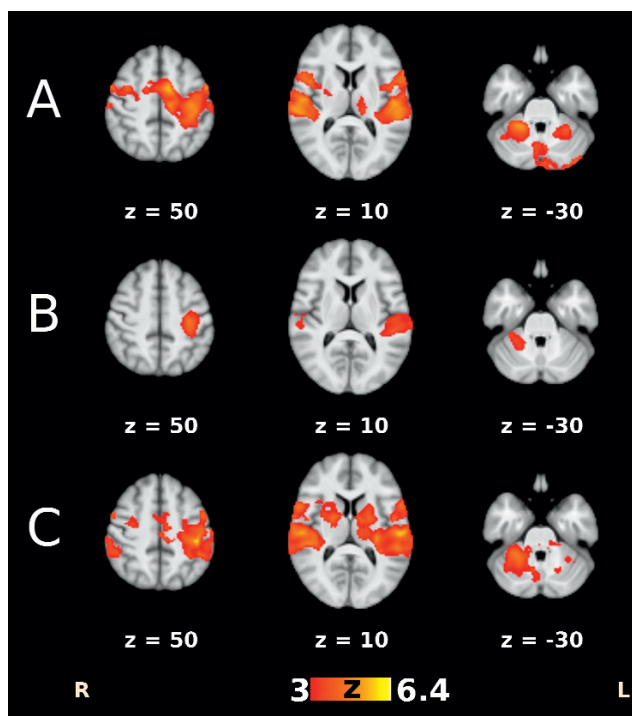
V oblasti SMA jsme neprokázali signifikantní meziskupinový rozdíl objemu aktivace.

Skupinové průměry i analýza oblastí zájmu tedy prokázaly před operací různý rozsah aktivní mozkové tkáně v jednotlivých skupinách, s patrným vyšším celkovým objemem u skupiny s pokročilou myelopatií, jak oproti skupině s normálním nálezem, tak oproti skupině s incipientní myelopatií.

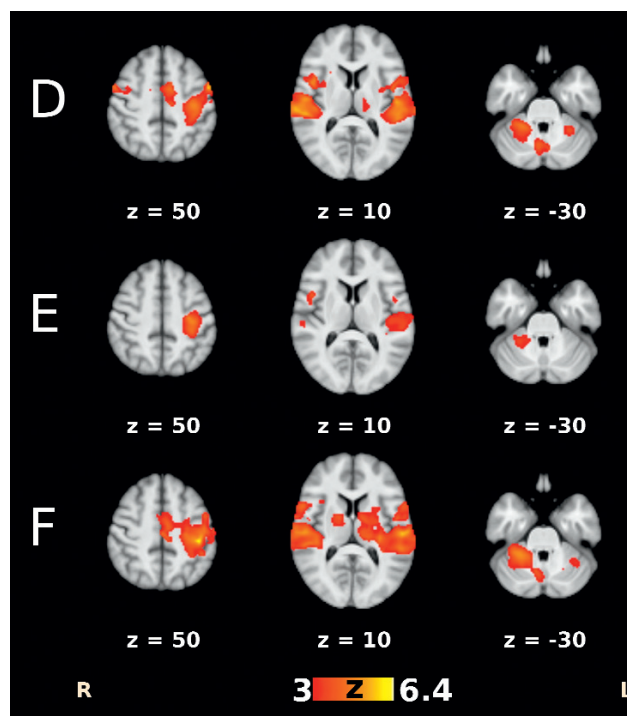
Tab. 2. Objem aktivního motorického kortexu (M1) v jednotlivých skupinách a jeho změna po operaci

Skupina	Před operací průměr (SD)	Po operaci průměr (SD)
s normálním nálezem	363,9 (119,5)	328,6 (155,8)
s incipientní myelopatií	320,7 (227,1)	298,6 (193,8)
s pokročilou myelopatií	545,7 (154,8)	518,8 (150,1)

Průměr (SD - standard deviation) ve voxelích.



Obr. 1A-C. Skupinové průměry při flexi/extenzi zápěstí před operací. Na pozadí je v horizontálních řezech ve stupních šedi zobrazen normalizovaný T1-vážený sken zprůměrovaný napříč všemi pacienty. V popředí jsou na barevné škále vyneseny Z-mapy průměrné aktivity v jednotlivých skupinách: A – skupina s normálním nálezem na MRI, B – skupina s incipientní myelopatií na MRI, C – skupina s pokročilou myelopatií na MRI.



Obr. 1D-F. Skupinové průměry při flexi/extenzi zápěstí po operaci. V popředí jsou na barevné škále vyneseny Z-mapy průměrné aktivity v jednotlivých skupinách: D – skupina s normálním nálezem na MRI, E – skupina s incipientní myelopatií na MRI, F – skupina s pokročilou myelopatií na MRI. Číslo pod každým řezem uvádí souřadnici v prostoru MNI152. Data jsou prahována pomocí klastrů na korigované hladině signifikance $p < 0,05$.

Lokalizaci významných změn BOLD odpovědi ukazují mapy z nepárového kontrastu mezi skupinami. Viz obr. 2.

Pooperační fMRI

Ve skupině s normálním nálezem (obr. 1D), ve skupině s incipientní myelopatií (obr. 1E) i ve skupině s pokročilou myelopatií (obr. 1F) obsahovaly aktivací mapy obdobnou síť aktivních oblastí jako při prvním vyšetření před operací, přičemž došlo k mírné redukcii objemu aktivní mozkové tkáně.

Lokální změny mozkové aktivity (po operaci) na fMRI

Skupina s normálním nálezem: po operaci došlo během pohybu ruky k signifikantnímu poklesu aktivity v levém lobulus parietalis inferior.

Skupina s incipientní myelopatií: nebyly pozorovány žádné statisticky významné lokální změny, ani ve smyslu poklesu, ani nárůstu aktivity mozku během pohybu ruky.

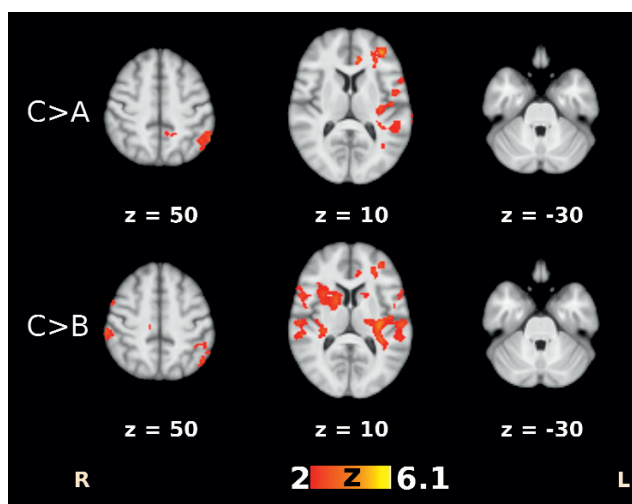
Skupina s pokročilou myelopatií: po operaci došlo během pohybu ruky k signifikantnímu poklesu aktivity v pravé (ipsilaterální) primární sensorimotorické kůře a v pravé (ipsilaterální) mozečkové hemisféře. Zároveň došlo k signifikantnímu nárůstu aktivity v levém (kontralaterálním) suplementárním motorickém kortexu. Viz obr. 3.

DISKUSE

Srovnat změny na MRI míchy se změnami na fMRI mozku a hledat závislosti a praktické využití se logicky nabízí, jde v obou případech o centrální nervový systém a obě úrovně se vzájemně ovlivňují. Přitom doposud nikdo si tuto otázku nepoložil.

MRI krční páteře je neinvazivní technika běžně používaná k potvrzení diagnózy CSM, založená na hodnocení komprese míchy z důvodu páteřní stenózy a identifikaci změn signálu míchy. MRI je nezbytná také z důvodů diferenciálně diagnostických a slouží k vyloučení zejména míšního tumoru, demyelinizace nebo syringomyelie. Tetreault a spol. rozbořem 268 citací prokázali jen nízkou úroveň evidence pro stanovení prognózy onemocnění CSM podle MRI. Pouze kombinace hyperintenzity signálu v T2-váženém vyšetření míchy s T1-váženou hypointenzitou byla provázána obvykle horšími neurologickými výsledky po chirurgické dekompresi a měla tak prognostický význam (25).

Změny intenzity míšního signálu jako předpokládané známky CSM mohou mít přitom různý patologicko-anatomický podklad, zejména v závislosti na stadiu komprese. Izolovaná hyperintenzita v T2 může být způsobena otokem v akutním stadiu myelomalacie, bývá nevýrazná a přechodná. Naopak při dobrém ohraničení, nebo je-li hyperintenzita permanentní, tak odpovídá spíše glióze



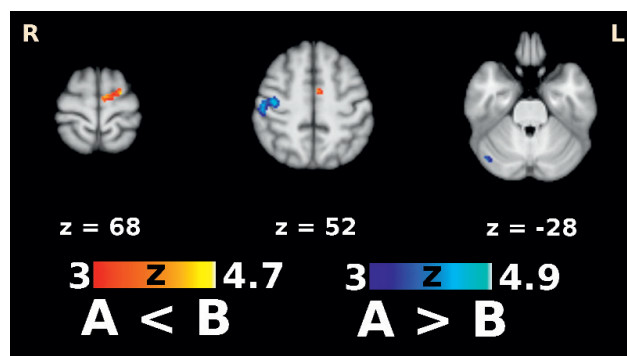
Obr. 2. Skupinové rozdíly při předoperačním vyšetření. V popředí jsou na barevné škále vyneseny Z-mapy pro párové srovnání lokální BOLD odpovědi mezi jednotlivými skupinami myelopatií.

C>A znázorňuje rozdíl skupiny pokročilé myelopatie oproti skupině s normálním nálezem, C>B znázorňuje rozdíl skupiny pokročilé myelopatie oproti skupině s incipientní myelopatií. Ostatní jako na obr. 1.

nebo nekróze. Kombinace hyperintenzity v T2 s hypointenzitou v T1 odráží přechod do ireverzibilního stadia s tvorbou dutin (15, 18, 23). V poslední době se objevují slibné studie pomocí zobrazení DTI (diffusion tensor imaging), které korelují s klinickými známkami CSM více než tradiční zobrazovací a elektrofyziologické prediktory rozvoje CSM (12, 13, 17, 21).

Existuje celá řada způsobů, jak postihnout míru páteřní stenózy a míšní komprese. Nejjednodušší pro rychlé posouzení je předozadní průměr kanálu a míchy, měřený zpravidla ze sagitálního řezu ve střední čáře, nebo z axiálního řezu. Lépe ale vyjadřuje míru komprese velikost plochy míchy měřené z axiálního řezu, tzv. CSA (cross-sectional area). Ze stejného řezu lze pak hodnotit i tzv. kompresní poměr (CR – compression ratio). Jedná se o poměr předozadního a laterolaterálního průměru míchy.

Z žádné studie není jasné, kdy indikovat operaci. Za absolutní indikaci k chirurgické terapii CSM jsou obvykle považovány buď zjevná progrese klinických známek CSM, nebo/a projevy CSM trvající více než 6 měsíců. Také kompresní poměr míchy pod 0,4 a plocha míchy na axiálním skenu pod 40 mm² jsou již jasnou operační indikací, v těchto případech jde ale obvykle již o pacienty se špatnou pooperační prognózou (14). Naším cílem je odhalit progresi do symptomatické a potenciálně ireverzibilní fáze CSM podstatně dříve. Elektrofyziologické abnormality dysfunkce míchy společně s klinickými známkami cervikální radikulopatie a hyperintenzita míchy v T2-vážených sekvencích předznamenávají časnou progresi do symptomatické fáze CSM, jak to prokázali Bednařík a spol. Tato práce, která sledovala vývoj bez chirurgického zásahu, je současně opakovaně citována a považována za nejvýznamnější při stanovení prognózy vývoje CSM (1, 26). Bednařík a spol. sledovali, mimo jiné, i parametry (pred-



Obr. 3. Párový rozdíl aktivace při flexi/extenzi zápěstí ve skupině s pokročilou myelopatií. V popředí jsou na barevné škále vyneseny Z-mapy párových rozdílů aktivace. Červená škála znázorňuje oblasti s významným nárůstem aktivace po operaci, modrá škála oblasti s významným poklesem aktivace po operaci. Ostatní jako na obr. 1.

iktory vývoje CSM) zjistitelné na MRI páteře a míchy. Hranice plochy míchy pod 70 mm², stejně jako Pavlovův index pod 0,8 a kompresní poměr pod 0,4 nebyly potenciálními rizikovými faktory (1). Obdobně i v naší práci jsme volili hranici plochy míchy 70 mm² a z pohledu senzomotorických adaptací mozku jsme neshledali smyslnost tohoto kritéria pro operační indikaci.

V naší studii jsme prokázali pozoruhodnou souvislost (ve 100 %) změn intenzity signálu míchy na MRI (pokročilých myelopatických změn) s elektrofyziologickými nálezy (jasně patologickým nálezem CSM). To potvrzuje, že ohraničené změny signálu míchy (hyperintenzivní T2-vážené) představují z pohledu elektrofyziologa korelát s patologickou funkcí míchy.

Změny aktivace korových a podkorových struktur (identifikované pomocí fMRI) jsou projevem plasticity, tedy reorganizace nervových struktur na mikroskopické úrovni a pomocí těchto mechanismů dojde k zapojení intaktních oblastí s následnou částečnou nebo kompletní úpravou deficitu (4, 5, 7, 24, 29). Holly a spol. pomocí fMRI mozku prokázali tuto reorganizaci mozkového kortexu na souboru 4 pacientů s CSM a 5 zdravých lidí. Zatímco u skupiny zdravých se v průběhu času kortikální organizace neměnila, tak u pacientů s CSM před operací byla zjevná kortikální expanze pro vyšetřovanou končetinu. Po chirurgické dekompresi míchy došlo již po 6 týdnech ke zmenšení, tedy koncentraci kortikálních polí, a tento nález přetrvával i na vyšetřeních po 3 měsících (7). Dong a spol. provedli obdobně koncipovanou studii a sledovali změny u 8 nemocných s CSM a 6 zdravých na fMRI mozku před operací a 3 a 6 měsíců po operaci. Před operací byla aktivace širších oblastí na ipsilaterálním kortexu a po operaci se blížila opět zdravým lidem, tedy obdobně jako ve studii Hollyho (4). Naopak Duggal a spol. sledovali fMRI u 12 pacientů s CSM v pokročilém stadiu. JOA se po operaci zlepšilo z předoperačních 11,8 bodů pouze na 14,3 bodů (ze stupnice mJOA dosahující maxima 18 bodů). Sledovali nárůst aktivace motorických zón, zatímco u senzomotorických došlo k poklesu ve srovnání se zdravou populací. Po dekompresi míchy se senzomotorické zóny dle očekávání zvětšily, tedy normalizovaly. Moto-

rické zóny ale narostly překvapivě ještě více než před operací (5). V komentáři to Henson s Koeghem vysvětlují skutečností, že v těchto případech výrazně pokročilé parézy zřejmě musí být aktivovány větší části mozku za účelem reedukace, jak používat oslabené svaly (6). Tedy v první fázi se mozek aktivoval více, zatímco po rehabilitaci a cvičení svalů by se opět aktivace normalizovala. V naší předchozí studii jsme konstatovali, že pacienti s projevy CSM na MRI krční páteře, přitom v klinicky dosud nezávažném stadiu onemocnění, reagovali podle fMRI mozku na operační zákrok poklesem korové aktivace a tím se blížili předpokládanému nálezu u zdravých lidí, v našem případě kontrolní skupině. Do kontrolní skupiny byli zařazeni pacienti bez průkazu komprese míchy a bez jakýchkoliv (klinických, elektrofyziologických) projevů CSM (8).

Zhou a spol. provedli studii na 19 neoperovaných pacientech s CSM, na rozdíl od předchozích studií se tedy nezabývali efektem operace. Vyšší kortikální aktivaci (vyjádřenou pomocí nízkofrekvenčních oscilací) vysvětlovali jako důsledek strukturálních změn utlačené míchy. Tyto aktivace by měly predikovat závažnost CSM a sloužit jako indikační kritérium k operaci (29).

U našich tří skupin rozdělených podle MRI signálu míchy byl již předoperačně odlišný vzorec sensorimotorické aktivace během pohybu ruky sledovaný ve fMRI: zatímco skupina s incipientními myelopatickými změnami vykazovala motorický vzorec zúžený na funkčně nejvýznamnější oblasti, skupina s pokročilými změnami vykazovala spíše rozsáhlejší průměrný vzorec sensorimotorické aktivace, stejně jako ta bez myelopatických změn. Pooperační průměrné mapy vykazují podobné změny u všech tří skupin, tj. (mírnou) redukcí objemu sensorimotorických oblastí, statistické kontrasty pak prokazují odpovídající statisticky signifikantní lokální změny u skupiny s pokročilou myelopatií. Zde se jedná o kombinaci poklesů aktivace v základních oblastech (ipsilaterální mozečková hemisféra) a akcesorních oblastech (ipsilaterální M1) spolu s nárůstem jiné akcesorní oblasti (kontralaterální SMA). Jak je zmíněno výše, v literatuře se rovněž vyskytla pozorování pooperační redukce aktivovaného objemu (Holly, Dong, somatosenzitivní oblasti u Duggala) i pooperační expanze (motorické oblasti u Duggala) (4, 5, 7). Pokles aktivace v ipsilaterální sensorimotorické kůře po dekompresi míchy odpovídá očekávání, protože se jedná o oblast akcesorní, která se typicky podílí na kompenzatorních změnách v přítomnosti poškození sensorimotorického systému. Pravá mozečková hemisféra je oblast aktivovaná při pohybu pravé ruky fyziologicky, i zde je pokles možno interpretovat jako redukcí potřeby motorické kontroly. Při parciální lézi míšních drah může zřejmě docházet nejen k častěji popisovanému kompenzatornímu nárůstu aktivace (viz také komentář Henson a Keogh), ale i k jejímu poklesu (6). Lze spekulovat, že je třeba určité míry nebo určité délky trvání míšní léze, aby došlo ke spuštění kompenzatorních procesů. Přímé srovnání citovaných studií se studií naší je obtížné, protože se jednalo o relativně malé skupiny pacientů, citované studie se navíc zaměřily hlavně na klinické škály a neobsahovaly další paraklinické parametry sledované ve studii naší, takže pacienti nejsou stejně charakterizováni (4, 5, 7).

Jistým omezením pro interpretaci těchto fMRI pozorování je, že průměrné mapy jsou ovlivněny prahováním, které může významně ovlivnit objem aktivní tkáně i při relativně malé změně prahu a může způsobit skokové změny ve smyslu přítomnosti nebo nepřítomnosti jednotlivých struktur v prahované mapě. Za robustnější a spolehlivější se považuje srovnání lokálních změn signálu, tj. srovnávání velikosti hemodynamické BOLD odpovědi před a po operaci v každém místě mozku (jednotlivý pacient je sám sobě kontrolou). Protože se však hodnotí lokální data oproti globálnímu vzorci, může dojít k poklesu senzitivity, tj. snížení schopnosti detekovat přítomné změny.

Co naše zjištění vlastně znamenají? Je zcela evidentní, že mozek reaguje na míšní patologii zvýšenou aktivitou, ale s určitým zpožděním. Menší změny signálu míchy (incipientní myelopatie) zřejmě ještě k jeho aktivizaci nevedou. Naopak výraznější změny signálu míchy (pokročilá myelopatie) se projevují již jednak zhoršením funkce míchy (elektrofyziologicky prokázáno) a jednak rozšířením rozsahu i intenzity kortikálních motorických aktivací jako kompenzačního mechanismu myelopatie. To bychom hypoteticky mohli chápat jako relevantní změnu vyžadující v krátké době řešení. Tím řešením může být operace s definitivním odstraněním příčiny komprese míchy. Nicméně již u pacientů s incipientní myelopatií lze pozorovat aberantní vzorec mozkové aktivace. Tyto změny nejsou v naší studii statisticky signifikantní vzhledem k relativně menšímu počtu pacientů s tímto rozsahem patologie a zároveň vyšší variabilitě dat. Přesto je tato nápadná odlišnost vodítkem k tomu, že se míšní komprese projevuje na úrovni mozku ještě před jednoznačným rozvojem ostatních příznaků. To posouvá naši úvahu k dekompresi míchy již do stadia presymptomatické (asymptomatické) myelopatie, kdy klinické a ani elektrofyziologické změny ještě nejsou přesvědčivé. V detekci tohoto stadia může být v budoucnu teoreticky nápomocné právě fMRI, zvláště uvažujeme-li, že tato iniciální fáze CSM vykazuje v datech opačný trend (tj. hypoaktivaci u incipientní myelopatie) než plně rozvinutá CSM (tj. hyperaktivaci u pokročilé myelopatie). Zajímavým, ale rozporuplným nálezem je, že u pokročilé myelopatie byly sledovány po operaci významné tendence jak ke snížení, tak nárůstu mozkové aktivace. Jelikož navíc ani šest měsíců po operaci nevykazovaly všechny skupiny totožné schéma aktivace, bude z tohoto pohledu zajímavé sledovat změny po jednom roce. Předpokladem je, že u reverzibilních změn dojde k plné normalizaci, zatímco u relativně pozdě k operaci indikovaných pacientů bude nadále sledovatelná abnormní hyperaktivace motorického kortexu.

ZÁVĚR

Ohraničené změny signálu míchy (hyperintenzivní T2-vážené) korelovaly ve 100 % případů s patologickou funkcí míchy dle elektrofyziologických vyšetření. Příčná plocha míchy (při hranici 70 mm²) nemá žádný signifikantní korelát v sensorimotorických adaptacích mozku ani v elektrofyziologickém nálezů a jako kritérium operační indikace se tedy z tohoto pohledu nehodí.

Pacienti s pokročilou myelopatií (podle MRI míchy) vykazují předoperačně signifikantně vyšší objem aktivace

mozkových motorických oblastí než pacienti bez myelopatických změn nebo s incipientní myelopatií. U těchto pacientů dochází navíc šest měsíců po dekompresi míchy k signifikantním změnám aktivace charakteru reorganizace motorického komplexu ve smyslu lokálního nárůstu i poklesu aktivace.

Pacienti s incipientní myelopatií (podle MRI míchy) vykazují předoperačně, ačkoli nesignifikantně, menší objem mozkové aktivace oproti pacientům bez myelopatických změn, tj. opačný trend než u pacientů s pokročilou myelopatií.

Literatura

- BEDNAŘÍK, J., KADAŇKA, Z., DUŠEK, L., KERKOVSKÝ, M., VOHÁŇKA, S., NOVOTNÝ, O., URBÁNEK, I., KRATOCHVILOVÁ, D.: Presymptomatic spondylotic cervical myelopathy: an updated predictive model. *Eur. Spine J.*, 17: 421–431, 2008.
- BEDNAŘÍK, J., KADAŇKA, Z., DUŠEK, L., NOVOTNÝ, O., ŠURELOVÁ, D., URBÁNEK, I., PROKEŠ, B.: Presymptomatic Spondylotic Cervical Cord Compression. *Spine*, 29: 2260–2269, 2004.
- BEDNAŘÍK, J., KADAŇKA, Z., VOHÁŇKA, S., STEJSKAL, L., VLACH, O., SCHRODER, R.: The value of somatosensory- and motor-evoked potentials in predicting and monitoring the effect of therapy in cervical spondylotic myelopathy. *Spine*, 24: 1593–1598, 1999.
- DONG, Y., HOLLY, L.T., ALBISTEGUI-DUBOIS, R., YAN, X., MAREHBAN, J., NEWTON, J.M., DOBKIN, B.: Compensatory cerebral adaptations before and evolving changes after surgical decompression in cervical spondylotic myelopathy. *J. Neurosurg.* *Spine*, 9: 538–551, 2008.
- DUGGAL, N., RABIN, D., BARTHA, R., BARRY, R.L., GATI, J.S., KOWALCZYK, I., FINK, M.: Brain reorganization in patients with spinal cord compression evaluated using fMRI. *Neurology*, 74: 1048–1054, 2010.
- HENSON, J. W., KEOGH, B. P.: Patient page. Plasticity: teaching an old brain new tricks. *Neurology*, 74: e53–55, 2010.
- HOLLY, L.T., DONG, Y., ALBISTEGUI-DUBOIS, R., MAREHBAN, J., DOBKIN, B.: Cortical reorganization in patients with cervical spondylotic myelopathy. *J. Neurosurg.* *Spine*, 6: 544–551, 2007.
- HRABÁLEK, L., HLUŠTÍK, P., HOK, P., WANEK, T., OTRUBA, P., ČECHÁKOVÁ, E., VAVERKA, M., KAŇOVSKÝ, P.: Efekt dekomprese krční míchy při spondylogenní myelopatii na korové funkce mozku. *Rozhl. Chir.*, 93: 530–534, 2014.
- JENKINSON, M., BECKMANN, C.F., BEHRENS, T.E., WOOLRICH, M.W., SMITH, S.M.: FSL. *NeuroImage*, 62: 782–790, 2012.
- KADAŇKA, Z., BEDNAŘÍK, J., NOVOTNÝ, O., URBÁNEK, I., DUŠEK, L.: Cervical spondylotic myelopathy: conservative versus surgical treatment after 10 years. *Eur. Spine J.*, 20: 1533–1538, 2011.
- KADAŇKA, Z., MAREŠ, M., BEDNAŘÍK, J., SMRČKA, V., KRBEC, M., STEJSKAL, L., CHALOUPKA, R., ŠURELOVÁ, D., NOVOTNÝ, O., URBÁNEK, I., DUŠEK, L.: Approaches to spondylotic cervical myelopathy: conservative versus surgical results in a 3-year follow up study. *Spine*, 27: 2205–2211, 2002.
- KARA, B., CELIK, A., KARADERELER, S., ULUSOY, L., GANIYUSUFOGLU, K., ONAT, L., MUTLU, A., ORNEK, I., SIRVanci, M., HAMZAOGU, A.: The role of DTI in early detection of cervical spondylotic myelopathy: a preliminary study with 3-T MRI. *Neuroradiology*, 53: 609–616, 2011.
- KERKOVSKÝ, M., BEDNAŘÍK, J., DUŠEK, L., SPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ, A., URBÁNEK, I., MECHL, M., VÁLEK, V., KADAŇKA, Z.: Magnetic resonance diffusion tensor imaging in patients with cervical spondylotic spinal cord compression: correlations between clinical and electrophysiological findings. *Spine (Phila Pa 1976)*, 37: 48–56, 2012.
- LAW, M.D., BERNHARDT, M., WHITE, A.A.: Cervical Spondylotic Myelopathy: A Review of Surgical Indications and Decision Making. *Yale J. Biol. Med.*, 66: 165–177, 1993.
- MAUS, T.P.: Imaging of spinal stenosis: neurogenic intermittent claudication and cervical spondylotic myelopathy. *Radiol. Clin. North Am.*, 50: 651–679, 2012.
- NOURI, A., TETREAULT, L., ZAMORANO, J.J., DALZELL, K., DAVIS, A.M., MIKULIS, D., YEE, A., FEHLINGS, M.G.: Role of magnetic resonance imaging in predicting surgical outcome in patients with cervical spondylotic myelopathy. *Spine*, 40: 171–178, 2015.
- RAJASEKARAN, S., YERRAMSHETTY, J.S., CHITTODE, V.S., KANNA, R.M., BALAMURALI, G., SHETTY, A.P.: The assessment of neuronal status in normal and cervical spondylotic myelopathy using diffusion tensor imaging. *Spine*, 39: 1183–1189, 2014.
- RAMANAUSKAS, W.L., WILNER, H.I., METES, J.J., LAZO, A., KELLY, J.K.: MR imaging of compressive myelomalacia. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 13: 399–404, 1989.
- SAMPATH, P., BENDEBBA, M., DAVIS, J., DUCKER, T.B.: Outcome of patients treated for cervical myelopathy: a prospective, multicenter study with independent clinical review. *Spine*, 25: 670–676, 2000.
- SMITH, S.M., JENKINSON, M., WOOLRICH, M.W., BECKMANN, C.F., BEHRENS, T., JOHANSEN-BERG, H., BANNISTER, P.R., DELUCA, M., DROBNJAK, I., FLITNEY, D.E., NIAZY, R.K., SAUNDERS, J., VICKERS, J., ZHANG, Y., DESTEFANO, N., BRADY, J.M., MATTHEWS, P.M.: Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23 (Suppl 1): S208–219, 2004.
- SONG, T., CHEN, W.J., YANG, B., ZHAO, H.P., HUANG, J.W., CAI, M.J., DONG, T.F., LI, T.S.: Diffusion tensor imaging in the cervical spinal cord. *Eur Spine J.*, 20: 422–428, 2011.
- SURI, A., CHABBRA, R.P., MEHTA, V.S., GAIKWAD, S., PANDEY, R.M.: Effect of intramedullary signal changes on the surgical outcome of patients with cervical spondylotic myelopathy. *Spine J.*, 3: 33–45, 2003.
- TAKAHASHI, M., YAMASHITA, Y., SAKAMOTO, Y., KOJIMA, R.: Chronic cervical cord compression: clinical significance of increased signal intensity on MR images. *Radiology*, 173: 219–224, 1989.
- TAM, S., BARRY, R.L., BARTHA, R., DUGGAL, N.: Changes in functional magnetic resonance imaging cortical activation after decompression of cervical spondylosis: case report. *Neurosurgery*, 67: E863–E864, 2010.
- TETREAULT, L.A., DETTORI, J.R., WILSON, J.R., SINGH, A., NOURI, A., FEHLINGS, M.G., BRODT, E.D., JACOBS, W.B.: Systematic review of magnetic resonance imaging characteristics that affect treatment decision making and predict clinical outcome in patients with cervical spondylotic myelopathy. *Spine*, 38(22S): S89–S110, 2013.
- WILSON, J.R., BARRY, S., FISCHER, D.J., SKELLY, A.C., ARNOLD, P.M., RIEW, K.D., SHAFFREY, C.H.I., TRAYNELIS, V.C., FEHLINGS, M.G.: Frequency, timing, and predictors of neurological dysfunction in the nonmyelopathic patient with cervical spinal cord compression, canal stenosis, and/or ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine*, 38(22S): S37–S54, 2013.
- WOOLRICH, M.W., JBABDI, S., PATENAUE, B., CHAPPELL, M., MAKNI, S., BEHRENS, T., BECKMANN, C., JENKINSON, M., SMITH, S.M.: Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*, 45(Suppl. 1): S173–186, 2009.
- WORSLEY, K.J.: Statistical analysis of activation images. In: Jezzard, P., Matthews, M. & S. M. 2001.
- ZHOU, F., GONG, H., LIU, X., WU, L., LUK, K.D.-K., HU, Y.: Increased low-frequency oscillation amplitude of sensorimotor cortex associated with the severity of structural impairment in cervical myelopathy. *PLOS ONE*, 9: e104442, 2014.

Korespondující autor:

Doc. MUDr. Lumír Hrabálek, Ph.D.
Neurochirurgická klinika FN a LF UP v Olomouci
I. P. Pavlova 6
776 00 Olomouc
E-mail: lumir.hrabalek@seznam.cz