

FUNKČNÍ ZOBRAZOVÁNÍ MOZKU POMOCÍ MAGNETICKÉ REZONANCE V NEUROLOGII

doc. MUDr. Ing. Petr Hlušítk, Ph.D.^{1,2}, MUDr. David Horák², doc. MUDr. Roman Herzig, Ph.D.¹,
prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.¹

¹Neurologická klinika LF UP a FN, Olomouc

²Radiologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Funkční MR zobrazení mozku v nedávných letech výrazně přispělo k porozumění významným neurologickým chorobám. Přesto se s výjimkou předoperačního mapování v neurochirurgii jen pomalu zařazuje mezi rutinní klinicky využitelné metody. Příčinou jsou mimo jiné vysoké nároky na design, provedení a interpretaci fMRI studií. V budoucnosti by mohla fMRI realizovat svůj klinický potenciál v aplikacích sahajících od presymptomatické diagnózy, přes cílení intracerebrálních intervencí a vývoj farmak až po individualizaci farmakologické a behaviorální terapie.

Klíčová slova: fMRI, BOLD, funkční mapování, klinická aplikace, zobrazovací techniky mozku.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(2): 83–86

Seznam zkratk

BOLD – blood oxygen level-dependent (závislý na hladině oxykysličenosti krve)

CMP – cévní mozková příhoda

CNS – centrální nervový systém

CT – rentgenová výpočetní tomografie

CVR – cerebrovaskulární rezerva

DBS – hluboká mozková stimulace

EEG – elektroencefalografie

fMRI – funkční zobrazování pomocí magnetické rezonance

MC – primární motorický kortex

MR – magnetická rezonance

MRI – zobrazování pomocí magnetické rezonance

PET – pozitronová emisní tomografie

RSM – roztroušená skleróza mozkomíšního

SPECT – jednofotonová emisní tomografie

TCD – ultrazvukové transkraniální dopplerovské vyšetření

TMS – transkraniální magnetické stimulace

Moderní zobrazovací techniky pro vyšetření mozku, jako je CT a MRI, přinesly bezesporu obrovský pokrok v neurologické diagnostice. MRI poskytuje vyšší senzitivitu při zobrazení abnormální nebo malformované mozkové tkáně a lepší zobrazení zadní jámy lebeční. Je nutno však mít na paměti, že tyto metody standardně zobrazují především morfologii CNS. Výsledné zobrazení vykreslí pouze část lézí, které se prezentují neurologickým syndromem. Četné neurologické symptomy nebo syndromy nemají podklad v makroskopických strukturálních abnormitách (např. bolest, včetně bolesti hlavy, extrapyramidová onemocnění). Naopak na zobrazení detekované strukturální abnormality nemusí mít klinický korelát.

Dalším kvalitativním stupněm vyšetřování pomocí zobrazovacích metod je hodnocení funkce zobrazovaných struktur. Funkcí se zde v širším smyslu

mohou myslet jakékoliv „dynamické“ nebo „fyziologické“ parametry vyšetřované tkáně, jako je lokalizovaná neuronální a synaptická aktivita, metabolická aktivita, průtok krve (perfuze) tkání, chemická aktivita tkání (koncentrace významných sloučenin a metabolitů), funkční konektivita mozkových oblastí nebo obsazení receptorů pro neurotransmitery.

První funkční zobrazovací techniky pro neinvazivní vyšetření mozku pracovaly na bázi scintigrafie při použití radiofarmak např. SPECT a PET. Obě jsou dodnes jedinečné možnosti vyšetřit distribuci radioznačkových ligandů v mozku (např. mapovat rozložení dopaminového transportéru v bazálních gangliích nebo specifických neurotransmiterových receptorů v mozku). Radionuklidové vyšetření je ovšem omezené dostupné (zvláště PET), nákladné a zatěžuje pacienta byť malou dávkou radioaktivity.

Od devadesátých let 20. století dochází k rozvoji aplikací MRI zobrazujících nejen morfologii, ale i funkční parametry vyšetřované mozkové tkáně. Mezi tyto „funkční“ MR metody v širším slova smyslu se volně řadí difúzně vážené obrazy (diffusion-weighted imaging, DWI), perfúzně vážené obrazy (perfusion-weighted imaging, PWI), magnetická rezonanční spektroskopie a funkční MR v užším smyslu (fMRI). Výhodou použití MRI pro funkční mapování je, že získaná funkční data mohou být získána spolu s obrazy morfologickými a snadno integrována pro interpretaci funkčně – anatomických vztahů.

Princip a obecná metodika funkční MRI v užším smyslu byly nedávno popsány v tomto periodiku (7) a čtenáře odkazujeme na tuto publikaci, případně na zahraniční souhrnné články a monografie (16). Zde jen stručně připomeneme, že funkční MRI mapuje tytéž lokální procesy jako perfúzní PET, totiž nárůst lokálního metabolismu a lokální tkáňové perfuze při zvýšení synaptické aktivity v šedé hmotě. Nejčastěji používaná technika BOLD využívá jevu odpojení

(uncoupling) tkáňové spotřeby kyslíku a perfuze: nárůst perfuze při zvýšení lokální synaptické aktivity je doprovázen relativně mnohem menším zvýšením spotřeby kyslíku. Žilní krev opouštějící aktivní mozkovou tkáň pak obsahuje tedy relativně oxykysličenější hemoglobin. Oxygenace hemoglobinu mění jeho magnetické vlastnosti a snížení koncentrace paramagnetického deoxyhemoglobinu v místě mozkové aktivace může být detekováno pomocí T_2^* – vážené (BOLD) akviziční sekvence MR přístroje. Aktivovaný kortex se projevuje malým (zlomky procent až procenta) nárůstem lokálního BOLD MRI signálu.

fMRI, nezátížená radiační zátěží radionuklidových metod a rychlejší při získávání funkčních dat, umožnilo od počátku 90. let explozi experimentů mapujících mozkové funkce a studium fyziologické mozkové odpovědi na nejrůznější možné úlohy a podněty. Jejich výsledky zasáhly všechny oblasti kognitivních neurověd. Po získání modelových dat u zdravých dobrovolníků, případně jejich integraci s daty z experimentálních zvířat, bylo další aplikací funkční MRI studium funkčních změn mozku odrážejících patologické procesy a změny. Centrálním fenoménem dokumentovaným pomocí neinvazivních funkčních zobrazení, zvláště fMRI, se stala plasticita mozku v odpovědi na lézi. Kromě účelové „prospěšné“ mozkové plasticity se zvažuje i plasticita maladaptivní, která naopak vede k manifestaci neurologické choroby. I v těchto studiích se však často jednalo o základní výzkum, který sice doplňuje naše vědomosti o patogeneze neurologického onemocnění, ale nemusí mít přímé implikace pro klinické otázky po diagnóze, prognóze nebo hodnocení úspěšnosti terapie choroby.

Navzdory více než 15leté historii je metoda BOLD fMRI stále v rané fázi translace z výzkumných laboratoří ke klinickým aplikacím. První úspěchy existují na poli neurochirurgického předoperačního

plánování, porozumění některým klinickým syndromům a vývoje nových terapií. Výhledově se počítá s možností předpovědět odpověď pacienta na určitou terapii (farmakologickou, behaviorální). V dalším textu poskytneme příklady takovýchto aplikací, zároveň však zmíníme požadavky, které je nutno respektovat při validaci, standardizaci a rutinní implementaci fMRI vyšetřování pro klinické účely. Další odkazy na původní práce s tematikou funkčního zobrazování v klinické neurologii naleznete u zájemců v přehledných článcích Weillera, et al. (20) a Matthewse, et al. (15).

Úspěšný přechod od výzkumu ke klinickému použití je podmíněn uvědoměním si několika základních metodologických rozdílů. V základním výzkumu je přirozené pro zodpovězení nových otázek obměňovat metodiku, například vyšetřovací paradigma, způsob stimulace, kontrolní úlohu, atd. Pokrok ve vývoji technologie MR tomografií vede k možnosti rychlejšího vyšetřování, tj. např. získání většího množství dat za stejný časový interval s nadějí na vyšší senzitivitu vyšetření.

U klinického vyšetření je naopak požadavek na standardní protokol, normativní hodnoty (u zdravé populace, věkově a případně kognitivně spárované). Je-li žádoucí protokol aktualizovat, např. změnit úlohu na jinou, přínosnější, nebo změnit parametry MR akvizice, je třeba nové vyšetření znovu validovat, nejprve na skupině zdravých dobrovolníků, kde je možno výsledky snadněji srovnat s modelovými literárními údaji. V literatuře i v našem vlastním pozorování je totiž doloženo, že se senzitivita fMRI vyšetření může dramaticky změnit po nevelké změně vyšetřovacího protokolu (15).

V neurologickém výzkumu často postačí anatomická lokalizace vyšetřované funkce s přesností několika mm až 1 cm (gyrus). Jelikož velikost BOLD efektu na okrajích aktivované funkční oblasti obvykle plynule klesá, hranice určující prostorové vymezení oblasti jsou dány prahovou hodnotou statistické významnosti – založenou na konsensu, čili poněkud

arbitrárně. Statistická významnost sama je určena jak velikostí zjištěného efektu (změny signálu odpovídající hemodynamickému modelu), tak velikostí reziduálního „šumu“. Změna BOLD signálu je ovlivněna faktory, které nesouvisí s mozkovou patologií (např. z medikace pacienta benzodiazepiny, kofein, indometacin), naopak šum je ovlivněn i faktory, které nesouvisí s činností mozku vůbec (známé pohybové artefakty). Všechny tyto faktory ovlivňují velikost, a tedy hranice zmapované funkční oblasti.

V předoperačním mapování může ovšem mít přesné určení těchto hranic a jejich vztahu k plánované resekci významný dopad na pooperační deficit, vzdálenost okraje aktivace od léze > 10 mm považují některé práce za bezpečnou (např. 13). Kromě výše uvedených faktorů byl v okolí tumoru popsán i falešně negativní BOLD efekt způsobený zřejmě abnormálními tkáňovými poměry nebo vaskulaturou. Může způsobit chybění aktivace lateralizované struktury, případně obraz změněné hemisferální dominance (19). Na tento jev upozorní diskrepance s jinými mapovacími metodami, jako je elektrická kortikální stimulace (2). Postižení BOLD odpovědi cévní etiologie bude popsáno níže. Dále může být aktivace funkčních oblastí snížena při klinickém deficitu příslušné funkce. Například při zpomalení řečové produkce se sice (u zdravých dobrovolníků) stále dají detekovat řečové oblasti, ale snížená BOLD odpověď se projeví zmenšením aktivních oblastí a změnou hemisferální lateralizace.

Epilepsie

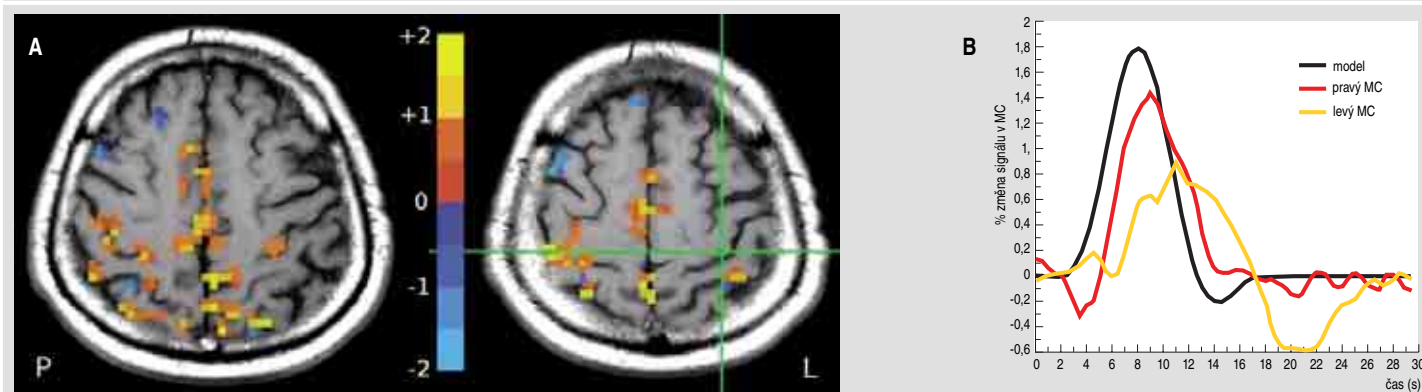
I když k samotné diagnostice epileptické aktivity mozku postačuje EEG, u rezistentních epilepsií, kde se zvažuje chirurgická resekce, není jednoduché odpovídající epileptogenní ložisko lokalizovat. Funkční MRI je možno použít i u fokálních záchvatů, pokud ovšem nevyvolávají pohyby hlavy, které by byly zdrojem artefaktů ve fMRI (3). Další možností fMRI je použití v kombinaci se simultánně snímaným

EEG. Na EEG se detekuje interiktální epileptiformní aktivita (např. hroty) a po konvoluci s hemodynamickým modelem se v klidových BOLD datech nalezou mozkové regiony, které vykazují odpovídající změny MR signálu po každém epileptiformním výboji na EEG. Akvizice EEG v MR přístroji je však technicky náročná, je třeba zabránit ohrožení pacienta elektrickým proudem indukovaným v EEG svodech a naopak MR gradienty způsobují výrazné artefakty v EEG záznamu.

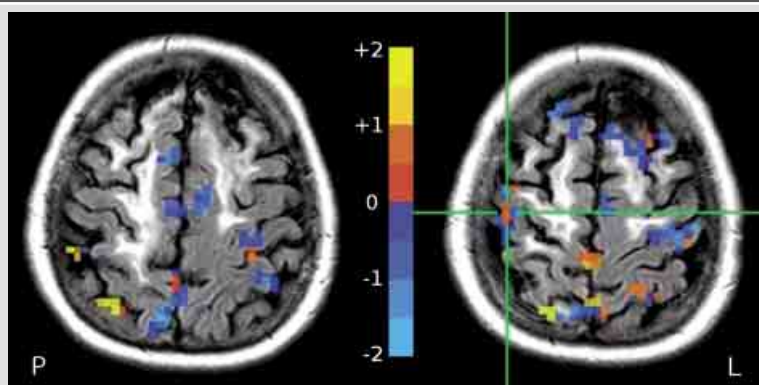
Cévní onemocnění mozku

Funkční MR v širším smyslu – PWI – v akutní fázi ischemického iktu napomáhá stanovení prognózy úpravy řečového deficitu. Mnohem častěji bylo fMRI užito při studiu pacientů po CMP ve fázi subakutní a chronické. Primárně se tyto studie zabývají charakteristikou procesů neuroplasticity během návratu funkce po CMP, s výhledem tyto procesy následně cíleně podpořit při rehabilitaci. Longitudinální fMRI studie, se kromě mapování senzomotorických a jazykových sítí zaměřovaly na identifikaci struktury, jejichž časová dynamika signifikantně souvisí s návratem postižené funkce (17) nebo se zlepšením chronického stavu při rehabilitaci (9). Funkční neurozobrazování poskytl typicky mnohem rozsáhlejší – obraz sítí reprezentujících mozkové funkce než lezionální studie, ať už post-mortem nebo in vivo. K ozřejmění, které zobrazené funkční oblasti jsou kritické pro výkon funkce, je možno použít techniku funkční léze pomocí TMS. Tato kombinovaná metodika potvrdila význam premotorické kůry ipsilaterální k ischemické mozkové lézi a kontralaterální k původně paretické ruce. Zde aplikace TMS vedla k znovuobjevení funkčního deficitu motoriky. I v chronické fázi po CMP může fMRI poskytnout indikátory prognózy pro potenciální zlepšení funkce. Na rozdíl od motoriky je studium afázie je ztíženo neúplným rozměněním mozkové reprezentace jazyka u zdravých, což souvisí s chyběním animálního

Obrázek 1. Pacient s jednostranným uzávěrem levé vnitřní krkavice a postižením ipsilaterální evokované BOLD odpovědi při pohybu prstů obou rukou. A. Zmenšená oblast aktivace levého motorického kortexu (zelené kříže). Hladina významnosti $P = 0,05$, korigováno. Barevná škála odpovídá procentuální změně BOLD signálu. B. Evokovaná BOLD odpověď z levého motorického kortexu (MC) je výrazně snížena a rozšířená a mírně opožděná, s výrazným negativním zákmitem (undershoot) před návratem k základní linii



Obrázek 2. Převládající „deaktivace“ a minimální aktivace motorického kortexu (zelené kříže) při pohybu prstů obou rukou na pozadí FLAIR obrazu s hyperintenzitami odpovídajícími mikroangiopatií. Hladina významnosti $P = 0,001$, nekorigováno. Barevná škála odpovídá procentuální změně BOLD signálu



experimentálního modelu. Obecnou výzvou zůstává uplatnění získaných neuroanatomických poznatků při terapii.

fMRI vyšetření může být klinicky relevantní u pacientů s uzávěrem vnitřní krkavice, u nichž se zvažuje spojková revaskularizační operace (extra-intrakraniální bypass) v případě průkazu porušené CVR. K tomuto průkazu je v současné době využívána řada funkčních metod, přičemž „zlatý standard“ představuje vyšetření kortikálního metabolismu kyslíku (oxygen extraction fraction, OEF) pomocí PET, vyšetření málo dostupného a zatěžujícího radioaktivitou. Pro TCD vyšetření pomocí inhalace CO_2 nebo acetazolamidu zase neexistuje uznávaný standardizovaný protokol. V naší studii 28 pacientů s karotickým uzávěrem jsme vyšetřovali CVR v povodí arteria cerebri media pomocí TCD a následně hodnotili hemodynamickou odpověď v motorickém kortexu bilaterálně pomocí fMRI v paradigmatu evokovaných odpovědí (event-related) při bimanuální motorické úloze (5). Obrázek 1 prezentuje pacienta s porušenou vazodynamikou ipsilaterálně ke karotickému uzávěru. Porucha se projeví zmenšením aktivní oblasti motorického kortexu (panel A), ale specificky především snížením, rozšířením a opožděním hemodynamické odpovědi (panel B). Úplné chybění statisticky významné hemodynamické BOLD odpovědi ve fMRI jsme zaznamenali pouze u 6 z 56 vyšetřených hemisfér, vždy ipsilaterálně k uzávěru krkavice a u 3 hemisfér na terénu postischemických změn precentrálního gyru. Při srovnání nálezů TCD a fMRI vykazují mírnou korelaci. Pacientka s obrazem mikroangiopatie (difúzních hypersignálních změn v bílé hmotě, obrázek 2) na MR měla nehodnotitelnou evokovanou BOLD odpověď bilaterálně.

Nádorová onemocnění mozku

Použití BOLD fMRI pro předoperační mapování kritických, tzv. „elokventních“ oblastí mozku u pacientů s operabilními lézemi mozku je jednou z prvních, a také zřejmě nejrozšířenější aplikací fMRI s klinic-

kým významem. Cíle předoperačního vyšetření jsou trojí (18): 1. zhodnocení rizika pooperačního neurologického deficitu, 2. výběr pacientů pro invazivní intraoperační mapování a 3. navádění při samotném operačním výkonu (neuronavigace). Výhodou je, že u peroperační navigace lze funkční BOLD data inkorporovat do virtuálního 3D modelu mozku, dle kterého se operuje. Prací s užitím fMRI v předoperačním vyšetření jsou publikovány desítky, včetně prací přehledných (11, 18), původní práce však typicky studují malý soubor pacientů. V několika studiích byl sledován i vztah lokalizované aktivity k lézi a jeho vliv na výsledný klinický stav (např. 13). Spolehlivost vyšetření však komplikují faktory ovlivňující detekci a přesné stanovení hranic funkčních oblastí, jak jsme psali výše. Na jedné straně pro klinickou validitu metody svědčí fakt, že po doporučení American Medical Association a American Academy of Neurology je možno v USA od ledna 2007 předoperační fMRI účtovat zdravotním pojišťovnám pod vlastním kódem. Na straně druhé, ještě recentní přehledný článek konstatoval, že žádná studie dosud neproběhla ve striktním formátu randomizované klinické studie, aby definitivně prokázala přínos předoperačního fMRI pro výsledný klinický stav (18).

Extrapyramidová onemocnění

V této skupině nemocí bylo nejvíce pozornosti věnováno idiopatické Parkinsonově nemoci. Funkční zobrazovací, původně metabolické a perfúzní studie nejprve dokumentovaly sníženou aktivaci frontálních oblastí při volném pohybu. Tato relativní hypoaktivita může být částečně upravena dopaminergní terapií, optimálně je třeba studovat L-DOPA-naivní pacienty. V souvislosti s léčbou Parkinsonovy nemoci pomocí DBS bylo fMRI nejprve použito ke studiu mechanismu působení DBS na kortikosubkortikální okruhy související s Parkinsonovou nemocí (8), ale může být použito i iniciálně intraoperativně, k doplnění elektrofyziologického mapování a optimalizaci výběru cílové struktury pro zavedení stimulační elektrody.

Neurodegenerativní onemocnění

U neurodegenerativních onemocnění může funkční MRI prokázat abnormalitu distribuovaných mozkových sítí, např. porušení funkční konektivity mezi mozečkem, bazálními ganglii a gyrus cinguli u spinocerebelární ataxie (1). Amyotroická laterální skleróza, progresivní neurodegenerativní onemocnění horního a dolního motoneuronu, se manifestuje motorickým deficitem, stejně jako často CMP a RSM, i když etiopatogeneze se zásadně liší od obou. Je proto zajímavé zjištění, že aktivované senzomotorické sítě u ALS podávají obraz podobný oběma dříve popsaným jednotkám, tedy rozšíření aktivity na oblasti, které jsou u zdravých méně zapojené, případně aktivované jen nejsložitějšími pohyby (12). Zdá se tedy, že existuje společný vzorec mozkové neuroplastické odpovědi na lézi motorického systému.

Demence

Časněmu zahájení terapie chronických neurologických onemocnění může napomoci fMRI vyšetřování jedinců s genetickým rizikem choroby nebo lehkou iniciální symptomatikou. U Alzheimerovy demence fMRI v těchto vyšetřovaných skupinách prokazuje změněné vzorce mozkové aktivity při vyšetření paměťových úloh (14). Podobný princip byl použit i u Huntingtonovy nemoci (10).

Bolesti hlavy

Zatímco typické fMRI vyšetření používá volní aktivitu pacienta nebo externí stimulaci, vyšetření je možno založit i na spontánní změně endogenních stavů pacienta. Kromě již zmíněné epileptické aktivity bylo toto paradigma použito i u migrény. Funkční zobrazování (původně radionuklidové) pomohlo identifikovat funkční lézi v mozkovém kmeni u migrény a v hypotalamu u cluster headache – syndromu nakupených bolestí hlavy. U cluster headache je možno funkčně lokalizované patologické ložisko následně terapeuticky ovlivnit hlubokou mozkovou stimulací.

Demyelinizační onemocnění

I když RSM a CMP jsou zcela odlišné jednotky, mají i společné aspekty: u obou se jedná o léze CNS, u obou dochází k částečné úpravě klinického deficitu. Četné studie mapující mozkové funkce u pacientů s RSM podávají obraz plastických změn podobných pacientům s CMP (4). Srovnání nálezů může být užitečné pro porozumění a léčbu obou chorob. Pokud jde o motorický systém, který byl studován nejrozsáhleji, vzorce aktivity ukazují, že první reakcí senzomotorického systému na demyelinizační lézi s klinickým korelátem parézy je zvýšení aktivity celého systému, po němž následuje postupný návrat k normální úrovni při úpravě paré-

zy. Aktivita systémů sloužících pozornosti, paměti epizodické a krátkodobé je rovněž zvýšená a stejně jako u motoriky, toto zvýšení koreluje s celkovým zatížením mozku demyelinizačními lézemi. Interpretace patofyziologického podkladu zjištěných změn je ovšem složitější než u CMP, protože na rozdíl od jediné akutně vzniklé cévní léze (pomineme-li recidivy CMP a disperzní ischemické léze bílé hmoty) mají RSM léze svou vlastní složitou dynamiku.

Somatoformní porucha

I když se jedná o diagnózu z oblasti psychiatrie, projevuje se somatickým deficitem, a proto jsou tyto

pacienti rozsáhle přeshetřováni neurology s využitím klinických, laboratorních a elektrofyzilogických metod a diagnostikování per exclusionem. Nedávno se objevilo několik studií dokumentujících možnou roli funkční MR při stanovení této diagnózy (6).

Závěr

Funkční MRI mozku u četných neurologických chorob přispělo k porozumění jejich etiopatogenezy a patofyziologie. Pro rutinní klinické vyšetřování se zatím využívá zejména předoperačního mapování v neurochirurgii. Další slibnou aplikaci představuje například využití fMRI při rozhodování

o vhodnosti chirurgické revaskularizační terapie u pacientů s uzávěrem karotické tepny. Potenciální klinické aplikace fMRI sahají od presymptomatické diagnózy, přes cílení intracerebrálních intervencí a vývoj farmak až po individualizaci farmakologické a behaviorální terapie. V neposlední řadě funkční MRI ve specifických situacích těží ze spolupráce s elektrofyzilogickými metodami jako jsou EEG a TMS.

doc. MUDr. Ing. Petr Hlušík, Ph.D.

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: phlustik@upol.cz

Literatura

1. Bareš M, Lungu OV, Liu T, et al. Impaired predictive motor timing in patients with spinocerebellar ataxia 6 and 8 is based on the functional disconnection among the cerebellum, basal ganglia and cingulate gyrus. *Mov Disord* 2006; 21: S335.
2. Bartoš R, Sameš M, Vachata P, et al. Lokalizace funkčních oblastí pomocí elektrické kortikální stimulace (Ojemannova technika) při operacích nádorů mozku. *Neurol pro praxi* 2007; 118–121.
3. Brázdil M, Mikl M, Chlebus P, et al. Combining advanced neuroimaging techniques in presurgical workup of non-lesional intractable epilepsy. *Epileptic Disord* 2006; 8: 190–184.
4. Filippi M, Rocca MA. Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 275–282.
5. Herzig R, Hlušík P, Školoudík D, et al. Assessment of cerebral vasomotor reactivity in internal carotid artery occlusion using transcranial doppler sonography and functional MRI. *J Neuroimaging* 2008; 18: 38–45.
6. Hurwitz TA, Prichard JW. Conversion disorder and fMRI. *Neurology* 2006; 67: 1914–1915.
7. Chlebus P, Mikl M, Brázdil M, Krupa P. Funkční magnetická rezonance – úvod do problematiky. *Neurol pro praxi* 2005: 133–139.
8. Jech R, Urgošik D, Tintěra J, et al. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 1126–1132.
9. Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, et al. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain* 2002; 125: 2731–2742.
10. Kim JS, Reading SA, Brashers-Krug T, et al. Functional MRI study of a serial reaction time task in Huntington's disease. *Psychiatry Res* 2004; 131: 23–30.

11. Klener J, Urgošik D, Tintěra J. Využití funkční magnetické rezonance v neurochirurgii centrální krajiny. Část I. Obecné principy. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2003; 66: 329–334.
12. Konrad C, Henningsen H, Bremer J, et al. Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res* 2002; 143: 51–56.
13. Krishnan R, Raabe A, Hattungen E, et al. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. *Neurosurgery* 2004; 55: 904–914; discussion 914–915.
14. Machulda MM, Ward HA, Borowski B, et al. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology* 2003; 61: 500–506.
15. Matthews PM, Honey GD, Bullmore ET. Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 732–744.
16. Mooney CTW, Bandettini PA, editors. *Functional MRI*. 1 ed. Heidelberg: Springer Verlag; 1999.
17. Small SL, Hlušík P, Noll DC, et al. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 2002; 125: 1544–1557.
18. Sinaert S. Presurgical planning for tumor resectioning. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 887–905.
19. Ulmer JL, Hachez-Bey L, Mathews VP, et al. Lesion-induced pseudo-dominance at functional magnetic resonance imaging: implications for preoperative assessments. *Neurosurgery* 2004; 55: 569–579; discussion 580–581.
20. Weiller C, May A, Sach M, et al. Role of functional imaging in neurological disorders. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 840–850.