

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**Neurorehabilitace po poškození mozku.**

**Možnosti ovlivnění.**

MUDr. Yvona ANGEROVÁ

2011

**Doktorské studijní programy v biomedicíně**  
*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Obor: Fyziologie a patologická fyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: Klinika rehabilitačního lékařství 1.LF UK a VFN

Školitel: doc. MUDr. Marcela Lippertová-Grünerová, Ph.D.

Konzultant : prof. MUDr. Jan Pfeiffer, DrSc.

## OBSAH

1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	6
3. Materiál a metodika	7
4. Výsledky	10
5. Diskuse	12
6. Závěry	14
7. Použitá literatura	15

## **SOUHRN**

Neurorehabilitace je rehabilitace pacientů po poškození centrálního nervového systému, jehož důsledkem bývají různé poruchy somatické i psychické. V jejich terapii se využívá multidisciplinární rehabilitační přístup. Mozková tkáň reaguje na patologické změny využitím mechanismů plasticity, které mohou být podpořeny neurorehabilitací i farmakologickou léčbou. Velmi perspektivním se z tohoto pohledu jeví erythropoetin (EPO), který má účinky neuroprotektivní, neuroregenerační a protizánětlivé.

Hlavním cílem práce je prokázat, zda rehabilitace v kombinaci s farmakologickým ovlivněním vede u subjektů vystavených difusnímu hypoxickému poškození ke zlepšení výsledného funkčního stavu. V klinické části byla sledována skupina pacientů po difusním ischemicko-hypoxickém postižení, jejichž funkční stav byl hodnocen podle testu FIM („Functional independence measures“) a krátkodobá paměť Meillioho testem. Byla potvrzena hypotéza, že čím dříve je pacientům poskytnuta multidisciplinární rehabilitace, tím lepších výsledků dosahují.

V experimentální části práce bylo zjištěno, že potkani, kterým byl po hypobarické hypoxii aplikován erythropoetin a žili v obohaceném prostředí (EE – enriched environment), dosahovali lepších výsledků v Morrisově vodním bludišti než potkani v ostatních skupinách. Tyto výsledky podporují hypotézu, že erythropoetin v kombinaci s obohaceným prostředím, pravděpodobně podporou neuroplastických mechanismů zlepšuje kognitivní funkce potkanů vystavených hypobarické hypoxii.

**Klíčová slova:** neurorehabilitace, obohacené prostředí, erythropoetin, globální mozková ischemie, hypobarická hypoxie

## **ABSTRACT**

Neurorehabilitation is a multidisciplinary rehabilitation process used in patients with neurological diseases. These patients have not only movement disorders but also cognitive and neurobehavioral problems as well as aphasias. Their rehabilitation is a long term process and the results are often unsatisfactory. Neuroplasticity - physiological basis for neurorehabilitation induces functional restitution or recovery after secondary brain damage. Various neuroprotective substances (e.g. erythropoietin - EPO) are tested to empower mechanisms of plasticity after brain injury. Preclinical studies testing efficacy of those substances in animal brain damage models are essential to prepare clinical trials.

The aim of the study was to reveal the influence of EPO combined with rehabilitation on functional outcomes after global cerebral hypoxia. FIM (Functional independence measure) test was used for functional evaluation and Meilli test for visual memory of the patients who attended special program for rehabilitation in clinical part. Patients who came earlier had better prognosis than patients who came later.

In experimental part three-months old male Wistar albino rats were exposed to hypobaric hypoxia for 60 minutes in an experimental chamber, simulating an altitude of 8000 m. Half of the animals received one intraperitoneal injection immediately after the performance hypoxia/sham hypoxia. The spatial memory was tested by using Morris water maze. Rats housed in EE treated with EPO performed significantly better than rats living in standard housing.

Multidisciplinary neurorehabilitation could be supported by pharmacologic neuroprotective approaches. EPO seems to play an important role in this process.

**Key words:** neurorehabilitation, enriched environment, erythropoietin, global cerebral hypoxia, hypobaric hypoxia

## 1. ÚVOD

Neurorehabilitace je rehabilitace pacientů s poruchami funkce centrálního nervového systému. K velkému rozvoji tohoto oboru došlo zejména v posledních 20 letech, kdy díky pokroku v akutní medicíně přežívají pacienti po stále těžším poškození mozku. Jejich přežití je však velmi často provázeno velmi těžkými funkčními poruchami mozku – motorickými, kognitivními, fatickými a psychickými.

Pokroky v neurofyziologii a patofyziologii prokázaly, že mozková tkáň má jednu velmi specifickou vlastnost a tou je neuroplasticita, která je významně podporována neurorehabilitací. Ukazuje se však, že ani intenzivně probíhající neurorehabilitace nemusí vést, u některých pacientů, k uspokojivým výsledkům. Hledají se proto cesty, jak dále podpořit regeneraci nervové tkáně nebo jak zvýšit její odolnost vůči poškození. Jednou z nadějných možností je využití látek, které zmírňují sekundární poškození mozku a podporují neuroplasticitu. Na základě experimentálních studií je z tohoto hlediska považován za velmi perspektivní erythropoetin (EPO).

Předkládaná disertační práce je rozdělena na dvě části - klinickou a experimentální. Klinická část se zabývá neurorehabilitací u lidí po difusním ischemicko-hypoxickém poškození mozku, jejichž rehabilitace, patří k nejméně úspěšným a nejvíce zanedbávaným. Experimentální část byla prováděna ve spolupráci s Fyziologickým ústavem 1. LF UK na potkanech a sledovala možnosti ovlivnění kognitivních funkcí potkanů vystavených celkové hypobarické hypoxii.

## 2. HYPOTÉZA A CÍL PRÁCE

Na základě analýzy publikovaných výzkumů a předběžných pozorování byla stanovena tato **základní hypotéza**: Mechanismy neuroplasticity lze aktivovat experimentálními i terapeutickými prostředky.

**Hlavním cílem** práce je prokázat, že kombinace terapie a farmakologického ovlivnění vede u subjektů vystavených difusnímu hypoxickému poškození ke zlepšení výsledného funkčního stavu.

Protože práce má dvě části – klinickou a experimentální, jsou hypotézy i cíle přesněji formulovány pro každou část zvlášť.

**Hypotéza - klinická část:** Multidisciplinární neurorehabilitace pacientů po difusním ischemicko-hypoxickém postižení mozku zlepšuje funkční stav pacientů tím více, čím dříve je prováděna.

**Cíl - klinická část:** Zjistit, jakou roli hraje časový faktor při multidisciplinární neurorehabilitaci v procesu neuroplasticity u pacientů s difusním ischemicko-hypoxickým postižením mozku.

**Hypotéza - experimentální část:** Pobyt v obohaceném prostředí a farmakologická podporalepší kognitivní funkce u potkanů vystavených globální hypoxii.

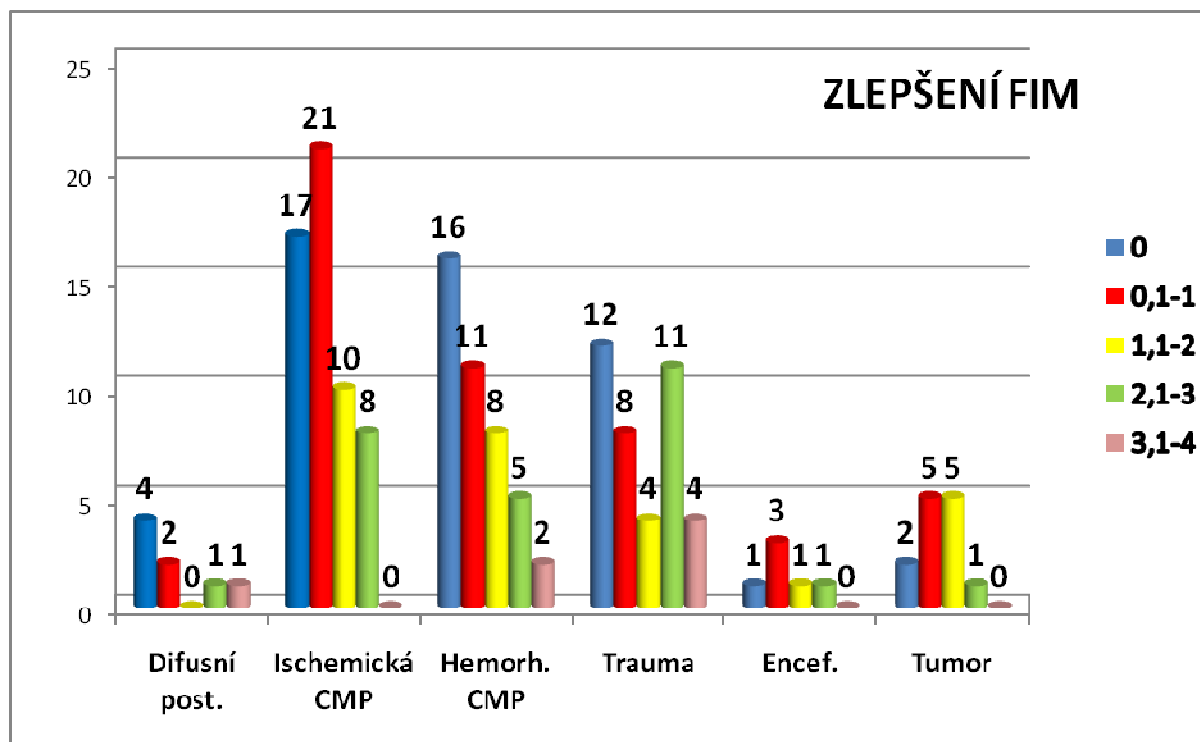
**Cíl - experimentální část:** Zjistit, zda kombinace pobytu v obohaceném prostředí a terapie erythropoetinemlepší kognitivní funkce potkanů vystavených hypobarické hypoxii.

### **3. METODIKA**

#### **3.1 METODIKA - KLINICKÁ ČÁST**

V klinické části byli sledováni pacienti, kteří byli vyšetřeni na začátku a na konci multidisciplinárního rehabilitačního programu pro pacienty po poškození mozku na KRL, který trval šest týdnů. Na základě analýzy výsledků testu „Funkční míra nezávislosti“ (FIM, Functional Independence Measure), který je standardizovaným hodnocením disability a byl vytvořen v roce 1986 v USA (Hamilton B.B. et al., 1991), bylo v letech 2005 – 2010 vyšetřeno 164 pacientů (98 mužů a 66 žen).

Schopnosti pacienta jsou v tomto testu dokumentovány v oblastech běžných denních činností, mobility, komunikace a kognice a jsou bodovány podle příslušného schématu. Čím lépe pacient danou činnost zvládá, tím vyšší má hodnocení. Bodové zlepšení pacientů bylo rozděleno do několika pásem, podle toho, o kolik bodů se zlepšili. Na obrázku 1 jsou uvedena tato pásma s počty pacientů podle jednotlivých diagnóz.



**Obr. 1.** Rozdělení pacientů podle diagnóz a podle zlepšení v testu FIM. Diagnózy: difusní post. (difusní postižení), CMP (cévní mozková příhoda), hemorh. CMP (hemoragická CMP), encef. (encefalitida).

Z obrázku 1 je patrné, že nejvyšší procento absolutně nezlepšených pacientů je u difusního ischemicko-hypoxického postižení. Právě tento fakt byl pravým důvodem k podrobnějšímu sledování této specifické skupiny.

Do souboru bylo zařazeno 24 pacientů, 9 žen (37,5 %) a 15 mužů (62,5%) s hypoxicko-ischemickým poškozením mozku. Dvacet pacientů mělo kardiopulmonální resuscitaci pro komorovou fibrilaci vzniklou při akutním infarktu myokardu nebo idiopaticky. U čtyř ostatních pacientů byla příčina hypoxie odlišná, jednalo se o dvě strangulace a dvě tonutí. Rovněž oni podstoupili kardiopulmonální resuscitaci.

Ke sledování vlivu rehabilitace na vývoj funkčního stavu byl použit test FIM a Meilliho test krátkodobé vizuální paměti (Meilli R., 1955).

Výsledky byly statisticky zpracovány a byla zjišťována závislost jednotlivých sledovaných parametrů na ovlivnění výsledků rehabilitace.



### 3.1 METODIKA- EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Zkoumáno bylo 61 potkanů – samců kmene Wistar albino z vlastního chovu Fyziologického ústavu 1. LF UK ve věku tři měsíce při začátku pokusu. Před začátkem pokusu byla zvířata randomizována a rozdělena do 8 skupin podle vztahu k obohacenému prostředí, vystavení hypoxii a aplikaci EPO. Skupiny byly značeny podle přítomnosti či nepřítomnosti sledované skutečnosti.

Při výzkumu byla použita hypobarická komora Fyziologického ústavu 1. LF UK, která pracuje na principu kontinuálního snižování tlaku vzduchu uvnitř komory, čímž se mění i parciální tlak atmosférického kyslíku. Sledovaná zvířata byla umístěna do komory na 60 minut do simulované nadmořské výšky 8000 m ( $pO_2 = 266,9$  mm Hg). Kontrolní skupina byla také umístěna do hypobarické komory na stejnou dobu jako skupina experimentální bez následného snižování tlaku a simulace vyšší nadmořské výšky.

Obohacené prostředí bylo tvořeno třemi napůl plastovými a napůl kovovými klecemi. Uvnitř klecí byly houpačky, hrazdičky, provazy, větve a další předměty umožňující a stimulující hru, trénink a motorickou aktivitu.

Skupina zvířat označená EPO + dostala bezprostředně po expozici hypoxii 8. den pokusu intraperitoneální injekci erythropoetinu (EPREX, epoetinum alfa, Janssen-Cilag, 400 nebo 1 000 IU/0,1 ml) v dávce 5000 IU/kg hmotnosti podle doporučení (Brines M.L. et al., 2000, Siren A.L. et al., 2001, Osredkar D. et al., 2010). Kontrolní skupina EPO – dostala ve stejném čase intraperitoneálně fyziologický roztok.

Trénink a sledování kognitivních funkcí probíhalo v Morrisově vodním bludišti (MWM, „Morris water maze“) ve čtyřech jednotlivých periodách (rozplavbách). Každá perioda trvala pět po sobě následujících dnů. V každém tréninkovém dni potkan absolvoval osm pokusů. Jednotlivé tréninky začaly 1., 22., 36. a 57. den pokusu. Plavby všech potkanů byly snímány videokamerou, která byla připevněna ke stropu nad bludištěm a propojena s počítačem. Kamera umožňovala snímat optický signál z infračervené diody, která byla umístěna v ping-pongovém míčku a gumičkou připevněna na tělo potkana současně se závěsem, který byl rovněž připevněn ke stropu místnosti. Software pro záznam a analýzu testů v MWM umožňoval měřit a zobrazovat dráhu potkana a dobu, kterou potkan potřebuje pro dosažení cíle. Měřily se všechny pokusy a potom byla vypočtena průměrná latence i délka trasy dosažená v průběhu jednoho tréninkového dne pro každého potkana.

Data byla zpracována s využitím neparametrického Kruskal – Wallisova testu. Výpočet testového kritéria byl obdobně jako u testu pro dva výběry založen na pořadových číslech, která jsou přiřazena hodnotám v souboru, vzniklým spojením všech výběrů.

## 4. VÝSLEDKY

### 4.1 VÝSLEDKY- KLINICKÁ ČÁST

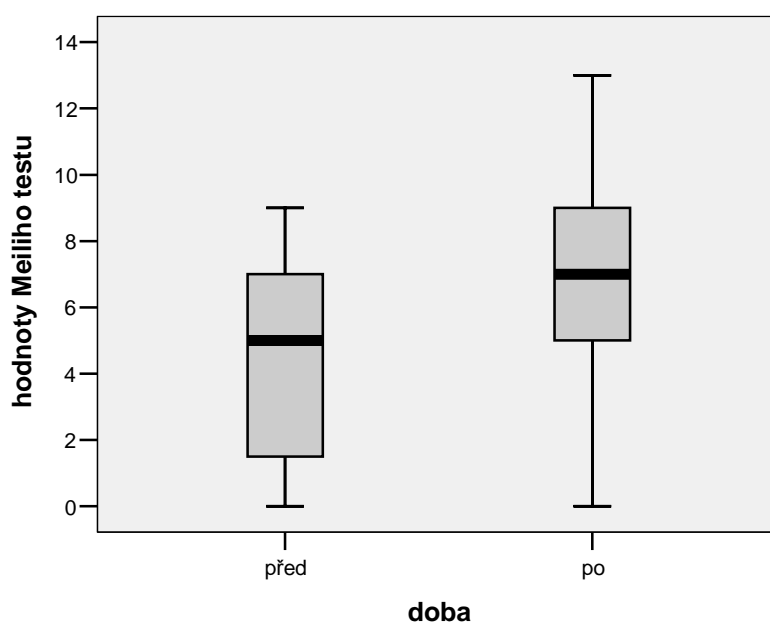
V tabulce 1 jsou základní charakteristiky souboru – průměrný věk, průměrná doba do přijetí na KRL, průměrná délka resuscitace a průměrná délka bezvědomí.

**Tab. 1.** Charakteristika souboru

Sledovaný parametr	Hodnota	Medián
Průměrný věk (roky)	44,8 ± 15,8	50,5
Průměrná doba do přijetí na KRL (měsíce)	7,21 ± 5,7	5,0
Průměrná délka resuscitace (minuty)	14,0 ± 10,6	11,5
Průměrná délka bezvědomí (dny)	18,6 ± 21,3	14,0

Hodnoty Meiliho testu a testu FIM před rehabilitací a po ní jsou statisticky významně vyšší ( $p = 0,01$ ) než před rehabilitací.

Průměrná hodnota Meiliho testu na počátku rehabilitace byla  $4,42 \pm 2,95$  (medián 5,0). Průměrná hodnota Meiliho testu na konci byla  $6,50 \pm 3,02$  (medián 7,0). Na obrázku 2 jsou znázorněny tyto průměrné hodnoty před a po rehabilitaci.



**Obr. 2.** Hodnoty Meiliho testu před a po rehabilitaci  $p = 0,01$ .

Průměrná hodnota FIM testu na počátku byla  $5,325 \pm 1,312$  (medián 5,65). Průměrná hodnota FIM testu na konci byla  $5,808 \pm 1,064$  (medián 5,95). Průměrné zlepšení FIM bylo  $0,492 \pm 0,864$  (medián 0,2).

Doba do přijetí na KRL koreluje s Meiliho testem na konci rehabilitace ( $p = 0,05$ ). Čím dříve byl pacient přijat, tím vyšších (lepších) hodnot v testu dosáhl. Dále ještě koreluje s výsledky FIM na konci rehabilitace ( $p = 0,05$ ), čím dříve byl přijat, tím vyšších hodnot ve FIM testu dosáhl.

#### 4.2 VÝSLEDKY EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI

V průběhu pokusu po hypobarické hypoxii došlo k úmrtí dvou zvířat, proto nemají sledované podsoubory stejný počet členů. V tabulce 2 je uvedena charakteristika podsouborů.

**Tab. 2.** Charakteristika podsouborů podle umístění do EE (+/-), pobytu v hypobarické hypoxii (+/-) a aplikace EPO (+/-). Znaménko „+“ svědčí pro přítomnost sledovaného faktoru, znaménko „-“ pro jeho nepřítomnost.

Charakteristika podsouboru	EE + EPO+/-	EE+ Hypo + EPO+/-	EE+ Hypo – EPO+/-	EE- EPO+/-	EE- Hypo + EPO+/-	EE- Hypo- EPO+/-
Číslo skupiny	1	2	3	4	5	6
Počet potkanů (n)	29	15	14	30	16	14

V každém testovaném dnu bylo sestaveno pořadí tras potkanů od nejlepšího k nejhoršímu a tato pořadí byla v popsáných skupinách vzájemně porovnávána. Nejzajímavější bylo porovnání výsledků ve skupinách 2 a 5.

Ve skupině 2 bylo 15 zvířat, která žila v obohaceném prostředí (EE+), podstoupila hypoxii (HYPO+) a byl sledován vliv EPO (EPO+/-). Zvířata, kterým byl aplikován erythropoetin byla celkově lepší než zvířata bez jeho aplikace. Statisticky významné byly tyto rozdíly zejména 22., 24. a 26. den ( $p = 0,008$ ,  $p = 0,037$  a  $p = 0,049$ ), 39. a 40. den ( $p = 0,064$  a  $p = 0,049$ ) a 58. den ( $p = 0,083$ ).

Ve skupině 5 bylo 16 zvířat, která žila ve standardních podmínkách (EE-), měla hypoxii (HYPO+) a bylo rozlišeno, zda byl nebo nebyl aplikován EPO (EPO+/-).

V této skupině byly velké statisticky významné rozdíly již před aplikací hypoxie a EPO. Skupina s aplikací erythropoetinu byla lepší, ale postupně se zhoršovala. Rozdíly mezi oběma skupinami však již nebyly statisticky významné.

## 5. DISKUSE

Globální mozková hypoxie vede velmi často k těžkému poškození mozku. Jednou z nejčastějších příčin tohoto typu hypoxického postižení je srdeční zástava v důsledku srdečních arytmií. Tito pacienti jsou zpravidla v terénu resuscitováni, ale více než polovina z nich má po resuscitaci známky neurologického postižení (Pußwald G. et al., 2000). I přes dobře vedenou neurorehabilitaci zůstává dále více než polovina z nich s těžkými neurologickými deficity, zejména s poruchami kognitivních funkcí, které vedou ke zhoršení soběstačnosti (Pußwald G. et al., 2000, Holzer M. et al., 2005).

Ve sledovaném souboru našich pacientů byly výsledky obdobné, pacienti měli nejen poruchy krátkodobé paměti, ale i poruchy dlouhodobé paměti a pozornosti. Zcela v souladu s popisovanými výsledky (Pußwald G. et al., 2000, Holzer M. et al., 2005) se naši pacienti jen velmi mírně zlepšovali v soběstačnosti v testu FIM a v Meiliho testu.

Výše popsané výsledky podporují nutnost hledání dalších možností, jak podpořit rehabilitační proces. Jednou z možností hledání nových cest je výzkum na laboratorních zvířatech.

Při hledání vhodného modelu globálního hypoxického postižení, byla zvolena hypobarická hypoxie, se kterou má Fyziologický ústav 1. LF UK dlouholeté zkušenosti a jehož vědečtí pracovníci publikovali řadu prací s touto problematikou (např. Pokorný J. et al., 1989, Langmeier M. et al., 1989, Trojan S. et al., 2004).

V experimentálních studiích bylo opakovaně prokázáno, že hypobarická hypoxie způsobuje morfologické změny a trvalé poškození neuronů v mozku potkanů (Titus et al., 2007). K posthypoxickým změnám vede narušení různých mechanismů, jejichž přesná posloupnost není dosud zcela známa. Patří sem např. glutamátová toxicita, výkyvy hladin noradrenalinu a dopaminu, poškození metabolismu monoaminů, zvýšení stresových hormonů, přebytek vápníkových iontů atd.

Někteří autoři popisují, že zranitelnost neuronů hipokampu v oblasti CA3 je větší než v oblasti CA1 (Maiti P. et al., 2007), někteří naopak prokazují větší zranitelnost neuronů v oblasti CA1 (Naghdi N. et al. 2003). Kadar vysvětluje různé postižení CA1 a CA3 příčinou, která hypoxii vyvolala. Pyramidové buňky CA3 byly v jeho pokusech nejvíce poškozeny po hypobarické hypoxii a v procesu běžného stárnutí, zatímco neurony v oblasti CA1 byly

poškozeny především po kortikosteroidech, globální ischemii a inhibici cholinesterázy (Kadar T. et al., 1998).

Jestliže v nervových buňkách nastávají vlivem hypoxie ireverzibilní změny, které nejsme schopni dosavadními způsoby terapie zlepšit (FitzGerald A. et al., 2010, Lippertová–Grünerová M., 2005, 2009), hledá současná neurorehabilitace další možnosti, jak minimalizovat následky globální hypoxie mozku s využitím neuroprotektivních látek nebo podporou neuroplasticity. Někteří autoři popisují velmi dobré účinky včasné multimodální stimulace (Lippert–Grüner M. et al., 2007), transkraniální magnetické stimulace (Floel A. et Cohen L.G., 2006) nebo hluboké mozkové stimulace (Yamamoto T. et Katayama Y., 2005). Jako velmi perspektivní se však jeví možnost farmakologické podpory neurorehabilitace, která může mít vliv jak neuroprotektivní, tak neuroregenerační. Při experimentech byly popsány pozitivní účinky řady látek, ale po přenesení do klinických stádií zkoušek výsledky z experimentů příliš neuspěly (Xiong Y. et al., 2009). Je to dáno pravděpodobně tím, že druhová specifita je velká (Traystman R.J., 2003) a že sledováním jedné látky nejsme schopni postihnout složitost a vzájemnou provázanost jednotlivých procesů (Xiong Y. et al., 2009). Po desetiletí výzkumů se nakonec k perspektivním látkám zařadil erythropoetin, jehož pozitivní účinky na oblasti vystavené hypoxii jsou neuroprotektivní, neuroregenerační a protizánětlivé (Siren A.L. et al., 2001, Marti H.H., 2004, Osredkar D. et al., 2010).

V poslední době se dostávají do popředí spíše deriváty EPO, například darbopoetin, který působí na společný beta cytokinový receptor a má delší poločas účinku, který umožňuje prodloužit časové intervaly při jeho podávání (Cherian L. et al., 2011).

Ve snaze co nejvíce přizpůsobit experiment klinické situaci bylo hlavním cílem předkládané práce zjistit, zda farmakologická (EPO) podpora neurorehabilitace bezprostředně po vystavení hypobarické hypoxii povede ke zlepšení prostorové paměti a učení. Jednou z možností simulace multidisciplinární neurorehabilitace lidí (kombinace fyzioterapie, ergoterapie, kognitivního tréninku) je u potkanů obohacené prostředí. Jeho pozitivní vliv je popisován jak na funkční zlepšení motoriky a kognitivních funkcí (Johansson B.B. et Ohlsson A.L., 1996), tak na změny neuroanatomické a neurofyziologické (Pereira L.O. et al., 2008). V našem případě se potvrdilo, že statisticky významné rozdíly mezi skupinami zvířat jsou jen v případě kombinace pobytu v obohaceném prostředí s aplikací EPO. Samotné podávání erythropoetinu žádný statisticky prokazatelný význam nemělo. Zvířata bez EE se ve skupině s hypoxií dokonce zhoršovala. Tento fakt by podporoval hypotézu, že rozhodující vliv na konečný funkční stav zvířat (zlepšení učení a prostorové paměti) má hlavně kombinace pobytu v obohaceném prostředí s aplikací erythropoetinu, která zlepšuje výsledky samotného

EE. Právě kombinace farmakologického ovlivnění neuroplasticity a funkčního tréninku by měla v budoucnosti optimalizovat výsledný stav psychosenzomotorického potenciálu pacientů a jejich schopnost zapojit se do běžného života.

## **6. ZÁVĚR**

V neurorehabilitaci se setkáváme se stále těžšími pacienty, kteří díky pokrokům v medicíně přežívají i taková postižení, která byla v minulosti neslučitelná se životem. Terapie získaných obtíží bohužel často ani přes intenzivní terapii multidisciplinárním rehabilitačním týmem nevede k dostatečnému zlepšení. Hledají se proto cesty, jak podpořit mechanismy neuroplasticity v dlouhodobém rehabilitačním procesu.

Na základě vlastní dlouhodobé práce s pacienty po poškození mozku různé etiologie je zřejmé, že prognóza pacientů po difusním ischemicko-hypoxickém postižení je nesložitější, proto byla tato skupina podrobněji sledována. Zjistilo se, že pacienti, u kterých je multidisciplinární rehabilitační program zahájen dříve, mají lepší výsledky funkčního stavu než ti, u kterých je zahájen později. U podrobněji sledované skupiny v půlročním ambulantním terapeutickém programu bylo ale zjištěno, že i přes postupné zlepšování zůstává u většiny z nich porucha kognitivních funkcí, zejména krátkodobé vizuální paměti a celkově se podle testu FIM zlepšují jen minimálně. Potvrzení skutečnosti, že pacienti, kteří se dostanou dříve do rehabilitačního programu dosahují lepších výsledků v soběstačnosti, je potvrzením předem stanovené hypotézy klinické části práce.

Jednou z cest, která by mohla zlepšit neuspokojivý výsledný funkční stav sledovaných pacientů, je farmakologická léčba, jmenovitě využití erythropoetinu. Tato hypotéza byla ověřována v experimentálním modelu u potkanů vystavených hypobarické hypoxii. Bylo potvrzeno, že kombinace pobytu v obohaceném prostředí a aplikace erythropoetinu zlepšuje konečný stav kognitivních funkcí potkanů. Samotný erythropoetin tento účinek nemá. V případě jeho klinického využití je však nutné brát v úvahu, že procesy, které probíhají v mozku po jeho poškození, jsou tak složité, že jedna látka může být současně podporující, ale i škodící, podle toho, v jakém okamžiku, jakému pacientovi, při jakém typu léze a při jaké další terapii ji podáváme.

Moderní medicína se dostává ke stále složitějšímu poznávání vnitřního prostředí a hledá cesty, jak co nejvíce zlepšit výslednou kvalitu života pacientů. Právě spolupráce kliniků a vědců v experimentální medicíně by měla pomoci dále posunout odhalení příčin a terapii nejsložitějších zdravotních problémů.

## LITERATURA

1. **Brines, M.L., Ghezzi, P., Keenan, S.** Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci, U. S. A.*, 2000, 97, 10526 - 31.
2. **Cherian, L., Goodman, J.C., Robertson, C.** Improved cerebrovascular function and reduced histological damage with darbepoetin alfa administration after cortical impact injury in rats. *JPET fast forward*, 2011 DOI:10.1124/jpet.110.176602.
3. **FitzGerald, A., Hosakere A., Prior, A., McNeill, E., Pentland, B.** Anoxic brain injury: Clinical patterns and functional outcomes. A study of 93 cases, *Brain Inj.*, 2010, 24(11), 1311-1323.
4. **Floel, A., Cohen, L.G.** Translational studies in neurorehabilitation: From bench to bedside. *Cog. Behav. Neurol.*, 2006 ,19(1), 1-10.
5. **Hamilton, B.B., Laughlin, J.A., Granger, C.V., Kayton, R.M.** Interrater agreement of the seven level Functional Independence Measure (FIM). *Arch. Phys.Med. Rehabil.*, 1991,72, 790.
6. **Holzer, M., Bernard, S. A., Hachimi -Idrissi, S. Roine, R. O., Sterz, F., Müllner, M.:** on behalf of the Collaborative Group on Induced Hypothermia for Neuroprotection After Cardiac Arrest. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Systemic review and individual patient data meta - analysis. *Crit. Care Med.*, 2005, 33(2), 414-418.
7. **Johansson, B.B., Ohlsson, A.L.**, Environment, social interaction and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat. *Exp.Neurol.* 1996, 139, 322-327.
8. **Kadar, T., Dachirs, S., Hale, B.S., Levy, A.** Sub regional hippocampal vulnerability in various animal models leading to cognitive dysfunction. *Neural Trans.*, 1998, 105, 987 - 1004.
9. **Langmeier, M., Pokorný, J., Mareš, J., Trojan, S.** Changes of the neuronal structure produced by prolonged hypobaric hypoxia in infant rats. *Biomed. Biochem. Acta*, 1989, 48, 204-207.
10. **Lippert-Grüner, M., Maegele, M., Garbe, J., Angelov, D.N.** Late effects of enriched environment (EE) plus multimodal early stimulation (MEOS) after traumatic brain injury in rats: ongoing improvement of neuromotor function despite sustained volume of CNS lesion. *Exp. Neurol.*, 2007, 203, 82-94.
11. **Lippertová-Grünerová, M.** Neurorehabilitace, Praha: Galen, 2005. 350s.
12. **Lippertová-Grünerová, M.** Trauma mozku a jeho rehabilitace. Praha: Galen, 2009. 148s.
13. **Maiti, P., Singh, S.B., Muthuraju, S., Veleri, S., Ilavazhagan, G.** Hypobaric hypoxia damages the hippocampal pyramidal neurons in the rat brain. *Brain res*, 2007, 1175, 1-9.
14. **Meilli, R.** Lehrbuch der Psychologischen Diagnostik. Bern,Stuttgart: Huber, 1955, 448s.
15. **Marti, H.H.** Erythropoietin and the hypoxic brain. *J.Exp.Biol.*, 2004,207, 3233-3242.
  
16. **Naghdi, N., Majlessi, N., Bozorgmehr, T.** The effect of anisomycin (a protein synthesis inhibitor) on spatial learning memory in CA1 region of rat hippocampus. *Behav. Brain. Res.*, 2003, 139, 69-73.
17. **Osredkar, D., Sall, J.W., Bickler, P.E., Ferriero, D.M.** Erythropoietin promotes hippocampal neurogenesis in in vitro models of neonatal stroke. *Neurobiology of Disease*, 2010, 38, 259-265.

18. **Pereira, L.O., Szrappasson, A.C.P., Nobinger, P.M., Achaval, M., Netto, C.A.** Early enriched housing results in partial recovery of memory deficits in female, but not male, rats after neonatal hypoxia-ischemia. *Brain Res.*, 2008, 1218, 257-266.
19. **Pokorný, J., Pečová, Y., Trojan, S., Langmeier, M.** Hypoxia and development of interneurons of the rat hippocampus. *Physiol. Bohemoslov.*, 1989, 38, 215-222.
20. **Puřwald, G., Fertl, E., Faltl, M., Auf, E.** Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors. Part II. Life situation of patients and families after treatment. *Resuscitation*, 2000, 47, 231-239.
21. **Sirén, A.L., Fratelli, M., Brines, M., Goemans, C., Casagrande, S., Lewczuk, P., Keenan, S., Gleiter, C., Pasquali, C., Capobianco, A., Mennini, T., Heumann, R., Cerami, A., Ehrenreich, H. Ghezzi, P.** Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001, 98, 4044-4049.
22. **Titus, A.D.J., Shankaranarayana, R., Harsha, H.N., Ramkumar, K., Srikumar, B.N., Singh, S.B., Chattarji, S., Raju, T.R.** Hypobaric hypoxia-induced dendritic atrophy of hippocampal neurons is associated with cognitive impairment in adult rats. *Neuroscience*, 2007, 145(1), 265-278.
23. **Traystman, R.J.** Animal models of Focal and Global Cerebral Ischemia. *ILAR Journal*, 2003, 44(2), 85-95.
24. **Trojan, S., Langmeier, M., Marešová, D., Mourek, J., Pokorný, J.** Plasticity of the Brain in Neuroontogenesis. *Prague Medical Report*, 2004, 105 (2), 97-110.
25. **Xiong, Y., Mahmood, A., Chopp, M.** Emerging treatments for traumatic brain injury, Expert Opinion. *Emerging Drugs*, 2009, 14 (1), 67-84.
26. **Yamamoto, T., Katayama, Y.** Deep brain stimulation therapy for the vegetative state *Neuropsychol. Rehabil.*, 2005, 15(3,4), 406-413.



## SEZNAM PUBLIKACÍ

### 1. PUBLIKACE IN EXTENSO, KTERÉ JSOU PODKLADEM DISERTACE

#### A) PUBLIKACE S IF

Pokorný, J., Pečová, Y., Trojan, S., Langmeier, M. Hypoxia and development of interneurons of the rat hippocampus. *Physiol. Bohemoslov.*, 1989, 38, 215-222, ISSN 0369-9463. **IF 0,517.**

Švestková, O., Angerová, Y., Sládková, P. Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví (ICF): kvantitativní měření kapacity a výkonu. *Cesk.Slov.Neurol.N.*, 2009, 72, 105(), 580-586 ISSN 1210-7859 **IF 0,319.**

Angerová, Y., Švestková, O., Süsová, J., Věle, F., Sládková, P., Lippertová-Grünerová, M. Neurorehabilitace., *Cesk.Slov.Neurol.N.*, 2010, 73, 106(2), 131-135, ISSN 1210-7859 **IF 0,319.**

Svestkova, O., Angerova, Y., Sladkova, P., Bickenbach, J., Raggi, A. Functioning and disability in traumatic brain injury. *Disabil.Rehabil.*, Supplement 1, From functioning and disability measurement to policy development: the experience of the EU-MHADIE Project (Measuring Health and Disability in Europe: supporting policy development), 2010, 32, S68-S77, ISSN 0963-8288, **IF 1,44.**

Svestkova, O., Angerova, Y., Sladkova, P., Keclikova, B., Bickenbach, J., Raggi, A. Functioning and disability in Multiple sclerosis. *Disabil.Rehabil.*, Supplement 1, From functioning and disability measurement to policy development: experience of the EU-MHADIE Project (Measuring Health and Disability in Europe: supporting policy development), 2010, 32, S59-S67, ISSN 0963-8288, **IF 1,44.**

Lippert-Grüner, M., Mägele, M., Svestkova, O., Angerova, Y., Ester-Bode, T., Angelov, D.N. Rehabilitation intervention in animal model can improve neuromotor and cognitive functions after traumatic brain injury. (Pilot study). *Phys. Res.*, 2011, 60(2), ISSN 0862-8408, **IF 1,43.**

Lippertová-Grünerová, M., Angerová, Y., Švestková, O. Pacient ve vegetativním stavu a jeho rehabilitace. *Cesk.Slov.Neurol.N.*, 2011, přijato do tisku, ISSN 1210-7859, **IF 0,319**

#### B) PUBLIKACE BEZ IF

Švestková, O., Pfeiffer, J., Angerová, Y., Brtnická, P. Praktické použití Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví – MKF. *Eurorehab*, 2006, 16, 1-2, 31-36, ISSN 1210-0366.

Lippert-Grüner, M., Švestková, O., Angerová, Y., Brtnická, P., Pfeiffer, J. Mechanismy neuroplasticity a jejich dopad na rehabilitaci pacientů po poškození mozku. *Eurorehab*, 2006, 16, 3-4, 78-83, ISSN 1210-0366.

Lippert-Grüner M., Švestková O., Angerová Y., Pfeiffer J., Traumatické poranění mozku, jeho patofyziologie a následky. *Eurorehab*, 2006, 16, 3-4, 84-89, ISSN 1210-0366.

Švestková, O., Angerová, Y., Pfeiffer, J. Hodnocení zdraví, disability v Evropě. *Eurorehab*, 2006, 16, 3-4, 117-120, ISSN 1210-0366.

Angerová, Y., Švestková, O. Rehabilitace pacientů po cévních mozkových příhodách. *Florence*, 2006, 2, 6, 29-31, ISSN 1801-464X.

Švestková O., Pfeiffer J., **Angerová Y.**, Sládková P. Organizace rehabilitace při použití MKF (mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví WHO a stanovení stupně funkčního postižení (disability) podle kvalifikátorů MKF. *Rehabilitace a fyzikální lékařství*, 2010, 17, 2, 43-50, ISSN 1211-2658.

#### **C) KAPITOLY V MONOGRAFIÍCH**

Šplíchal, J., **Angerová, Y.** Dlouhodobá komprehenzivní rehabilitace pacientů po traumatickém nebo jiném poškození mozku. In: Preis, M. a kol. *Klinická neuropsychologie*. Praha: Grada Publishing 1998, 352-384, ISBN 80-7169-443-6.

Švestková O., **Angerová Y.** Rehabilitace po cévní mozkové příhodě. In: Kalvach, P. a kol. *Mozkové ischemie a hemoragie*. Praha: Grada Publishing 2010, str. 359 – 393, ISBN 978-80-247-2765-3.

#### **2. PUBLIKACE IN EXTENSO, BEZ VZTAHU K TÉMATU DISERTACE, BEZ IF**

Švestková, O., **Angerová Y.** Pohled na současnou rehabilitaci seniorů“, *Medical Tribune*, 2005, 1, 13, 15, ISSN 1214- 8911.

Švestková, O., **Angerová, Y.** Rehabilitace v České Republice. *Florence*, 2006, 2, 3, 23-25, ISSN 1801-464X.

