

UNIVERZITA KARLOVA
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Autoreferát disertační práce

**Preventivní význam facilitační terapie u nemocných s
roztroušenou sklerózou mozkomíšní (se zaměřením na
vybrané hormony)**

*Preventive importance of facilitation therapy in patients with
multiple sclerosis (focusing on selected hormones)*

Mgr. Gabriela Angelová

Praha 2021

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor, předseda oborové rady: Preventivní medicína, doc. MUDr. Alexander Čelko, CSc.

Školící pracoviště:

Autor: Mgr. Gabriela Angelová

Školitel: doc. PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.

Školitel konsultant (byl – li):

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne

Obhajoba se koná dne.....v.....hod. v Praze

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Obsah

1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce.....	7
3. Materiál a metodika	7
4. Výsledky	9
4.1 Účinek Motorické programy aktivující terapie	11
4.2 Účinek Vojtovy reflexní lokomoce	11
4.3 Rozdíly mezi skupinami	12
4.4. Vliv dalších faktorů na účinek léčby	12
5. Diskuse.....	14
Limity studie	16
6. Závěry	17
7. Použitá literatura	18

Abstrakt

Fyzioterapie má potenciál zasahovat přirozenými podněty do neuroendokrino-imunitního systému, a regulovat tak složité neuroimunitní děje v centrálním nervovém systému. Možnost ovlivňovat cíleně imunitní a endokrinní systém prostřednictvím fyzické aktivity a fyzioterapie by mohlo zpomalit progresi onemocnění, zefektivnit terciární prevenci rozvoje klinických projevů onemocnění, disability, ztráty soběstačnosti a zlepšit kvalitu života nemocných.

44 nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšni bylo náhodně rozděleno do dvou skupin. Každá podstoupila jiný druh dvoutříměsíční ambulantní neuroproprioceptivní „facilitační a inhibiční“ fyzioterapie (Motorické programy aktivující terapii a Vojtovu reflexní lokomoci). Během následujících dvou měsíců účastníci pokračovali v autoterapii. Primárně jsme sledovali vliv na hladinu neuroaktivních steroidů (kortizolu, kortizonu, 7α -OH-DHEA, 7β -OH-DHEA, 7-oxo-DHEA, dehydroepiandrosteronu v séru), sekundárně pak vliv na klinické projevy (rovnováhu – Berg Balance Scale, kognitivní funkce – Paced Auditory Serial Addition Test) a subjektivní vnímání dopadu onemocnění (Multiple Sclerosis Impact Scale). Primární i sekundární ukazatelé byly hodnoceny třikrát (před terapií, po terapii a dva měsíce po terapii). Oba fyzioterapeutické programy vedly k okamžitému snížení koncentrace 7-oxo-DHEA (trend) a přetrvávajícímu snížení koncentrace 7β -OH-DHEA. Pokud jde o klinické výsledky, u obou skupin došlo k okamžitému zlepšení kognitivních funkcí vyšetřených pomocí Paced Auditory Serial Addition Test 3 ($p = 0.010$) a subjektivního vnímání dopadu onemocnění hodnoceném pomocí Multiple Sclerosis Impact Scale ($p = 0.044$). Skupiny se v efektu na klinické funkce nelišily, ale při sledování hladiny neuroaktivních steroidů ano. U skupiny, která podstoupila Vojtovu reflexní lokomoci došlo k signifikantnímu poklesu kortizonu ($p = 0.0223$), 7β -OH-DHEA ($p = 0.0232$) a 7-oxo-DHEA ($p = 0.0053$).

Fyzioterapeutické metody patřící do kategorie neuroproprioceptivní „facilitace a inhibice“ (Motorické programy aktivující terapie a Vojtova reflexní lokomoce) mají signifikantní vliv na kognitivní funkce a vnímání dopadu onemocnění. Klinické změny byly provázány změnami hladin neuroaktivních steroidů. Interpretace změn je však obtížná a pro cílené využití v klinické praxi je potřeba realizovat další výzkum, který by ozřejmil, které aferentní podněty využívané ve fyzioterapii ovlivňují endokrinní systém (jakým způsobem a jaké parametry). Ukázalo se, že obě metody jsou vhodným nástrojem terciární prevence.

Abstract

Physiotherapy has the potential to interfere with the neuroendocrine-immune system through natural stimuli, and thus regulate complex neuroimmune processes in the central nervous system. The ability to target the immune and endocrine systems through physical activity and physiotherapy could slow disease progression, streamline tertiary prevention of the development of clinical manifestations of the disease, disability, loss of self-sufficiency, and improve patients' quality of life.

44 patients with multiple sclerosis were randomly divided into two groups. Each underwent a different type of two-month outpatient neuroproprioceptive „facilitation and inhibition“ physiotherapy (Motor programs activating therapy and Vojta's reflex locomotion). Over the next two months, participants continued autotherapy. We primarily monitored the effect on the level of neuroactive steroids (cortisol, cortisone, 7α -OH-DHEA, 7β -OH-DHEA, 7-oxo-DHEA, dehydroepiandrosterone in serum), secondarily the effect on clinical manifestations (balance - Berg Balance Scale and cognitive function - Paced Auditory Serial Addition Test) and subjective perception of the impact of the disease (Multiple Sclerosis Impact Scale). Primary and secondary endpoints were evaluated three times (before therapy, after therapy and two months after therapy).

Both physiotherapy programs led to an immediate decrease in 7-oxo-DHEA (trend) and a persistent decrease in 7β -OH-DHEA. In terms of clinical outcomes, both groups had an immediate improvement in cognitive function as assessed by the Paced Auditory Serial Addition Test ($p = 0.010$) and subjective perception of disease impact as assessed by the Multiple Sclerosis Impact Scale ($p = 0.044$). The groups did not differ in effect on clinical function, but the effect on neuroactive steroids is more visible in the group that underwent Vojta's reflex locomotion [cortisone ($p = 0.0223$), 7β -OH-DHEA ($p = 0.0232$), 7-oxo-DHEA ($p = 0.0053$)].

Physiotherapeutic methods of neuroproprioceptive „facilitation and inhibition“ (Motor programs activating therapy and Vojta's reflex locomotion) have a significant effect on cognitive functions and perception of the impact of the disease. Clinical changes were accompanied by changes in neuroactive steroid levels. However, the interpretation of changes is difficult and for targeted use in clinical practice, further research is needed to clarify which afferent stimuli used in physiotherapy affect the endocrine system (how and what parameters). Both methods have proven to be a suitable tool for tertiary prevention.

1. Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické autoimunitní onemocnění, patologicky charakterizované demyelinizací, perivaskulárním zánětem a axonální degenerací, které způsobuje řadu klinických dysfunkcí a omezuje kvalitu života a aktivní účast v něm [1].

Jeho etiologie souvisí s řadou genetických a environmentálních faktorů [2] Změny v endokrinním systému, například funkce osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA), mohou přispět k patogenezi a progresi tohoto onemocnění [3]. Dále se jeví jako velmi důležitá pro rozvoj onemocnění nerovnováha v neuroaktivních steroidech [4, 5]. U některých neurodegenerativních a neuropsychiatrických poruch [6 - 8], včetně RS [9, 10], byl dokumentován pokles hladiny dehydroepiandrosteronu (DHEA) a jeho derivátů.

DHEA spolu se svými deriváty (hlavně oxidovanými metabolity nebo hydroxylovanými v poloze 7, konkrétně 7 α -hydroxy-DHEA, 7 β -hydroxy-DHEA nebo 7-oxo-DHEA) je jedním z nejhojnějších steroidních hormonů v lidském těle [11 – 13]. Mimo kůru nadledvin je syntetizován v gliových buňkách mozku [8, 14] a působí jako pozitivní modulátor receptoru N-methyl-D-aspartátu [15]. DHEA má širokou škálu biologických funkcí, nejdůležitější v patogenezi RS mohou být následující: snižuje zánětlivé procesy, moduluje buněčnou imunitu, má neuroprotektivní účinky [12, 16 – 18], zlepšuje kognitivní funkce, posiluje paměť, chrání před apoptózou a antagonizuje účinky oxidačních činidel a glukokortikoidů [8], hraje roli při myelinizaci [19] a podílí se na přípravě indukce synaptické plasticity [6, 8, 13, 15, 20 – 23]. Ve spolupráci s jinými hormony a neurotransmitery ovlivňuje některé aspekty lidské nálady, upravuje některé rysy lidských emocí, chování a zvyšuje pocity pohody [8].

Fyzioterapie jako součást komplexního procesu rehabilitace [1] se primárně zaměřuje na zlepšení klinických funkcí, podporuje však i funkční nezávislost, zabraňuje rozvoji nebo snižuje závažnost komplikací, a zlepšuje celkovou kvalitu života [24] Má také potenciál modulovat produkci neuroaktivních steroidů: tréninkem fyzické aktivity [25] a pomocí neuroproprioceptivní „facilitací a inhibiční“ fyzioterapií [26].

Neuroproprioceptivní „facilitace a inhibice“, kategorie fyzioterapie, která aplikuje senzomotorické stimuly [24] v různých posturálních polohách, čímž aktivuje motorické programy uložené na podkorové úrovni (aktivace mozečku a bazálních ganglií). Díky propojení mozečku s limbickým systémem (viz. Papežův okruh) [27] má potenciál ovlivňovat prostřednictvím osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny [25] i další systémy, včetně imunitního a endokrinního. Tuto možnost dokumentujeme v naší pilotní studii [28],

ve které jsme hodnotili vliv Motorické programy aktivující terapie na imunitní a endokrinní systém. U skupiny, která podstoupila fyzioterapii došlo po terapii k signifikantním rozdílům IgG, IgG1, neutrofilů, celkového počtu lymfocytů, T lymfocytů abs, Th lymfocytů abs. Při porovnání skupin bez terapie a s terapií byl zjištěn významný rozdíl pouze u IgA. Dále jsme zjistili, že změny některých imunologických parametrů korelují se změnami DHEA v periferní krvi: signifikantní pozitivní korelace DHEA a IL-10 ($r = 0.50$), trend k negativní korelaci DHEA s IL-6 ($r = -0.50$), a s množstvím B buněk ($r = -0.56$), což ukazuje na imunomodulační a imunoregulační roli DHEA. Dizertační práce na tuto studii navazuje – byl navýšen počet účastníků a zařazena další fyzioterapeutická metoda ze stejné kategorie, Vojtova reflexní lokomoce.

2. Hypotézy a cíle práce

Cílem studie je prokázat efekt neuroproprioceptivní „facilitační a inhibiční“ fyzioterapie na klinické funkce a neuroaktivní steroidy u pacientů s RS, a porovnat vliv dvou druhů neuroproprioceptivní „facilitační a inhibiční“ fyzioterapie (MPAT a VRL).

V tomto výzkumu jsme si stanovili následovných 5 hypotéz a předpokládali, že:

Hypotéza 1: Dva druhy neuroproprioceptivní „facilitační a inhibiční“ fyzioterapie (Motorické programy aktivující terapie a Vojtovy reflexní lokomoce) zlepší klinické projevy onemocnění bezprostředně po dvouměsíčním ambulantním programu.

Hypotéza 2: Toto zlepšení přetrvá o dva měsíce déle, pokud účastníci budou pokračovat v autoterapii.

Hypotéza 3: Klinické zlepšení bude doprovázeno zvýšenými hladinami DHEA a jeho derivátů a sníženými hladinami kortizolu a kortizonu.

Hypotéza 4: Účinek léčby ovlivní další faktory (pohlaví, věk, doba trvání onemocnění, EDSS, dlouhodobá léčba kortikosteroidy).

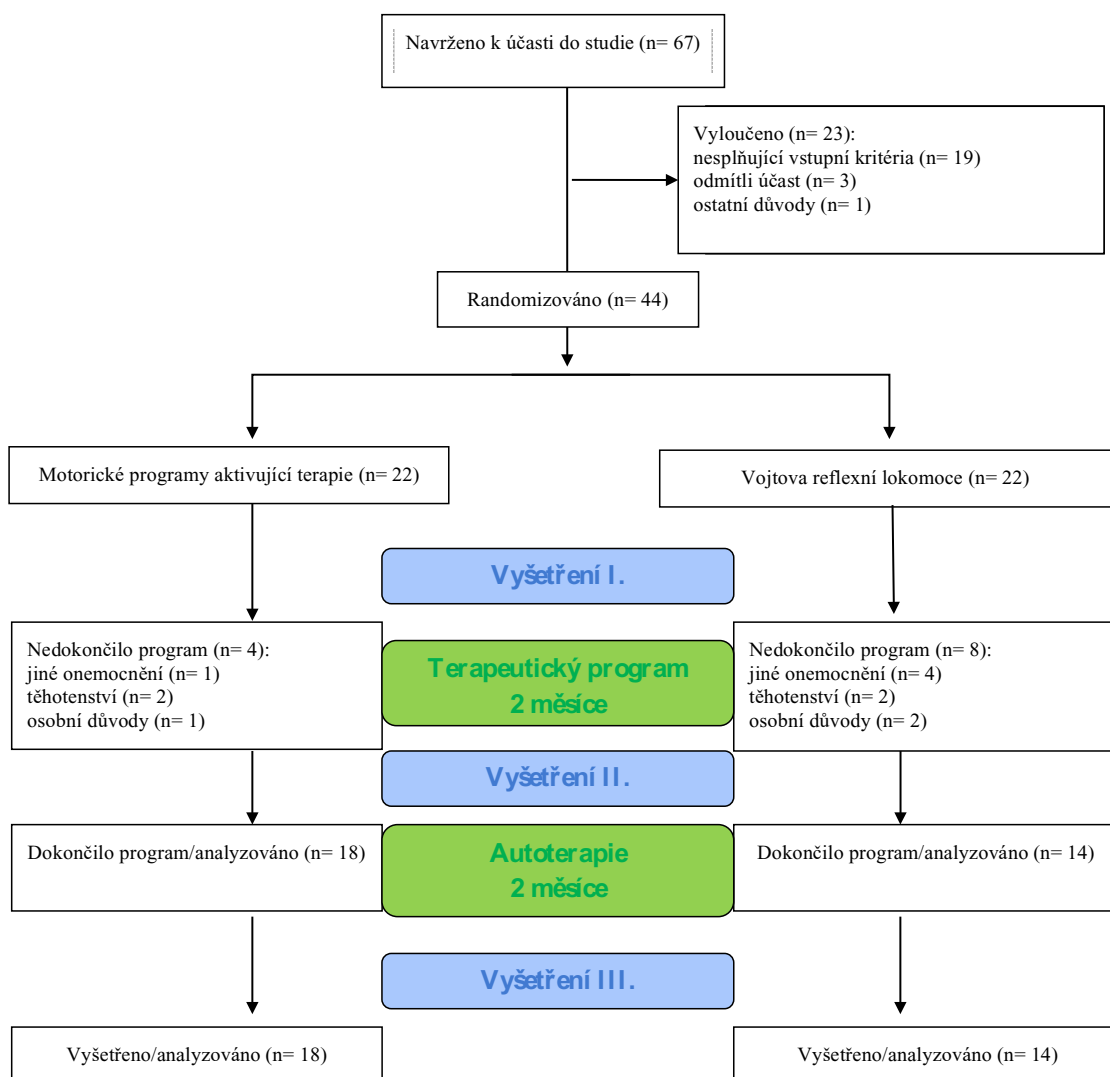
Hypotéza 5: Motorické programy aktivující terapie a Vojtova reflexní lokomoce se budou lišit v efektu terapie.

3. Materiál a metodika

Jde o dvouramennou, prospektivní, randomizovanou studii, registrovanou v mezinárodním registru – Clinical Trials.gov (NCT04379193). Uskutečnila se v období od května 2015 do května 2017, účastníci podstoupili dva druhy neuroproprioceptivní „facilitační a inhibiční“ fyzioterapie (Motorické programy aktivující terapii a Vojtovovu reflexní lokomoci). Individuální ambulantní terapeutický program trval dva měsíce (1 hodina

/ dvakrát týdně). Během následujících dvou měsíců účastníci pokračovali v autoterapii, kterou se naučili během terapeutického programu, a neúčastnili se žádných nových cvičení, terapeutických sezení ani neupravovali farmakoterapii. Účastníci programu byli vyšetřeni třikrát. Na začátku terapeutického programu, po dvou měsících (kdy byl ukončen individuální terapeutický program) a po dalších dvou měsících (kdy účastníci pokračovali v autoterapii). Za primární ukazatele byly zvoleny: sérová hladina kortizolu, kortizonu, 7 α -OH-DHEA, 7 β -OH-DHEA, 7-oxo-DHEA, DHEA; za sekundární: rovnováha [Berg Balance Scale (BBS), Time Up and Go Test (TUG)], kognitivní funkce [Paced Auditory Serial Add Test (PASAT 3)] a subjektivní vnímání pacienta [Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS - 29), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), Visual Analogue Scale for Walking and Balance (VAS), Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS - 12)].

Obrázek č. 1: Design studie, rozdělení účastníků do skupin a sledování jejich účasti v průběhu programu



4. Výsledky

Z 67 oslovených lidí s roztroušenou sklerózou mozkomíšni splňujících kritéria ke vstupu do studie, 44 souhlasilo a bylo náhodně rozděleno do dvou skupin (22 do skupiny 1 a 22 do skupiny 2). Z toho 18 účastníků ve skupině 1 a 14 ve skupině 2 podstoupilo celý program – všechna tři měření (obrázek č. 1). Skupiny se při výchozích charakteristikách významně lišily věkem (skupina 1 byla starší), typem onemocnění (ve skupině 2 převládá sekundární progresivní typ), jeho trváním (skupina 1 měla delší trvání onemocnění) a distribucí pohlaví (ve skupině 2 bylo více mužů), zatímco skupiny byly podobné v EDSS, BMI, výšce a hmotnosti (tabulka č. 1). Skupiny se také významně lišily v některých výchozích klinických výsledcích (PASAT 3 byl horší ve skupině 1) a neurohormonech (7-oxo-DHEA byl významně vyšší ve skupině 2), (tabulka č. 2).

Tabulka č. 1: Základní charakteristiky účastníků

Charakteristika účastníků	Všechny skupiny (N = 32)	Motorické programy aktivační terapie (N = 18)	Vojtova reflexní lokomoce (N = 14)	F-test p-hodnota	t-test p-hodnota
Muži/Ženy (%)	22 / 10 (68 % / 32 %)	16 / 2 (89 % / 11 %)	6/8 (43 % / 57 %)	0.0964	
Věk [roky] – střední hodnota (SD; rozsah)	46.9 (12.9; 19 - 71)	51.9 (11.6; 32 - 71)	40.6 (11.9; 19 - 63)		0.0110
Typ roztroušené sklerózy (počet: CIS; RR; SP; PP)	1;20;10;1	0;9;9;0	1;11;1;1	0.0152	
Trvání nemoci [roky] - střední hodnota (SD; rozsah)	12.4 (7.4; 1 - 38)	15.4 (7.8; 4 - 38)	8.5 (4.9; 1 - 15)		0.0066
EDSS - střední hodnota (SD; rozsah)	4.4 (1.7; 1 - 7.5)	4.6 (1.5; 1 - 7.5)	4.2 (1.9; 1 - 6.5)		0.5712
Kortikosteroidní léčba (počet a %: ano / ne)	15 / 17 (47 % / 53 %)	10 / 8 (56 % / 44 %)	5 / 9 (36 % / 64 %)	0.307	
BMI [kg m ⁻²] - střední hodnota (SD; rozsah)	24.2 (4.3; 16.4 - 36.2)	24.5 (4.8; 16.4 - 36.2)	23.9 (3.7; 18.1 - 31.7)		0.6906

Poznámky k tabulce: Typy RS: CIS = klinicky izolovaný syndrom, RR = relaps-remitentní, SP = sekundárně progresivní, PP = primárně progresivní, Fisherův exaktní test byl použit k porovnání kategoriálních charakteristik mezi terapeutickými skupinami. T-test byl použit k porovnání spojitých charakteristik mezi terapeutickými skupinami

Tabulka č. 2: Okamžitý a přetrvávající efekt neuroproprioceptivní „facilitace a inhibice“, Motorické programy aktivující terapie (skupina 1) a Vojtovy reflexní lokomoce (skupina 2)

	Skupina 1+2					Skupina 1					Skupina 2					Rozdíl v okamžitém terapeutickém účinku mezi skupinou 1 a 2	Rozdíl v trvalém terapeutickém účinku mezi skupinou 1 a 2
Část A: proměnné, u kterých je vhodný neparametrický přístup	M1	M1 → M2	Wilcoxon test	M1 → M3	Wilcoxon test	M1	M1 → M2	Wilcoxon test	M1 → M3	Wilcoxon test	M1	M1 → M2	Wilcoxon test	M1 → M3	Wilcoxon test	W - test	W - test
	medián	medián změna	p-hodnota	medián změna	p-hodnota	medián	medián změna	p-hodnota	medián změna	p-hodnota	medián	medián změna	p-hodnota	medián změna	p-hodnota	W - test	W - test
TUG [s]	9.6	-0.6	0.106	-0.3	0.35	11.3	-1	0.034	-0.6	0.56	9.1	-0.1	0.889	-0.3	0.507	0.106	0.927
Kortizol (nmol/l)	384	-12	0.681	-36	0.19	363	17	0.766	-39	0.42	399	-39	0.235	-27	0.250	0.323	0.792
Kortizon (nmol/l)	74.6	-5.5	0.190	-0.4	0.99	68.53	4.2	0.580	5.8	0.3	85.7	-13.0	0.000*	-5.3	0.078	0.022	0.047
7α-OH-DHEA (nmol/l)	0.74	-0.03	0.595	0.04	0.7	0.67	0.04	0.459	-0.03	0.82	0.90	-0.18	0.173	0.06	0.313	0.128	0.773
7β-OH-DHEA (nmol/l)	0.36	-0.03	0.119	-0.06	0.04	0.3	0.01	0.821	-0.07	0.08	0.43	-0.09	0.017	-0.06	0.297	0.045	0.751
7-oxo-DHEA (nmol/l)	0.18	-0.05	0.022	-0.03	0.19	0.13	0.00	0.890	0.03	0.5	0.26	-0.12	0.003*	-0.09	0.014	0.002	0.024
DHEA (nmol/l)	8.58	0.21	0.808	-0.87	0.33	8.37	0.80	0.495	-1.18	0.63	9.03	-0.43	0.715	-0.95	0.250	0.448	0.897
Část B: Proměnné, u kterých je vhodný parametrický přístup	M1	M1 → M2	t-test	M1 → M3	t-test	M1	M1 → M2	t-test	M1 → M3	t-test	M1	M1 → M2	t-test	M1 → M3	t-test	Rozdíl v okamžitém terapeutickém účinku mezi skupinou 1 a 2	Rozdíl v trvalém terapeutickém účinku mezi skupinou 1 a 2
	průměr	změna průměru	p-hodnota	Změna průměru	p-hodnota	průměr	změna průměru	p-hodnota	změna průměru	p-hodnota	průměr	změna průměru	p-hodnota	změna průměru	p-hodnota	t - test	t - test
PASAT 3	41.9	2.6	0.010*	3.9	0.000*	37.1	2.9	0.07	4.3	0.01	47.8	2.1	0.053	3.5	0.04	0.681	0.716
BBS	45.4	0.1	0.807	-0.7	0.345	42.5	1.0	0.14	-0.4	0.75	49.2	-1.0	0.127	-1.1	0.15	0.036	0.644
MSIS-29	66.3	-4.6	0.044	0.3	0.923	67.6	-5.3	0.12	-0.4	0.92	64.7	-3.6	0.222	1.2	0.75	0.716	0.785
MFIS	34.8	-2.2	0.236	-1.0	0.601	36.4	-1.8	0.51	-1.9	0.54	32.7	-2.8	0.281	0.2	0.94	0.804	0.590
VAS walking	5.4	0.5	0.295	0.1	0.715	5.3	0.1	0.87	-0.1	0.85	5.5	0.9	0.090	0.5	0.17	0.365	0.445
VAS balance	5.3	0.6	0.176	0.3	0.432	5.0	0.9	0.27	0.2	0.81	5.7	0.4	0.444	0.5	0.32	0.597	0.652
MSWS-12	32.9	1.3	0.441	1.1	0.481	34.2	0.5	0.82	1.3	0.63	31.1	2.3	0.392	0.9	0.53	0.598	0.906

Poznámka k tabulce: signifikance při 0,05, bez korekce, * signifikantně upravená hodnota p, M1 vyšetření před zahájením terapeutického programu (výchozí klinická charakteristika); M2 vyšetření ihned po dvouměsíčním terapeutickém programu (okamžitý efekt); M3 vyšetření 2 měsíce po ukončení dvouměsíčního programu, kdy účastníci pokračovali v autoterapii (přetrvávající účinek); M1 → M2: rozdíl M2 - M1, M1 → M3: rozdíl M3 - M1. V případě TUG a neuroaktivních steroidů byl vhodný neparametrický přístup. Jako parametr polohy byl použit medián; párový Wilcoxonův test byl použit k testování změny v měření a dvouvýběrový Wilcoxonův test se dvěma vzorky byl použit k porovnání rozdílů mezi terapeutickými skupinami. U ostatních proměnných byl vhodný parametrický přístup. Jako parametr polohy byl použit průměr, pro testování změny v měření byl použit párový t-test a pro srovnání rozdílů mezi terapeutickými skupinami byl použit dvouvýběrový t-test.

Bez ohledu na typ terapie se účastníci významně zlepšili v PASAT 3 (v průměru o 2,6 bodu, $p = 0,010$), který se dále zlepšil po dobu příštích dvou měsíců (v průměru o celkovou změnu 3,9 bodu, $p < 0,001$) a v MSIS - 29 (o 4,6 bodu, $p = 0,044$). Klinické zlepšení bylo provázeno snížením mediánu 0,054 nmol / l ($p = 0,022$) 7-oxo-DHEA.

4.1 Účinek Motorické programy aktivující terapie

Okamžitý účinek po absolvování terapie MPAT se signifikantně projevil zlepšením v TUG testu (průměrný pokles o 1 sekundu, $p = 0,034$), který posuzuje mobilitu člověka a hodnotí statickou i dynamickou rovnováhu.

Přetrvávající účinek byl zaznamenán významnou změnou, kterou lze pozorovat u PASAT 3 (změna v průměru o 4,3 bodu, $p = 0,01$). Test hodnotí kapacitu a rychlost zpracování informací, trvalé a rozdělené pozornosti.

4.2 Účinek Vojtovy reflexní lokomoce

Okamžitý účinek absolvováním terapie VRL nastal signifikantní změnou některých neuroaktivních steroidů: kortizonu (změna průměru o -13 nmol / l, $p = 0,000$), 7 β -OH-DHEA (změna průměru o -0,09 nmol / l, $p = 0,017$), 7-oxo-DHEA (změna průměru o -0,12 nmol / l, $p = 0,003$).

Přetrvávající účinek dva měsíce po ukončení individuálního programu, kdy účastníci pokračovali v autoterapii, byl zaznamenán signifikantním poklesem 7-oxo-DHEA (v průměru o -0,09, $p = 0,014$). Dále došlo k signifikantnímu zlepšení v kognitivním testu PASAT 3 (změna průměru o 3,5 bodu, $p = 0,04$).

4.3 Rozdíly mezi skupinami

Skupiny se v okamžité efektu liší v BBS (zatímco skupina podstupující MPAT se zlepšila o 1 bod, skupina podstupující VRL se zhoršila o 1 bod, $p = 0,036$). Skupiny se navíc lišily v reakci neuroaktivních steroidů. Vojtova reflexní lokomoce byla provázána signifikantním snížením kortizonu (změna průměru o $-13,0$ nmol / l, $p < 0,001$), 7β -OH-DHEA (změna průměru o $-0,09$ nmol / l, $p = 0,019$) a 7-oxo-DHEA (změna průměru o $-0,12$ nmol / l, $p = 0,001$), zatímco ve skupině MPAT nebyla pozorována téměř žádná změna. Rozdíly mezi skupinami byly statisticky významné [kortizon ($p = 0,0223$), 7β -OH-DHEA ($p = 0,0232$) a 7-oxo-DHEA ($p = 0,0053$)] (tabulka č. 2).

4.4. Vliv dalších faktorů na účinek léčby

Základní hladiny některých neuroaktivních steroidů byly významně ovlivněny pohlavím [7α -OH-DHEA ($p = 0,00$) byly významně nižší u žen ve srovnání s muži] a dlouhodobou léčbou kortikosteroidy [významně nižší hladina kortizolu ($p = 0,054$), kortizonu ($p = 0,007$), 7α -OH-DHEA ($p = 0,023$) 7β -OH-DHEA ($p < 0,001$) a DHEA ($p = 0,004$) ve srovnání s těmi, kteří nebyli léčeni kortikosteroidy]. Ukazuje se, že zatímco dlouhodobá léčba kortikosteroidy ovlivňuje základní hladinu neuroaktivních steroidů, významně neovlivňuje účinnost fyzioterapie (tabulka č. 3).

Další faktory, které snižují základní hladiny některých neurohormonů u pacienta: typ roztroušené sklerózy u kortizolu – RR + CS vs. PP + SP ($p = 0,015$) a kortizonu ($p = 0,024$); trvání onemocnění v DHEA ($p = 0,017$) a EDSS v 7α -OH-DHEA ($p = 0,033$) a DHEA ($p = 0,023$). Kromě vlivu EDSS na hladiny kortizolu nebyl statisticky významný vliv těchto faktorů na účinek fyzioterapie (tabulka č. 3). U lidí s těžším neurologickým postižením (vyšším EDSS) je nižší výchozí hladina kortizolu, která po absolvování fyzioterapeutického programu klesá více ($p = 0,014$). Určitou roli hraje také věk (tabulka č. 3).

Tabulka č. 3: Faktory ovlivňující účinek léčby na neuroaktivní steroidy: smíšené výsledky lineární regrese

	Fáze Post vs. základní linie	Terapeutická skupina VRL vs. MPAT	Interakce Fáze* Terapie	Pohlaví ženy vs. muži	Užívání kortikoidů	Typ RS PP+SP vs. RR+CIS	Trvání nemoci	EDSS	Věk	Model s interakcemi a jednotlivými faktory dohromady
Kortizol (nmol/l)	0.74	0.68	x	x	0.054	0.015	x	0.014*	0.047	V přítomnosti interakce Fáze * EDSS se jiné termíny stanou nevýznamnými
Kortizon (nmol/l)	0.41	0.055	0.058	x	0.007	0.024	x	0.071	x	Typ RS se stává nevýznamným
7 α -OH- DHEA (nmol/l)	0.61	0.075	0.070	0.005	0.023	x	x	x	x	Jak pohlaví, tak užívání kortikoidů zůstávají významné
7 β -OH- DHEA (nmol/l)	0.73	0.016	0.019	x	< 0.001	x	x	0.062	x	Použití kortikoidů i EDSS jsou významné
7-oxo- DHEA (nmol/l)				x	x	x	x	0.031	x	
DHEA (nmol/l)	0.38	0.43	x	x	0.004	x	0.020	0.023	x	Trvání nemoci se stává nevýznamným

5. Diskuse

Poznání, zda a jak fyzioterapie tyto parametry ovlivňuje, je inovativní a mohlo by pomoci vyvinout nový přístup umožňující regulaci komplexu neuro-endokrinně-imunního systému.

Dosud jen málo studií zkoumalo hladinu neuroaktivních steroidů v souvislosti s jinými kategoriemi fyzioterapie [29, 30, 31, 32]. Byli jsme první, kdo se zabýval možností jejich ovlivnění pomocí neuroproprioceptivní „facilitací a inhibiční“ fyzioterapie u nemocných s RS [28]. V našem pilotním projektu skupina 12 lidí s RS podstoupila neuroproprioceptivní „facilitaci, inhibiči“ (hodina, dvakrát týdně, po dobu dvou měsíců). Všechny klinické parametry (rovnováha, třes, dysdiadochokinéza, dysmetrie, funkce jemné motoriky a chůze) se po terapii významně zlepšily. Nastaly i významné změny v podtřídách IgG, IgG1 podtřída, v počtu neutrofilů a lymfocytů, absolutního počtu T buněk (CD3 +), absolutního počtu T cytotoxické subpopulace (CD3 +, CD8 +), B buňky (CD19 +) a přirození zabíječi (NK buňky). Kromě toho byla prokázána významná korelace mezi změnami v klinických funkcích a změnami v IgG1 ($r = 0,67$) a mezi změnami v průměrné difuzivitě a změnami v CD3 + CD8 + absolutní ($r = -0,61$). Ke změnám DHEA nedošlo, ale byl prokázán trend korelace mezi změnami interleukinů a DHEA.

V této dizertační práci jsme navýšili počet probandů z 12 na 44, i když množství by bylo ideální ještě navýšit, ale nebylo to možné z kapacitních důvodů (každý účastník podstoupil 16 hodin terapie, plus tři hodiny vyšetření). Randomizováno bylo 44 probandů. 23 probandů nenastoupilo do intervence pro nesplnění vstupních kritérií ($n = 19$), odmítnutí ($n = 3$) a z jiných důvodů ($n = 1$). 12 probandů nedokončilo celý projekt / nezúčastnilo se třetího měření dva měsíce po ukončení dvouměsíčního terapeutického programu – přerušilo z důvodu onemocnění, případně z jiných důvodů. 4 účastnice přerušily z důvodu těhotenství. To považuji za velmi zajímavé a mohlo by souviset s příznivým zvýšením hladiny DHEA v těle v souvislosti s terapeutickou intervencí. V této studii, neuroproprioceptivní „facilitace, inhibice“ vedla ke zlepšení kognitivních funkcí – byl naznačen trend v PASAT 3 (na rozdíl od naší předchozí studie [33], ale v souladu s naší další studií [34] a TUG [35]).

MPAT měla vyšší efekt na rovnováhu, jinak se klinický efekt nelišil. VRL byla provázena změnami neuroaktivních steroidů – signifikantně poklesly hladiny kortizonu, 7β -OH-DHEA a 7-oxo-DHEA. To je ale v rozporu s naším očekáváním, kdy jsme očekávali zvýšení DHEA a jeho metabolitů v souvislosti s terapií. K tomu došlo v souvislosti s MPAT, nicméně jde o nevýznamné změny. Naše očekávání vychází z literárních údajů, kde jsou

glukokortikoidy (kortizol a kortizon) popsány jako imunosupresivní mediátory [36] s obecně katabolickým účinkem, který se zvyšuje s věkem [37]. Jejich účinky by měly být vyváženy DHEA, který má opačný účinek – aktivuje imunitní systém, působí jako faktor proti stárnutí a well-beingu [38]. Vyšší vliv MPAT na rovnováhu jsme prokázali již v předchozích studiích [33, 34]. To je pravděpodobně dáno rozdílem v aplikaci podnětů u MPAT a VRL. VRL je pro pacienty spíše pasivní – terapeut manuálními podněty v přesně určených výchozích polohách aplikuje tlak na tzv. spoušťové zóny, jejichž stimulací dochází k vyvolání automatických lokomočních pohybů. Přesně cíleným zásahem z periferie (aferentace) je vyvolána přesná motorická odpověď [39]. MPAT využívá vyšších posturálních pozic, ve kterých aplikuje různé aferentní podněty (taktilní, verbální, manuální). Ačkoliv jsou motorické programy aktivovány na podvědomé úrovni, pacienti jsou do terapie aktivně zapojováni – učí se nastavit výchozí pozici, jsou instruováni k reakci na aplikované podněty, pracují s uvědoměním polohy těla a pocitů při správné reakci na terapii [40]. Předchozí výzkum dokumentoval pozitivní vliv MPAT na svalovou sílu, spasticitu [33], jemnou motoriku, chůzi [33, 34] únavu, depresi a kvalitu života [34].

V této práci jsme kromě DHEA studium účinku rozšířili také na kortizol, kortizon, 7α -OH-DHEA, 7β -OH-DHEA, 7-oxo-DHEA. Kromě okamžitého účinku (hodnocení těsně po dvouměsíčním individuálním ambulantním programu) nás také zajímal přetrvávající efekt (hodnocení po dalších dvou měsících, kdy byli účastníci instruováni pokračovat v autoterapii).

Změny neuroaktivních steroidů v souvislosti s fyzioterapií byly kromě roztroušené sklerózy mozkomíšni v naší pilotní studii [28] sledovány u seniorů [29], u žen s poruchou funkce štítné žlázy [31], a u postmenopauzálních žen [32]. Heaney a kol., 2013 [29] popsali, že hladina DHEA se významně zvýšila a kortizol významně poklesl bezprostředně po aktivním cvičení u starších osob. Nezjistili rozdíl mezi intenzitou fyzioterapie ve dvou skupinách, v první se věnovali mírným aktivitám (golf, jóga, badminton, plavání a udržování kondice) a ve druhé vytrvalostnímu tréninku (běh a jízda na kole, kruhový trénink a karate). Jandová a kol., 2008 [31] zjistili významné snížení nekonjugovaného DHEA a významné zvýšení kortizolu po lázeňské léčbě, včetně balneoterapie a fyzioterapie, u lidí s poruchou funkce štítné žlázy. Honců a kol., 2019 [32] popsali aktivaci adrenální steroidogeneze (přírůstek DHEA, 7α -OH-DHEA, ale také kortizolu) spolu se zlepšením rovnováhy nálady u postmenopauzálních žen po lázeňské léčbě. V této studii byl dokumentován trend k poklesu 7-oxo-DHEA ihned po ukončení individuálního programu a 7β -OH-DHEA dva měsíce po jeho

ukončení (v porovnání se stavem před zahájení programu). Naše výsledky jsou ve shodě se studií Heaney a kol. [29], ale v rozporu s Jandovou a kol. [31] a Honců a kol. [32].

Zlepšení přetrvávalo signifikantně u obou hodnocených typů fyzioterapie především v kognitivních funkcích – PASAT 3. Významná změna nastala i na hormonální úrovni poklesem 7β -OH-DHEA. Hypotéza týkající se dlouhodobého terapeutického účinku nebyla však jednoznačně potvrzena. Na význam dlouhodobé léčby můžeme z naší studie usuzovat pouze nepřímo – účastníci se významně zhoršili na škále dopadu roztroušené sklerózy mozkomíšní (bez individuální ambulantní fyzioterapie). Na základě našich předchozích zjištění, kde dva měsíce po ukončení ambulantního programu bylo dokumentováno zlepšení svalové síly, spasticity, jemné motoriky, chůze a kognitivních funkcí [3333], jsme byli přesvědčeni, že fyzioterapie může zahájit adaptivní a plastické procesy v celém lidském těle a tím zpomalit progresi onemocnění. V této studii jsme nenašli žádný obecný dlouhodobý / přetrvávající účinek, podobně jako jiní autoři [41, 42]. Pouze signifikantní pokles jednoho ze zkoumaných parametrů (7β -OH-DHEA), což je v rozporu s hypotézou (hladina DHEA a jejích metabolitů by se měla v souvislosti s fyzioterapií zvyšovat).

Limity studie

Při interpretaci výsledků musí být brána v úvahu heterogenita lidí mezi skupinami. Ačkoli všichni účastníci splňovali kritéria pro zařazení a byli rozděleni do skupin nezávisle, lišili se výchozími charakteristikami (kromě EDSS a antropometrických parametrů), včetně hladiny neuroaktivních steroidů. Na to je možné nahlížet i pozitivně - tato studie přináší informace o personalizované rehabilitaci v „reálném“ prostředí (účastníci byli přijati neurology z Centra pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy mozkomíšní podle kritérií pro zařazení, ale také podle motivace k účasti, do studie trvající čtyři měsíce s tak invazivním zásahem, jako je odběr krve).

Výsledky mohou být ovlivněny metodikou vyhodnocení neuroaktivních steroidů v séru kvůli adaptivním procesům suprarenali cortex glandulae. Z hlediska analýz by bylo lepší odebírat mozkomíšní mok [43] – to se nám zdálo při designování studie pro účastníky příliš zatěžující. Jde o invazivní zákrok, který by mohl mít nežádoucí účinky, například bolest v místě vpichu, bolest při kontaktu jehly s nervovým kořenem, přechodná bolest v dolní končetině, zcela výjimečně poranění nervového kořene či zánětlivá komplikace, nebo tzv. postpunkční syndrom v podobě bolestí hlavy, zvracení, závratí.

Další možností by bylo analyzovat celý steroidní metabolom adrenálního původu, který by mohl odrážet změny neuroaktivních steroidů i v séru. Na to jsme však neměli finanční

rozpočet. Abychom tomuto tématu plně porozuměli, mohli bychom sledovat ještě sérové koncentrace dalších neuroaktivních mediátorů a markerů roztroušené sklerózy mozkomíšní, jako je lehké řetězce neurofilamentu v séru, tumor nekrotizující faktor α , interleukin 1β , neutralizující protilátky proti interferonu beta, a analyzovat oligoklonální pásy a další markery v mozkomíšním moku. Bylo to však nad rámec této studie a mělo by to být zvaženo v budoucím výzkumu. Také porovnávání výsledků se změnami probíhajícími v mozku, které jsou zobrazené magnetickou rezonancí, by mohlo vést k výrazně lepšímu porozumění dějů probíhajících v souvislosti s terapií lidí s roztroušenou sklerózou mozkomíšní.

6. Závěry

Neuroproprioceptivní „facilitační a inhibiční“ fyzioterapie zlepšuje klinické výsledky a moduluje hladinu neuroaktivních steroidů v séru. Motorické programy aktivující terapie a Vojtova reflexní lokomoce se významně liší v účincích na neuroaktivní steroidy (v kortizonu, 7β -OH-DHEA a 7-oxo-DHEA) a rovnováhu (Berg Balance Scale). Po Vojtově reflexní lokomoci kortizonu významně poklesly 7β -OH-DHEA a 7-oxo-DHEA, zatímco po Motorické programy aktivující terapií se významně zlepšila rovnováha a došlo k nevýznamnému zvýšení DHEA. Bez fyzioterapie změny neuroaktivních steroidů nepřetrvávají déle než dva měsíce.

Porozumění mechanismu účinku fyzioterapie a tomu, jakým způsobem může zasahovat do neuro-endokrinně-imunitního regulace u nemocných s RS je důležité. Této problematice je potřeba věnovat další výzkum.

7. Použitá literatura

1. FEYS, Peter, Gavin GIOVANNONI, Nathalie DIJSSELBLOEM, Diego CENTONZE, Piet EELEN a Stine LYKKE ANDERSEN. The importance of a multi-disciplinary perspective and patient activation programmes in MS management. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016, 22(2_suppl), 34-46. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458516650741
2. BERNARD, Claude C.A. a Nicole Kerlero DE ROSBO. Multiple sclerosis: an autoimmune disease of multifactorial etiology. *Current Opinion in Immunology*. 1992, 4(6), 760-765. ISSN 09527915. Dostupné z: doi:10.1016/0952-7915(92)90058-M
3. MICHELSON, D., L. STONE, E. GALLIVEN, M. A. MAGIAKOU, G. P. CHROUSOS, E. M. STERNBERG a P. W. GOLD. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994, 79(3), 848-853. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jcem.79.3.8077372
4. BICIKOVA M., J.TALLOVA, M. HILL, Z.KRAUSOVA, R. HAMPL. Serum concentrations of some neuroactive steroids in women suffering from mixed anxiety-depressive disorder. *Neurochemical Research*. 25(12), 1623-1627. ISSN 03643190. Dostupné z: doi:10.1023/A:1026622704704.
5. DAOUDAL G., D. DEBANNE. Long-Term Plasticity of Intrinsic Excitability: Learning Rules and Mechanisms. *Learning & Memory*. 2003, 10(6), 456-465. ISSN 1072-0502. Dostupné z: doi:10.1101/lm.64103.
6. HAMPL R. H. M., L. STÁRKA. DHEA metabolites during the life span. In: R. M, editor. *DHEA and the brain*. London and New York: Taylor & Francis; 2003.
7. EL KIHIL L. Oxidative metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) and biologically active oxygenated metabolites of DHEA and epiandrosterone (EpiA)--recent reports. *Steroids*. 2012;77(1-2):10-26. Dostupné z: doi: 10.1016/j.steroids.2011.09.008
8. STARKA L., M. DUSKOVA, M. HILL. Dehydroepiandrosterone: A neuroactive steroid. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015, 145, 254-260. ISSN 09600760. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsbmb.2014.03.008.
9. TÉLLEZ, Nieves, Manuel COMABELLA, E. va JULIÀ, Jordi RÍO, M. ar TINTORÉ, Luís BRIEVA, Carlos NOS a Xavier MONTALBAN. Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone. *Multiple Sclerosis Journal*. 2006, 12(4), 487-494. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1191/135248505ms1322oa.
10. KÜMPFEL, Tania, Florian THEN BERGH, Elisabeth FRIESS, Manfred UHR, Alexander YASSOURIDIS, Claudia TRENKWALDER a Florian HOLSBOER. Dehydroepiandrosterone Response to the Adrenocorticotropin Test and the Combined Dexamethasone and Corticotropin-Releasing Hormone Test in Patients with Multiple Sclerosis. *Neuroendocrinology*. 1999, 70(6), 431-438. ISSN 0028-3835. Dostupné z: doi:10.1159/000054505.
11. DOOSTZADEH, Jaleh, Anne-Cécile COTILLON, Aïda BENALYCHÉRIF a Robert MORFIN. Inhibition studies of dehydroepiandrosterone 7 α - and 7 β -hydroxylation in mouse liver microsomes. *Steroids*. 1998, 63(11), 608-614. ISSN 0039128X. Dostupné z: doi:10.1016/S0039-128X(98)00071-3.

12. AKWA, Y., R. F. MORFIN, P. ROBEL a E. E. BAULIEU. Neurosteroid metabolism. 7 α -Hydroxylation of dehydroepiandrosterone and pregnenolone by rat brain microsomes. *Biochemical Journal*. 1992, 288(3), 959-964. ISSN 0264-6021. Dostupné z: doi:10.1042/bj2880959.
13. MORFIN R., P. LAFAYE, A. C. COTILLON, F. NATO, V. CHMIELEWSKI, D. POMPON. 7 alpha-hydroxy-dehydroepiandrosterone and immune response. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;917:971-82.
14. CORPECHOT, C., P. ROBEL, M. AXELSON, J. SJOVALL a E. E. BAULIEU. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981, 78(8), 4704-4707. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.78.8.4704.
15. BAULIEU, E. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. *Steroids*. 65(10-11), 605-612. ISSN 0039128X. Dostupné z: doi:10.1016/S0039-128X(00)00173-2.
16. BIČÍKOVÁ, Marie, Daniela ŘÍPOVÁ, Martin HILL, Roman JIRÁK, Helena HAVLÍKOVÁ, Jaroslava TALLOVÁ a Richard HAMPL. Plasma levels of 7-hydroxylated dehydroepiandrosterone (DHEA) metabolites and selected amino-thiols as discriminatory tools of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2004, 42(5). ISSN 1437-4331. Dostupné z: doi:10.1515/CCLM.2004.088
17. FRIESS, E., T. SCHIFFELHOLZ, T. STECKLER a A. STEIGER. Dehydroepiandrosterone - a neurosteroid. *European Journal of Clinical Investigation*. 2000, 30, 46-50. ISSN 00142972. Dostupné z: doi:10.1046/j.1365-2362.2000.0300s3046.x
18. ALLOLIO, Bruno a Wiebke ARLT. DHEA treatment: myth or reality? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002, 13(7), 288-294. ISSN 10432760. Dostupné z: doi:10.1016/S1043-2760(02)00617-3.
19. LI, Aiqun a James C. BIGELOW. The 7-hydroxylation of dehydroepiandrosterone in rat brain. *Steroids*. 2010, 75(6), 404-410. ISSN 0039128X. Dostupné z: doi:10.1016/j.steroids.2010.02.003.
20. HAMPL, Richard, Martin HILL, Ivan ŠTERZL a Luboslav STÁRKA. Immunomodulatory 7-hydroxylated metabolites of dehydroepiandrosterone are present in human semen. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2000, 75(4-5), 273-276. ISSN 09600760. Dostupné z: doi:10.1016/S0960-0760(00)00175-8.
21. PELISSIER, Marie-Agnès, Catherine TRAP, Marie-Irène MALEWIAK a Robert MORFIN. Antioxidant effects of dehydroepiandrosterone and 7 α -hydroxy-dehydroepiandrosterone in the rat colon, intestine and liver. *Steroids*. 2004, 69(2), 137-144. ISSN 0039128X. Dostupné z: doi:10.1016/j.steroids.2003.12.006.
22. AKWA, Y., J. YOUNG, K. KABBADJ, et al. Neurosteroids: Biosynthesis, metabolism and function of pregnenolone and dehydroepiandrosterone in the brain. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1991, 40(1-3), 71-81. ISSN 09600760. Dostupné z: doi:10.1016/0960-0760(91)90169-6.
23. DIAMOND, David M., Berrilyn J. BRANCH a Monika FLESHNER. The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) enhances hippocampal primed burst, but not long-term, potentiation. *Neuroscience Letters*. 1996, 202(3), 204-208. ISSN 03043940. Dostupné z: doi:10.1016/0304-3940(95)12233-8.

24. KHAN, Fary a Bhasker AMATYA. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2017, 98(2), 353-367. ISSN 00039993. Dostupné z: doi:10.1016/j.apmr.2016.04.016.
25. KERN, S. a T. ZIEMSEN. Review: Brain—immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008, 14(1), 6-21. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458507079657.
26. MOLINARI, M., V. FILIPPINI a M.G. LEGGIO. Neuronal plasticity of interrelated cerebellar and cortical networks. *Neuroscience*. 2002, 111(4), 863-870. ISSN 03064522. Dostupné z: doi:10.1016/S0306-4522(02)00024-6.
27. ZHU, Jing-Ning, Wing-Ho YUNG, Billy KWOK-CHONG CHOW, Ying-Shing CHAN a Jian-Jun WANG. The cerebellar-hypothalamic circuits: Potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Brain Research Reviews*. 2006, 52(1), 93-106. ISSN 01650173. Dostupné z: doi:10.1016/j.brainresrev.2006.01.003.
28. RASOVA K., D. DOLEZIL, H. KALISTOVA, P. KUCERA, O. JUZOVA, D. ZIMOVA, et al. Physiotherapy as an immunoactive therapy? A pilot study. *Neuro endocrinology letters*. 2012;33(1):67-75.
29. HEANEY, Jennifer L. J., Douglas CARROLL a Anna C. PHILLIPS. DHEA, DHEA-S and cortisol responses to acute exercise in older adults in relation to exercise training status and sex. *AGE*. 2013, 35(2), 395-405. ISSN 0161-9152. Dostupné z: doi:10.1007/s11357-011-9345-y.
30. CHATTERJEE, Sridip a Samiran MONDAL. Effect of Regular Yogic Training on Growth Hormone and Dehydroepiandrosterone Sulfate as an Endocrine Marker of Aging. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014, 2014, 1-15. ISSN 1741-427X. Dostupné z: doi:10.1155/2014/240581.
31. JANDOVA D., M. BICIKOVA, M. HILL, R. HAMPL. Health resort treatment improved the neurosteroid profile in thyroidectomized women. *Endocrine regulations*. 2008;42(1):17-22.
32. HONCŮ, Pavla, Martin HILL, Marie BIČÍKOVÁ, et al. Activation of Adrenal Steroidogenesis and an Improvement of Mood Balance in Postmenopausal Females after Spa Treatment Based on Physical Activity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, 20(15). ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20153687.
33. RASOVA, Kamila, Marie PROCHAZKOVA, Jaroslav TINTERA, Ibrahim IBRAHIM, Denisa ZIMOVA a Ivana STETKAROVA. Motor programme activating therapy influences adaptive brain functions in multiple sclerosis. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2015, 38(1), 49-54. ISSN 0342-5282. Dostupné z: doi:10.1097/MRR.0000000000000090.
34. RASOVA, K., J. KRASENSKY, E. HAVRDOVA, J. OBENBERGER, Z. SEIDEL, O. DOLEZAL, P. REXOVA a M. ZALISOVA. Is it possible to actively and purposely make use of plasticity and adaptability in the neurorehabilitation treatment of multiple sclerosis patients? A pilot project. *Clinical Rehabilitation* [online]. 2005, 19(2), 170-181 [cit. 2021-04-10]. ISSN 0269-2155. Dostupné z: doi:10.1191/0269215505cr831oa.
35. PAVLIKOVA, M., D. CATTANEO, J. JONSDOTTIR, et al. The impact of balance specific physiotherapy, intensity of therapy and disability on static and dynamic balance in people with multiple sclerosis: A multi-center prospective study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020, 40. ISSN 22110348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2020.101974.

36. DE KLOET, E.R., O.C. MEIJER, A.F. DE NICOLA, R.H. DE RIJK a M. JOËLS. Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018, 49, 124-145. ISSN 00913022. Dostupné z: doi:10.1016/j.yfrne.2018.02.003.
37. BUFORD, Thomas W. a Darryn S. WILLOUGHBY. Impact of DHEA(S) and cortisol on immune function in aging: a brief review. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2008, 33(3), 429-433. ISSN 1715-5312. Dostupné z: doi:10.1139/H08-013.
38. CHAHAL, H. S. a W. M. DRAKE. The endocrine system and ageing. *The Journal of Pathology* [online]. 2007, 211(2), 173-180 [cit. 2021-04-10]. ISSN 00223417. Dostupné z: doi:10.1002/path.2110.
39. KOLÁŘ, Pavel. *Rehabilitace v klinické praxi*. 1.vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-657-1.
40. ŘASOVÁ, Kamila. *Fyzioterapie u neurologicky nemocných*. 1. vyd. Praha: CEROS, 2007. ISBN 978-80-239-9300-4.
41. TAVAZZI, Eleonora, Niels BERGSLAND, Davide CATTANEO, et al. Effects of motor rehabilitation on mobility and brain plasticity in multiple sclerosis: a structural and functional MRI study. *Journal of Neurology*. 2018, 265(6), 1393-1401. ISSN 0340-5354. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-018-8859-y.
42. PROSPERINI, Luca, Fulvia FANELLI, Nikolaos PETSAS, et al. Multiple Sclerosis: Changes in Microarchitecture of White Matter Tracts after Training with a Video Game Balance Board. *Radiology* . 2014, 273(2), 529-538. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.14140168.
43. CARUSO, Donatella, Marta MELIS, Giuseppe FENU, et al. Neuroactive steroid levels in plasma and cerebrospinal fluid of male multiple sclerosis patients. *Journal of Neurochemistry*. 2014, 130(4), 591-597. ISSN 00223042. Dostupné z: doi:10.1111/jnc.12745.

Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání:

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s IF (uvést velikost IF)

Angelova G, Skodova T, Prokopiusova T, Markova M, Hruskova N, Prochazkova M, Pavlikova M, Spanhelova S, Stetkarova I, Bicikova M, Kolatorova L, Rasova K. Ambulatory Neuroproprioceptive Facilitation and Inhibition Physical Therapy Improves Clinical Outcomes in Multiple Sclerosis and Modulates Serum Level of Neuroactive Steroids: A Two-Arm Parallel-Group Exploratory Trial. *Life (Basel)*. 2020 Oct 31;10(11):E267. doi: 10.3390/life10110267. PMID: 33142850. **IF 2.991**

Angelová. G, Bičíková M., Kolátorová L., Kučera P., Grünerová Lippertová M., Řasová K. Možnosti regulace neuroimunitních a neuroendokrinních dějů pomocí fyzioterapie. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81/114(4): 410–413, doi: 10.14735/amcsnn2018410. **IF 0.355**

b) bez IF

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace

a) s IF

ODBORNÉ ČLÁNKY:

Cattaneo D, Rasova K, Gervasoni E, Dobrovodská G, Montesano A, Jonsdottir J. Falls prevention and balance rehabilitation in multiple sclerosis: a bi-centre randomised controlled trial. *Disabil Rehabil*. 2016 Dec 7:1-5. **IF 1.191**

Pavlikova M, Cattaneo D, Jonsdottir J, Gervasoni E, Stetkarova I, Angelova G, Markova M, Prochazkova M, Prokopiusova T, Hruskova N, Reznickova J, Zimova D, Spanhelova S, Rasova K. The impact of balance specific physiotherapy, intensity of therapy and disability on static and dynamic balance in people with multiple sclerosis: A multi-center prospective study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101974. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32044695. **IF 2.889**

ABSTRAKTA v periodikách (příspěvky na odborných konferencích):

RIMS, ECTRIMS annual conference:

Rasova K, Jandova D, Angel G, Hruskova N, Prochazkova M, Zimova D, Stetkarova I, Spanhelova S, Sosvorova L, Bicikova M. Facilitation physiotherapy influences amount of neuroactive steroids. *Mult Scler Journal* 2015, 21(4): 505. **IF 4.8**

Rasova K, Stetkarova I, Zeman J, Rybnickova M., Angel G., Vavrova D., Sedlakova B., Zimova D., Havlik J., Nemeckova M., Szentpetery T. Frequency spectrum pattern of postural oscillatory movement in multiple sclerosis using an accelerometer: a pilot study. *ECTRIMS, Barcelona. Mult Scler Journal* 2015, Volume: 21(11): 682-683. **IF 4.8**

b) bez IF

Studentská vědecká konference 3. LF UK:

Dobrovodská G, Bartušová T, Rybníčková M, Marková M, Jandová D, Zimová D, Bučilová V, Španhelová Š, Kovari M, Cichy B, Krupová M, Vlčková K, Martinková P, Štetkářová I. *Ambulantná fyzioterapia a komplexná ústavná rehabilitácia pacientov s roztrúsenou sklerózou:*

existujú rozdiely? SVK: studentská vědecká konference 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze: program & sborník abstrakt. V Praze: 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy [2014]

Angelová G, Procházková M, Jandová D, Vavrová D, Hrušková N, Prokopiusová T, Marková M, Sosvorová L, Chlupáčová T, Bičíková M, Řasová K. *Facilitačná fyzioterapia zlepšuje klinické funkcie a ovplyvňuje hladinu neuroaktívnych steroidov u pacientov s roztrúsenou sklerózou.* SVK: studentská vědecká konference 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze: program & sborník abstrakt. V Praze: 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy [2016]

PUBLIKACE ve sborníku z konference:

Angelova G, Cattaneo D, Jondstottir J, Prochazkova M, Spanhelova S, Hruskova N, Vavrova D, Prokopiusova T, Rasova K. *Akú rolu ma intenzita fyzioterapie pri ovplyvňovaní rovnováhy pri roztrúsenej mozgovomiechovej skleróze? Liší se facilitačný efekt a terapia zameraná na úlohu?* Fyzioterapia - vzdelávanie a prax, 1. medzinárodná vedecká konferencia. Bratislava: Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, 2015, 12-23. ISBN 978-80-89702-19-0.

Prochazkova M, Tintera J, Angelova G, Rydlo J, Rasova K. *Možnosti užití magnetické rezonance v objektivizaci účinnosti fyzioterapie u nemocných s roztroušenou sklerózou.* Fyzioterapia - vzdelávanie a prax, 1. medzinárodná vedecká konferencia. Bratislava: Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, 2015, 191-203. ISBN 978-80-89702-19-0.

Markova M, Koncalova M, Prochazkova M, Angelova G, Rasova K. *Možnosti využití informačních technologií ve fyzioterapii.* Fyzioterapia - vzdelávanie a prax, 1. medzinárodná vedecká konferencia. Bratislava: Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, 2015, 166-175. ISBN 978-80-89702-19-0.

Vavrova D, Zeman J, Prochazkova M, Angelova G, Sedlakova B, Zimova D, Havlik J, Nemeckova M, Szentpetery T, Rasova K. *Dôležitosť diferenciácie príčiny a typu tremoru u pacientov s roztrúsenou mozgovo-miešnou sklerózou – pilotná studia.* Fyzioterapia - vzdelávanie a prax, 1. medzinárodná vedecká konferencia. Bratislava: Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, 2015, 311-317. ISBN 978-80-89702-19-0.

Prokopiusová T, Hrušková N, Angelová G, Vavrová D, Řasová K. *Efekt kombinace čtyřměsíční aplikace funkční elektrické stimulace a posturální korekce na chůzi a stabilitu nemocného s roztroušenou sklerózou mozkomíšni – případová studie.* Fyzioterapia - vzdelávanie a prax, 1. medzinárodná vedecká konferencia. Bratislava: Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, 2015, 204-216. ISBN 978-80-89702-19-0