

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Dizertační práce

Praha 2021

Mgr. Gabriela Angelová

UNIVERZITA KARLOVA
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Mgr. Gabriela Angelová

**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)*

Dizertační práce

Praha 2021

Autor práce: Mgr. Gabriela Angelová

Studijní program: Preventivní medicína a epidemiologie

Postgraduální studijní obor: Preventivní medicína a epidemiologie

Vedoucí práce: **doc. PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika rehabilitačního lékařství 3. LF UK
a FNKV v Praze**

Předpokládaný termín obhajoby:

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a řádně jsem uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 10. 04. 2021

Mgr. Gabriela Angelová

Podpis

Identifikační záznam:

ANGELOVÁ, Gabriela. *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)]. Praha, 2020. Počet stran, počet příloh. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Školitel: doc. PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.

Klíčová slova:

prevence; roztroušená skleróza mozkomíšní; fyzioterapie; neuroproprioceptivní facilitace a inhibice; facilitace; neuroaktivní steroidy; dehydroepiandrosteron; kortizol

Keywords:

prevention; multiple sclerosis; physical therapy; neuroproprioceptive facilitation and inhibition; facilitation; neuroactive steroids; dehydroepiandrosterone; cortisol

Seznam použitých zkratek

ACTH - adrenokortikotropní hormon

BBB - blood–brain barrier / hematoencefalická bariéra

BBS - Berg Balance Scale

BDNF - Brain-derived neurotrophic factor / mozkový neurotrofický faktor

BMI - Body Mass Index

CIS - Clinically isolated syndrome / klinický izolovaný syndrom

CNS - centrální nervový systém

DHEA - dehydroepiandrosteron

DHEAS - dehydroepiandrosteron sulfát

DTI - diffusion tensor imaging / traktografie

EAE - experimentální autoimunitní encefalomyelitida

EDSS - Expanded Disability Status Scale

FIS - Fatigue Impact Scale

fMRI - funkční magnetické rezonance

GH - growth hormone / růstový hormon

HPA - hypothalamic–pituitary–adrenal / hypotalamus-hypofýza-nadledviny

HAQUAMS - Hamburg Quality of Life Questionnaire Multiple Sclerosis / Hamburský dotazník o kvalitě života pro roztroušenou sklerózu

HPG - hypothalamic–pituitary–gonadal / hypotalamus-hypofýza-gonadální

IgG - imunoglobulín G

IL - interleukin

IQR - interquartile range / medián s mezikvartilovým rozsahem

MFIS - Modified Fatigue Impact Scale

MPAT - Motorické programy aktivující terapie

MRI - magnetické rezonance

MSIS - 29 - Multiple Sclerosis Impact Scale

MSWS - 12 - Multiple Sclerosis Walking Scale

NDT - Neurodevelopmental treatment / Bobath koncept

NGF - nervový růstový faktor / Nerve growth factor

NK buňky - přirození zabíječi / natural killer

PASAT 3 - Paced Auditory Serial Add Test 3

PGC1 - alfa - gama koaktivátor 1-alfa aktivovaný proliferátorem peroxizomu

PP - primárně progresivní

PRE - Progressive resistance exercise / cvičení s odporem

RR - relaps-remitentní

RS - roztroušená skleróza mozkomíšní

SD - směrodatná odchylka

SP - sekundárně progresivní

TGF - β - transformující růstový faktor

TUG - Time Up and Go

VAS - Visual Analogue Scale

VO₂ max – maximální spotřeba kyslíku

VRL - Vojtova reflexní lokomoce

Poděkování

Na této dizertační práci se podílela řada pracovišť v Praze i velké množství pracovních týmů, kterým bych chtěla upřímně poděkovat. Ráda bych touto cestou poděkovala především své školitelce doc. PhDr. Kamile Řasové, Ph.D. za odborné a metodické vedení, trpělivé konzultace, cenné rady v průběhu celého mého doktorského studia, připomínky při hodnocení dílčích výsledků, směřování výzkumu a za manažerskou podporu při materiálním zajištění výzkumu, který jsem prováděla pod jejím vedením. Velmi děkuji rovněž celému jejímu týmu – kolegyním Mgr. Marii Procházkové, Ph.D., Mgr. Natálií Hruškové, Mgr. Magdaléně Markové a Mgr. Terezií Prokopiusové za spolupráci, vedení terapií, pomoc při veškeré klinické práci, pochopení a trpělivost. Také velké dík patří RNDr. Marií Bičíkové, vedoucí oddělení steroidů a proteofaktorů, Endokrinologického ústavu a jejímu týmu (PharmDr. Lucii Kolátorové, Ph.D., Mgr. Tereze Chlupáčové) za rozbor, hodnocení a analýzu zkoumaných neuroaktivních steroidů, také za zajímavé vědecké názory a předávání zkušeností z oboru endokrinologie. Zásahu na této dizertační práci má i spolupráce s Neurologickou klinikou 3. LF UK a FNKV v Praze pod vedením prof. MUDr. Ivany Štětkářové, CSc., MHA – probíhaly zde terapie a vyšetření, v MS centru probíhal nábor pacientů a zdravotní sestry byly vždy ochotné při odebrání krevního séra. Na spolupráci se dále podílela fyzioterapeutka Mgr. Šárka Špaňhělová z Fakultní Nemocnice Motol, které patří rovněž mé poděkování za kvalitní a odborné vedení terapií. A na závěr chci poděkovat za trpělivé a pečlivé připravení i za podrobnou analýzu dat statističce Mgr. Markétě Pavlíkové. Všem spoluautorům publikací děkuji za jejich přínos ve výzkumu fyzioterapie u roztroušené sklerózy mozkomíšní, která se stává velmi mnohostrannou problematikou vyžadující interdisciplinární přístup. Děkuji i své rodině za podporu a pochopení po celou délku studia. Tato práce byla podpořena finančními prostředky z následujících grantů: MH CZ – DRO [Fakultní nemocnice Královské Vinohrady – FNKV, 00064173], Univerzita Karlova [Q35 a 260533 / SVV / 2020] a MH CZ - DRO (Endokrinologický ústav - EÚ, 00023761).

Abstrakt

Fyzioterapie má potenciál zasahovat přirozenými podněty do neuroendokrinoimunitního 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.

Doposud bylo zrealizováno pouze několik pilotních projektů. Jedním z nich byla naše předchozí studie, která ukázala možnost modulovat imunitní a endokrinní systém pomocí metody Motorické programy aktivující terapie – fyzioterapeutické metody využívající neurofyziologických poznatků (patří do kategorie neuroproprioceptivní „facilitace a inhibice“). V této studii jsme zvýšili počet účastníků a zařadili další fyzioterapeutickou metodu ze stejné kategorie, Vojtovu reflexní lokomoci.

44 nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní bylo náhodně rozděleno do dvou skupin. Každá podstoupila jiný druh dvouměsíční 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 provázeny 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.

So far, only a few pilot projects have been implemented. One of them was our previous study, which allows modulating the immune and endocrine system using the methods Motor programme activating therapy - physiotherapeutic methods using neurophysiological knowledge (belongs to the category of neuroproprioceptive facilitation and inhibition). In this study, we increased the number of participants and included another physiotherapeutic method from the same category, Vojta's reflex locomotion.

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.

Obsah

1. Úvod.....	16
2. Roztroušená skleróza mozkomíšní.....	20
2.1 Fyzioterapie u roztroušené sklerózy.....	21
2.1.1. Fyzioterapie.....	21
2.1.2. Mechanismus účinku fyzioterapie.....	27
2.2 Endokrinologické parametry roztroušené sklerózy.....	31
2.2.1 Dehydroepiandrosterion.....	32
2.2.2 Kortizol.....	34
3. Metoda a metodika výzkumu.....	35
3.1 Design studie.....	35
3.2 Cíle studie.....	35
3.3 Hypotézy studie.....	36
3.4 Metody.....	36
3.4.1 Vstupní kritéria.....	36
3.4.2 Vyšetření.....	37
3.4.3 Intervence.....	39
3.5 Data a statistická analýza zkoumaného souboru.....	41
4. Výsledky.....	42
4.1 Základní charakteristika zkoumaného souboru.....	42
4.2 Účinek neuroproprioceptivní „facilitace, inhibice“ (bez ohledu na typ terapie).....	47
4.3 Účinek Motorické programy aktivující terapie.....	47
4.4 Účinek Vojtovy reflexní lokomoce.....	47
4.5 Rozdíly mezi skupinami.....	48
4.6 Vliv dalších faktorů na účinek léčby.....	48
5. Diskuse.....	56
<i>Účinek terapie ovlivňují i další faktory.....</i>	<i>60</i>

<i>Limity studie.....</i>	61
<i>Role fyzioterapie ve smyslu prevence.....</i>	62
<i>Fyzická aktivita a fyzioterapie jako primární prevence u roztroušené sklerózy.....</i>	63
<i>Fyzická aktivita a fyzioterapie jako sekundární prevence u roztroušené sklerózy.....</i>	65
<i>Fyzická aktivita a fyzioterapie jako terciární prevence u roztroušené sklerózy.....</i>	67
6. Závěr.....	69
Použitá literatura.....	70

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., 7., 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 pocitu 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.].

Trénink fyzických aktivit (aktivity zaměřené na zlepšení fyzické a psychické kondice, vytrvalost a svalovou sílu) působí jako akutní stres. Nadledviny reagují produkcí adrenalinu, který stimuluje okamžitou reakci stresového hormonu, kortizolu a DHEA, které vytvářejí krátkodobou a dlouhodobou reakci stresového hormonu [27.–29.]. Hlavní systémy reakce na stres, jako je osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny a autonomní nervový systém, ovlivňují imunitní funkci (regulace cytokinů) a mohou tak ovlivňovat aktivitu onemocnění [30., 31.] a minimalizovat demyelinizaci stimulací posunu Th2 [32.]. Většina studií popisujících fyzickou aktivitu u RS se dá rozdělit podle druhu fyzické aktivity na vytrvalostní cvičení, odporová cvičení a kombinovaná [33.].

Mírný vytrvalostní trénink u lidí s RS zlepšuje svalovou sílu dolních a horních končetin, řadu klinických funkcí (např. rychlost chůze, únavu) a kvalita života [34.-38.]. Autoři [34., 39.] uváděli příznivé účinky při transferu ze židle, chůzi, lezení po schodech a Time up and Go testu (vstávání ze židle, chůze 3 m, otočení a opět sed na židli).

Odporový trénink u lidí s RS zvyšuje svalovou sílu [40., 41.], má příznivé účinky na rychlost chůze, vytrvalost při jízdě na kole, chůzi po schodech, únavu (Fatigue Severity Scale), dále bylo popsáno významné zlepšení dynamické rovnováhy při chůzi, měřeno pomocí Dynamic Gait Index [40., 42.].

Existují různé formy silového tréninku. Jedna forma například představuje progresivní odporové cvičení (Progressive Resistance Exercise – PRE), které je založeno na následujících principech: 1. provádět malý počet opakování s relativně vysokou zátěží, dokud není dosaženo svalové únavy, 2. umožnit dostatečný odpočinek mezi cvičením pro zotavení, a 3. zvýšit zátěž jako schopnost generovat rozvoj svalové síly [41.].

Çakit a kol., 2010, zkoumali účinek cyklického progresivního odporového tréninku dolních končetin, v kombinaci s cvičením na rovnováhu v prospektivní randomizované kontrolované studii u 45 lidí s RS [40.]. Tento program vedl po 8 týdnech ke zlepšení ve sledovaných parametrech – zvýšení rychlosti v testu chůze na 10 m a Timed up and Go testu, prodloužení délky cvičení a zvýšení výkonu oproti

kontrolní skupině, která nedostala žádnou intervenci. Trénink navíc prokázal vynikající účinky na rovnováhu, únavu, depresi a strach z pádu.

Taylor a kol., 2005, zkoumali účinek 10 týdenního programu PRE na maximální svalovou sílu, vytrvalost a psychiku u lidí s RS [41.]. Autoři uvádějí významné zlepšení síly paží, vytrvalosti, rychlosti chůze (trend ke zlepšení v 2 minutovém testu chůze) a vnímání dopadu onemocnění (Multiple Sclerosis Impact Scale).

Další možnými způsoby terapie je zaměření se na zlepšení stereotypu pohybu, ať již přenášením těžiště, úpravou držení těla nebo vzpíráním [42.].

Pouze několik autorů zkoumalo účinek kombinovaného vytrvalostního tréninku u RS a prokázali zlepšení jak svalové síly, tak rychlosti chůze [34., 43., 44.].

Bylo prokázáno, že až u 50 % nemocných s RS je HPA osa v hyperaktivitě [45.]. Bazální plazmatické hladiny kortizolu a adrenokortikotropního hormonu jsou zvýšené [46.], stejně jako funkce nadledvin [47.].

Doposud pouze dvě studie zkoumaly potenciální účinek tréninku fyzické aktivity na endokrinní systém u RS [48., 49.]. V první studii Hessen a kol., 2003 sledoval patnáct lidí s RS a dvacet zdravých dobrovolníků. Při spiroergometrickém vyšetření, byli účastníci instruováni k udržení hodnoty 60 % maximální spotřeby kyslíku (VO_2max) po dobu 30 minut. Před, ihned po vyšetření a 30 minut po jeho dokončení jim byly odebrány krevní vzorky. Jak u lidí s RS, tak u zdravých, došlo ke zvýšení laktátu ($p < 0,0001$) i významnému zvýšení endokrinních parametrů (epinefrin, norepinefrin, adrenokortikotropní hormon a beta-endorfin; všechny $p < 0,0001$). Heesen a kol., 2003 [48.] dále u lidí s RS sledoval vliv 8 týdenního aerobního tréninku a zjistil, že dochází ke zvýšení adrenalinu, noradrenalinu a adrenokortikotropních hormonů. Schulz a kol., 2004 [49.] se zaměřil na imunologické, endokrinní a neurotrofické faktory (u 28 lidí s RS), a také na koordinaci a kvalitu života (u 39 lidí s RS). Během 8 týdenního aerobního tréninku (60 % VO_2max určené na základě ergometrického vyšetření) došlo ke snížené hladině laktátu navzdory vyšším úrovním pracovního vytížení (tréninkový efekt). Naopak nebyly pozorovány žádné významné změny endokrinních (kortizol, hormon uvolňující adrenokortikoidy, epinefrin,

norepinefrin) a imunitních parametrů (interleukin 6) nebo neurotrofinů [mozkový neurotrofický faktor (Brain-derived neurotrophic factor – BDNF) nebo nervový růstový faktor (Nerve growth factor – NGF)]. Ukázalo se však, že aerobní trénink u RS zlepšuje nejen kvalitu života (měřeno Hamburským dotazníkem o kvalitě života pro RS, HAQUAMS), ale také koordinaci a fyzickou zdatnost [49.].

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. Papezův okruh) [50.] má potenciál ovlivňovat prostřednictvím osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny [25.] i další systémy, včetně imunitního a endokrinního. Tuto možnost dokumentujeme v naší pilotní studii [51.], 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 – zvýšili jsme počet účastníků a zařadili další fyzioterapeutickou metodu ze stejné kategorie, Vojtovu reflexní lokomoci.

2. Roztroušená skleróza mozkomíšní

Roztroušená skleróza mozkomíšní je primárně zánětlivá porucha mozku a míchy, při které fokální lymfocytární infiltrace vede k poškození myelinu a axonů. Zpočátku může dojít k remyelinizaci. Časný průběh onemocnění je tedy charakterizován epizodami neurologické dysfunkce, které se obvykle zotaví. V průběhu času však patologickým změnám dominuje rozšířená mikrogliální aktivace spojená s rozsáhlou a chronickou neurodegenerací, jejíž klinickým korelátem je progresivní akumulace postižení [52.]. Postihuje více než 2,3 milionu lidí s RS po celém světě [53.] a jedná se o nejčastější netraumatickou neurologickou poruchu u mladších lidí [54.], která nejčastěji postihuje ženy a její nástup je kolem 20 – 40 let [55.]. Jelikož se naděje dožití u pacientů s RS snižuje o 6 – 10 let ve srovnání s obecnou populací [56., 57.], přibližně 80 % pacientů bude žít s RS déle než 35 let [58.]. Většina lidí diagnostikovaných RS pociťuje nežádoucí fyzické a kognitivní důsledky spojené s tímto onemocněním [59.], které v konečném důsledku ovlivní kvalitu jejich života. RS má značný ekonomický dopad nejen pro nemocné, ale i celou společnost [60., 61.].

Identifikace účinné symptomatické léčby (zmírnění příznaků onemocnění, tj. terciární prevence), léčby modifikující chorobu (snížení závažnosti RS nebo zpomalení / zastavení progresu onemocnění ovlivněním základní patologie / patofyziologie, tj. sekundární prevence) a potenciálně i preventivní léčba (prevence rozvoje nemoci nebo zabránění vysokému riziku u jedinců, tj. primární prevence) je proto u RS velice důležitá [62.].

Doposud bylo schváleno 16 léků modifikujících onemocnění, primárně zaměřených na snížení míry relapsu [63.]. Tyto léky modifikující onemocnění jsou však pouze částečně účinné při snižování progresu a ovlivňování příznaků RS, jako je zhoršená fyzická funkce [64.]. Ve skutečnosti jsou příznaky, jako je únava [65.] a kognice [66.], nejméně ovlivnitelné farmakologicky. Léky modifikující onemocnění jsou navíc často spojeny s podstatnými vedlejšími účinky [67.].

Proto se v současné době hledá účinná nefarmakologická léčba s minimem vedlejších účinků. Tou by mohlo být cvičení / fyzioterapie [68.], které je dle autorů [69.] „lék“ na 26 chronických stavů.

2.1 Fyzioterapie u roztroušené sklerózy

2.1.1. Fyzioterapie

Fyzioterapie, součást interdisciplinárního přístupu, má zásadní roli při udržování aktivního a funkčního života lidí s RS. Cílem fyzioterapie je přenastavit a udržovat posturální mechanismy, začlenit léčebné techniky do způsobů života vzhledem ke každodenním činnostem, inhibovat abnormální pohyb. Zaměřuje se na držení těla, pohyb a funkci, s důrazem na fakt, že výkon pacienta může být omezen únavou, bolestí nebo jinými faktory. Důležité je připravit individuální program, který lidi iniciuje aktivně na sobě pracovat v domácího prostředí. Dále je důležité lidi vzdělávat [70.].

Podle konsensu mezinárodního týmu odborníků pod vedením Kamily Řasové [71.] byly definovány čtyři základní kategorie fyzioterapeutických intervencí indikovaných u lidí s RS:

A. Trénink fyzických aktivit (zdatnost/vytrvalost/síla) [Physical activity (fitness/endurance/resistance) training]

Analytický přístup zaměřený na svalovou re-edukaci, reprezentován např. posilováním, či aerobním tréninkem, se podle původního pojetí zaměřoval na jednotlivé svaly [71.]. Metodiky zaměřující se na izolované posilování jednotlivých svalů, aby automaticky zajistily tvorbu správných pohybových stereotypů. Příkladem analytického postupu jsou posilovací cvičení proti odporu nebo se zátěží. Při léčebné pohybové terapii jsou doporučeny pouze v případě konkrétního svalového oslabení nebo nerovnováhy u přesně vybraných pacientů. Pro pacienty s RS je nelze doporučovat paušálně. Výjimku mohou tvořit pacienti s žádným nebo minimálním postižením, kteří v předchorobí provozovali tyto aktivity na profesionální úrovni nebo v rámci pravidelného tréninku. Je zcela pochopitelné, že aktivnímu sportovci, který byl zvyklý na posilovací trénink, nemohou být tyto aktivity zakázány.

Pohybová aktivita přinášející pocity euforie je pro tělo a imunitu neméně důležitá jako samotné cviky. Proto se u pacientů klade důraz na individuální rozbor tréninku, snížení frekvence i intenzity cvičení a změnu sestavy cviků podle jejich aktuálního stavu, případně doplnění tohoto cvičení speciálními technikami. Jestliže to současný stav onemocnění nedovoluje, je zvolen jiný typ aktivního cvičení [71.].

Za poslední dvě desetiletí se cvičení a fyzická aktivita změnily z kontroverzního a opatrně předepisovaného doporučení na integrovanou součást rehabilitace RS, a to kvůli dostatečné evidenci popsané v předchozí kapitole. Vliv cvičení samozřejmě závisí na stimulu, který je dostatečný z hlediska frekvence, intenzity, času, typu a je v souladu se zamýšlenými cíli a aktuální úrovní pacienta. Zde je ještě třeba realizovat další výzkum, abychom dále porozuměli vztahům dávka – odpověď u různých kategorií pacientů. Kromě toho hlavní zaměření na symptomatické účinky cvičení (tj. terciární prevence) vedlo k neúmyslnému zkreslení, protože většina stávajících studií hodnotící vliv cvičení u RS zahrnovaly pacienty s průměrnou dobou trvání nemoci > 4,9 roku, tj. nebylo dostatek důkazů pro cvičení na počátku onemocnění RS [72.]. Kombinace potenciálního časného „okna příležitosti“ s nedávnými náznaky preventivních a chorobu měnících účinků cvičení (tj. primární a sekundární prevence) naznačuje, že je čas na změnu paradigmatu v tom, jak a kdy je cvičení u lidí s RS indikováno.

Cvičení by mělo být považováno za bezpečný a účinný prostředek rehabilitace. Existující důkazy ukazují, že kontrolovaný a individualizovaný cvičební program může u lidí s RS zlepšit kondici, funkční kapacitu a kvalitu života [73.].

Uvádí se, že téměř 50 % pacientů s RS používá kompenzační pomůcky pro přesun po 15 letech od začátku onemocnění [74., 75.]. To významně snižuje jejich pohybovou aktivitu, což následně vede ke zhoršení fyzické i psychické zdatnosti. Kromě toho jejich omezená aktivita zvyšuje možnost komorbidních stavů, které omezují soběstačnost kvůli snížené aerobní kapacitě, snížené svalové síle, zvýšené svalové atrofii a dalším klinickým projevům. Lékaři po mnoho let radili lidem, kterým byla nově diagnostikována RS, aby se vyvarovali jakékoli fyzické aktivitě a cvičení. Nyní však víme, že pravidelné cvičení a trénink je možné řešení během období nemoci,

omezením procesu dekontance a dosažením optimální úrovně aktivity pacienta, funkce a výhodou pro fyzické a duševní zdraví bez obav o spuštění nebo zhoršení příznaků nemoci nebo relapsu [76.].

B. Neuroproprioceptivní „facilitace, inhibice“ [Neuroproprioceptive “facilitation, inhibition”]

Tyto techniky využitím aferentních vstupů usnadňují / aktivují normální pohybové vzorce, čímž modulují dráždivost neuronů. Snaží se rozbít abnormální synergie, zabraňují nástupu abnormálního svalového tonu a rozvoji primitivních reflexů při pohybu. Do této kategorie patří metody, které se rozšířily v šedesátých letech 20. stol. ve fyzioterapii neurologicky nemocných (například původní pojetí Bobath konceptu, metody Brunnstrom, Fay, Rood, Perfetti, proprioceptivní neuromuskulární facilitace, Vojtova reflexní lokomoce nebo senzomotorická stimulace) nově pak Motorické programy aktivující terapie, Dynamická neuromuskulární facilitace, Bazální programy a podprogramy [71., 77. - 79.].

Objeví-li se v průběhu nemoci slabost, ztuhlost a třes končetin, poruchy rovnováhy nebo jiné příznaky RS, jsou upřednostněny komplexní postupy, které se vyvinuly v další etapě poznání o pohybu. Ukázalo se, že činnost jednotlivých svalů není závislá pouze na příkazu z určitého řídicího centra mozku, které vydá pokyn k vykonání pohybu. Centrální nervový systém totiž neřídí jednotlivé svaly, ale cílené komplexní pohyby. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu při terapeutické reedukaci poškozené funkce [80., 81.].

Facilitační přístup klade důraz na manuální aplikaci stimulů (formou proprioceptivní a exteroceptivní stimulace, v Bobath konceptu například tzv. handlingem – cílenou, dle reakcí pacienta vedenou proprioceptivní a taktilní stimulací, ve Vojtově reflexní lokomoci drážděním tzv. spoušťových zón v přesně definované poloze) s cílem usnadnit a zlepšit určitou pohybovou funkci, pohybový vzor nebo nastartovat pohybový program, a to vše za přísné kontroly kvality provedení. Na úkol zaměřený přístup používá především behaviorálních podnětů nebo stimulů a pacient se učí tím, že opakuje danou konkrétní a cílenou funkci v různém prostředí, za

různých podmínek. Schopnost provést konkrétní funkci je přitom důležitější než kvalita provedení [78., 79.].

Z terapií nemocných s RS se používá celá řada postupů. Z dosavadního výzkumu však zatím nevyplývá jednoznačný konsenzus, jak v určitých případech (například u různých forem RS, v různých fázích onemocnění) postupovat. Výsledky výzkumu se nedají zobecnit, protože jednotlivé studie jsou navzájem neporovnatelné [82.].

V současné době se využívá řada ucelených konceptů a metodik nebo jejich kombinací v aplikovaných terapeutických řadách. V následujícím přehledu jsou uvedeny jen některé, nejčastěji používané v neurorehabilitaci pacientů s RS [82., 83.]:

– Bobath koncept – Neurodevelopmental treatment (NDT): komplexní přístup, který kromě jiného umožňuje ovlivnění svalového tonu, inhibici patologických pohybových vzorců, navození a podporu fyziologických pohybových vzorců, vnímání a procítění pohybu a v neposlední řadě integraci systémů, které se účastní na řízení motoriky [84., 85.].

– Vojtův princip: Reflexní lokomoce – terapie využívající globální pohybové vzory, které jsou vybavitelné pouze reflexně. Jejich dílčí komponenty – svalové souhry, jsou součástí normálního motorického vývoje člověka v prvním roce života. Cílem je aktivace motorické funkce, zejména posturální. Modifikované postupy umožňují cvičit i aktivně s využitím vývojových poloh [86. - 88.].

– Motorické programy aktivující terapie (MPAT) pomocí kombinace vhodných aferentních podnětů v různých posturálních polohách odpovídající ontogenezi spouští motorické programy uložené na podkorové úrovni mozku a aktivuje základní pohybové vzory (sed, stoj, chůzi) [89.].

– Další koncepty: koncept vzpěrných cvičení – Brunkow, Proprioceptivní neuromuskulární facilitace (PNF), cvičení dle Frenkela, Brügger koncept, Senzomotorická stimulace atd.

Metody neuroproprioceptivní „facilitace a inhibice“ (dříve tzv. terapie na neurofyziologickém podkladě) opakovanou kombinací vhodných podnětů aktivuje plastické a adaptační procesy CNS – nachází nepoškozené mozkové oblasti a využívá je pro částečnou opravu porušené funkce. Těmito podněty rovněž může aktivovat rezervní nervová vlákna poškozených drah, která jejich funkci podle aktuální situace částečně nebo úplně nahradí. Další možností je využití změn v aktivovaných synaptických spojích, které při opakované stimulaci dokáží nahradit spoje poškozené [86., 87.].

Terapie na neurofyziologickém podkladě má z hlediska fyzioterapie pro pacienta s RS zásadní význam a je potřeba ji aplikovat ihned od počátku onemocnění. Výhodou této terapie je cílený „zásah do řízení motoriky“ na úrovni CNS a stimulace adaptačních funkcí centrálních struktur. Tyto koncepty jsou často nejen terapeutické, ale z pohledu fyzioterapeuta i diagnostické. Umožňují zvýšení aktivity paretických svalů, ovlivňují svalový tonus, zlepšují aferentní proud informací, inhibují patologické vzorce fixované v důsledku spasticity a narušení motorického řízení, facilitují centrálně integrované automatické reakce (návěky stability v sedu, stojí, nároku, chůzi) a zajišťují návěky nové strategie získané v rámci senzomotorického učení. Při terapii na neurofyziologickém podkladě dochází v neposlední řadě ke snížení únavy, bolesti, zlepšení kognitivních funkcí a jemné motoriky [86., 90. - 92.].

C. Získávání motorické dovednosti (individualizovaná terapie využívající poznatků motorického učení) [Motor/skill acquisitions (individualized therapy led intervention)]

Na úkol zaměřený přístup (v širším pojetí tzv. na problém orientovaný přístup, problem solving approach) se zabývá „specifickou“ problematikou každého léčeného jedince. Využívá především behaviorálních podnětů – léčený opakuje danou konkrétní a cílenou funkci v různém prostředí a za různých podmínek.

Reprezentantem tohoto přístupu je například současný Bobath koncept a Motor relearning programme.

D. Terapie využívající moderní technologie [Technology based]

V posledním desetiletí byla vyvinuta, prozkoumána a uvedena do specializovaného klinického prostředí rehabilitační technologie. Dostupné rehabilitační metody podporované technologií pro zlepšení chůze, rovnováhy a kondice, také funkce horních končetin [93.].

Mezi terapie využívající technologie, které jsou zkoumány patří:

Rehabilitace pomocí senzoru (Sensor-based technological therapy) se vyznačuje interaktivními terapeutickými hrami s audiovizuální zpětnou vazbou, která umožňuje trénovat pohyb ramen, loktů a zápěstí, měřit sílu a aktivní rozsah pohybu horní končetiny, zaznamenávat data do elektronické databáze a kvantitativně sledovat měření, a tím hodnotit pokrok v léčbě [94.]. Dále na zlepšení motorických dovedností a pohybu horních končetin se také zkoumá efekt funkční elektrické stimulace. Kombinace s pasivní robotickou podporou během tréninkových úkolů virtuální reality vede ke zlepšení funkce horních končetin u lidí s roztroušenou sklerózou [94.].

Rehabilitace chůze u RS obvykle zahrnuje terapie založené na cvičení (specifické pro vytrvalost, rovnováhu nebo slabost), ortézy kyčle a kotníku a funkční elektrická stimulace. Bylo také zkoumáno použití tréninku na běžeckém pásu u RS a ukázalo se, že zlepšuje rychlost a vytrvalost chůze. Protože každodenní život vyžaduje chůzi se dvěma úkoly, léčba zaměřená na zlepšení kvality chůze u RS by měla zahrnovat motorický i kognitivní trénink. Virtuální realita se často používá ke zvýšení efektivity rehabilitace, protože umožňuje trénovat kognitivní i motorické aspekty. Poskytuje vícesenzorickou zpětnou vazbu a moduluje složitost cvičení podle schopností pacienta, zvyšuje jeho zapojení do rehabilitace a zlepšuje motorické učení [96.]. Také použití Nintendo Wii je slibnou terapií na zlepšení rovnováhy u RS [97.].

Robotický asistovaný trénink chůze (Robot - assisted gait training) se jeví jako účinný při zvyšování schopnosti chůze u pacientů s RS. Je proveditelný a bezpečný a může být účinnou doplňkovou terapeutickou možností u pacientů s RS s těžkým postižením chůze. Kromě toho by to mohlo být užitečné při obnově kinematiky kyčle a pánve [98. - 100.].

Další podrobnější rozdělní a příklady terapií s využitím technologie můžeme najít v článku Peter Feys a Sofia Straudi, 2019 [93.].

2.1.2. Mechanismus účinku fyzioterapie

Za posledních 15 let vzrostl velký vědecký zájem o cvičení, což vedlo k podstatným pokrokům ve výzkumu, které přinesly jasné důkazy o jeho bezpečnosti a efektivnosti. Zatímco původní studie považovaly cvičení za zajímavou symptomatickou léčbu (tj. terciární prevenci), v novějších pracích se začalo s hodnocením aspektů cvičení jako faktorů modifikujících onemocnění – zpomalujících/zastavujících progresi onemocnění (tj. sekundární prevence) [98.], a dokonce snižujících riziko RS (tj. primární prevence) [101.].

Ačkoli existují silné genetické determinanty RS, nálezy migračních studií podporují úlohu faktorů prostředí u této nemoci. Důsledným epidemiologickým vyšetřením byly jako pravděpodobné příčinné faktory u RS identifikovány infekce virem Epstein – Barr [102. - 104.], výživa vitamínem D [105., 106.] a kouření cigaret [107., 108.]. Lepší porozumění faktorům prostředí, které se u RS vyskytují, povede k novým a efektivnějším přístupům k prevenci této nemoci [109.].

Řada studií se zabývala potenciálními mechanismy účinku cvičení – neuroprotekcí. I když se jedná o složitou oblast výzkumu zahrnující nesčetné množství potenciálních faktorů, které vzájemně interagují, většina výzkumu se zaměřila na faktory spojené se zánětem anebo neurodegenerací – dvěma charakteristickými procesy v CNS u lidí s RS [110.].

Cvičení může za prvé normalizovat nerovnováhu mezi pro- a protizánětlivými cytokiny a tím snížit celkový zánět [111., 112.] a za druhé zvýšit hladinu BDNF a další neurotrofní faktory (např. inzulinový růstový faktor 1, NGF a neurotrophin - 3 a neurotrophin - 4 / 5) i u zdravých jedinců [111., 113.]. Je zajímavé, že studie využívající zvířecí modely RS poskytují silné důkazy, že aerobní a vytrvalostní trénink mohou snížit zánět nebo zvýšit expresi neurotrofických faktorů (zejména BDNF) v CNS / mozku, a to zprostředkováním částečné ochrany před demyelinizací a axonálním poškozením [114. - 118.]. Předpokládá se, že tyto pozitivní účinky

cytokinů a neurotrofních faktorů na CNS / mozek vyvolané cvičením mají jak centrální, tak periferní původ. V prvním případě dochází k přímým účinkům v mozku kvůli zvýšené neuronové aktivitě [119.]. V druhém případě dochází k nepřímým účinkům uvolňováním myokinů (tj. cytokinů nebo peptidů, jako je katepsin B, PGC1 – alfa a irisin) při cvičení kosterních svalů, které jsou následně transportovány do CNS / mozku, kde zvyšují hladinu BDNF a dalších neurotrofních faktorů [113., 120.].

Nedávné systematické přehledy shrnující existující randomizované kontrolované studie zaměřující se na cvičení u RS však ukazují, že jak odporový, tak aerobní trénink mají malé nebo zanedbatelné účinky na akutní i chronické systémové hladiny pro- a anti- zánětlivých cytokinů [121.] a neurotrofické faktory (zejména BDNF) [122.]. Výsledky studií realizovaných u lidí se tak liší od výsledků studií realizovaných na zvířatech s experimentální autoimunitní encefalomyelitidou (experimental autoimmune encephalomyelitis – EAE – evidováno jako model RS), které silně podporují patogenní vztah mezi zátěžovými změnami neurotrofických, zánětlivých faktorů a zachováním struktury a funkce CNS [114., 116., 118.]. Tuto nesrovnalost pravděpodobně vysvětluje několik aspektů, včetně malých velikostí studijních vzorků, krátkých dob intervenčních období, která neindukují chronické účinky a skutečnosti, že vzorky krve jsou používány jako náhradní markery k interpretaci neuroprotektivních účinků CNS. Různé výzkumné skupiny [119., 123.] vyjádřily obavy, zda jsou vzorky krve / biomarkery dostatečně přesné a citlivé pro dokumentaci procesů probíhajících v mozkomíšním moku. Manipulace se vzorky krve (doba srážení a strategie odstředování) [124.] a dostupné sady vzorků krve se liší v přesnosti, citlivosti a rozsahu detekce [125.], což výrazně ovlivňuje velikost a směr změn v systémových úrovních BDNF.

Nejnovější výzkum se věnuje hematoencefalické bariéře (Blood brain barrier – BBB) a cerebrální perfúzi [126. - 129.] a jejich roli při udržování homeostázy v mozku, přičemž BBB kontroluje vstup periferních mediátorů (např. myokinů / cytokinů a neurotrofních faktorů) a cerebrální perfúze zajišťuje adekvátní přísun kyslíku a živin spolu s odstraňováním odpadních produktů [130., 131.]. Poruchy BBB a mozková hypoperfúze patří mezi charakteristické znaky RS [126., 127., 130., 132. - 134.] - jsou přítomny ve velmi časném stadiu RS a pravděpodobně předcházejí symptomům a změnám v morfologii / objemu mozku [133. - 135.].

Vlivu cvičení na narušení BBB a mozkovou hypoperfúzi u lidí s RS se zabývalo jen několik studií. Byly popsány neutrální i pozitivní nálezy pro metaloproteinázy [136., 137.] spolu s pozitivními nálezy pro protein B vázající se na vápník S100 a neutrální nálezy pro neuron - specifickou enolázu (pouze u podskupiny osob s normální hmotností s RS) [138.]. Doposud nebyla publikována studie, která by dokumentovala vliv cvičení na mozkovou hypoperfúzi u lidí s RS. Pouze studie u starších jedinců s mírnými kognitivními poruchami (populace, která také trpí neurodegenerací a zhoršením kognitivních funkcí) uvedla normalizaci průtoku krve mozkiem, který byl spojen se zlepšením kognitivního výkonu po 12 týdnech aerobního tréninku střední intenzity [139.].

Celkově lze říci, že důkazy ze studií realizovaných na zvířecích modelech silně podporují vztah mezi změnami vyvolanými cvičením v neurotrofických, zánětlivých faktorech a faktorech homeostázy mozku a zachováním struktury a funkce CNS. Naopak studie realizované na lidech s RS nepřinášejí jednoznačné důkazy. Pravděpodobně proto, že jsou realizovány na malých vzorcích RS populace, s krátkým časem trvání a často jsou nevhodně navrženy s ohledem na cílové mechanismy, zřídka kombinují objektivní hodnocení ukazatelů příznačně změněných u RS (např. cytokiny a neurotrofické faktory) s hodnocením neuroprotektce (např. výsledky MRI mozku). Interpretace je tedy náročná. Je potřeba více randomizovaných kontrolovaných studií, které sledují delší terapeutické působení, dokumentují dlouhodobé účinky, a které hodnotí příslušné markery souběžně s hodnocením neuroprotektce.

Další významnou vlastností CNS je neuroplasticita – schopnost neuronů a vyšších celků nervového systému reagovat a přizpůsobit se vnitřním i vnějším podnětům funkční i strukturální přestavbou [140.]. Jde o adaptivní a vývojové změny. Mohou se projevovat jevy, jako jsou rozšíření lokálních mozkových oblastí pro danou funkci, nábor jiných přídatných mozkových oblastí či místní změny centra aktivity. Elektrofyziologické studie ukazují, že v plasticitě se uplatňují nejen místní procesy, ale i funkční změny vzdálené od ohniska léze (například hemisféře, která nebyla postižena). Mozková reorganizace po lézi ovšem více závisí na rozsahu modifikace již existujících drah než na výhradním vzniku nových obvodů a spojů.

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

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

RS je chápána jako orgánové či antigen specifické onemocnění způsobené imunitně řízeným poškozením myelinu, buněk CNS, oligodendrocytů a souvisejících (přilehlých) axonů. Zmiňované patologické procesy RS ovlivňují synaptickou plasticitu a následně vedou ke stabilizaci neuronových sítí a omezení plastického a adaptačního potenciálu CNS. Na počátku nemoci přispívá mozková plasticita k zachování normálních motorických funkcí, přestože je přítomna tkáňová léze. Spontánní úprava aktivního zánětu po relapsu RS je provázána změnami v aktivačních vzorcích i zlepšením motorických funkcí. Tyto procesy je možné podpořit terapeuticky, především u nemocných s vyšším stupněm disability. Bylo prokázáno, že fyzioterapeutické intervence vedly ke změnám v mozkové struktuře, pravděpodobně díky remyelinizaci závislé na aktivitě. Jak se bude RS vyvíjet závisí na dynamické rovnováze patologických a reparačních procesů, které můžeme vhodnou intervencí ovlivnit [91., 141.].

Změny v neuroplasticitě u RS popisují ve své studii Procházková a kol., 2020, kde následkem facilitační fyzioterapie došlo ke změnám ve specifických oblastech mozku (cerebellu, suplementární motorické oblasti, premotorické oblasti) ve spojení se zlepšením klinických funkcí po terapii. Pro zobrazení mozkové aktivity použili funkční magnetickou rezonanci (fMRI) a na zaznamenání mozkové konektivity zobrazení traktografie (DTI) [86., 90., 89., 141.].

První hypotézy o funkční reorganizaci CNS formuloval už berlínský fyziolog Hermann Munk v roce 1877. Možnosti cíleného využití plasticity CNS v rehabilitaci jsou nyní předmětem moderního výzkumu. Mnohé experimentální práce potvrdily výše zmíněné hypotézy na animálním modelu a ukázaly překvapivé výsledky reorganizace v motorickém, somatosenzorickém, vizuálním a auditivním kortexu, a to na podkladě stimulů z okolí. Významnou úlohu ve fixaci a přetrvávání adaptačních změn hraje proces opakovaného dlouhodobého motorického učení [83., 142.].

Klíčovou rolí v uplatnění neuroplasticity jako reparačního pochodu u neurologického postižení hraje včasná terapie. U RS mohou být v počátečních stádiích narušené funkce opět obnoveny. I když během vývoje onemocnění CNS se schopnost obnovy postupně ztrácí, můžeme pomocí stimulace adaptačních procesů progresi nevratného postižení alespoň zpomalit [143.]. Pomocí fyzioterapie tak můžeme facilitovat a modifikovat přirozené neuroplastické děje. „Cesta“ v CNS, která se vybuduje aferentním zásahem, bude poté dále používána při spontánní hybnosti pacienta [141.].

2.2 Endokrinní parametry roztroušené sklerózy

Neuroendokrinní systém je založen na interakcích mezi nervovým a endokrinním systémem. Kromě toho může neuroendokrinní systém jak přímo, tak nepřímo ovlivňovat vývojovou a funkční aktivitu imunitního systému. Na druhé straně může imunitní systém spolupracovat při regulaci endokrinní aktivity. Obousměrné interakce mezi výše uvedenými systémy jsou známé jako neuroendokrinně-imunitní systém. Integrace mezi těmito dvěma systémy je nezbytná pro udržení homeostázy a zdraví. Neuroendokrinní regulace imunitních odpovědí je důležitá pro přežití během fyziologického i psychického stresu. Systémově je této regulace dosaženo pomocí hormonů, jako jsou ty z osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a hypotalamus-hypofýza-gonadální (HPG). Regionální regulace se dosahuje inervacemi, včetně autonomního nervového systému, zatímco místní regulace se dosahuje neurotransmitery [144.]. Imunitní systém reguluje CNS prostřednictvím imunitních mediátorů a cytokinů, které mohou procházet hematoencefalickou bariérou

(BBB) nebo nepřímo signalizovat vagovým nervem nebo druhými posly. Dále je známo, že celá konstelace neurotransmiterů a neuroendokrinních hormonů je endogenně produkována imunitním systémem, zatímco bylo prokázáno, že hypotalamus a přední hypofýza exprimují interleukin IL-1, IL-6, transformující růstový faktor (TGF- β) a další cytokiny. Navíc imunitní, endokrinní a nervové buňky exprimují receptory pro hormony, cytokiny a neurotransmitery. Tyto produkty proto působí autokrinně, parakrinně a endokrinně, čímž dále podporují předpokládané obousměrné interakce neuroendokrinně-imunitního systému [145.]. Stručně řečeno, neuroendokrinní a imunitní systém komunikují obousměrně prostřednictvím sdílených receptorů a sdílených messengerových molekul, různě nazývaných hormony, neurotransmitery nebo cytokiny [146.].

2.2.1 Dehydroepiandrosterion

Kosterní svalstvo má schopnost syntetizovat a metabolizovat pohlavní hormony z DHEA [147.]. Maximální hladiny DHEA jsou dosaženy ve věku 20 – 30 let a poté významně klesají až do stáří o 75 až 90 %, což vede k podobným trendům pro androgeny a estrogeny v periferních cílových tkáních. To by mohlo souviset s patogenními chorobami souvisejícími s věkem, jako je obezita a diabetes typu 2 (DM2). Expresí steroidogenních enzymů, jako je HSD3B2 a některých izoforem HSD17B a SRD5A, klesá s věkem od hladin nalezených u mladších mužů, stejně jako hladiny jak sérových, tak svalových steroidů, jako je DHEA, volný testosteron a 5 α -dihydrotestosteron, které ukazují pokles o 30 - 50 % [147.]. Kromě DHEAS a dalších adrenálních androgenů [148.] se s postupujícím věkem do značné míry snižuje pregnenolon, 17-hydroxypregnenolon a zejména jejich sulfáty [149.].

Z výsledků mnoha studií lze obecně vyvodit, že existuje pozitivní korelace mezi adrenálními androgeny (DHEA / DHEAS) na jedné straně a svalovou silou, kvalitou kostní mikroarchitektury a nižším počtem pádů na druhé straně u obou pohlaví. Tyto výsledky se však v některých detailech liší [150., 151.]. Někteří autoři uváděli, že mezi výsledky výkonu a hladinami hormonů byl lineární vztah až do určité prahové koncentrace hladin hormonů, poté korelace oslabila a následně zmizela nebo dokonce mírně zvrátila polaritu trendů [150.].

Pokles hladiny DHEA souvisí s nižší fyzickou vitalitou u žen. Časný pokles může být spojen s nižší vitalitou a může předpovídat zhoršení zdraví v průběhu stárnutí [152.]. Navíc nižší hladiny DHEAS a DHEA pozitivně korelují s horšími výsledky testů fyzické kondice a fyzického fungování ve středním věku [153.]. Fyzická aktivita je osvědčenou účinnou metodou prevence zhoršování zdraví v důsledku stárnutí. Dvanáctidenní cvičební program u starších mužů zvýšil svalovou hladinu DHEA, volného testosteronu a 5 α -dihydrotestosteronu a vedl ke zvýšené expresi steroidogenních enzymů, jako je HSD3B2, některých izomerů HSD17B a SRD5A [147.]. Po 12 týdenním 12týdenním tréninku jógy došlo k výraznému zvýšení hladin růstového hormonu (GH) a DHEAS u obou pohlaví ve srovnání se stavem před experimentem, zatímco v kontrolní skupině nebyly nalezeny žádné významné změny [154.]. Kombinace DHEA a fyzického tréninku zvyšuje hladinu oběhových i svalových steroidních pohlavních hormonů a snižuje inzulínovou rezistenci a současně zvyšuje svalovou hmotu a sílu [147.].

Únava v progresivní RS může souviset s nízkými sérovými hladinami DHEA a DHEAS. Výsledky výzkumu naznačují, že tyto hormony by měly být považovány za biologické markery únavy u pacientů s RS, a že hormonální substituce může být testována jako možnost léčby únavy u pacientů s RS [9.].

Základní a klinický výzkum také naznačuje, že narušená neuroendokrinní funkce může být zapojena do patogeneze a průběhu autoimunitních onemocnění, včetně RS. Dehydroepiandrosteron (DHEA) je v této souvislosti obzvláště zajímavý, protože se zdá, že má účinky na imunitní systém. Kromě toho jsou hladiny DHEA sníženy u chronických zánětlivých onemocnění. Kümpfel a kol., 1999, popsali, že koncentrace DHEA byla u pacientů s RS snížena (DHEA 14,4 +/- 1,6 vs. 23 +/- 2,4; $p < 0,05$) a poměr kortizolu / DHEA byl u pacientů zvýšen ve srovnání s kontrolami ($p < 0,05$). Mezi skóre EDSS a maximálním poměrem kortizol / DHEA byla pozitivní korelace ($r = 0,45$; $p = 0,031$). Stejně jako u systému osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny naznačují výsledky dysfunkce sekrece DHEA u pacientů s RS [10.].

2.2.2 Kortizol

Pacienti s roztroušenou sklerózou mozkomíšní mají ve srovnání se zdravými kontrolami vysokou hladinu kortizolu, stresového hormonu. Také skupina pacientů s nekognitivní únavou vykazuje vyšší variabilitu hladin kortizolu a horší výkon při vyšetření pozornosti [155.].

Zánět, který charakterizuje RS, je vyvolán nerovnováhou cytokinů, které regulují imunitní systém. Cytokiny také stimulují specifické oblasti mozku, zejména na ose hypotalamus-hypofýza-nadledviny, k produkci adrenokortikotropního hormonu, který reguluje hladiny kortizolu. HPA je klíčová síť v neuroendokrinním systému, která reguluje stres, trávení, imunitní odpovědi, náladu a emoce. Předchozí studie uvádějí, že osa HPA je hyperaktivována u pacientů s RS, kteří také vykazují zvýšené hladiny stresového hormonu kortizolu. Další studie rovněž naznačují, že nerovnováha osy HPA souvisí s depresí a chronickou únavou.

Kortizol je známým glukokortikoidem, často označovaným jako stresový hormon a silný přírodní imunosupresor. Po vazbě na receptory glukokortikoidů je kortizol zapojen do několika regulačních funkcí, jako je metabolismus glukózy, regulace krevního tlaku, uvolňování inzulínu pro udržení hladiny cukru v krvi, imunitní funkce a zánětlivé reakce. Během boje těla nebo jeho odezvy na stres je kortizol vylučován na vyšších úrovních a je zodpovědný za několik stresových změn v těle. Navíc tento imunosupresivní hormon hraje důležitou roli v cirkadiánním rytmu, protože jeho plazmatické hladiny vykazují denní charakter s vrcholovými hladinami ranních hodinách, přibližně v 9 hodin [146.].

3. Metoda a metodika výzkumu

3.1 Design studie

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, 7α -OH-DHEA, 7β -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)].

3.2 Cíle studie

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).

3.3 Hypotézy studie

V tomto výzkumu jsme si stanovili následovné hypotézy 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.

3.4 Metody

3.4.1 Vstupní kritéria

Účastníci byli vybráni z databáze MS centra – centra pro diagnostiku a léčbu RS neurologické kliniky, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze. Pro zařazení do studie byli vybráni neurologem na základě jejich anamnézy a klinického hodnocení (nikoli na základě analýzy krevního séra). Zařazení byli obě pohlaví. Museli splňovat kritéria: dospělí s definitivní diagnózou roztroušené sklerózy mozkomíšní, střední až závažné projevy onemocnění (EDSS) [156.] v rozmezí od 3 do 7,5, alespoň 2 měsíce bez relapsu a změny farmakologické léčby, bez závažné ortopedické nebo kardiovaskulární dysfunkce nebo přítomnosti jiného neurologického onemocnění. Dále minimálně 6 měsíců nepodstoupili individuální fyzioterapii a ženy nežívaly perorální antikoncepci.

Všichni účastníci programu podepsaly informovaný souhlas (příloha č. 1) schválený Etickou komisí Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze (protokol EK-VP / 22/0/2014). Účastníci byli vybráni nezávislým koordinátorem studie, náhodně rozděleni do dvou skupin v poměru 1 : 1 pomocí počítačově generované randomizace. Velikost souboru byla určena na základě předchozí studie [157.]. Počet účastníků byl odhadnut na 20 ve skupině 1 a 20 ve skupině 2, aby měli 90 % sílu detekovat rozdíl v BBS ≥ 3 body na 5 % úrovni statistické významnosti.

3.4.2 Vyšetření

Nezávislý vyšetřující (nebylo mu známo, jakou intervenci účastník podstoupí) hodnotil primární a sekundární ukazatele bezprostředně před zahájením, bezprostředně po a 8 týdnů po ukončení dvouměsíčního programu fyzioterapie.

Charakteristika souboru

Byly shromážděny některé sociodemografické údaje, týkající se onemocnění a léčby (věk, pohlaví, výška, váha), základní informace o onemocnění (délka, EDSS, typ, doba od posledního relapsu RS, současná farmakologická léčba, doba od poslední rehabilitace, údaje o poslední léčbě kortikosteroidy, četnost pádů), informace o menstruačním cyklu u žen s RS.

Primární ukazatelé

Krevní sérum bylo odebíráno mezi 7 a 8 hodinou ranní v množství 10ml. Vzorky séra byly uchovávány v plastových zkumavkách, zamraženy a skladovány při -79°C . Hladiny kortizolu, kortizonu, $7\alpha\text{-OH-DHEA}$, $7\beta\text{-OH-DHEA}$, 7-oxo-DHEA a DHEA byly kvantifikovány metodou LC-MS/MS pomocí hmotnostního spektrometru s trojitým kvadrupólem (Sosvorova a kol., 2015) [158.].

Sekundární ukazatelé

Vyšetření byla zaměřena na rovnováhu (BBS [159.] a TUG [160.]), kognitivní funkce (PASAT 3 [161.]) a subjektivní vnímání pacienty (MSIS - 29 [162.], MFIS [163.], VAS [31.], MSWS - 12 [164.]).

Berg Balance Scale

Škála Berg Balance Scale (příloha č. 2) je široce používaný klinický test schopností člověka v oblasti statické a dynamické rovnováhy [165.], pojmenovaný po Katherine Berg [166.]. U testů funkční rovnováhy je BBS obecně považován za zlatý standard. Test trvá 15 – 2015–20 minut a zahrnuje sadu 14 jednoduchých úkolů souvisejících s rovnováhou, od vstávání ze sedu po stání na jedné noze. Stupeň úspěchu při splnění každého úkolu dostane skóre nula (neschopnost) až čtyři (nezávislost) a konečným měřítkem je součet všech skóre [159.]

Time Up and Go test

Test Timed Up and Go (příloha č. 3) je jednoduchý test používaný k posouzení mobility člověka a vyšetřuje statickou i dynamickou rovnováhu. Využívá čas, který člověk potřebuje, aby vstal ze židle, šel tři metry, otočil se, vrátil se zpět na židli a sedl si. Testuje se v běžné obuvi s pomůckami, který vyšetřovaný běžně používá [160.].

Paced Auditory Serial Add Test

Paced Auditory Serial Addition Test (příloha č. 4) je neuropsychologický test používaný k hodnocení kapacity a rychlosti zpracování informací, a pozornosti. V nahrávce je každé 3 sekundy řečeno číslo. Vyšetřovaný přičítá číslo, které právě slyšel, k číslu, které slyšel dříve. Jedná se o náročný úkol, který zahrnuje pracovní paměť, pozornost a aritmetické schopnosti [161.].

Multiple Sclerosis Impact Scale

Jedná se o sebehodnotící dotazník, který se skládá z 29 otázek, na něž sám pacient odpovídá. Hodnotí dopad RS na pacienta (příloha č. 5). Škálu je možné rozdělit na dvě hlavní části, a to část fyzickou a psychologickou. Táže se také na dopad onemocnění na sociální a volnočasové aktivity nemocného. Škála hodnot u jednotlivých položek je v rozmezí 1 (žádný dopad) až 5 (těžký dopad). Hodnotí stav pacienta za období předcházejících dvou týdnů, přičemž délka vyšetření by se měla pohybovat kolem 5 minut [162.].

Modified Fatigue Impact Scale

Dotazník hodnotící únavu v jednotlivých podškálách. Vyšetřovaný může dosáhnout maximálního skóre 84 bodů (příloha č. 6) [163.].

Visual Analogue Scale

Vizuální analogová stupnice (příloha č. 7), která hodnotí subjektivní charakteristiky nebo postoje, které nelze přímo měřit. Respondenti specifikují svou úroveň souhlasu, jak se v tuto chvíli subjektivně cítí, na stupnici od 0 do 10 [31.].

Multiple Sclerosis Walking Scale

MSWS-12 je 12 položkový dotazník (příloha č. 8), který hodnotí subjektivní vnímání chůze vyšetřovaného. Ten na pětibodové škále (od 1 = vůbec ne do 5 = extrémně) zaškrťává, jak byla během předchozích 2 týdnů omezena schopnost chůze v souvislosti s RS [164.].

3.4.3 Intervence

Obě skupiny podstoupily 16 sezení (1 hodina, dvakrát týdně po dobu dvou měsíců). Terapeuti zajistili, aby každý pacient absolvoval všechny terapie (nahrazování případných chybějících sezení, motivace účastníků programu). Šlo o individuální terapie vedené vzdělanými (Mgr.), zkušenými terapeuty (minimálně dvouletá praxe u lidí s RS), speciálně vyškolených v každé metodě a byly upraveny podle stavu pacienta a reakce na terapii. Fyzická zátěž během všech terapií byla poměrně nízká [167.]. Terapie ale byla náročná na řízení motoriky (senzomotorické učení) [168.].

Skupina 1

Účastníci ve skupině 1 podstoupili Motorické programy aktivační terapie. Byli nastaveni do posturální polohy, ve které jsou klouby funkčně centrovány (odpovídá ontogenezi). V této poloze byly kombinovány aferentní (manuální a verbální) podněty s cílem aktivovat motorické programy na podkorové úrovni mozku, což vedlo k aktivaci motorického vzoru (sed, zved, stoj, chůze), při kterém dochází

ke ko-kontrakci svalů celého těla. Motorické vzory byly dále aktivovány za různých podmínek a v různých situacích a prostředích s cílem naučit lidi je používat automaticky v rámci aktivit běžného života [89.] (foto, příloha 9).

Skupina 2

Účastníci ve skupině 2 podstoupili Vojtovu reflexní lokomoci, která je založena na aktivaci globálních pohybových vzorů uložených v centrální nervové soustavě (reflexní otáčení a reflexní plazení) pomocí stimulace spouštěvých zón v přesně dané výchozí poloze (odpovídá ontogenezi). Reflexní plazení se provádí v poloze na břiše, zatímco reflexní otáčení se iniciuje z polohy vleže na zádech (fáze 1) a na boku (fáze 2). Během této stimulace motorických vzorců se aktivují obě strany paravertebrálních svalů a dojde k protažení páteře v ose. Důležitou roli hraje úhlové nastavení končetin a stimulace aktivačních bodů (zón) definovaných přesnou lokalizací a směrem tlaku a jejich kombinací (prostorový a časový součet). Tyto aferentní podněty jsou zpracovávány v centrálním nervovém systému, a vedou ke globální – nejen motorické, ale také senzorické a autonomní reakci [169.] (foto, příloha 10).

3.4.3.2 Následná autoterapie

Během terapeutických sezení se obě skupiny naučily používat principy každé metody (zejména korekce do polohy, která odpovídá funkční ontogenezi) při obvyklých činnostech každodenního života. Účastníci studie byli instruováni, aby se snažili opakovat kvalitativně správné a koordinované pohybové vzorce v různých situacích.

3.5 Data a statistická analýza zkoumaného souboru

Charakteristiky spojitých proměnných byly vyjádřeny pomocí průměru se směrodatnou odchylkou (SD) nebo pomocí mediánu s interkvartilovým rozpětím (IQR), podle typu proměnné. Kategorické proměnné byly shrnuty pomocí absolutních a relativních četností. Účinek terapie byl testován pomocí párového t-testu nebo párového Wilcoxonova testu (okamžitý účinek terapie mezi druhým a prvním hodnocením, dlouhodobý účinek terapie mezi třetím a prvním hodnocením). K porovnání spojitých proměnných mezi terapeutickými skupinami byl použit dvouvýběrový t-test nebo Wilcoxonův dvouvýběrový test. Pro porovnání výsledků testů, které spočívají v měření času (například TUG) a pro hladiny neuroaktivních steroidů v séru byly použity neparametrické techniky (medián, Wilcoxon, Kruskal-Wallisova ANOVA), jinak byly použity parametrické metody (průměr, t-test, ANOVA F-test). Kvůli mnoha použitým testům byla vyšší pravděpodobnost chyby typu I, tj. odmítnutí nulové hypotézy, i když je platná. Abychom tomuto problému předešli, užili jsme Benjamini-Hochbergovu korekci pro mnohonásobná porovnávání.

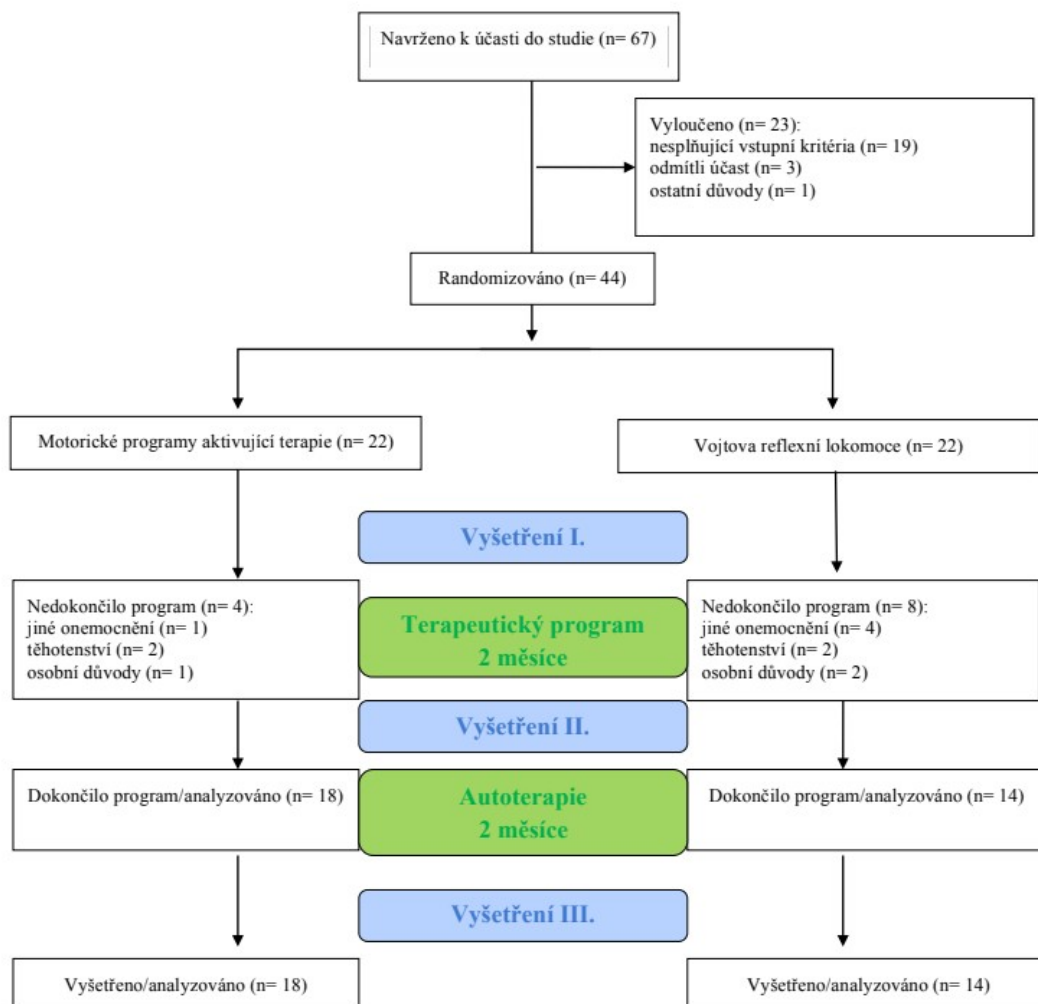
Předpokládali jsme, že faktory, jako je věk pohlaví, doba trvání nemoci, EDSS, dlouhodobá léčba kortikosteroidy (prednison, methylprednisolon), mohou velmi ovlivnit účinnost terapie i hladinu neuroaktivních steroidů v séru. Abychom posoudili jejich vliv, použili jsme smíšené lineární regresní modely, se studovanou proměnnou jako závisle proměnnou, s terapeutickou skupinou a léčebnou fází jako nezávislými proměnnými a charakteristikami pacientů v roli matoucího faktoru. Náhodný intercept ve smíšeném modelu sloužil k zachycení náhodné variability mezi pacienty. Rovněž byla zkoumána interakce mezi fází měření a terapeutickou skupinou a možné interakce skupiny a fáze s charakteristikami. Všechny analýzy byly provedeny ve statistickém jazyce a prostředí R, v. 5.0.3.

4. Výsledky

4.1 Základní charakteristika zkoumaného souboru

Z 67 oslovených lidí s roztroušenou sklerózou mozkomíšní 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 převládal 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).

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



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

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 spojitéch 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 přetrvávajícím terapeutickém účinku mezi skupinou 1 a 2
	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	
	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		
	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	
	384	-12	0.681	-36	0.19	363	17	0.766	-39	0.42	399	-39	0.235	-27	0.250	0.323	
	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	
EA	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	
EA	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	
A	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	
ol/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	
	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 přetrvávajícím 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	
	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	
	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	
	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	
	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	
ng	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	
te	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	
	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	

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.

4.2 Účinek neuroproprioceptivní „facilitace, inhibice“ (bez ohledu na typ terapie)

Účastníci se 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.

4.3 Účinek Motorické programy aktivující terapie

Okamžitý účinek

Po absolvování terapie MPAT se účastníci programu signifikantně zlepšili v TUG test (průměrný pokles o 1 sekundu, $p = 0,034$), který posuzuje mobilitu člověka a hodnotí statickou i dynamickou rovnováhu.

Přetrvávající účinek

Významnou změnu 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. 4 Účinek Vojtovy reflexní lokomoce

Okamžitý účinek

Absolvováním terapie VRL nastaly signifikantní změny 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, došlo k signifikantnímu poklesu 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, $p = 0,04$).

4.5 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 provázena signifikantním snížením kortizonu (změna průměru o -13,0 nmol / l, $p < 0,001$), 7 β -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 ($p = 0,0223$), 7 β -OH-DHEA ($p = 0,0232$) a 7-oxo-DHEA ($p = 0,0053$)] (tabulka č. 3).

4.6 Vliv dalších faktorů na účinek léčby

Základní hladiny některých neuroaktivních steroidů byly významně ovlivněny pohlavím [7 α -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 ($p = 0,007$), 7 α -OH-DHEA ($p = 0,023$) 7 β -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 7 α -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*	0.04 7	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

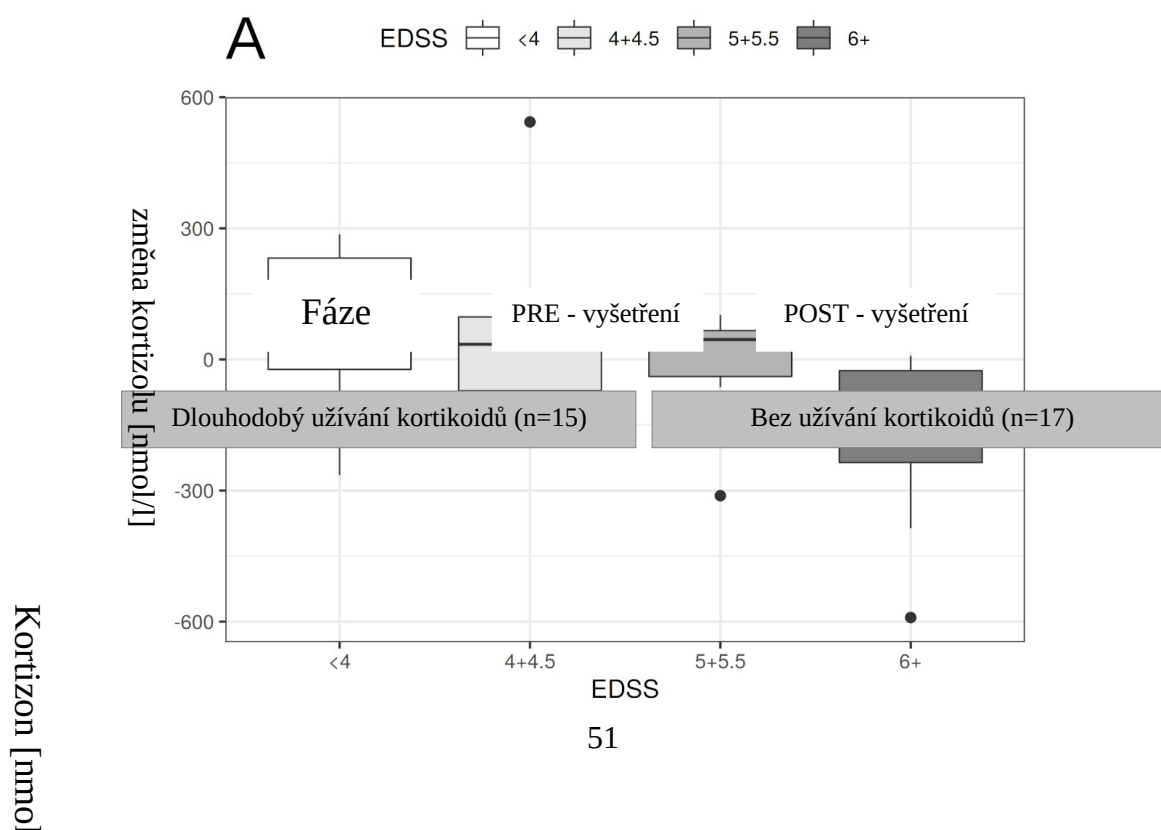
Popis k tabulce:

Tabulka označuje p-hodnoty t-testu pro jednotlivé regresní členy. Všechny zkoumané modely smíšené lineární regrese zahrnovaly fázi experimentu (před a po ukončení terapeutického programu), terapeutickou skupinu a interakce mezi fázemi a skupinami. Dále byly přidávány charakteristiky pacientů: pohlaví, dlouhodobé užívání kortikoidů, typ RS, doba trvání onemocnění, EDSS, věk a BMI (nezobrazeno, nebylo statisticky významné u žádného modelu). Vybrané proměnné byly poté dále zkoumány v modelu spolu s možnými interakcemi mezi fázemi a faktorem a skupinou a faktorem – zajímavé výsledky jsou uvedeny v posledním sloupci

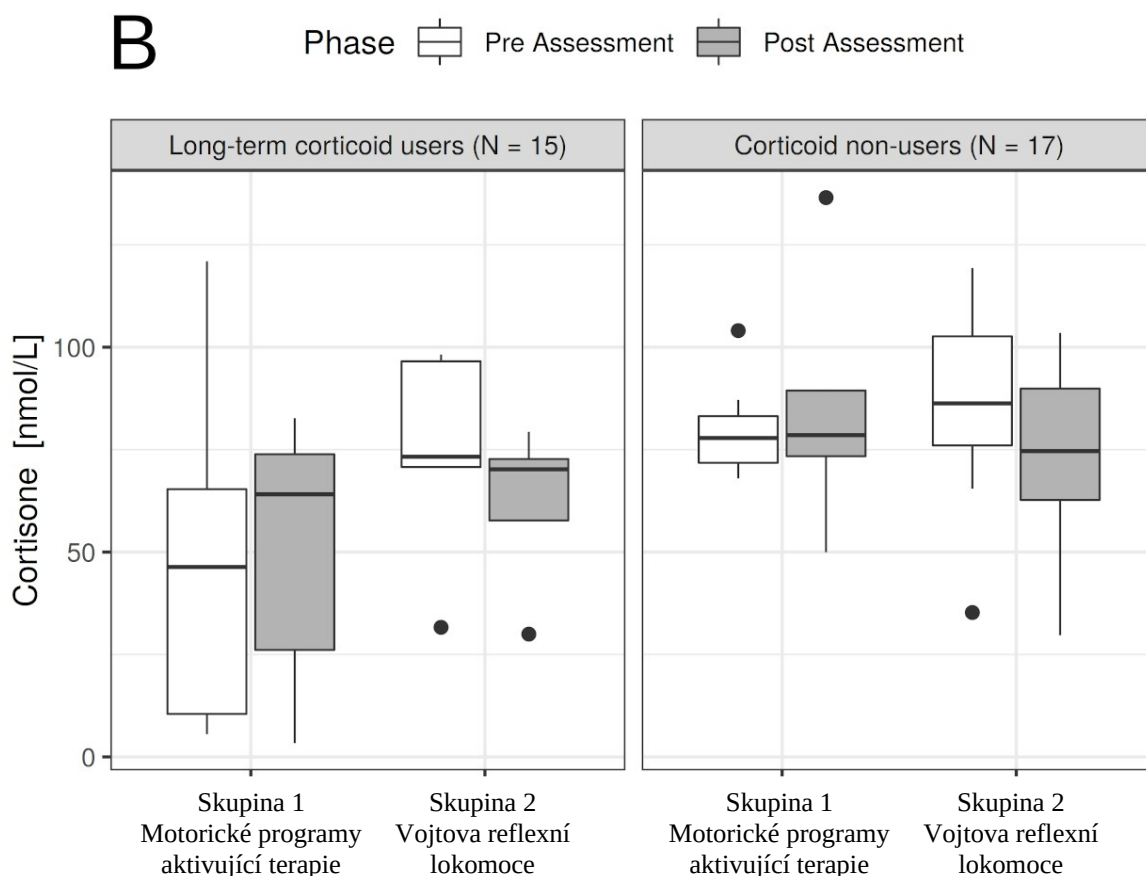
* EDSS je významná v interakci s fází: zatímco základní hladiny kortizolu jsou vyšší u lidí s vyšším EDSS, po absolvování terapeutického programu se více snížily

Fáze = načasování měření. MPAT = terapie aktivující motorický program (skupina 1), VRL = Vojtova reflexní lokomoce (skupina 2). Typy RS: CIS = klinicky izolovaný syndrom, RR = relapsující-remitující, SP = sekundární-progresivní, PP = primární-progresivní, EDSS = expanded disability status scale

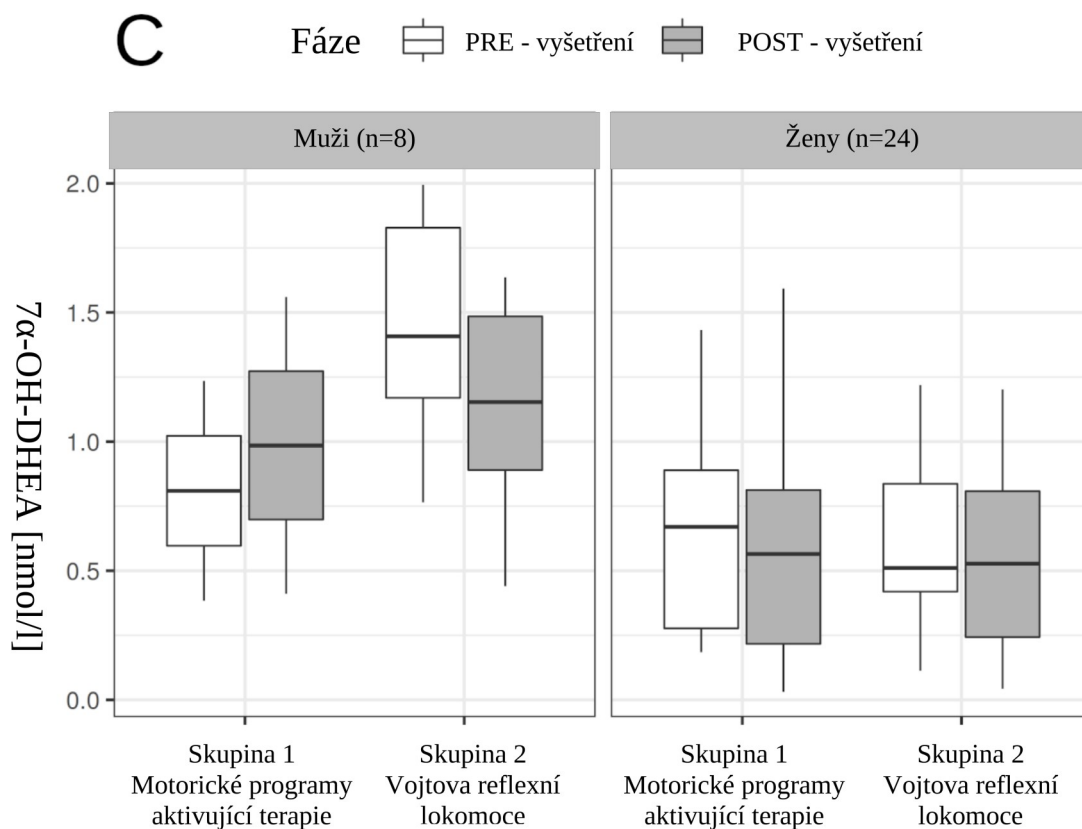
Obrázek č. 4: A – F – krabicové grafy znázorňující vliv charakteristiky pacientů na hladinu neurohormonu v krevním séru



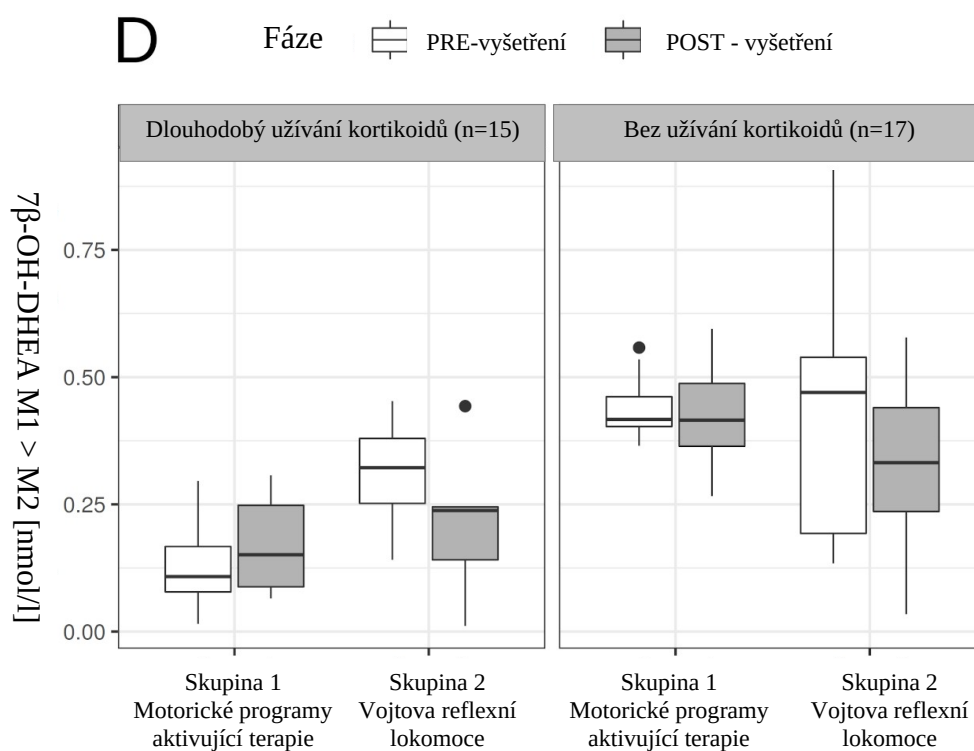
Na krabicovém grafu A je zobrazen efekt EDSS na změnu hladiny kortizolu u vyšetření před zahájením intervence a následně u vyšetření těsně po ukončení ambulantní péče. Na základě výsledku vyplývá, že čím vyšší je EDSS u probandů s RS, tím vyšší je pokles hladiny kortizolu následně po intervenci.



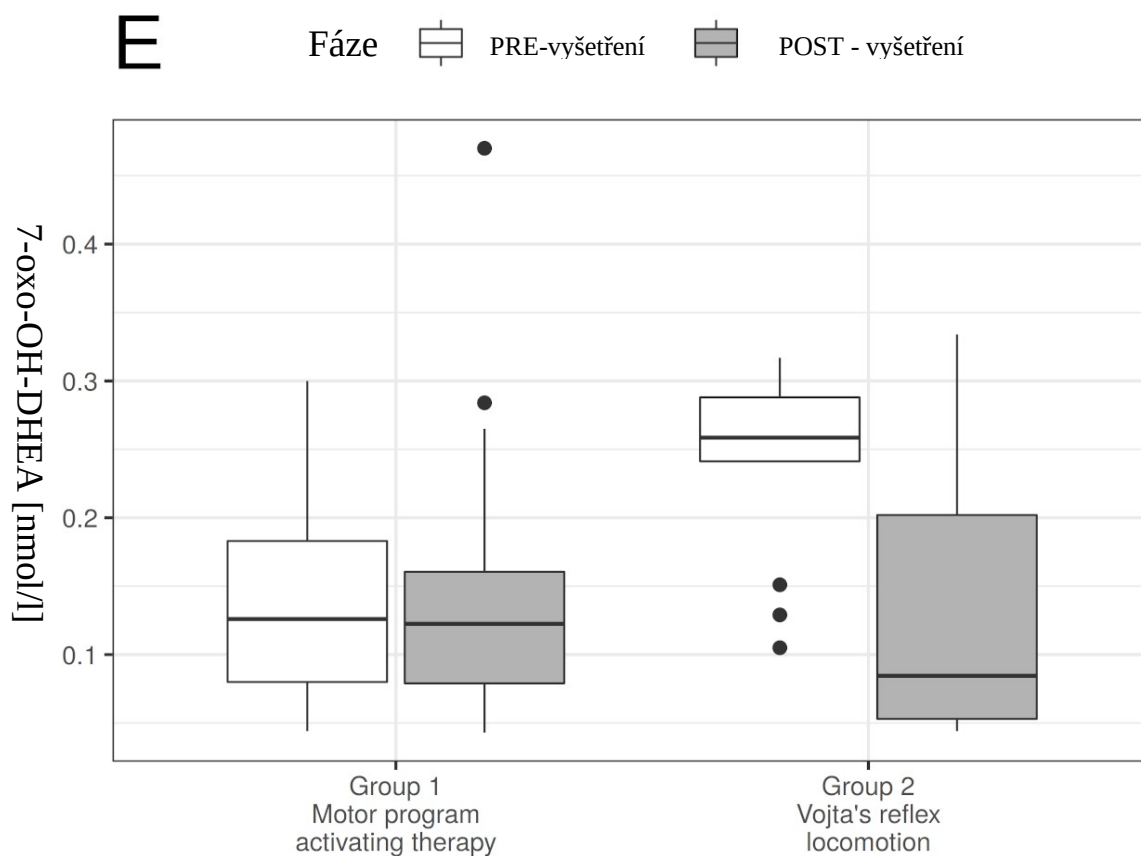
Na krabicovém grafu B je znázorněn vliv dlouhodobého užívání kortikoidů. Probandi s dlouhodobou farmakoterapií kortikoidy měli nižší hladiny kortizonu, většinou ve skupině podstupující MPAT. U probandů s absolvovanou Vojtovou reflexní lokomočí, fyzioterapie snížila hladiny kortizonu ve srovnání se skupinou podstupující MPAT.



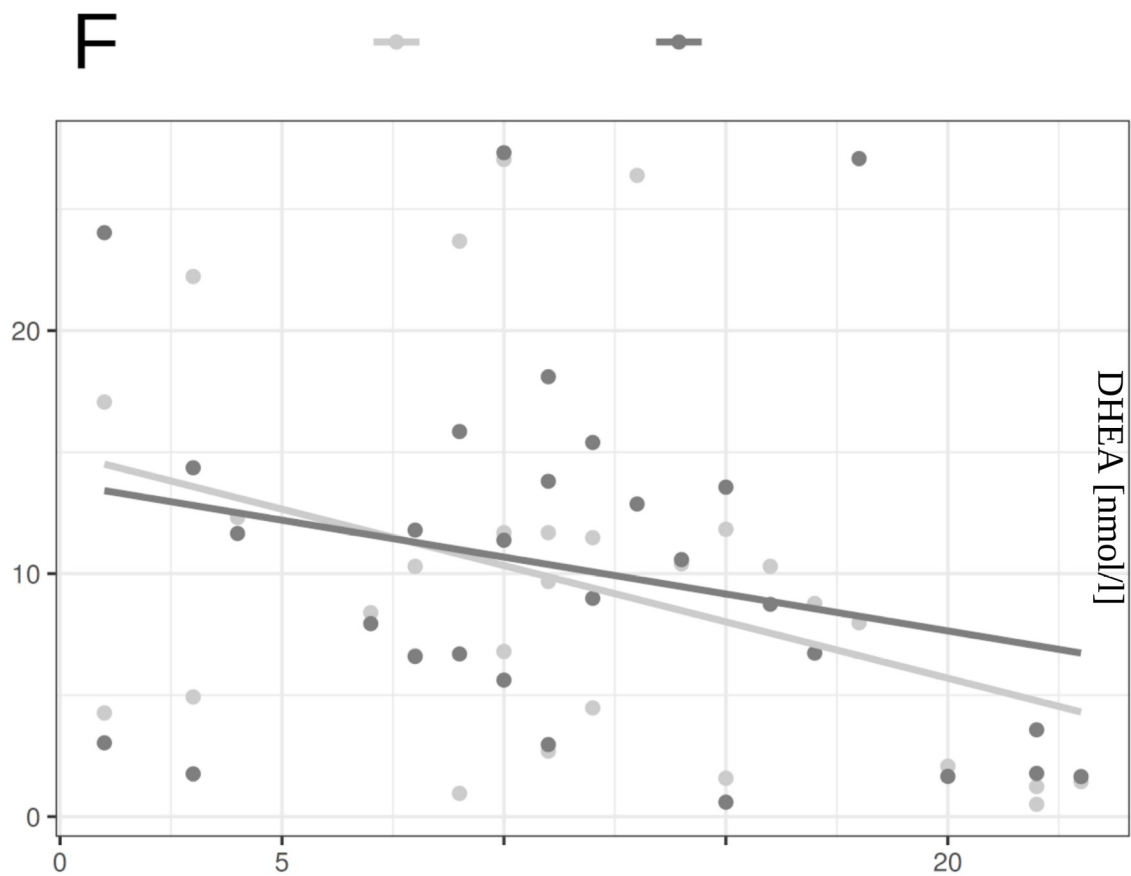
Na krabicovém grafu C je znázorněn vliv pohlaví na okamžitý efekt intervence. Je zde zobrazeno, že muži měli vyšší hladiny $7\alpha\text{-OH-DHEA}$ před hodnocením, ale pohlaví nemělo následně významný vliv na změnu výsledku způsobenou fyzioterapií.



Krabicový graf D vypovídá o vlivu dlouhodobých uživatelů kortikoidů na hladinu hormonu 7 β -OH-DHEA. Kortikoidy způsobují nižší hladiny zkoumaného parametru v séru. U probandů s absolvovanou Vojtovou reflexní lokomocí, fyzioterapie snížila hladiny ve srovnání se skupinou podstupující MPAT, bez ohledu na současnou farmakoterapii kortikoidy.



Krabicový graf E zobrazuje účinek Vojtovy reflexní lokomoce ve srovnání s MPAT na hormon 7-oxo-OH-DHEA. Odrazí se zde vliv EDSS – čím vyšší EDSS, tím nižší 7-oxo-OH-DHEA (není zobrazeno na grafickém znázornění).



Krabicový graf F vypovídá o vlivu trvání onemocnění na hladinu neurohormonu DHEA. Zde je viditelně zobrazeno, že fyzioterapie neměla na hladinu DHEA výrazný vliv. Ukazuje se významná souvislost hladiny DHEA s délkou trvání onemocnění.

5. Diskuse

Zatímco vliv fyzioterapeutické kategorie – trénink fyzických aktivit na různé hormony již byl sledován v řadě studií, vliv ostatních kategorií fyzioterapie byl sledován jen v několika pilotních projektech. Studie jsou nekonzistentní ve studované populaci nebo intervencích, takže mechanismus, jak by mohly být ovlivněny neurohormony a neuroaktivní steroidy, zůstává stále nejasný.

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

1) Vliv fyzioterapeutické kategorie – trénink fyzických aktivit

Ve studii Najafi a Moghadasi, 2017 [170.] se DHEA-S u žen s RS po 8 týdnech odporového tréninku zvýšila. DHEA-S má několik imunomodulačních účinků a jeho cirkulační hladina se kontrastně mění v průběhu některých autoimunitních onemocnění [171.]. Zare, F. 2018 [172.] však efekt 8 týdenního aerobního tréninku na DHEA-S a kortizol u žen s RS nepotvrdil. Podobně další studie [32., 34.] nezaznamenaly změny DHEA-S a kortizolu po mírném vytrvalostním tréninku, ačkoliv došlo ke zlepšení svalové síly dolních i horních končetin, rychlosti chůze, únavy a kvality života u nemocných s RS.

Zare, F. 2018 [172.] dále u žen s RS zkoumal změnu hladinu kortizolu po 8 týdnech aerobního tréninku a neprokázal žádné změny. Podobně Hejazi a kol., 2013 [171.] a Schulz a kol., 2004 [49.] nezjistili žádné významné změny hladiny kortizolu po cvičení u lidí s RS. Naopak Najafi a Moghadasi, 2017 [170.] prokázali, že se hladina kortizolu po 8 týdnech cvičení jógy u žen s RS snižuje. Ukazuje se, že nemocní s RS, kteří mají nízkou hladinu kortizolu, mají větší počet aktivních lézí a méně remyelinovaných plaků (trend), než pacienti s vysokou hladinou kortizolu [173.]. Hyperaktivita osy HPA významně roste s progresí onemocnění [174.]. Vysoká bazální sekrece kortizolu může vést k rozvoji řady závažných zdravotních komplikací.

Proto je úprava osy HPA pro dobré zdraví zásadní. Na její úpravě (díky zlepšení klinických projevů) může hrát roli farmakoterapie, psychoterapie, ale i fyzioterapie.

Chatterjee a kol., 2014 [154.] ve studii také potvrzují, že pravidelné cvičení jógy může pozitivně ovlivnit endokrinní systém. Sledovali vliv cvičení jógy po dobu dvanácti týdnů na bazální hladinu GH a DHEA-S ve skupině 45 zdravých netrénovaných dobrovolníků středního věku. Ti byli rozděleni do dvou skupin, tj. jedna z nich podstoupila kombinované jógové praktiky každý den ráno po dobu 6 dnů / týden po dobu 12 týdnů (experimentální: muži $n = 15$, věk $42,80 \pm 7,43$ let; ženy $n = 8$, věk $44,75 \pm 8,40$ let) a druhá neměnila dosavadní zvyklosti (muži $n = 15$, věk $41,67 \pm 7,87$ let; ženy $n = 7$, věk $45,43 \pm 7,00$ let). Ukázalo se, že dochází k významnému zvýšení GH a DHEA-S jak u žen, tak u mužů. Ve studii nebyly hodnoceny hladiny kortizolu a intervence nebyla aplikována na pacientech s RS. Ze studie můžeme hodnotit pouze mechanismus DHEA u zdravých jedinců a teoreticky vycházet z toho, že by po cvičení jógy hormon DHEA měl stoupat. Tyto poznatky spojené s výsledkem studie Gold a kol., 2005 [175.], ukázaly, že skupiny pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšni vykazují chronicky aktivovanou osu HPA. V longitudinální studii Gold a kol., 2005 [175.] u lidí s RS, kteří na počátku vykazovali vyšší reaktivitu HPA, byla progresse onemocnění (dle EDSS) během tří let sledování vyšší. Zvýšená aktivita osy HPA korelovala s progresí RS a kognitivním poškozením o tři roky později. Ukazuje se, že testy aktivity osy HPA mohou být užitečnými biomarkery progresse onemocnění u RS. Můžeme předpokládat, že fyzioterapie může vést k pozitivním změnám těchto faktorů u lidí s RS. To částečně potvrzují autoři Najafi a kol., 2017 [170.], kteří zkoumali účinek 8 týdenního cvičení jógy na hladinu kortizolu a ACTH u 24 žen s RS (EDSS 1 - 5,5). Došlo ke zvýšení ACTH a snížení kortizolu ve srovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,05$).

2) *Vliv ostatních kategorií fyzioterapie*

Dosud jen málo studií zkoumalo hladinu neuroaktivních steroidů v souvislosti s jinými kategoriemi fyzioterapie [27., 154., 176., 177.]. Byli jsme první, kdo se zabýval možnostmi jejich ovlivnění pomocí neuroproprioceptivní „facilitace, inhibice“ fyzioterapie u nemocných s RS [51.]. V našem pilotním projektu skupina 12

lidí s RS podstoupila neuroproprioceptivní „facilitaci, inhibici“ (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 podtřídy, 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 považují 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 [89.], ale v souladu s naší další studií [90.] a TUG [157.]).

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 [178.] s obecně katabolickým účinkem, který se zvyšuje

s věkem [28.]. Jejich účinky by měly být vyváženy DHEA, který má opačný účinek – aktivuje imunitní systém, působí jako faktor proti stárnutí a well-beeingu [179.].

Vyšší vliv MPAT na rovnováhu jsme prokázali již v předchozích studiích [89., 90.]. 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 [183.]. 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 [184.]. Předchozí výzkum dokumentoval pozitivní vliv MPAT na svalovou sílu, spasticitu [89.], jemnou motoriku, chůzi [89., 90.], únavu, depresi a kvalitu života [90.].

V této práci jsme kromě DHEA jsme 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 [51.] sledovány u seniorů [27.], u žen s poruchou funkce štítné žlázy [176.], a u postmenopauzálních žen [177.]. Heaney a kol., 2013 [27.] 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 [176.] 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 [177.] 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. [27.], ale v rozporu s Jandovou a kol. [176.] a Honců a kol. [177.].

Zlepšení přetrvávalo signifikantně u obou hodnocených typech 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 [89.], 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 [180., 181.]. 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).

Účinek terapie ovlivňují i další faktory

Pohlaví, věk, doba trvání onemocnění ovlivňuje základní hladinu neuroaktivních steroidů, ale ukázalo se, že významně neovlivňuje účinnost fyzioterapie. U lidí s těžším neurologickým postižením (vyšším EDSS) je nižší výchozí hladina kortizolu, která po absolvování fyzioterapeutického programu klesla více. Dlouhodobá léčba kortikosteroidy významně snižuje základní hladinu kortizolu, kortizonu, 7α -OH-DHEA a 7β -OH-DHEA; na účinek fyzioterapie to však nemá významný vliv. Na druhou stranu, i když je funkce endokrinního systému u RS chronicky snižovaná, ten je stále schopen reagovat na fyzioterapii.

Regresní analýza přinesla zajímavé informace o roli pohlaví a dlouhodobé léčbě kortikosteroidy. Z literatury vyplývá [182.], že pohlaví ovlivňuje progresi onemocnění a zánětlivou aktivitu roztroušené sklerózy mozkomíšní. Naše studie potvrdila vliv pohlaví na hladinu neuroaktivních steroidů (7α -OH-DHEA a 7-oxo-DHEA byly významně nižší u žen na výchozí úrovni). Pohlavní hormony mohou negativně ovlivnit klinické výsledky, které významně zhoršují stabilitu a rovnováhu ve fázi ovulace [185.]. Proto jsme v této studii ženy vyšetřovali striktně ve folikulární fázi. Závislost vlivu fyzioterapie na pohlaví se očekávala, ale nepotvrdila se (kromě 7α -OH-DHEA). Z našeho výzkumu vyplývá, že v budoucích studiích by bylo lepší analyzovat muže a ženy samostatně.

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 suprarenální cortex glandulae. Z hlediska analýz by bylo lepší odebírat mozkomíšní mok [186.] – 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.

Role fyzioterapie ve smyslu prevence

Vliv fyzioterapie se obvykle hodnotí na základě klinických testů, které jsou hodnocené často subjektivně vyšetřujícím anebo pomocí dotazníků se subjektivním hodnocením probanda. Ukazuje se, že fyzioterapie má velký potenciál předcházet rozvoji disability nemocných s RS a udržet je aktivní v pracovním a sociálním životě.

V této studii přinášíme novou možnost objektivního hodnocení efektu fyzioterapie. Sledováním hladiny neuroaktivních steroidů je možné dokumentovat vliv fyzioterapie na zpomalení progresu onemocnění – k nastartování procesu regenerace a normalizaci neuroaktivních látek v těle. Přinášíme další argumenty, že fyzioterapie hraje významnou roli v prevenci u roztroušené sklerózy mozkomíšní.

Podle Caspersena a kol., 1985, je fyzická aktivita definována jako „jakýkoli tělesný pohyb vytvořený kosterními svaly, který vede k výdeji energie“. „Fyzickou aktivitu v každodenním životě lze kategorizovat jako pracovní, sportovní, kondiční, domácí nebo jinou aktivitu, zatímco cvičení je definováno jako „podmnožina fyzické aktivity, která je plánovaná, strukturovaná a opakovatelná a má konečný nebo přechodný cíl – zlepšení nebo udržení fyzické zdatnosti“. I když existuje mnoho různých typů cvičení, lze je klasifikovat podle relativního obsahu dvou extrémů modalit fyzického cvičení: odporového cvičení a aerobního tréninku [187.]. Cvičení s odporem je charakterizováno omezeným počtem svalových kontrakcí proti těžkým břemenům, které primárně zatěžují nervosvalový systém [188.]. Aerobní trénink se vyznačuje

velkým počtem svalových kontrakcí proti nízko odporovým zatížením, primárně zaměřené na kardiovaskulární systém [189.]. Zatímco odporový a aerobní trénink (nebo jejich kombinace) byl u RS [190., 191.] rozsáhle hodnocen, pozornost upoutaly také další způsoby cvičení, včetně jógy [192.], Pilates [193.] a tréninku rovnováhy [34., 194.]. Bez ohledu na typ cvičení, je důležité aplikovat čtyři základní principy: (1) individuální přizpůsobení, (2) aplikaci cviků v souladu s cílem cvičebního programu, (3) postupně se zvyšující zátěž, (4) pravidelné a kontinuální působení [195.]. Jelikož cvičení je pouze podmnožinou fyzické aktivity, je zajímavým a dosud nezkoumaným aspektem, zda fyzická aktivita a cvičení vedou ke srovnatelným účinkům (tj. preventivním, symptomatickým anebo účinkům modifikujícím onemocnění) po intervenční období. Abychom se vyhnuli nepodloženým závěrům o potenciální nadřazenosti kteréhokoli z nich, používáme zde koncepci, že fyzická aktivita obsahující střední až intenzivní aktivity a cvičení střední až vysoké intenzity mají srovnatelné účinky, jak bylo prokázáno u výsledků fyzické funkce u starších zdravých jedinců [196.].

Dnes je již jasné, že správně předepsané cvičební programy, vycházející z doporučení [76.], mohou zlepšit klinické projevy RS. Cvičení je obecně bezpečné a dobře snášené. Několik pilotních studií přináší důkazy o možnostech cvičením modulovat imunitní a endokrinní systém.

Tento posun paradigmatu v komplexním přístupu k lidem s RS se však doposud nerozšířil [197.]. Je to pravděpodobně proto, že cvičení bylo po mnoho let považováno za kontroverzní zásah, který zhoršuje příznaky a únavu [198.]. Dnes je známo, že cvičení je bezpečné [199.], a že náhodné zhoršení příznaků během cvičení je přechodný jev, který je obvykle zcela zvrácen do 30 minut po ukončení cvičení [200.]. Cvičení navíc může chronickou únavu zlepšit [201.].

Fyzická aktivita a fyzioterapie jako primární prevence u roztroušené sklerózy

Ukázalo se, že na rozvoji RS se podílí kombinace genetických a environmentálních faktorů [109.]. Pozornost si rovněž získaly ovlivnitelné rizikové faktory životního stylu, jako je kouření a obezita [202.] a v posledních letech byl velký

zájem zaměřen také na fyzickou aktivitu a cvičení. Zatímco dvě malé případové studie nezjistily souvislost mezi fyzickou aktivitou (subjektivně hodnocenou) a rizikem rozvoje RS [203.] nebo první demyelinizační příhody [204.], dvě rozsáhlé případové kontrolní studie poskytly důkazy o tom, že fyzická aktivita je spojena se sníženým rizikem RS. Případová kontrolní studie EnviMS [101.] ukázala významnou inverzní souvislost mezi úrovní intenzivní fyzické aktivity (subjektivně hodnocené) a rizikem RS (poměr hrubých šancí (95 % CI) = 0,74 (0,63 – 0,87); poměr šancí = 0,72 (0,59 – 0,87) po očištění od infekční mononukleózy, antropometrických parametrů a kouření. Také studie [205.], která byla realizována na mužské norské populaci (nar. 1950 – 1975) prokázala významnou inverzní souvislost mezi kardiorespirační zdatností (objektivně hodnocena, přesto nepřímo stanovena z testu maximálního běhu 3000 m) a relativním rizikem RS [relativní riziko = 0,69 (0,55 – 0,88)].

I když lze směr kauzality zpochybnit, tyto rozsáhlé studie společně naznačují, že fyzická aktivita a cvičení jsou faktory, které mohou být spojeny s nižším rizikem rozvoje RS u některých jedinců. Je však obtížné zjistit, zda působí jako preventivní faktory snižováním relativního rizika RS, nebo zda jednoduše odkládají nástup škodlivých fyzických a kognitivních symptomatických změn vedoucích k diagnóze. Ve dvou prospektivních souborech žen ve studiích zdravotních sester zjistili Dorans a kol., 2016 [206.] o 27 % nižší výskyt RS při srovnání kvartilů s nejvyšší a nejnižší úrovní fyzické aktivity na začátku studie. Tato nižší incidence však nebyla zjištěna, pokud byly stejné kohorty hodnoceny při sledování o 6 let později. To naznačuje, že základní nálezy mohly být způsobeny subklinickým snížením úrovně fyzické aktivity, a že fyzická aktivita a cvičení nezabránilo samotné RS, ale jednoduše odložily škodlivé fyzické a kognitivní symptomatické změny vedoucí k diagnóze. V souvislosti s tím zde představíme teorii odložení vyvolanou cvičením. Tato teorie naznačuje, že dlouhodobé pravidelné cvičení střední až vysoké intenzity (nebo střední až silné fyzické aktivity) mohou potenciálně odložit nástup klinické diagnózy RS a odložit výskyt aktivity a progresi onemocnění (včetně příznaků) u těch, kteří mají diagnostikovanou RS. Toto podporuje pozitivní účinky fyzické aktivity a cvičení na příznaky RS a aktivitu onemocnění.

Fyzická aktivita a fyzioterapie jako sekundární prevence u roztroušené sklerózy

Zatímco důkazy o tom, zda cvičení a fyzická aktivita snižují riziko rozvoje RS, nejsou dostatečné / jednoznačné. Důkazy o neuroprotektivní roli cvičení, fyzické aktivity a fyzioterapie, které zpomalují progresi RS [98.] (tj. sekundární prevence [62.]), jsou již evidentní. Systematické recenze charakterizují cvičení jako léčbu potenciálně modifikující onemocnění (tj. ovlivňující základní patologii / patofyziologii onemocnění) nebo jako doplňující neuroprotektivní léčbu [68., 207. - 209.]. Základní myšlenka, že cvičení a fyzická aktivita mají neuroprotektivní schopnosti, je založena převážně na studiích aplikovaného výzkumu, které využívají zvířecí modely RS (zánětlivá neurodegenerace). Ty prokázaly neuroprotektivní účinek jak u aerobního tréninku [114., 116., 210.], tak u silového tréninku [114.], jakož i u zvýšené fyzické aktivity v obohaceném prostředí (Enriched Environment) [211.]. Cvičení má dopad na demyelinizaci a axonální poškození [114. - 116., 210., 211.]. V důsledku toho se u (neléčených) cvičících zvířat vyvine méně závažný průběh neurologického onemocnění a v souladu s navrhovanou teorií odkladu vyvolanou cvičením dojde k pozdějšímu nástupu onemocnění než u sedavých zvířat [210.]. Za zmínku stojí, že cvičební intervence je často zahájena ve stejný den nebo před [114.] indukcí nemoci, což poskytuje režim včasné léčby a dodává teorii odkladu vyvolané cvičením další podporu. Nedávná studie dále naznačila, že cvičení s vysokou intenzitou může mít větší výhody než cvičení s mírnou intenzitou při zmírnění progresu a patologických charakteristik RS [116.]. Převedením těchto výsledků do lidského modelu RS je zjevné, že podpora zapojení do středně silné až intenzivní fyzické aktivity a cvičení u lidí s RS může být nefarmakologickým nástrojem, který může pomoci kontrolovat progresi onemocnění [115.]. Přestože tato zjištění poukazují na neuroprotektivní účinky cvičení a fyzické aktivity u RS, je důležité uznat základní omezení stávajícího výzkumu cvičení na zvířatech, který omezuje potenciální přesah na člověka [212.]. Jako příklad lze uvést, že „cvičící zvířata“ byla často srovnávána se sedavými kontrolními zvířaty, což vedlo k porovnání mezi „normálně“ se chovajícími zvířaty a sedavými zvířaty [210.]. Kromě toho je u lidí velmi obtížné napodobit výše zmíněnou ranou zátěžovou intervencí, kdy je cvičení zahájeno ve stejný den nebo před [114.] indukcí onemocnění.

Stávající klinické studie (průřezové [213. - 216.], intervenční [98., 217. - 218.] a přehledové studie [122., 199., 219., 220.]) zkoumaly účinky cvičení jako léčby potenciálně modifikující onemocnění. Sledovaly tzv. markery progresu onemocnění jako je postižení nervového systému u RS pomocí škály Expanded Disability Status Scale – EDSS, míru relapsů a zobrazování magnetickou rezonancí [221.]. Kardiorespirační zdatnost byla stanovena jako prediktor kortikální plasticity [213.] a korelovala s objemem šedé hmoty [214.], strukturami hluboké šedé hmoty [216.] a integritou bílé hmoty [214.]. Snížení svalové síly korelovalo se senzomotorickou poruchou mozkových kortikospinálních traktů [222., 223.]. Progresivní aerobní trénink [218.], kombinované cvičení (aerobní trénink a odporový trénink) [180.] a cvičení rovnováhy [181.] vedlo ke zlepšení funkční konektivity [180.], viskoelastivity [218.] a plasticity bílé hmoty u lidí s RS [181.]. Progresivní odporový trénink vedl ke změnám mozkových aktivací při vyšetření pomocí fMRI [224. - 226.]. Ukazuje se, že cvičení je provázáno adaptivními a plastickými procesy CNS navzdory tomu, že RS je chronické onemocnění CNS.

V případové studii [217.] došlo v souvislosti s 12 týdenním aerobním tréninkem ke zvýšení objemu hipokampu. V pilotní randomizované kontrolované studii došlo po 24 týdnech intenzivního progresivního tréninku [98.] ke ztluštění v několika kortikálních oblastech a byl naznačen trend ke zpomalení poklesu celkovému objemu mozku. Ve srovnání s lékařskými zobrazovacími studiemi, které často používají změnu celkového objemu mozku jako zásadní paraklinický výsledek [227. - 229.], je tento druhý nález velmi zajímavý a odůvodňuje dlouhodobé studie, které dále zkoumají tento účinek cvičení na morfologii mozku. Takovéto dlouhodobé studie pomohou odhalit, zda cvičení může skutečně doplnit léčebné terapie modifikující onemocnění dalším zpomalením nebo zvrácením celkové atrofie mozku u pacientů s RS – primárním cílem při zastavení progresu postižení u RS [89., 90., 141., 229.].

Literární přehledy identifikovaly výrazně sníženou míru relapsu u intervenčních skupin (tj. je u lidí s RS, kteří cvičili) ve srovnání s kontrolními skupinami (tj. lidmi, kteří neměnili své dosavadní zvyklosti) [199., 219.]. To je pravděpodobně způsobeno profylaktickým působením cvičení na faktory zprostředkující aktivitu

onemocnění RS [68.]. Naopak nebyl prokázán rozdíl na úroveň postižení nervového systému u RS dle EDSS [220.].

Fyzická aktivita a fyzioterapie jako terciární prevence u roztroušené sklerózy

RS je onemocnění, které se projevuje širokou škálou příznaků [52.]. Kombinace a závažnost příznaků se u různých lidí liší v závislosti na velikosti, umístění a počtu lézí [230.], ale také na úrovni fyzické zdatnosti [231., 232.]. Lidé s RS jsou v porovnání se zdravou populací méně aktivní, tedy i méně zdatní [233., 234.]. Proto většina symptomů RS může být výsledkem buď chorobného procesu jako takového (tj. demyelinizace a axonální degenerace v CNS) [235.], snížené úrovně fyzické aktivity jako takové, nebo kombinací těchto dvou. Cvičení pravděpodobně ovlivňuje obojí, jak fyzickou zdatnost, tak klinické projevy RS [236., 237.], jako je únava, bolest, pohyblivost a kognitivní funkce. Tabulka č. 4 popisuje různé účinky různých modalit cvičení na různé příznaky RS [68.]. Cvičení obecně může pozitivně ovlivnit většinu v tabulce uvedených příznaků, které jsou seřazeny podle nejdůležitějších, jak je hodnotí lidé s RS [236., 237.]. Při sledování vlivu konkrétních intervencí není účinek tak jednoznačný, ačkoli aerobní a odporový trénink vykazuje celkově pozitivní účinky vedoucí ke snížení (nebo i normalizaci) většiny uvedených příznaků. Pilates a jóga se staly populárními, ale dosavadní výzkum doposud nepřinesl dostatečnou evidenci o jejich účinku [192., 193.]. Studie Cramer a kol, 2014 [192.] naznačila trend ke zlepšení únavy a nálady u lidí s RS, kteří cvičili jógu. Pilates vedlo ke zlepšení rovnováhy a bolesti, ale nebyl zjištěn žádný vliv na kvalitu života, náladu a funkční kapacitu [193.].

Skutečnost, že stávající studie nepotvrdily účinek určité modality cvičení na konkrétní příznaky, nemusí znamenat, že modalita cvičení není schopna ovlivnit konkrétní symptom. Výsledky mohou být ovlivněny tím, že sledovaný příznak nebyl dostatečně rozvinutý (strop efekt), aby mohla být sledována jeho změna v souvislosti s cvičením. Nebo bylo vyšetření příznaku zvoleno jako sekundární výstup, takže mohla být studie poddimenzována [194.]. Je proto potřeba více dobře nedesignovaných randomizovaných studií.

Tabulka č.4: různé účinky různých modalit cvičení na různé příznaky RS

	Cvičení	Aerobní cvičení	Odporový trénink	Jóga / pilates	Fyzioterapie na NFP
<u>Symptomy</u>					
Únava	↑(201.,238.,239.)	↑(201.)	↓(201.)	↑(192.)↓(193.)	↑(252.)
Bolest	↑(240.)	↓(240.)		↑(193.)	
Depresivní syndrom	↑(241.,242.)	↑(241.)	↑(241.)	↑(192.)↓(193.)	
Chůze	↑(243.,244.,245.)	↑(243.,245.,191.)	↑(243.,190.)↓(245.)	↓(192.,193.)	↑(253.,89.) ↓(252.)
Rovnováha/pády	↑(245.,194.) ↑(246.)	↓(194.)	↑(190.)↓(194.)	↑(193.)	↑(253.,254.,252.)
Kognice	↓(247.,248.)			↓(192.)	↑(89.)
<u>Fyziologické poruchy</u>					
Svalová síla	↑(249.)	↓(249.,191.) ↑(250.)	↑(245.,249.,190.,192.)	↑(193.)	↑(89.)
Aerobní kapacita (VO ₂ max)	↑(249.)	↑(249.,191.,250.)	↓(249.,190.)		
<u>Progrese nemoci:</u>					
Rychlost relapsu	↑(199.)				
Progrese onemocnění (EDDS)	↓(220.)		↓(190.)		↓(255.,252.)
<u>Kvalita života:</u>					
HrQoL (Health-related quality of life)	↑(251.)	↑(251.)	↓(190.)	↓(192.)	↑(255.)

6. Závěr

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.

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., DEBANNE D. 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 KIHHEL 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, POMPON D. 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. 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.

28. 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.
29. DEUSCHLE, Michael, Ulrike GOTTHARDT, Ulrich SCHWEIGER, et al. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. *Life Sciences*. 1997, 61(22), 2239-2246. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/S0024-3205(97)00926-0.
30. GOODIN, D. S., G. C. EBERS, K. P. JOHNSON, M. RODRIGUEZ, W. A. SIBLEY a J. S. WOLINSKY. The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1999, 52(9), 1737-1737. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.52.9.1737.
31. MARTINELLI, V. Trauma, stress and multiple sclerosis. *Neurological Sciences*. 2000, 21, S849-S852. ISSN 1590-1874. Dostupné z: doi:10.1007/s100720070024.
32. WHITE, Lesley J a Vanessa CASTELLANO. Exercise and Brain Health – Implications for Multiple Sclerosis. *Sports Medicine*. 2008, 38(3), 179-186. ISSN 0112-1642. Dostupné z: doi:10.2165/00007256-200838030-00001.
33. DÖRING, Andrea, Caspar F PFUELLER, Friedemann PAUL a Jan DÖRR. Exercise in multiple sclerosis -- an integral component of disease management. *EPMA Journal*. 2012, 3(1). ISSN 1878-5077. Dostupné z: doi:10.1007/s13167-011-0136-4.
34. DALGAS, U., E. STENAGER a T. INGEMANN-HANSEN. Review: Multiple sclerosis and physical exercise. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008, 14(1), 35-53. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458507079445.
35. WHITE, Lesley J a Rudolph H DRESSENDORFER. Exercise and Multiple Sclerosis. *Sports Medicine*. 2004, 34(15), 1077-1100. ISSN 0112-1642. Dostupné z: doi: 10.1191/135248505ms1322oa -200434150-00005.

36. MOTL, Robert W., Edward MCAULEY, Erin M. SNOOK a Rachael C. GLIOTTONI. Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: Intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support. *Psychology, Health & Medicine*. 2008, 14(1), 111-124. ISSN 1354-8506. Dostupné z: doi:10.1080/13548500802241902.
37. DODD, K. J., N. F. TAYLOR, S. DENISENKO a D. PRASAD. A qualitative analysis of a progressive resistance exercise programme for people with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2009, 28(18), 1127-1134. ISSN 0963-8288. Dostupné z: doi:10.1080/09638280500531842.
38. ASANO, M., D. J. DAWES, A. ARAFAH, C. MORIELLO a N.E. MAYO. What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? *Multiple Sclerosis Journal*. 2009, 15(4), 412-421. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458508101877.
39. HARVEY, Lisa, Angela Davies SMITH a Rosie JONES. The Effect of Weighted Leg Raises on Quadriceps Strength, EMG Parameters and Functional Activities in People with Multiple Sclerosis. *Physiotherapy*. 1999, 85(3), 154-161. ISSN 00319406. Dostupné z: doi:10.1016/S0031-9406(05)65699-4.
40. ÇAKIT, Burcu Duyur, Bariş NACIR, Hakan GENÇ, Meryem SARAÇOĞLU, Aynur KARAGÖZ, Hatice Rana ERDEM a Ufuk ERGÜN. Cycling Progressive Resistance Training for People with Multiple Sclerosis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2010, 89(6), 446-457. ISSN 0894-9115. Dostupné z: doi:10.1097/PHM.0b013e3181d3e71f.
41. TAYLOR, N. F., K. J. DODD, D. PRASAD a S. DENISENKO. Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2009, 28(18), 1119-1126. ISSN 0963-8288. Dostupné z: doi:10.1080/09638280500531834.

42. GUTIERREZ, Gregory M., John W. CHOW, Mark D. TILLMAN, Sean C. MCCOY, Vanessa CASTELLANO a Lesley J. WHITE. Resistance Training Improves Gait Kinematics in Persons With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005, 86(9), 1824-1829. ISSN 00039993. Dostupné z: doi:10.1016/j.apmr.2005.04.008.
43. ROMBERG, A., A. VIRTANEN, J. RUUTIAINEN, et al. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: A randomized study. *Neurology*. 2004, 63(11), 2034-2038. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/01.WNL.0000145761.38400.65.
44. SURAKKA, Jukka, Anders ROMBERG, Juhani RUUTIAINEN, Sirkka AUNOLA, Arja VIRTANEN, Sirkka-Liisa KARPPI a Kari MÄENTAKA. Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2016, 18(7), 737-746. ISSN 0269-2155. Dostupné z: doi:10.1191/0269215504cr780oa.
45. HEESEN, C., S.M. GOLD, I. HUITINGA a J.M.H.M. REUL. Stress and hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis—A review. *Psychoneuroendocrinology*. 2007, 32(6), 604-618. ISSN 03064530. Dostupné z: doi:10.1016/j.psyneuen.2007.05.002.
46. 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.
47. REDER, A. T., R. L. MAKOWIEC a M. T. LOWY. Adrenal Size Is Increased in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*. 1994, 51(2), 151-154. ISSN 0003-9942. Dostupné z: doi:10.1001/archneur.1994.00540140057015.

48. HEESEN, Christoph, Stefan M GOLD, Sten HARTMANN, Mila MLADEK, Rüdiger REER, Klaus-Michael BRAUMANN, Klaus WIEDEMANN a Karl-Heinz SCHULZ. Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2003, 17(6), 473-481. ISSN 08891591. Dostupné z: doi:10.1016/S0889-1591(03)00077-1.
49. SCHULZ, Karl-Heinz, Stefan M. GOLD, Jan WITTE, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004, 225(1-2), 11-18. ISSN 0022510X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2004.06.009.
50. 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.
51. 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.
52. COMPSTON, Alastair a Alasdair COLES. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008, 372(9648), 1502-1517. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
53. BROWNE, P., D. CHANDRARATNA, C. ANGOOD, H. TREMLETT, C. BAKER, B. V. TAYLOR a A. J. THOMPSON. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014, 83(11), 1022-1024. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000000768.
54. PILZ, Georg, Peter WIPFLER, Gunther LADURNER a Jörg KRAUS. Modern multiple sclerosis treatment – what is approved, what is on the horizon. *Drug*

- Discovery Today. 2008, 13(23-24), 1013-1025. ISSN 13596446. Dostupné z: doi:10.1016/j.drudis.2008.08.003.
55. LIGOURI, M., M. PUGLIATTI, F. GIULIANI, et al. Age at onset in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*. 2000, 21, S825-S829. ISSN 1590-1874. Dostupné z: doi:10.1007/s100720070020.
56. SCALFARI, A., A. NEUHAUS, M. DAUMER, G. C. EBERS a P. A. MURARO. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011, 77(13), 1246-1252. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0b013e318230a17d.
57. LUNDE, Hanne Marie Bøe, Jörg ASSMUS, Kjell-Morten MYHR, Lars BØ a Nina GRYTTE. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017, 88(8), 621-625. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp-2016-315238.
58. KOCH-HENRIKSEN, N., H. BRONNUM-HANSEN a E. STENAGER. Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis: results from the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998, 65(1), 56-59. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.65.1.56.
59. KISTER, Ilya, Tamar E. BACON, Eric CHAMOT, Amber R. SALTER, Gary R. CUTTER, Jennifer T. KALINA a Joseph HERBERT. Natural History of Multiple Sclerosis Symptoms. *International Journal of MS Care*. 2013, 15(3), 146-156. ISSN 1537-2073. Dostupné z: doi:10.7224/1537-2073.2012-053.
60. GYLLENSTEN, Hanna, Andrius KAVALIUNAS, Kristina ALEXANDERSON, Jan HILLERT, Petter TINGHÖG a Emilie FRIBERG. Costs and quality of life by disability among people with multiple sclerosis: a register-based study in Sweden. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. 2018, 4(3). ISSN 2055-2173. Dostupné z: doi:10.1177/2055217318783352.

61. KOBELT, Gisela, Alan THOMPSON, Jenny BERG, Mia GANNEDAHL a Jennifer ERIKSSON. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017, 23(8), 1123-1136. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458517694432.

62. World Health Organization. *Neurological disorders.: Public health challenges*. Geneva: World Health Organization, 2006. ISBN 10: 9241563362/ ISBN 13: 9789241563369.

63. DE ANGELIS, Floriana, Nevin A JOHN a Wallace J BROWNLEE. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *BMJ*. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.k4674.

64. COHEN, Jeffrey A., Arun V. KRISHNAN, Andrew D. GOODMAN, James POTTS, Ping WANG, Eva HAVRDOVA, Chris POLMAN a Richard A. RUDICK. The Clinical Meaning of Walking Speed as Measured by the Timed 25-Foot Walk in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2014, 71(11). ISSN 2168-6149. Dostupné z: doi:10.1001/jamaneurol.2014.1895.

65. ASANO, Miho a Marcia L. FINLAYSON. Meta-Analysis of Three Different Types of Fatigue Management Interventions for People with Multiple Sclerosis: Exercise, Education, and Medication. *Multiple Sclerosis International*. 2014, 2014, 1-12. ISSN 2090-2654. Dostupné z: doi:10.1155/2014/798285.

66. AMATO, Maria Pia, Dawn LANGDON, Xavier MONTALBAN, Ralph H. B. BENEDICT, John DELUCA, Lauren B. KRUPP, Alan J. THOMPSON a Giancarlo COMI. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *Journal of Neurology*. 2013, 260(6), 1452-1468. ISSN 0340-5354. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-012-6678-0.

67. LI, Huihui, Fengli HU, Yanli ZHANG a Kai LI. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of*

Neurology. 2020, 267(12), 3489-3498. ISSN 0340-5354. Dostupné z:
doi:10.1007/s00415-019-09395-w.

68. MOTL, Robert W., Brian M SANDROFF, Gert KWAKKEL, Ulrik DALGAS, Anthony FEINSTEIN, Christoph HEESEN, Peter FEYS a Alan J THOMPSON. Exercise in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2017, 16(10), 848-856. ISSN 14744422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(17)30281-8.
69. PEDERSEN, B. K. a B. SALTIN. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2015, 25, 1-72. ISSN 09057188. Dostupné z: doi:10.1111/sms.12581.
70. HORTON, Sean, Dany J. MACDONALD, Karl ERICKSON a Rylee A. DIONIGI. A qualitative investigation of exercising with MS and the impact on the spousal relationship. *European Review of Aging and Physical Activity* . 2015, 12(1). ISSN 1813-7253. Dostupné z: doi:10.1186/s11556-015-0148-5.
71. MARTINKOVÁ, P., J. FREEMAN, A. DRABINOVÁ, E. EROSHEVA, D. CATTANEO, J. JONSDOTTIR, I. BAERT, T. SMEDAL, A. ROMBERG, P. FEYS, J. ALVES-GUERREIRO, M. HABEK, T. HENZE, C. SANTOYO MEDINA, A. BEISKE, P. VAN ASCH, D. BAKALIDOU, Y. SALCI, E. N. DIMITROVA, M. PAVLÍKOVÁ, K. ŘASOVÁ. Physiotherapeutic interventions in multiple sclerosis across Europe: Regions and other factors that matter. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018, 22(May), 59-67. ISSN 2211-0348. Dostupné z: doi: 10.1016/j.msard.2018.03.005.
72. HALABCHI, Farzin, Zahra ALIZADEH, Mohammad Ali SAHRAIAN a Maryam ABOLHASANI. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurology*. 2017, 17(1). ISSN 1471-2377. Dostupné z: doi:10.1186/s12883-017-0960-9.
73. RIEMENSCHNEIDER, Morten, Lars G. HVID, Egon STENAGER a Ulrik DALGAS. Is there an overlooked “window of opportunity” in MS exercise

- therapy? Perspectives for early MS rehabilitation. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018, 24(7), 886-894. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458518777377.
74. O'CONNOR, P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: An overview. *Neurology*. 2002, 59(6, Supplement 3), S1-S33. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.59.6_suppl_3.S1.
75. GRIMA, D. T., G. W. TORRANCE, G. FRANCIS, G. RICE, A. J. ROSNER a L. LAFORTUNE. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2000, 6(2), 91-98. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/135245850000600207.
76. SANDOVAL, Alexius E.G. Exercise in Multiple Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013, 24(4), 605-618. ISSN 10479651. Dostupné z: doi:10.1016/j.pmr.2013.06.010.
77. HOSKOVCOVÁ, Martina, Kamila HONSOVÁ a Lucie KECLÍKOVÁ. Rehabilitace u roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*. 2008, 9(4), 232–235.
78. ŘASOVÁ, K., HOGENOVÁ, A. Kulturní a filozofické rozdíly v Evropě se odrážejí v rehabilitační léčbě (fyzioterapii) neurologicky nemocných. *Rehabilitace a fyzikální lékařství*. Praha, 2012, 19(1), s. 47-49, ISSN:1211-2658.
79. ŘASOVÁ, K., HOGENOVÁ, A. Kulturní a filozofické rozdíly v Evropě se odrážejí v rehabilitační léčbě (fyzioterapii) neurologicky nemocných II.(Reakce na článek). *Rehabilitace a fyzikální lékařství*. Praha, 2013, 20(3), s. 168-172, ISSN: 1211-2658.
80. SHUMWAY-COOK, Anne a Marjorie H. WOOLLACOTT. *Motor control: translating research into clinical practice*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, c2012. ISBN 978-1-60831-018-0.
81. VÉLE, František. *Kineziologie pro klinickou praxi*. Praha: Grada, 1997. ISBN 80-7169-256-5.

82. ŘASOVÁ, Kamila. Nové trendy ve fyzioterapii nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Neurologie pro Praxi*. 2010, 11(3), 178-182.
83. PAVLŮ, Dagmar. Speciální fyzioterapeutické koncepty a metody I.: koncepty a metody spočívající převážně na neurofyziologické bázi. 2. opr. vyd. Brno: Akademické nakladatelství CERM, 2003. ISBN 8072043129.
84. BESIOS, Thomas, Aggeloussis NIKOLAOS, Gourgoulis VASSILIOS a Mauromatis GIORGOS. Effects of the Neurodevelopmental Treatment (NDT-Bobath) in the Mobility of Adults with Neurological Disorders. *Open Journal of Therapy and Rehabilitation*. 2019, 07(03), 120-130. ISSN 2332-1822. Dostupné z: doi:10.4236/ojtr.2019.73008.
85. KESER, Ilke, Nuray KIRDI, Aydin MERIC, Asli TUNCER KURNE a Rana KARABUDAK. Comparing routine neurorehabilitation program with trunk exercises based on Bobath concept in multiple sclerosis: Pilot study. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2013, 50(1). ISSN 0748-7711. Dostupné z: doi:10.1682/JRRD.2011.12.0231.
86. PROHAZKOVA, Marie, Jaroslav TINTERA, Sarka SPANHELOVA, Terezie PROKOPIUSOVA, Jan RYDLO, Marketa PAVLIKOVA, Antonin PROHAZKA a Kamila RASOVA. Brain activity changes following neuroproprioceptive "facilitation, inhibition" physiotherapy in multiple sclerosis: a parallel group randomized comparison of two approaches. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2020. Dostupné z: doi:10.23736/S1973-9087.20.06336-4.
87. ŘASOVÁ, K; PROCHÁZKOVÁ, M; IBRAHIM, I; HLINKA, J; TINTĚRA, J. Možnosti aktivování plastických a adaptačních procesů v centrálním nervovém systému pomocí fyzioterapie u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2017, 80(2), 150-156. ISSN 1210-7859. Dostupné z: doi: 10.14735/amcsnn2017150. IF: 0.508/2017.

88. LOPEZ, Luis Perales, Natalia Valdez PALMERO, Laura Garcia RUANO, Clara SAN LEON PASCUAL, Paula White ORILE, Adrian Vegue DOWN, Ma Dolores GOR GARCIA-FOGEDA a Silvia TORÉ. The implementation of a reflex locomotion program according to Vojta produces short-term automatic postural control changes in patients with multiple sclerosis. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2021, 26, 401-405. ISSN 13608592. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbmt.2021.01.001.
89. 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.
90. 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*. 2016, 19(2), 170-181. ISSN 0269-2155. Dostupné z: doi:10.1191/0269215505cr831oa.
91. ŘASOVÁ, Kamila, Marie PROCHÁKOVÁ, Ibrahim IBRAHIM, Jaroslav HLINKA a Jaroslav TINTĚRA. Options for Activation of Plastic and Adaptation Processes in the Central Nervous System using Physiotherapy in Multiple Sclerosis Patients. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2017, 80/113(2), 150-156. ISSN 12107859. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2017150.
92. PROCHÁZKOVÁ, Marie, Jaroslav TINTĚRA, Antonín PROCHÁZKA, Patrícia MARTINKOVÁ a Kamila ŘASOVÁ. Changes of Effective Connectivity after Facilitation Physiotherapy in Multiple Sclerosis. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2015, 78/111(4), 423-429. ISSN 12107859. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2015423.

93. FEYS, Peter a Sofia STRAUDI. Beyond therapists: Technology-aided physical MS rehabilitation delivery. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019, 25(10), 1387-1393. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458519848968.
94. TRAMONTANO, Marco, Giovanni MORONE, Sara DE ANGELIS, Laura CASAGRANDE CONTI, Giovanni GALEOTO a Maria Grazia GRASSO. Sensor-based technology for upper limb rehabilitation in patients with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2020, 38(4), 333-341. ISSN 09226028. doi:10.3233/RNN-201033.
95. SAMPSON, Patrica, Chris FREEMAN, Susan COOTE, Sara DEMAIN, Peter FEYS, Katie MEADMORE a Ann-Marie HUGHES. Using Functional Electrical Stimulation Mediated by Iterative Learning Control and Robotics to Improve Arm Movement for People With Multiple Sclerosis. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* . 2016, 24(2), 235-248. ISSN 1534-4320. Dostupné z: doi:10.1109/TNSRE.2015.2413906.
96. PERUZZI, Agnese, Ignazio Roberto ZARBO, Andrea CEREATTI, Ugo DELLA CROCE a Anat MIRELMAN. An innovative training program based on virtual reality and treadmill: effects on gait of persons with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation* . 2016, 39(15), 1557-1563. ISSN 0963-8288. Dostupné z: doi:10.1080/09638288.2016.1224935.
97. BRICHETTO, Giampaolo, Patricio SPALLAROSSA, Maria L Lopes DE CARVALHO a Mario A BATTAGLIA. The effect of Nintendo® Wii® on balance in people with multiple sclerosis: a pilot randomized control study. *Multiple Sclerosis Journal* . 2013, 19(9), 1219-122. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458512472747.
98. STRAUDI, S., M.G. BENEDETTI, E. VENTURINI, M. MANCA, C. FOTI a N. BASAGLIA. Does robot-assisted gait training ameliorate gait abnormalities in multiple sclerosis? A pilot randomized-control trial. *NeuroRehabilitation*. 2013, 33(4), 555-563. ISSN 18786448. Dostupné z: doi:10.3233/NRE-130990.

99. SCHWARTZ, Isabella, Anna SAJIN, Elijior MOREH, et al. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis patients: a randomized trial. *Multiple Sclerosis Journal* . 2012, 18(6), 881-890. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458511431075.
100. LO, Albert C. a Elizabeth W. TRICHE. Improving Gait in Multiple Sclerosis Using Robot-Assisted, Body Weight Supported Treadmill Training. *Neurorehabilitation and Neural Repair* . 2008, 22(6), 661-671. ISSN 1545-9683. Dostupné z: doi:10.1177/1545968308318473.
101. WESNES, Kristin, Kjell-Morten MYHR, Trond RIISE, et al. Physical activity is associated with a decreased multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018, 24(2), 150-157. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458517694088.
102. HUTCHINSON, Michael. Epstein-Barr virus is a necessary causative agent in the pathogenesis of multiple sclerosis: Commentary. *Multiple Sclerosis Journal* . 2013, 19(13), 1694-1695. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458513509510.
103. LOVETT-RACKE, Amy E. a Michael K. RACKE. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*. 2006, 63(6). ISSN 0003-9942. Dostupné z: doi:10.1001/archneur.63.6.810
104. ASCHERIO, Alberto. Epstein–Barr virus in the development of multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* . 2014, 8(3), 331-333. ISSN 1473-7175. Dostupné z: doi:10.1586/14737175.8.3.331.
105. AGLIARDI, Cristina, Franca R. GUERINI, Marina SARESELLA, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene SNPs influence VDR expression and modulate protection from multiple sclerosis in HLA-DRB1*15-positive individuals. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011, 25(7), 1460-1467. ISSN 08891591. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbi.2011.05.015.

106. COX, Mathew B., Maria BAN, Nikola A BOWDEN, Amie BAKER, Rodney J SCOTT a Jeannette LECHNER-SCOTT. Potential association of vitamin D receptor polymorphism Taq1 with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012, 18(1), 16-22. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458511415562.
107. HERNÁN, Miguel A., Susan S. JICK, Giancarlo LOGROSCINO, Michael J. OLEK, Alberto ASCHERIO a Hershel JICK. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*. 2005, 128(6), 1461-1465. ISSN 1460-2156. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awh471.
108. HEALY, Brian C., Eman N. ALI, Charles R. G. GUTTMANN, et al. Smoking and Disease Progression in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*. 2009, 66(7). ISSN 0003-9942. Dostupné z: doi:10.1001/archneurol.2009.122.
109. ASCHERIO, Alberto, Kassandra L. MUNGER a Jan D. LÜNEMANN. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2012, 8(11), 602-612. ISSN 1759-4758. Dostupné z: doi:10.1038/nrneurol.2012.198.
110. FRIESE, Manuel A., Benjamin SCHATTLING a Lars FUGGER. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2014, 10(4), 225-238. ISSN 1759-4758. Dostupné z: doi:10.1038/nrneurol.2014.37.
111. COTMAN, Carl W., Nicole C. BERCHTOLD a Lori-Ann CHRISTIE. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*. 2007, 30(9), 464-472. ISSN 01662236. Dostupné z: doi:10.1016/j.tins.2007.06.011.
112. TERJUNG, Ronald, ed. *Comprehensive Physiology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2013. ISBN 9780470650714.
113. WRANN, Christiane D., James P. WHITE, John SALOGIANNIS, et al. Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 Pathway. *Cell*

- Metabolism. 2013, 18(5), 649-659. ISSN 15504131. Dostupné z:
doi:10.1016/j.cmet.2013.09.008.
114. SOUZA, Priscila S., Elaine D. GONÇALVES, Giulia S. PEDROSO, et al.
Physical Exercise Attenuates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by
Inhibiting Peripheral Immune Response and Blood-Brain Barrier
Disruption. *Molecular Neurobiology*. 2017, 54(6), 4723-4737. ISSN 0893-7648.
Dostupné z: doi:10.1007/s12035-016-0014-0.
115. MANDOLESI, Georgia, Silvia BULLITTA, Diego FRESEGNA, et al. Voluntary
running wheel attenuates motor deterioration and brain damage in cuprizone-
induced demyelination. *Neurobiology of Disease*. 2019, 129, 102-117. ISSN
09699961. Dostupné z: doi:10.1016/j.nbd.2019.05.010.
116. XIE, Yu, Zhengyi LI, Yong WANG, Xiaoxu XUE, Wenhai MA, Yijie ZHANG a
Junpeng WANG. Effects of moderate- versus high- intensity swimming training
on inflammatory and CD4+ T cell subset profiles in experimental autoimmune
encephalomyelitis mice. *Journal of Neuroimmunology*. 2019, 328, 60-67. ISSN
01655728. Dostupné z: doi:10.1016/j.jneuroim.2018.12.005.
117. BOGGIA, Raffaella, Federica TURRINI, Alessandra ROGGERI, et al.
Neuroinflammation in Aged Brain: Impact of the Oral Administration of Ellagic
Acid Microdispersion. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, 21(10).
ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21103631.
118. EINSTEIN, Ofira, Nina FAINSTEIN, Olga TOULOUMI, Roza LAGOUDAKI,
Ester HANYA, Nikolaos GRIGORIADIS, Abram KATZ a Tamir BEN-HUR.
Exercise training attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by
peripheral immunomodulation rather than direct neuroprotection. *Experimental
Neurology*. 2018, 299, 56-64. ISSN 00144886. Dostupné z:
doi:10.1016/j.expneurol.2017.10.008.
119. DAMASCENO, Alfredo, Benito Pereira DAMASCENO, Fernando CENDES,
Alfredo DAMASCENO, Adriel Santos MORAES, Alessandro FARIAS a

- Leonilda Maria Barbosa dos SANTOS. Serum BDNF levels are not reliable correlates of neurodegeneration in MS patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2015, 4(1), 65-66. ISSN 22110348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2014.11.003.
120. KJØLHEDE, Tue, Susanne SIEMONSEN, Damian WENZEL, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis Journal*. 2018, 24(10), 1356-1365. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458517722645.
121. NEGARESH, Raof, Robert W. MOTL, Motahare MOKHTARZADE, et al. Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple Sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018, 24, 91-100. ISSN 22110348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2018.06.008.
122. NEGARESH, R., R. W. MOTL, P. ZIMMER, M. MOKHTARZADE a J. S. BAKER. Effects of exercise training on multiple sclerosis biomarkers of central nervous system and disease status: a systematic review of intervention studies. *European Journal of Neurology*. 2019, 26(5), 711-721. ISSN 1351-5101. Dostupné z: doi:10.1111/ene.13929.
123. JØRGENSEN, M. L. K., T. KJØLHEDE, U. DALGAS a L. G. HVID. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and sphingosine-1-phosphat (S1P) are NOT the main mediators of neuroprotection induced by resistance training in persons with multiple sclerosis—A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019, 31, 106-111. ISSN 22110348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2019.03.029.
124. GEJL, Anne Kær, Christian ENEVOLD, Anna BUGGE, Marianne Skovsager ANDERSEN, Claus Henrik NIELSEN a Lars Bo ANDERSEN. Associations between serum and plasma brain-derived neurotrophic factor and influence of storage time and centrifugation strategy. *Scientific Reports*. 2019, 9(1). ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-45976-5.

125. BALIETTI, Marta, Cinzia GIULI a Fiorenzo CONTI. Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer's Disease: Are There Methodological Biases? *Molecular Neurobiology*. 2018, 55(8), 6661-6672. ISSN 0893-7648. Dostupné z: doi:10.1007/s12035-017-0866-y.
126. SPENCER, Jonathan I, Jack S BELL a Gabriele C DELUCA. Vascular pathology in multiple sclerosis: reframing pathogenesis around the blood-brain barrier. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017, 89(1), 42-52. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp-2017-316011.
127. MARTINEZ SOSA, Santiago a Kenneth J. SMITH. Understanding a role for hypoxia in lesion formation and location in the deep and periventricular white matter in small vessel disease and multiple sclerosis. *Clinical Science*. 2017, 131(20), 2503-2524. ISSN 0143-5221. Dostupné z: doi:10.1042/CS20170981.
128. MAŁKIEWICZ, Marta A., Arkadiusz SZARMACH, Agnieszka SABISZ, Wiesław J. CUBAŁA, Edyta SZUROWSKA a Paweł J. WINKLEWSKI. Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *Journal of Neuroinflammation*. 2019, 16(1). ISSN 1742-2094. Dostupné z: doi:10.1186/s12974-019-1403-x.
129. BORAXBEKK, Carl-Johan, Alireza SALAMI, Anders WÅHLIN a Lars NYBERG. Physical activity over a decade modifies age-related decline in perfusion, gray matter volume, and functional connectivity of the posterior default-mode network—A multimodal approach. *NeuroImage*. 2016, 131, 133-141. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2015.12.010.
130. ORTIZ, Genaro Gabriel, Fermín Paul PACHECO-MOISÉS, Miguel Ángel MACÍAS-ISLAS, et al. Role of the Blood–Brain Barrier in Multiple Sclerosis. *Archives of Medical Research* . 2014, 45(8), 687-697. ISSN 01884409. Dostupné z: doi:10.1016/j.arcmed.2014.11.013.
131. REMPE, Ralf G, Anika MS HARTZ a Björn BAUER. Matrix metalloproteinases in the brain and blood–brain barrier: Versatile breakers and makers. *Journal of*

- Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2016, 36(9), 1481-1507. ISSN 0271-678X. Dostupné z: doi:10.1177/0271678X16655551.
132. ALVAREZ, Jorge Ivan, Romain CAYROL a Alexandre PRAT. Disruption of central nervous system barriers in multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2011, 1812(2), 252-264. ISSN 09254439. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbadis.2010.06.017.
133. D'HAESELEER, Miguel, Stéphanie HOSTENBACH, Ilse PEETERS, Souraya El SANKARI, Guy NAGELS, Jacques DE KEYSER a Marie B D'HOOGHE. Cerebral Hypoperfusion: A New Pathophysiologic Concept in Multiple Sclerosis? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2015, 35(9), 1406-1410. ISSN 0271-678X. Dostupné z: doi:10.1038/jcbfm.2015.131.
134. WUERFEL, Jens, Friedemann PAUL a Frauke ZIPP. Cerebral blood perfusion changes in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007, 259(1-2), 16-20. ISSN 0022510X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2007.02.011.
135. KERMODE, A. G., A. J. THOMPSON, P. TOFTS, et al. BREAKDOWN OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER PRECEDES SYMPTOMS AND OTHER MRI SIGNS OF NEW LESIONS IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Brain*. 1990, 113(5), 1477-1489. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/113.5.1477.
136. DECKX, Nathalie, Inez WENS, Amber H. NUYTS, et al. 12 Weeks of Combined Endurance and Resistance Training Reduces Innate Markers of Inflammation in a Randomized Controlled Clinical Trial in Patients with Multiple Sclerosis. *Mediators of Inflammation*. 2016, 2016, 1-13. ISSN 0962-9351. Dostupné z: doi:10.1155/2016/6789276.
137. ZIMMER, Philipp, Wilhelm BLOCH, Alexander SCHENK, et al. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018, 24(12), 1635-1644. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458517728342.

138. MOKHTARZADE, Motahare, Robert MOTL, Raof NEGARESH, et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. *Neuropeptides*. 2018, 70, 93-100. ISSN 01434179. Dostupné z: doi:10.1016/j.npep.2018.05.010.
139. ALFINI, Alfonso J., Lauren R. WEISS, Kristy A. NIELSON, Matthew D. VERBER a J. Carson SMITH. Resting Cerebral Blood Flow After Exercise Training in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019, 67(2), 671-684. ISSN 13872877. Dostupné z: doi:10.3233/JAD-180728.
140. KHAN, Fary, Bhasker AMATYA, Mary P. GALEA, Roman GONZENBACH a Jürg KESSELRING. Neurorehabilitation: applied neuroplasticity. *Journal of Neurology*. 2017, 264(3), 603-615. ISSN 0340-5354. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-016-8307-9.
141. IBRAHIM, Ibrahim, Jaroslav TINTERA, Antonin SKOCH, Filip JIRŮ, Petr HLUSTIK, Patricia MARTINKOVA, Karel ZVARA a Kamila RASOVA. Fractional anisotropy and mean diffusivity in the corpus callosum of patients with multiple sclerosis: the effect of physiotherapy. *Neuroradiology*. 2011, 53(11), 917-926. ISSN 0028-3940. Dostupné z: doi:10.1007/s00234-011-0879-6.
142. LIPPERT-GRÜNER, Marcela. *Neurorehabilitace*. Praha: Galén, c2005. ISBN 8072623176.
143. ŘASOVÁ, Kamila a Eva HAVRDOVÁ. Rehabilitace u roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Neurologie pro Praxi*. 2005, 6, 306-309.
144. MIYAKE, Sachiko. Mind over cytokines: Crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2012, 3(1), 1-15. ISSN 17591961. Dostupné z: doi:10.1111/j.1759-1961.2011.00023.x.

145. BESEDOVSKY, HUGO OSCAR a ADRIANA DEL REY. Immune-Neuro-Endocrine Interactions: Facts and Hypotheses. *Endocrine Reviews*. 1996, 17(1), 64-102. ISSN 0163-769X. Dostupné z: doi:10.1210/edrv-17-1-64.
146. DECKX, Nathalie, Wai-Ping LEE, Zwi N. BERNEMAN a Nathalie COOLS. Neuroendocrine Immunoregulation in Multiple Sclerosis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013, 2013, 1-23. ISSN 1740-2522. Dostupné z: doi:10.1155/2013/705232.
147. SATO, Koji a Motoyuki IEMITSU. The Role of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Skeletal Muscle. *Dehydroepiandrosterone*. Elsevier, 2018, 2018, s. 205-221. *Vitamins and Hormones*. ISBN 9780128143612. Dostupné z: doi:10.1016/bs.vh.2018.03.002.
148. ŠULCOVÁ, J., M. HILL, R. HAMPL a L. STÁRKA. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *Journal of Endocrinology*. 1997, 154(1), 57-62. ISSN 0022-0795. Dostupné z: doi:10.1677/joe.0.1540057.
149. HAVLÍKOVÁ, Helena, Martin HILL, Richard HAMPL a Luboš STÁRKA. Sex- and Age-Related Changes in Epitestosterone in Relation to Pregnenolone Sulfate and Testosterone in Normal Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002, 87(5), 2225-2231. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jcem.87.5.8499.
150. O'DONNELL, Amy B., Thomas G. TRAVISON, Susan S. HARRIS, J. Lisa TENOVER a John B. MCKINLAY. Testosterone, Dehydroepiandrosterone, and Physical Performance in Older Men: Results from the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006, 91(2), 425-431. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2005-1227.
151. BARENDSE, Marjolein E.A., Julian G. SIMMONS, Michelle L. BYRNE, et al. Brain structural connectivity during adrenarche: Associations between hormone

- levels and white matter microstructure. *Psychoneuroendocrinology*. 2018, 88, 70-77. ISSN 03064530. Dostupné z: doi:10.1016/j.psyneuen.2017.11.009.
152. BAULIEU, E.-E., G. THOMAS, S. LEGRAIN, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000, 97(8), 4279-4284. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.97.8.4279.
153. RENDINA, Danielle N., Carol D. RYFF a Christopher L. COE. Precipitous Dehydroepiandrosterone Declines Reflect Decreased Physical Vitality and Function. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. ISSN 1079-5006. Dostupné z: doi:10.1093/gerona/glw135.
154. 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.
155. HILDEBRANDT, Helmut, Roksana STACHOWIAK, Ines HEBER, Hans-Peter SCHLAKE a Paul ELING. Relation between cognitive fatigue and circadian or stress related cortisol levels in MS patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020, 45. ISSN 22110348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2020.102440.
156. KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983, 33(11), 1444-1444. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.33.11.1444.
157. 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.

158. SOSVOROVA, Lucie, Jana VITKU, Tereza CHLUPACOVA, Milan MOHAPL a Richard HAMPL. Determination of seven selected neuro- and immunomodulatory steroids in human cerebrospinal fluid and plasma using LC-MS/MS. *Steroids*. 2015, 98, 1-8. ISSN 0039128X. Dostupné z: doi:10.1016/j.steroids.2015.01.019.
159. BERG K, WOOD-DAUPHINEE S, WILLIAMS JI. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1995;27(1):27-36.
160. PODSIADLO, Diane a Sandra RICHARDSON. The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991, 39(2), 142-148. ISSN 00028614. Dostupné z: doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x.
161. FISCHER, J S, R A RUDICK, G R CUTTER a S C REINGOLD. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple Sclerosis Journal*. 1999, 5(4), 244-250. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/135245859900500409.
162. HOBART, J. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): A new patient-based outcome measure. *Brain*. 124(5), 962-973. ISSN 14602156. Dostupné z: doi:10.1093/brain/124.5.962.
163. FISK, John D., Paul G. RITVO, Lynn ROSS, David A. HAASE, Thomas J. MARRIE a Walter F. SCHLECH. Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of the Fatigue Impact Scale. *Clinical Infectious Diseases*. 1994, 18(Supplement_1), S79-S83. ISSN 1537-6591. Dostupné z: doi:10.1093/clinids/18.Supplement_1.S79.
164. HOBART, J. C., A. RIAZI, D. L. LAMPING, R. FITZPATRICK a A. J. THOMPSON. Measuring the impact of MS on walking ability: The 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*. 2003, 60(1), 31-36. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.60.1.31.

165. BLUM, Lisa a Nicol KORNER-BITENSKY. Usefulness of the Berg Balance Scale in Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *Physical Therapy*. 2008, 88(5), 559-566. ISSN 0031-9023. Dostupné z: doi:10.2522/ptj.20070205.
166. BERG, Katherine. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada*. 1989, 41(6), 304-311. ISSN 0300-0508. Dostupné z: doi:10.3138/ptc.41.6.304.
167. BORG GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14(5):377-81.
168. MORGAN, Julie A, Frances CORRIGAN a Bernhard T BAUNE. Effects of physical exercise on central nervous system functions: a review of brain region specific adaptations. *Journal of Molecular Psychiatry* [online]. 2015, 3(1) [cit. 2021-04-10]. ISSN 2049-9256. Dostupné z: doi:10.1186/s40303-015-0010-8.
169. SPANHELOVA S. Reflex locomotion according to Prof. Václav Vojta. 2017. In: *Neurorehabilitation of people with impaired mobility – therapeutic interventions and assessment tools*. Prague: Third Medical Faculty, Charles University, Czech Republic.
170. NAJAFI, Parisa a Mehrzad MOGHADASI. The effect of yoga training on enhancement of Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol levels in female patients with multiple sclerosis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2017, 26, 21-25. ISSN 17443881. Dostupné z: doi:10.1016/j.ctcp.2016.11.006.
171. HEJAZI S M, PAKZADNIYA S, MOGHADDAM V, GHIAMI S M M, SOLTANI M. The effect of the aerobic selected exercise in water on the cortisol level, IL-10, IL-6 and TGF β in the patients with multiple sclerosis. *J Basic Appl Sci Res*, 2013; 3:23-28.
172. ZARE, Fatemeh. Effect of aerobic exercise on dehydroepiandrosterone and cortisol in in female patients with multiple sclerosis. *Journal of Physical Activity and Hormones*. 2018, Vol 2, No. 1, Ser. 5, 013-022.

173. MELIEF, Jeroen, Stella J. DE WIT, Corbert G. VAN EDEN, Charlotte TEUNISSEN, Jörg HAMANN, Bernard M. UITDEHAAG, Dick SWAAB a Inge HUITINGA. HPA axis activity in multiple sclerosis correlates with disease severity, lesion type and gene expression in normal-appearing white matter. *Acta Neuropathologica*. 2013, 126(2), 237-249. ISSN 0001-6322. Dostupné z: doi:10.1007/s00401-013-1140-7.
174. HEESEN, Christoph, Stefan M GOLD, Alaleh RAJI, Klaus WIEDEMANN a Karl-Heinz SCHULZ. Cognitive impairment correlates with hypothalamo–pituitary–adrenal axis dysregulation in multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2002, 27(4), 505-517. ISSN 03064530. Dostupné z: doi:10.1016/S0306-4530(01)00071-3.
175. GOLD, Stefan M., Alaleh RAJI, Inge HUITINGA, Klaus WIEDEMANN, Karl-Heinz SCHULZ a Christoph HEESEN. Hypothalamo–pituitary–adrenal axis activity predicts disease progression in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2005, 165(1-2), 186-191. ISSN 01655728. Dostupné z: doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.04.014.
176. JANDOVA D, BICIKOVA M, HILL M, HAMPL R. Health resort treatment improved the neurosteroid profile in thyroidectomized women. *Endocrine regulations*. 2008;42(1):17-22.
177. 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.
178. 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.

179. CHAHAL, HS a WM 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.
180. 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.
181. 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.
182. YSRRAELIT, María C. a Jorge CORREALE. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. 2019, 156(1), 9-22. ISSN 00192805. Dostupné z: doi:10.1111/imm.13004.
183. KOLÁŘ, Pavel. *Rehabilitace v klinické praxi*. 1.vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-657-1.
184. ŘASOVÁ, Kamila. *Fyzioterapie u neurologicky nemocných*. 1. vyd. Praha: CEROS, 2007. ISBN 978-80-239-9300-4.
185. CHIDI-OGBOLU, Nkechinyere a Keith BAAR. Effect of Estrogen on Musculoskeletal Performance and Injury Risk. *Frontiers in Physiology*. 2019, 9. ISSN 1664-042X. Dostupné z: doi:10.3389/fphys.2018.01834.
186. 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.
187. DALGAS, Ulrik. Rehabilitation and multiple sclerosis: hot topics in the preservation of physical functioning. *Journal of the Neurological Sciences*.

- 2011, 311, S43-S47. ISSN 0022510X. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-510X(11)70008-9.
188. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009, 41(3), 687-708. ISSN 0195-9131. Dostupné z: doi:10.1249/MSS.0b013e3181915670.
189. HUGHES, John R. Psychological effects of habitual aerobic exercise: A critical review. *Preventive Medicine*. 1984, 13(1), 66-78. ISSN 00917435. Dostupné z: doi:10.1016/0091-7435(84)90041-0.
190. KJØLHEDE, T, K VISSING a U DALGAS. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012, 18(9), 1215-1228. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458512437418.
191. LANGESKOV-CHRISTENSEN, Martin, Martin HEINE, Gert KWAKKEL a Ulrik DALGAS. Aerobic Capacity in Persons with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2015, 45(6), 905-923. ISSN 0112-1642. Dostupné z: doi:10.1007/s40279-015-0307-x.
192. CRAMER, Holger, Romy LAUCHE, Hoda AZIZI, Gustav DOBOS, Jost LANGHORST a Lamberto MANZOLI. Yoga for Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014, 9(11). ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0112414.
193. SÁNCHEZ-LASTRA, Miguel A., Daniel MARTÍNEZ-ALDAO, Antonio J. MOLINA a Carlos AYÁN. Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019, 28, 199-212. ISSN 22110348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2019.01.006.
194. GUNN, Hilary, Sophie MARKEVICS, Bernhard HAAS, Jonathan MARSDEN a Jennifer FREEMAN. Systematic Review: The Effectiveness of Interventions to Reduce Falls and Improve Balance in Adults With Multiple Sclerosis. *Archives of*

- Physical Medicine and Rehabilitation. 2015, 96(10), 1898-1912. ISSN 00039993. Dostupné z: doi:10.1016/j.apmr.2015.05.018.
195. STATHOPOULOS, Elaine a Judith FELSON DUCHAN. History and Principles of Exercise-Based Therapy: How They Inform Our Current Treatment. *Seminars in Speech and Language*. 2006, 27(4), 227-235. ISSN 0734-0478. Dostupné z: doi:10.1055/s-2006-955113.
196. VAN ROIE, Evelien, Christophe DELECLUSE, Joke OPDENACKER, Katrien DE BOCK, Eva KENNIS a Filip BOEN. Effectiveness of a Lifestyle Physical Activity Versus a Structured Exercise Intervention in Older Adults. *Journal of Aging and Physical Activity*. 2010, 18(3), 335-352. ISSN 1063-8652. Dostupné z: doi:10.1123/japa.18.3.335.
197. ZACKOWSKI, Kathleen M. Exercise as Medicine in Multiple Sclerosis—Moving Beyond Compensatory Benefits. *US Neurology*. 2017, 13(02). ISSN 1758-4000. Dostupné z: doi:10.17925/USN.2017.13.02.70.
198. TALLNER, A., M. MÄURER a K. PFEIFER. Multiple Sklerose und körperliche Aktivität. *Der Nervenarzt*. 2013, 84(10), 1238-1244. ISSN 0028-2804. Dostupné z: doi:10.1007/s00115-013-3838-0.
199. PILUTTI, Lara A., Matthew E. PLATTA, Robert W. MOTL a Amy E. LATIMER-CHEUNG. The safety of exercise training in multiple sclerosis: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014, 343(1-2), 3-7. ISSN 0022510X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2014.05.016.
200. SMITH, Robyn M., Marion ADENEY-STEEL, Gary FULCHER a Wendy A. LONGLEY. Symptom Change With Exercise Is a Temporary Phenomenon for People With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006, 87(5), 723-727. ISSN 00039993. Dostupné z: doi:10.1016/j.apmr.2006.01.015.
201. HEINE, Martin, Ingrid VAN DE PORT, Marc B RIETBERG, Erwin EH VAN WEGEN a Gert KWAKKEL. Exercise therapy for fatigue in multiple

- sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD009956.pub2.
202. OLSSON, Tomas, Lisa F. BARCELLOS a Lars ALFREDSSON. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2017, 13(1), 25-36. ISSN 1759-4758. Dostupné z: doi:10.1038/nrneurol.2016.187.
203. ABDOLLAHPOUR, Ibrahim, Saharnaz NEDJAT, Mohammad Ali MANSOURNIA, Mohammad Ali SAHRAIAN a Ingrid VAN DER MEI. Lifestyle factors and multiple sclerosis: A population-based incident case-control study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018, 22, 128-133. ISSN 22110348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2018.03.022.
204. PONSONBY, Anne-Louise, Robyn M LUCAS, Keith DEAR, et al. The physical anthropometry, lifestyle habits and blood pressure of people presenting with a first clinical demyelinating event compared to controls: The Ausimmune study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013, 19(13), 1717-1725. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458513483887.
205. CORTESE, Marianna, Trond RIISE, Kjetil BJØRNEVIK a Kjell-Morten MYHR. Body size and physical exercise, and the risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018, 24(3), 270-278. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458517699289.
206. DORANS, Kirsten S., Jennifer MASSA, Tanuja CHITNIS, Alberto ASCHERIO a Kassandra L. MUNGER. Physical activity and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2016, 87(17), 1770-1776. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000003260.
207. DALGAS, Ulrik a Egon STENAGER. Exercise and disease progression in multiple sclerosis: can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2012, 5(2), 81-95. ISSN 1756-2856. Dostupné z: doi:10.1177/1756285611430719.

208. MOTL, Robert W. Physical Activity and Irreversible Disability in Multiple Sclerosis. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2010, 38(4), 186-191. ISSN 0091-6331. Dostupné z: doi:10.1097/JES.0b013e3181f44fab.
209. WHITE, Lesley J a Vanessa CASTELLANO. Exercise and Brain Health -- Implications for Multiple Sclerosis. *Sports Medicine*. 2008, 38(2), 91-100. ISSN 0112-1642. Dostupné z: doi:10.2165/00007256-200838020-00001.
210. PRYOR, William M., Kimberly G. FREEMAN, Rebecca D. LARSON, Gaylen L. EDWARDS a Lesley J. WHITE. Chronic exercise confers neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroscience Research*. 2015, 93(5), 697-706. ISSN 03604012. Dostupné z: doi:10.1002/jnr.23528.
211. BONFIGLIO, T., G. OLIVERO, M. VERGASSOLA, et al. Environmental training is beneficial to clinical symptoms and cortical presynaptic defects in mice suffering from experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuropharmacology*. 2019, 145, 75-86. ISSN 00283908. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuropharm.2018.01.026.
212. BURROWS, David John, Alexander MCGOWN, Saurabh A JAIN, Milena DE FELICE, Tennore M RAMESH, Basil SHARRACK a Arshad MAJID. Animal models of multiple sclerosis: From rodents to zebrafish. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019, 25(3), 306-324. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458518805246.
213. PRAKASH, Ruchika Shaurya, Erin M. SNOOK, Kirk I. ERICKSON, Stanley J. COLCOMBE, Michelle W. VOSS, Robert W. MOTL a Arthur F. KRAMER. Cardiorespiratory fitness: A predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2007, 34(3), 1238-1244. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2006.10.003.
214. PRAKASH, Ruchika Shaurya, Erin M. SNOOK, Robert W. MOTL a Arthur F. KRAMER. Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white

- matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Research*. 2010, 1341, 41-51. ISSN 00068993. Dostupné z: doi:10.1016/j.brainres.2009.06.063.
215. MOTL, RW a E MCAULEY. Association between change in physical activity and short-term disability progression in multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2011, 43(4), 305-310. ISSN 1650-1977. Dostupné z: doi:10.2340/16501977-0782.
216. MOTL, Robert W., Lara A. PILUTTI, Elizabeth A. HUBBARD, Nathan C. WETTER, Jacob J. SOSNOFF a Bradley P. SUTTON. Cardiorespiratory fitness and its association with thalamic, hippocampal, and basal ganglia volumes in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*. 2015, 7, 661-666. ISSN 22131582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2015.02.017.
217. LEAVITT, V. M., C. CIRNIGLIARO, A. COHEN, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: Preliminary findings. *Neurocase*. 2013, 20(6), 695-697. ISSN 1355-4794. Dostupné z: doi:10.1080/13554794.2013.841951.
218. SANDROFF, Brian M., Curtis L. JOHNSON a Robert W. MOTL. Exercise training effects on memory and hippocampal viscoelasticity in multiple sclerosis: a novel application of magnetic resonance elastography. *Neuroradiology*. 2017, 59(1), 61-67. ISSN 0028-3940. Dostupné z: doi:10.1007/s00234-016-1767-x.
219. TALLNER, A, A WASCHBISCH, I WENNY, S SCHWAB, C HENTSCHKE, K PFEIFER a M MÄURER. Multiple sclerosis relapses are not associated with exercise. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012, 18(2), 232-235. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458511415143.
220. HEMPEL, Susanne, Glenn D GRAHAM, Ning FU, et al. A systematic review of the effects of modifiable risk factor interventions on the progression of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017, 23(4), 513-524. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458517690271.

221. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon- β 1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001, 56(12), 1628-1636. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.56.12.1628.
222. FRITZ, Nora E, Jennifer KELLER, Peter A CALABRESI a Kathleen M ZACKOWSKI. Quantitative measures of walking and strength provide insight into brain corticospinal tract pathology in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*. 2017, 14, 490-498. ISSN 22131582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2017.02.006.
223. ZACKOWSKI, K. M., S. A. SMITH, D. S. REICH, et al. Sensorimotor dysfunction in multiple sclerosis and column-specific magnetization transfer-imaging abnormalities in the spinal cord. *Brain*. 2009, 132(5), 1200-1209. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awp032.
224. FIMLAND, Marius S., Jan HELGERUD, Markus GRUBER, Gunnar LEIVSETH a Jan HOFF. Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *European Journal of Applied Physiology*. 2010, 110(2), 435-443. ISSN 1439-6319. Dostupné z: doi:10.1007/s00421-010-1519-2.
225. DALGAS, Ulrik, Egon STENAGER, Caroline LUND, Cuno RASMUSSEN, Thor PETERSEN, Henrik SØRENSEN, Thorsten INGEMANN-HANSEN a Kristian OVERGAARD. Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2013, 260(7), 1822-1832. ISSN 0340-5354. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-013-6884-4.
226. KJØLHEDE, Tue, Kristian VISSING, Line DE PLACE, Bodil G PEDERSEN, Steffen RINGGAARD, Egon STENAGER, Thor PETERSEN a Ulrik DALGAS. Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015, 21(5), 599-611. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458514549402.

227. VOLLMER, Timothy, James SIGNOROVITCH, Lynn HUYNH, Philip GALEBACH, Caroline KELLEY, Allitia DIBERNARDO a Rahul SASANE. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015, 357(1-2), 8-18. ISSN 0022510X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2015.07.014.
228. TSIVGOULIS, Georgios, Aristeidis H. KATSANOS, Nikolaos GRIGORIADIS, Georgios M. HADJIGEORGIOU, Ioannis HELIOPOULOS, Constantinos KILIDIREAS, Konstantinos VOUMVOURAKIS a Sreeram V. RAMAGOPALAN. The Effect of Disease Modifying Therapies on Brain Atrophy in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015, 10(3). ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0116511.
229. FAVARETTO, Alice, Andrea LAZZAROTTO, Monica MARGONI, Davide POGGIALI a Paolo GALLO. Effects of disease modifying therapies on brain and grey matter atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*. 2018, 3(1). ISSN 2056-6115. Dostupné z: doi:10.1186/s40893-017-0033-3.
230. VELLINGA, M.M., J.J.G. GEURTS, E. ROSTRUP, B.M.J. UITDEHAAG, C.H. POLMAN, F. BARKHOF a H. VRENKEN. Clinical correlations of brain lesion distribution in multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2009, 29(4), 768-773. ISSN 10531807. Dostupné z: doi:10.1002/jmri.21679.
231. STEPHENS, Samantha, Shahriar SHAMS, Joshua LEE, et al. Benefits of Physical Activity for Depression and Fatigue in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Analysis. *The Journal of Pediatrics*. 2019, 209, 226-232.e2. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpeds.2019.01.040.
232. ROONEY, Scott, Morten RIEMENSCHNEIDER, Ulrik DALGAS, Marie-Louise K. JØRGENSEN, Anne-Sophie MICHELSEN, Jan C. BRØND a Lars G. HVID. Physical activity is associated with neuromuscular and physical function in

- patients with multiple sclerosis independent of disease severity. *Disability and Rehabilitation*, 1-8. ISSN 0963-8288. Dostupné z: doi:10.1080/09638288.2019.1634768.
233. MOTL, Robert W, Edward MCAULEY a Erin M SNOOK. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2005, 11(4), 459-463. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1191/1352458505ms1188oa.
234. KINNETT-HOPKINS, D., B. ADAMSON, K. ROUGEAU a R.W. MOTL. People with MS are less physically active than healthy controls but as active as those with other chronic diseases: An updated meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017, 13, 38-43. ISSN 22110348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2017.01.016.
235. DE HAAN, A., C. J. DE RUITER, L. H. VAN DER WOUDE, P. J. JONGEN. Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle Nerve*. 2000 Oct;23(10):1534-41. doi: 10.1002/1097-4598(200010)23:10<1534::aid-mus9>3.0.co;2-d. PMID: 11003788.
236. GREEN, Rivka, Gary CUTTER, Michael FRIENDLY a Ilya KISTER. Which symptoms contribute the most to patients' perception of health in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. 2017, 3(3). ISSN 2055-2173. Dostupné z: doi:10.1177/2055217317728301.
237. HEESEN, C., R. HAASE, S. MELZIG, et al. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018, 137(3), 356-362. ISSN 00016314. Dostupné z: doi:10.1111/ane.12881.
238. PILUTTI, Lara A., Tina A. GREENLEE, Robert W. MOTL, Megan S. NICKRENT a Steven J. PETRUZZELLO. Effects of Exercise Training on Fatigue in Multiple Sclerosis. *Psychosomatic Medicine*. 2013, 75(6), 575-580. ISSN 0033-3174. Dostupné z: doi:10.1097/PSY.0b013e31829b4525.

239. ANDREASEN, AK, E STENAGER a U DALGAS. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011, 17(9), 1041-105. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458511401120.
240. DEMANEUF, Thibaut, Zoe AITKEN, Amalia KARAHALIOS, Teng Ieng LEONG, Alysha M. DE LIVERA, George A. JELINEK, Tracey J. WEILAND a Claudia H. MARCK. Effectiveness of Exercise Interventions for Pain Reduction in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2019, 100(1), 128-139. ISSN 00039993. Dostupné z: doi:10.1016/j.apmr.2018.08.178.
241. DALGAS, U., E. STENAGER, M. SLOTH a E. STENAGER. The effect of exercise on depressive symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. *European Journal of Neurology*. 2015, 22(3), 443-e34. ISSN 13515101. Dostupné z: doi:10.1111/ene.12576.
242. ENSARI, Ipek, Robert W. MOTL a Lara A. PILUTTI. Exercise training improves depressive symptoms in people with multiple sclerosis: Results of a meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*. 2014, 76(6), 465-471. ISSN 00223999. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpsychores.2014.03.014.
243. PEARSON, Melissa, Gudrun DIEBERG a Neil SMART. Exercise as a Therapy for Improvement of Walking Ability in Adults With Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2015, 96(7), 1339-1348.e7. ISSN 00039993. Dostupné z: doi:10.1016/j.apmr.2015.02.011.
244. SNOOK, Erin M. a Robert W. MOTL. Effect of Exercise Training on Walking Mobility in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2009, 23(2), 108-116. ISSN 1545-9683. Dostupné z: doi:10.1177/1545968308320641.
245. CHARRON, Shannon, Kyla A. MCKAY a Helen TREMLETT. Physical activity and disability outcomes in multiple sclerosis: A systematic review (2011–

- 2016). Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2018, 20, 169-177. ISSN 22110348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2018.01.021.
246. PALTAMAA, J, T SJÖGREN, S PEURALA a A HEINONEN. Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Rehabilitation Medicine. 2012, 44(10), 811-823. ISSN 1650-1977. Dostupné z: doi:10.2340/16501977-1047.
247. KALRON, Alon a Gabi ZEILIG. Efficacy of exercise intervention programs on cognition in people suffering from multiple sclerosis, stroke and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of current evidence. NeuroRehabilitation. 2015, 37(2), 273-289. ISSN 10538135. Dostupné z: doi:10.3233/NRE-151260.
248. SANDROFF, Brian M., Robert W. MOTL, Mark R. SCUDDER a John DELUCA. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. Neuropsychology Review. 2016, 26(3), 271-294. ISSN 1040-7308. Dostupné z: doi:10.1007/s11065-016-9324-2.
249. PLATTA, Matthew E., Ipek ENSARI, Robert W. MOTL a Lara A. PILUTTI. Effect of Exercise Training on Fitness in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2016, 97(9), 1564-1572. ISSN 00039993. Dostupné z: doi:10.1016/j.apmr.2016.01.023.
250. CAMPBELL, Evan, Elaine H COULTER a Lorna PAUL. High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2018, 24, 55-63. ISSN 22110348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2018.06.005.
251. MOTL, R.W. a J.L. GOSNEY. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. Multiple Sclerosis Journal. 2008, 14(1), 129-135. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458507080464.

252. TRAMONTANO, Marco, Alex MARTINO CINNERA, Leonardo MANZARI, Federico Francesco TOZZI, Carlo CALTAGIRONE, Giovanni MORONE, Alessandra POMPA a Maria Grazia GRASSO. Vestibular rehabilitation has positive effects on balance, fatigue and activities of daily living in highly disabled multiple sclerosis people: A preliminary randomized controlled trial. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2018, 36(6), 709-718. ISSN 09226028. DOI:10.3233/RNN-180850.
253. SMEDAL, Tori, Hildegunn LYGREN, Kjell-Morten MYHR, Rolf MOENILSSEN, Bente GJELSVIK, Olav GJELSVIK a Liv Inger STRAND. Balance and gait improved in patients with MS after physiotherapy based on the Bobath concept. *Physiotherapy Research International*. 2006, 11(2), 104-116. ISSN 1358-2267. Dostupné z: doi:10.1002/pri.327.
254. CATTANEO, Davide, Kamila RASOVA, Elisa GERVASONI, Gabriela DOBROVODSKÁ, Angelo MONTESANO a Johanna JONSDOTTIR. Falls prevention and balance rehabilitation in multiple sclerosis: a bi-centre randomised controlled trial. *Disability and Rehabilitation*. 2017, 40(5), 522-526. ISSN 0963-8288. Dostupné z: doi:10.1080/09638288.2016.1258089.
255. SOLARI, A., G. FILIPPINI, P. GASCO, et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology*. 1999, 52(1), 57-57. ISSN 0028-3878. doi: 10.1212/WNL.52.1.57.
256. STERGIOU, Alexandra, Meropi TZOUFI, Evangelia NTZANI, Dimitrios VARVAROUSIS, Alexandros BERIS a Avraam PLOUMIS. Therapeutic Effects of Horseback Riding Interventions. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2017, 96(10), 717-725. ISSN 0894-9115. Dostupné z: doi:10.1097/PHM.0000000000000726.

Seznam příloh

Příloha č. 1 – souhlas etické komise

Příloha č. 2 – informovaný souhlas pro účastníky studie

Příloha č. 3 – Berg balance scale

Příloha č. 4 – Time Up and Go Test

Příloha č. 5 – MSIS-29 – Stupnice dopadu roztroušené sklerózy mozkomíšní

Příloha č. 6 – MFIS – modifikovaná škála dopadu únavy

Příloha č. 7 – VAS

Příloha č. 8 – MSWS-12

Příloha č. 9 – Znázornění terapie MPAT fotodokumentací

Příloha č. 10 – Znázornění terapie VRL fotodokumentací

Gabriela Dobrovodská
PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.
Klinika rehabilitačního lékařství
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Šrobárova 50
Praha 10, 100 34
3. LF UK, Praha
Ruská 87
Praha 10, 100 00

V Praze, 12. listopadu 2012

Věc: Souhlas Etické komise 3.LF UK se žádostí o projekt „Vliv facilitační terapie na vybrané hormony ve folikulární fázi menstruačního cyklu u žen s RS“.

Vážená paní kolegyně,

Etická komise 3. LF UK neshledává překážek proti provedení projektu „Vliv facilitační terapie na vybrané hormony ve folikulární fázi menstruačního cyklu u žen s RS“ v rozsahu Vámi uvedeném za dodržení podmínek uvedených v informovaném souhlasu.

Projekt zahrnuje soubor 60 lidí vyšetřených 4 krát a 30 zdravých (kontrolní soubor) 2 krát. Vyšetřovat budou 2 nezávislí terapeuti, vykonávat facilitační terapii budou 2 nezávislí terapeuti a terapii zaměřenu na účel 2 nezávislí terapeuti.

Přílohy:

návrh studie
informovaný souhlas

S pozdravy

Etická komise
3. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Praze
100 06 Praha 10, Ruská 87

Marek Vácha
Předseda Etické komise
Ústav etiky
3. LF UK, Praha
Ruská 87
Praha 10, 100 00

Příloha č. 1: Souhlas etické komise

Příloha č. 2: Informovaný souhlas pro účastníky studie

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Vliv facilitační terapie na vybrané hormony ve folikulární fázi menstruačního cyklu u žen s RS

Vážená paní/ Vážený pane,

Byl(a) jste vyzván(a) k účasti ve výzkumném projektu „**Vliv facilitační terapie na vybrané hormony ve folikulární fázi menstruačního cyklu u žen s RS**“

Před tím, než se rozhodnete, zda se ho zúčastníte, přečtete si prosím pozorně následující informace. Dozvíte se v nich o tom, jak studie probíhá a k čemu může být užitečná.

Obecný úvod:

Roztroušená skleróza patří mezi onemocnění omezující plnohodnotný život člověka. K základním složkám léčby patří fyzioterapie. Má velký potenciál zpomalit progresi této diagnózy. Studie by měla poukázat na důležitost rehabilitace v oblasti prevence a tím poskytnout možnost zlepšit život člověka postihnutého roztroušenou sklerózou.

Informace o projektu:

Studie bude zkoumat vliv facilitační a inhibiční fyzioterapie z hlediska krátkodobé i dlouhodobé léčby fyzických funkcí podle Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdravého systému, kvality života (Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory) pomocí endokrinních parametrů (např. dehydroepiandrosteron) u pacientů s RS. Výzkum bude probíhat v dvojité zaslepené, randomizované klinické studii s cílem určit, zda terapie je úspěšná při snižování klinických problémů provázející MS a při zlepšování kvality života.

Cíle studie:

Cílem této studie je zhodnotit a posoudit efekt a vliv použité terapie na RS pomocí změn v endokrinologickém systému. Tím i potvrdit možnost ovlivnění endokrinologického systému pomocí fyzioterapie u RS a zjistit vliv těchto změn na progresi RS, zdali je možné ji pozitivně ovlivnit a tím zkvalitnit život člověka s daným onemocněním a do jaké míry je možné v rámci prevence tento život zlepšit.

Rizika:

Tato studie neskýtá žádná rizika. Vyšetření budou provádět kompetentní vyšetřující. V případě jakékoliv možné události, prosím, ihned kontaktujte Vašeho místního koordinátora studie.

Důvěrnost:

Výzkumný tým se zavazuje, že bude s Vašimi osobními daty stejně tak jako s výsledky studie nakládat s nejvyšší důvěrností a anonymitou, podle „Zákona na soukromí týkající se nakládání s osobními daty“. Osobní informace může vidět pouze Váš místní koordinátor a budou anonymně poskytnuty koordinačnímu poradci studie a spolupracovníkům, kteří budou vykonávat statistické analýzy.

Výsledky studie budou publikovány na mezinárodních kongresech a ve vědecké literatuře, avšak bez uvedení vaší identity.

Dobrovolná účast:

Účast na studii je plně dobrovolná. Pokud se rozhodnete zúčastnit, můžete kdykoliv od tohoto rozhodnutí ustoupit.

V případě, že se nebudete řídit výzkumným protokolem, nebo pokud se dávkování či druh léků, které užíváte, během studie významně změní, můžete být bez Vašeho souhlasu ze studie vyloučeni.

Přínos:

Výsledky této studie by nám měli pomoci určit mechanismy rehabilitačního účinku u RS, definovat zásady fyzioterapie používané v klinické praxi u RS, najít způsob, jak aktivně a účinně zahájit procesy imunomodulace u RS i bez nežádoucího účinku přirozenou cestou.

Informovaný souhlas účastníka studie

Já, níže uvedený/á, dávám souhlas k účasti ve studii s názvem:

Vliv facilitační terapie na vybrané hormony ve folikulární fázi menstruačního cyklu u žen s RS

Jméno:

Rodné číslo:

.....

Identifikační

kód.....

1. Zcela dobrovolně souhlasím s účastí v této studii.
2. Byl(a) jsem plně informován(a) o účelu této studie, o procedurách s ní souvisejících a o tom, co se ode mne očekává. Měl(a) jsem možnost položit jakýkoliv dotaz, týkající se použité metody i účelu této studie a potvrzuji, že všechny mé dotazy byly zodpovězeny.
3. Souhlasím, že budu plně spolupracovat s lékaři studie a budu je ihned informovat, pokud se objeví změny mého zdravotního stavu nebo nečekané či neobvyklé projevy.
4. Víím, že mohu kdykoli svobodně ze studie odstoupit, aniž by to mělo vliv na kvalitu mého dalšího léčení.
5. Chápu, že informace v mé zdravotnické dokumentaci jsou významné pro vyhodnocení výsledků studie. Souhlasím s využitím těchto informací s vědomím, že bude zachována důvěrnost těchto informací.

Koordinátor studie: PhDr. Kamila Řasová, Ph.D. kamila.rasova@centrum.cz,
604511416

Podpis pacienta:

„Souhlasím“

Jméno pacienta:

Datum:

Příloha č. 3: Berg balance scale (Převzato a přeloženo z Berg et al., 1995 *Scand J Rehabil Med.* 1995 Mar; 27(1):27-36.)

Vyšetřují se rovnovážné a koordinační schopnosti vsedě, ve stoje, při přechodech ze sedu do stoje a zpět, a také při určitých úkonech vstoje. Při vyšetření jsou potřeba: stopky, pravítko / metr (alespoň 25 cm), dvě židle (jedna s opěrkami, druhá bez nich) nebo polohovací lehátko a židli s opěrkami, stolička.

Testuje se 14 situací, každá na stupnici od 0 do 4. Každá ze 14 vyšetřovaných situací je hodnocena pomocí skály od 0 (horší) do 4 (lepší výsledek). Celkový rozsah vyšetření je od 0 do 56 (čím vyšší skóre, tím menší porucha rovnováhy).

VSTÁVÁNÍ ZE SEDU DO STOJE (vstát ze sedu do stoje bez pomoci rukou)

- 4 – schopen vstát bez pomoci rukou a schopen stabilizovat se nezávisle
- 3 – schopen vstát nezávisle s pomocí rukou
- 2 – schopen vstát s pomocí rukou po několika pokusech
- 1 – potřebuje minimální pomoc k tomu, aby vstal nebo se stabilizoval
- 0 – potřebuje střední nebo velkou / maximální pomoc, aby vstal

SAMOSTATNÝ STOJ (stát dvě minuty bez držení)

- 4 – schopen samostatného stoje po dobu dvou minut
- 3 – schopen stát dvě minuty pod kontrolou / dohledem
- 2 – schopen stát 30 sekund bez opory
- 1 – potřeba několika pokusů, aby vydržel stát 30 sekund bez opory
- 0 – neschopen stát 30 sekund bez asistence druhé osoby

SAMOSTATNÝ SED (sedět se složenýma rukama, není třeba vyšetřovat, pokud je schopen samostatného stoje po dobu dvou minut)

- 4 – schopen samostatného a bezpečného sedu po dobu dvou minut
- 3 – schopen sedět dvě minuty s dohledem
- 2 – schopen sedět 30 sekund
- 1 – schopen sedět 10 sekund
- 0 – neschopen sedět bez opory ani 10 sekund

POSAZOVÁNÍ ZE STOJE (posadit se)

- 4 – bezpečné posazení s minimálním použitím horních končetin
- 3 – kontrolované klesání s použitím horních končetin
- 2 – použití zadní strany dolních končetin pro oporu o židli ke kontrole klesání
- 1 – nezávislé posazování, ale s nekontrolovaným klesáním
- 0 – potřeba asistence druhé osoby při posazování

PŘESUNY

Budete potřebovat dvě židle, jednu s opěrkami a jednu bez nich, nebo postel a židli s opěrkami. Připravte sedadla pro pivotový přesun, tzn., že jsou natočeny tak, aby spolu svíraly úhel 90°. Požádejte klienta, aby se přesunul v jednom směru k židli s opěrkami a v druhém směru k sedadlu bez opěrek.

- 4 – schopen bezpečného přesunu s minimálním použitím horních končetin
- 3 – schopen bezpečného přesunu s jednoznačným použitím horních končetin
- 2 – schopen přesunu s verbálním navedením a dohledem
- 1 – potřeba jednoho asistenta
- 0 – potřeba dvou lidí, kteří asistují při přesunu nebo dohlížejí na bezpečnost

STOJ SE ZAVŘENÝMA OČIMA (nohy na šířku boků)

- 4 – schopen stát 10 sekund bezpečně
- 3 – schopen stát 10 sekund s dohledem
- 2 – schopen stát 3 sekundy
- 1 – neschopen mít zavřené oči po dobu 3 sekund a stát pevně
- 0 – potřebuje pomoc, aby nespádl

STOJ O ÚZKÉ BÁZI (s nohama u sebe)

- 4 – schopen stát s nohama u sebe nezávisle a bezpečně po dobu 1 minuty**
- 3 – schopen stát s nohama u sebe nezávisle po dobu 1 minuty s dohledem
- 2 – schopen stát s nohama u sebe nezávisle, ale pouze po dobu 30 sekund
- 1 – potřebuje pomoc při zaujetí pozice, ale schopen stát 15 sekund s nohama u sebe
- 0 – potřebuje pomoc při zaujetí pozice a neudrží se ani po dobu 15 sekund

VSTOJE SE NAPŘÁHNOUT DOPŘEDU S NAPJATOU PAŽÍ

Vyzvěte klienta, aby předpažil horní končetiny do 90 stupňů, napjal prsty a natáhl se co nejvíce dopředu. Vyšetřující umístí pravítko na konec prstů, když je paže v úhlu 90°. Po té následuje napřážení končetin vpřed. Zaznamenává se vzdálenost, které bylo dosaženo prsty. Při napřahování doporučujeme používat obě paže a tím se vyhnout rotaci trupu.

- 4 – napřáhne se vpřed s jistotou >25 cm (10 palců)
- 3 – napřáhne se vpřed s jistotou >12.5 cm (5 palců)
- 2 – napřáhne se vpřed s jistotou >5 cm (2 palce)
- 1 – napřáhne se vpřed, ale potřebuje dohled
- 0 – při pokusu ztrácí rovnováhu / vyžaduje podporu zvnějšku

ZVEDNOUT PŘEDMĚT Z PODLAHY ZE STOJNÉ POZICE (předmět je umístěn před klientovými nohama)

- 4 – schopen zvednout předmět lehce a s jistotou
- 3 – schopen zvednout předmět, ale potřebuje dohled
- 2 – neschopen předmět zvednout, ale dosáhne na 2-5cm (1-2 palce) od předmětu a samostatně udržuje rovnováhu
- 1 – neschopen zvednout předmět a při pokusu potřebuje dohled
- 0 – neschopen se o úkon pokusit / potřebuje asistenci, aby neztratil rovnováhu či nespádl

OTOČIT SE DOZADU PŘES LEVÉ A PRAVÉ RAMENO VE STOJNÉ POZICI

Vyzvěte klienta, aby se podíval dozadu přes levé rameno. Opakujte to samé doprava. Můžete použít předmět, na který se klient bude dívat dozadu, aby dosáhl lepšího otočení.

- 4 – podívá se dozadu na obě strany a dobře přenáší váhu
- 3 – podívá se dozadu pouze na jednu stranu, druhá strana vykazuje menší přenesení

váhy

2 – otáčí se pouze do strany, ale udrží rovnováhu

1 – při otáčení potřebuje dohled

0 – potřebuje oporu, aby udržel rovnováhu či nespádl

OTOČKA O 360 STUPŇŮ

Vyzvěte klienta, aby se otočil na místě o 360 stupňů. Následně totéž na druhou stranu.

4 – schopen bezpečně se otočit o 360° za 4 či méně sekund

3 – schopen bezpečně se otočit o 360° za 4 či méně sekund pouze na jednu stranu

2 – schopen bezpečně se otočit o 360°, ale pouze pomalu

1 – potřebuje značný dohled nebo slovní nápovědu

0 – potřebuje asistenci

Příloha č. 4: Time Up and Go Test (Převzato a přeloženo z Podsiadlo and Richardson, 1991)

Timed Up and Go:

Vyšetřovaný sedí zády opřený o opěradlo židle standardní velikosti, ruce opřené o madla. Pokud vyšetřovaný používá kompenzační pomůcky (berle, hole), nesmí je mít na začátku v ruce, ale musí být připravené vedle židle. Vyšetřuje se v pohodlném oblečení a bezpečné obuvi. Vyšetřovaný se zvedne a jde běžnou (bezpečnou) rychlostí na čáru vzdálenou 3 metry, kde se otočí a jde zpět k židli. Měří se čas (v sekundách), kdy dosedne.

Příprava:

čára 3 metry od židle

standardní židle (výška sedadla 46cm, paže opřené ve výšce 67cm)

nejprve je potřeba test s vyšetřovaným vyzkoušet

Příloha č. 5: MSIS-29 – Stupnice dopadu roztroušené sklerózy mozkomíšní

(převzato a přeloženo z: <https://www.mstrust.org.uk/sites/default/files/MSIS-29.pdf>)

Stupnice dopadu roztroušené sklerózy mozkomíšní (MSIS-29)

- Následující otázky se týkají Vašeho pohledu na dopad RS na Váš každodenní život v průběhu posledních 2 týdnů.
- Pro každý výrok prosím **zakroužkujte jedno** číslo, které **nejlépe** vystihuje Vaši situaci.
- Zodpovězte prosím **všechny** otázky.

Jak v posledních dvou týdnech RS limitovala Vaši schopnost...		Vůbec	Trochu	Mírně	Značně	Velmi
1.	Provádět fyzicky náročné úkoly?	1	2	3	4	5
2.	Pevného úchopu (např. povolit vodovodní kohoutek)?	1	2	3	4	5
3.	Přenášet věci?	1	2	3	4	5

Do jaké míry Vás v posledních dvou týdnech trápily problémy s...		Vůbec	Trochu	Mírně	Značně	Velmi
4.	Vaší rovnováhou?	1	2	3	4	5
5.	Pohybem v místnostech?	1	2	3	4	5
6.	Nemotorností?	1	2	3	4	5
7.	Ztuhlostí?	1	2	3	4	5
8.	Pocitem těžkých paží a/nebo nohou?	1	2	3	4	5
9.	Třese Vašich paží nebo nohou?	1	2	3	4	5
10.	Spasmem končetin?	1	2	3	4	5
11.	Ovládním Vašeho těla?	1	2	3	4	5
12.	Soběstačností a závislosti na druhých?	1	2	3	4	5

Zkontrolujte prosím, že jste zodpověděli všechny otázky před tím, než otočíte na další stranu.						
©2000 Neurological Outcome Measures Unit, 4th Floor Queen Mary Wing, NHNN, Queen Square, London WC1N 3BG, UK						
Jak Vás v posledních dvou týdnech sužovaly potíže s...		Vůbec	Trochu	Mírně	Značně	Velmi
13.	Omezením ve Vašich společenských a volnočasových aktivitách doma?	1	2	3	4	5
14.	Nutností zůstat doma déle, než byste chtěl/a?	1	2	3	4	5
15.	Používáním Vašich rukou při každodenních činnostech?	1	2	3	4	5
16.	Nutností omezit čas, který strávíte prací nebo jinými každodenními činnostmi?	1	2	3	4	5
17.	Využíváním dopravy? (např. auto, autobus, vlak, taxi, atd.)?	1	2	3	4	5
18.	Delším dobou nutnou pro vykonávání činností?	1	2	3	4	5
19.	Prováděním věcí spontánně (např. okamžité rozhodnutí k něčemu)?	1	2	3	4	5
20.	Naléhavou potřebou jít na toaletu?	1	2	3	4	5
21.	Špatným pocitem/rozpoložením?	1	2	3	4	5
22.	Spánkem?	1	2	3	4	5
23.	Pocity mentální únavy?	1	2	3	4	5
24.	Obavami souvisejícími s Vaší RS?	1	2	3	4	5
25.	Pocity zneklidnění nebo napjatosti?	1	2	3	4	5
26.	Pocity podrážděnosti, netrpělivosti nebo vznětlivosti?	1	2	3	4	5
27.	Koncentrací?	1	2	3	4	5

28	Nedostatkem sebedůvěry?	1	2	3	4	5
29.	Pocity deprese?	1	2	3	4	5
Zkontrolujte prosím, že jste zakročkovali JEDNO číslo u KAŽDÉ otázky.						
📍 2000 Neurological Outcome Measures Unit, 4 th Floor Queen Mary Wing, NHNN, Queen Square, London WC1N 3BG, UK						

Příloha č. 6: MFIS – modifikovaná škála dopadu únavy

Modified Fatigue Impact Scale – modifikovaná škála dopadu únavy

Do pravého sloupečku tabulky prosím vyberte z pětibodové stupnice od 0 do 4 (nikdy – 0, zřídka – 1, někdy – 2, často – 3, stále – 4) číslo, které nejlépe vyjadřuje tvrzení.

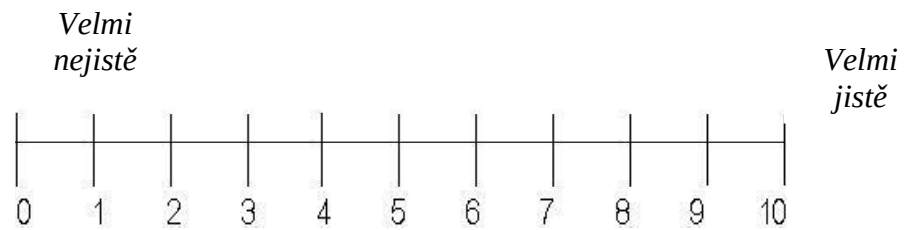
1	Ztrácím bdělost.	
2	Mám problém udržet pozornost po delší dobu.	
3	Nejsem schopen myslet jasně.	
4	Jsem nemotorný a nekoordinovaný.	
5	Zapomínám.	
6	Jsem stále pomalejší při vykonávání fyzických aktivit.	
7	Má motivace k vykonávání činností vyžadujících fyzické úsilí se snižuje.	
8	Ztrácím chuť účastnit se společenského života.	
9	Snižuje se schopnost vykonávat aktivity mimo domov.	
10	Dlouhodobě nevydržím vykonávat fyzickou činnost vyžadující vyšší úsilí.	
11	Mám problémy s rozhodováním.	
12	Ztrácím motivaci vykonávat činnosti vyžadující myšlení.	
13	Cítím slabost ve svalech.	
14	Fyzicky se cítím nepohodlně.	
15	Mám problémy ukončit činnost vyžadující myšlení	
16	Mám problémy organizovat činnosti jak v práci, tak doma.	
17	Ztrácím schopnost ukončit činnosti vyžadující fyzickou sílu.	
18	Myšlení je pomalejší.	
19	Nedokážu se soustředit.	
20	Byl/a jsem nucen omezit fyzické aktivity.	
21	Mám potřebu odpočívat více často a delší dobu.	

Příloha č. 7: VAS

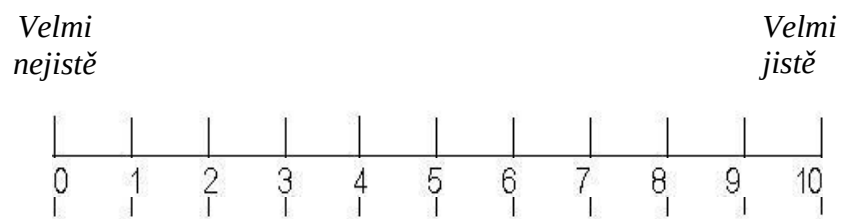
Visual Analogue Scales (VAS):

Vyšetřovaný na stupnici označí:

1) *Jak jistě se cítil při chůzi během posledního týdne?*



2) *Jak jistě se cítil (z hlediska rovnováhy) během posledního týdne?*



Příloha č. 8: MSWS-12

MS Walking Scale

Vyšetřovaný odpoví na dvanáct otázek.

- Tyto otázky se dotazují na omezení ve Vaší chůzi, způsobené roztroušenou sklerózou mozkomíšní **během posledních 2 týdnů**.
- U každé otázky zakroužkujete jedno číslo, které nejlépe popisuje stupeň omezení.
- **Prosíme, odpovězte na všechny otázky**, i kdyby se některá zdála dosti podobná jiné nebo se Vám zdála nepodstatná.

Jak moc RS za poslední 2 týdny...		vůbec	málo	mírně	hodně	velmi moc
1	Omezovala Vaši schopnost chůze?	1	2	3	4	5
2	Omezovala Vaši schopnost běhu?	1	2	3	4	5
3	Omezovala Vaši schopnost chůze do schodů a ze schodů?	1	2	3	4	5
4	Znesnadnila Váš stoj během různých činností?	1	2	3	4	5
5	Narušovala Vaši rovnováhu při stoji či chůzi?	1	2	3	4	5
6	Omezovala vzdálenost, jakou jste schopen běžně újít?	1	2	3	4	5
7	Zvýšila vaši snahu potřebnou pro chůzi?	1	2	3	4	5
8	Ovlivnila nezbytnost použití podpory při chůzi v bytě (přidržování se nábytku, použití holí atd.)	1	2	3	4	5
9	Ovlivnila nezbytnost použití podpory při chůzi venku? (hole, chodítko atd.)	1	2	3	4	5
10	Zpomalila Vaši chůzi?	1	2	3	4	5
11	Ovlivnila plynulost Vaší chůze?	1	2	3	4	5
12	Vás přiměla soustředit se na chůzi?	1	2	3	4	5

Zkontrolujte prosím, zda jste zakroužkoval/a pouze JEDNO číslo ke každé otázce.

Celkové skore : ___ / 60

Příloha č. 9: Znáznornění terapie MPAT fotodokumentací



Příloha č. 10 – Znázornění terapie VRL fotodokumentací

