Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Facilitační fyzioterapie v terciární prevenci roztroušené sklerózy mozkomíšní (se zaměřením na neuroplasticitu)

Mgr. Marie Procházková

Praha, 2021

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Preventivní medicína a epidemiologie

Předseda oborové rady: doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.

Školicí pracoviště: 3. LF UK, Klinika rehabilitačního lékařství

Autor: Mgr. Marie Procházková

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

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne

Obhajoba se koná dne v hod. kde

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

OBSAH

SOUHRN 4
SUMMARY 5
1 Úvod 6
2 Design studie, cíle a hypotézy práce 7
2.1 Design studie 7
2.2 Cíle práce 7
2.3 Hypotézy práce 7
3 Materiál a metodika 8
3.2 Zkoumaná populace 8
3.3 Metoda sběru dat 8
3.3.1 Testování klinických funkcí 8
3.3.2 Měření fMRI 9
3.4 Zpracování a analýza dat 9
3.4.1 Analýza dat klinického vyšetření 9
3.4.2 Zpracování a analýza dat fMRI 9
4 Výsledky 10
4.1 Charakteristika souboru 10
4.2 Výsledky klinických testů 11
4.3 Výsledky funkční magnetické rezonance 12
5 Diskuze 16
6 Závěr 21
Přehled literatury 23
Seznam publikací doktoranda 23

SOUHRN

Úvod: Pravidelná fyzická aktivita a fyzioterapie pozitivně ovlivňuje zdravotní stav nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní (RS). Je schopná podpořit neuroplasticitu mozku, což může vést ke zpomalení klinické progrese nemoci. Mechanismus účinku pohybové aktivity a fyzioterapie ovšem není stále dobře popsán. Pro lepší porozumění patofyziologickým a následným reparačním procesům u RS jsou v dnešní době stále více využívány zobrazovací metody.

Cíle: Tato studie má za cíl prokázat změny klinických funkcí, funkční aktivity a konektivity mozku (pomocí vyšetření funkční magnetickou rezonancí − fMRI) u nemocných s RS po dvouměsíční fyzioterapii a tím ozřejmit preventivní význam pravidelné fyzioterapie. Taktéž přinést další poznatky pro hlubší poznání patofyziologických a neuroplastických procesů u nemocných s RS.

Metody: Jedná se o prospektivní randomizovanou experimentální studii s longitudinálním sledováním. Nemocní s RS (N = 38) byli rozděleni do dvou skupin a podstoupili ambulantní dvouměsíční fyzioterapeutický program (1 hodina, 2× týdně neuropropriocepitivní „facilitace a inhibice“, dříve facilitační fyzioterapie). Klinické vyšetření a vyšetření fMRI (při sledování videa a v klidu) bylo provedeno měsíc před, těsně před, těsně po a měsíc po skončení terapeutického programu. U zdravých dobrovolníků (N = 42) bylo provedeno jedno vyšetření pomocí fMRI.

Výsledky: V souvislosti se zlepšením klinického stavu jednotlivých nemocných po terapii bylo poukázáno na změny ve funkční aktivaci mozku (v mozečku, suplementární motorické aree a premotorické oblasti). Také při analýze konektivity byly prokázány drobné změny po terapii (navýšení centrality). Zdraví účastníci měli větší aktivaci i lepší konektivitu mozkových oblastí než nemocní s RS. Klinický stav nemocných se po dvouměsíční terapii zlepšil ve dvou parametrech (v kognitivním testu a testu chůze) a zlepšilo se i subjektivní vnímání obtíží nemocnými.

Závěr: Studie přinesla nové poznatky o funkční mozkové aktivitě a konektivitě u nemocných s RS a ozřejmila, že je možné tyto funkce fyzioterapií ovlivnit (v souvislosti se zlepšením klinických funkcí). Závěry této a podobných studií by mohly pomoci pro zařazení fyzioterapie jako základního pilíře prevence progrese RS.

SUMMARY

Background: Regular physical activity and physiotherapy positively influence the health and physical condition of people with multiple sclerosis (MS). These activities support neuroplasticity of the brain, which can lead to a slowing down of clinical progression. However, the mechanism of this recovery is still not well documented. Nevertheless, imaging methods are currently widely used to help to create a better understanding of the pathophysiological and consequent reparative processes in MS.

Aims: This study aims to demonstrate changes in clinical functions, functional activity and brain connectivity (by functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) in MS patients after two months of physiotherapy. It seeks to clarify the preventive importance of regular physiotherapy, and also to provide further insights into the pathophysiological and neuroplastic processes in MS patients.

Methods: This is a prospective randomized experimental study with longitudinal observation. People with MS (N = 38) were divided into two groups and underwent a two-month physiotherapy program (1 hour, twice a week of neuroproprioceptive „facilitation, inhibiton“ therapy). A clinical examination and fMRI examination were carried out one month before, just before, just after and a month after the end of the therapeutic program. In healthy volunteers (N = 42) one fMRI examination was performed.

Results: Changes in functional brain activation (in cerebellum, supplementary motor region and premotor region) were noted in connection with an improvement of the clinical condition of the individual patients after the therapy. Also, in the connectivity analysis, minor changes were observed after therapy (increase in centrality). Healthy participants had better activation as well as better connectivity of the brain regions than the participants with MS. The clinical status of people with MS improved in two parameters (cognitive test, walk test) after two months of treatment. In addition, the subjective perception of illness by patients was better.

Conclusions: The study brings new insights into functional brain activity and connectivity in MS patients and reveals that these functions can be influenced by physiotherapy (in connection with the improvement of clinical functions). The findings of this and similar studies could help lead to the inclusion of physiotherapy as the basic pillar of prevention of MS progression.

1 ÚVOD

Incidence roztroušené sklerózy mozkomíšní (RS) ve světě a v České republice stále stoupá. Je jedním z nejčastějších onemocnění, které těžce postihuje mladé lidi a vyčleňuje je jak z pracovního, tak sociálního života. Ačkoliv je farmakoterapie tohoto onemocnění stále účinnější, není pro potlačení či alespoň zpomalení progrese dostačující. Má malý efekt na již vzniklé poškození kognitivního a motorického systému (Prosperini et al., 2015). Tento úkol tedy spadá především na komplexní motorickou a kognitivní terapii, kterou ale nemocní – dle našeho názoru – v dostatečné míře nepodstupují.

Tato práce má být poukazem, že jedním ze stěžejních kamenů sekundární a terciární prevence RS by měla být pravidelná fyzioterapie. V oboru fyzioterapie je obecně nedostatek relevantních zdrojů, které by jednoznačně prokázaly účinnost fyzioterapie a možná i proto zde chybí všeobecné povědomí o velkém potenciálu fyzioterapie (především neuroproprioceptivní „facilitace a inhibice“) ke zlepšení klinických funkcí u RS, a to především díky možnosti ovlivnění neuroplasticity.

Fyzioterapeut nejčastěji používá pro vyšetření stavu nemocného hodnocení pohybových stereotypů, svalového napětí, hodnocení centrace či decentrace kloubů, vyšetření blokád kloubů, atd., což jsou vyšetření, která lze pouze obtížně objektivizovat. Důležité proto je ozřejmit mechanismy, kterými fyzioterapie může ovlivňovat celkový stav nemocného. A zároveň vyvinout takovou terapii, která podpoří potenciál jedince pro obnovení funkce poškozené mozkové tkáně (zkombinuje fyziologické zdůvodnění a klinicky smysluplné monitorování funkční a strukturální reorganizace mozku), (Lipp a Tomassini, 2015).

Hlavním cílem této práce je v prospektivní studii ověřit účinek fyzioterapie na klinické funkce a funkce mozku (pomocí funkční magnetické rezonance) a tím přispět k porozumění mechanismu účinku fyzioterapie u nemocných s RS. Dalším cílem je formou rešerše zpracovat dosavadní poznatky o možnostech ovlivnění RS (terciární prevence), se zaměřením na pohybovou aktivitu a fyzioterapii, a také o neuroplasticitě a možnostech magnetické rezonance v objektivizaci účinků fyzioterapie u nemocných s RS.

2 DESIGN STUDIE, CÍLE A HYPOTÉZY PRÁCE

2.1 Design studie

Jedná se o prospektivní randomizovanou experimentální studii se dvěma větvemi terapeutického přístupu k nemocným a s referenční větví zdravých dobrovolníků, s longitudinálním sledováním. Nemocní s RS (N = 38) byli na začátku vyšetřeni neurologem a náhodně (losováním) rozděleni do dvou skupin. V obou skupinách podstoupili dvouměsíční ambulantní fyzioterapeutický program (jedna hodina dvakrát týdně individuální fyzioterapie - neuropropriocepitivní „facilitace a inhibice“), jedni Vojtovu reflexní lokomoci (VRL) a druzí Motorické programy aktivující terapii (MPAT). Klinické vyšetření a vyšetření funkční magnetickou rezonancí (při sledování videa a v klidu) bylo provedeno měsíc před, těsně před, těsně po a měsíc po skončení terapeutického programu. U zdravých dobrovolníků (N = 42) bylo provedeno jedno vyšetření pomocí fMRI.

Studie byla schválena Etickou komisí 3. LF UK a FNKV v Praze (EK-VP/22/0/2014). Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas.

2.2 Cíle práce

Hlavním cílem práce je prokázat efekt fyzioterapie spadající do kategorie neuropropriocepitivní „facilitace a inhibice“ u nemocných s roztroušenou sklerózou na klinické funkce a funkce mozku. Dále porovnat výsledky funkční magnetické rezonance (při sledování videa a klidovém stavu) nemocných s RS se zdravými jedinci.

2.3 Hypotézy práce

1. U vyšetření fMRI budou zřejmé rozdíly v parametrech nemocných jedinců a zdravých kontrol, a to jak ve funkční aktivitě mozku, tak konektivitě jednotlivých oblastí.
2. Při sledování kinetického videa bude mimo jiné zaznamenána aktivace mozečku, tato aktivace bude rozdílná u nemocných a zdravých.
3. Síla aktivací při sledování kinetického videa bude závislá na klinickém stavu nemocných s RS.

4. Fyzioterapie povede ke změnám funkční aktivity mozku a funkční konektivity u nemocných s RS. Při sledování kinetického videa dojde po terapii ke změně aktivace v mozečku, v premotorické a suplementární motorické oblasti a v bazálních gangliích.
5. Fyzioterapie povede ke změnám klinických funkcí u nemocných s RS.
6. Každá z aplikovaných terapií (MPAT, VRL) bude mít jiný vliv na změnu klinických testů a výstupů fMRI.

3 MATERIÁL A METODIKA

3.2 Zkoumaná populace

Do studie bylo zahrnuto 45 nemocných s RS, kteří navštěvovali MS centrum při FNKV v Praze, splňovali vstupní kritéria studie (definitivně potvrzena diagnóza RS, maximální podobnost klinických projevů a průběhu onemocnění, stabilita klinického stavu poslední 3 měsíce, minimálně 2 roky imunomodulační léčby, převládající motorické postižení, Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤ 6, minimálně 6 měsíců bez individuální fyzioterapie, schopnost podstoupit ambulantní fyzioterapii) a souhlasili se zařazením do studie. Zhodnocení vstupních kritérií provedl nezávislý neurolog MS centra FNKV v Praze. Nábor nemocných probíhal v období od listopadu 2012 do února 2013.
Studie se taktéž zúčastnilo 42 zdravých účastníků, kteří byli osloveni členy výzkumného týmu (známí, příbuzní). Zdravé kontroly byly vybrány tak, aby jejich věk a pohlaví relativně odpovídaly vzorku nemocných účastníků.

3.3 Metoda sběru dat

3.3.1 Testování klinických funkcí

Pro testování klinických funkcí bylo využito pět testů z vyšetřovacího setu klinických funkcí (Rasova et al., 2012), který se skládá z celosvětově používaných validovaných testů, jež se ukázaly jako vhodné pro posouzení vlivu fyzioterapie – tedy testů rovnováhy, chůze, jemné motoriky a kognitivních funkcí (Berg Balance Scale – BBS, Timed 25-Foot Walk – T25FW, Timed Up and Go – TUG, Nine Hole Peg Test a neuropsychologický test Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT).

Pro subjektivní hodnocení efektu byli nemocní požádáni o vyplnění dotazníku Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS). Tyto testy a dotazník byly přeloženy do češtiny (Řasová, 2007). Z pěti klinických testů (NHPT, PASAT, BBS, T25FW, TUG) byl určen klinický index, tedy jedna hodnota, která vyjadřovala klinický stav každého jedince. Ta byla následně korelována s výsledky fMRI.

3.3.2 Měření fMRI

Cílem tohoto vyšetření bylo zjistit, zda se liší mozková aktivace v průběhu vizuální stimulace (sledování videa) a funkční konektivity jednotlivých oblastí v klidovém stavu (vyšetření *resting state*) u nemocných s RS a u zdravých subjektů. Dále zjistit změny funkčních aktivací a funkční konektivity před a po fyzioterapeutickém programu u nemocných.

Na začátku vyšetření bylo účastníkům promítáno pětiminutové video se střídajícími se kinetickými a klidnými scénami (délky trvání 30 s, dohromady tedy 10 záběrů). Po skončení videoprojekce probíhal náběr dat *resting state*, tedy klidové fMRI. Poté byly naměřeny morfologické obrazy.

3.4 Zpracování a analýza dat

3.4.1 Analýza dat klinického vyšetření

Data z klinického vyšetření jsou prezentována jako průměry ± směrodatné odchylky (SD) anebo jako mediány s interkvartilovým rozpětím (IQR), v případě kategoriálních dat jako absolutní a relativní frekvence. U přehledových dat je uveden i 1. a 3. kvartil (1Q, 3Q). K porovnání výsledků mezi skupinami terapií byl užit Wilcoxonův test, pro porovnání změn v čase párový Wilcoxonův test. K porovnání kategoriálních charakteristik byl užit Fisherův exaktní test. Graficky jsou výsledky ilustrovány pomocí krabicových grafů (*box-and-whiskers plot*). Celková hodnota statistické významnosti byla stanovena jako 0.05. V případě mnohonásobných porovnání byla použita Benjamini-Hochbergova korekce. K analýze bylo použito statistické prostředí a jazyk R, verze 3.2.2.

3.4.2 Zpracování a analýza dat fMRI

Při zpracování dat bylo použito softwaru SPM 8 (*Statistical Parametric Mapping*).

Statistické vyhodnocení na individuální úrovni (pro každý vyšetřený subjekt) bylo provedeno pomocí obecného lineárního modelu pro jednoduché blokové schéma se střídáním dvou typů video prezentací: video obsahující dynamický děj a statické video. Výsledně zobrazená aktivita byla výsledkem rozdílu aktivací mezi aktivací kinetickým a statickým videem (tedy vyloučení aktivace z pouhého sledování klidového obrazu).

Statistické mapy z individuální úrovně byly použity pro skupinovou analýzu. Skupinová analýza byla provedena jednak pomocí t-testu na individuálních statistických mapách separátně pro kontrolní skupinu a tří vyšetření nemocných (1 před terapií a 2 po terapii), a dále multi-regresní analýzou s kovariantami EDSS a klinickým indexem (před a po terapii). Efekt terapie byl pak studován párovým t-testem s kovariantou změny klinického indexu.

Klidová fMRI data (*resting state* fMRI, rs-fMRI) byla analyzována v softwaru DPARSF v3.1. a byly vypočteny mapy centrality (*degree of centrality*) a regionální homogenity (REHO).

4 VÝSLEDKY

Z celkového počtu 45 nemocných, sedm účastníků z různých důvodů (nemoc, ataka, těhotenství, osobní důvody, těžké motorické zhoršení) nedokončilo účast na studii. Analýzy byly provedeny na souboru 38 nemocných.

4.1 Charakteristika souboru

Soubor čítal 38 nemocných s RS (28 žen, 10 mužů): průměrný věk 46.9 ± 12.7 let, průměrná hodnota EDSS 4.2 ± 1.7, průměrná délka trvání nemoci byla 12.3 ± 7.2 let. Ve skupině podstupující VRL bylo 12 žen a 8 mužů s průměrným věkem 42.4 ± 12.3 let, průměrným EDSS 4 ± 1.9 a délkou trvání nemoci 9.3 ± 5.3 let. Ve skupině podstupující MPAT bylo 16 žen a 2 muži, s průměrným věkem 51.9 ± 11.6 let, průměrným EDSS 4.6 ± 1.5 a průměrnou délkou trvání nemoci 15.4 ± 7.8 let.

Vyšetření fMRI se také zúčastnilo 42 zdravých dobrovolníků (26 žen, 16 mužů) s věkovým průměrem 43.7 ± 15.

4.2 Výsledky klinických testů

- **Efekt terapie u všech nemocných (rozdíl mezi druhým a třetím vyšetřením)**

Ihned po dvouměsíčním programu byl naznačen trend ke zlepšení u TUG a MSIS a došlo k signifikantnímu zlepšení testu PASAT (tabulka 1A a 1B, p-hodnota pro PASAT po korekci na mnohonásobná porovnání 0.041).

Tab. 1A Porovnání výsledků testů mezi 2. a 3. vyšetřením

	Medián vyšetření 2	IQR vyšetření 2	Medián vyšetření 3	IQR vyšetření 3	W test p-hodnota
NHPT	23.6	8.7	22.7	9.4	0.8733
PASAT	44.0	19.0	49.0	20.0	0.0082
BBS	49.2	11.9	51.2	10.8	0.9765
T25FW	5.7	3.3	6.4	3.2	0.9255
TUG	9.6	6.3	9.1	5.6	0.0761
MSIS	68.5	21.0	60.5	21.5	0.0490

Vysvětlivky: NHPT – Nine Hole Peg Test, PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test, BBS – Berg Balance Scale, T25FW – Timed 25 Foot Walk, TUG – Timed Up and Go, MSIS – Multiple Sclerosis Impact Scale, IQR – mezikvartilové rozpětí, W test – Wilcoxonův párový test

Tab. 1B Korekce testů pro mnohačetná porovnání

	P-hodnota W test	P-hodnota Benjamini & Hochberg
NHPT	0.8733	0.9765
PASAT	0.0082	0.0410
BBS	0.9765	0.9765
T25FW	0.9255	0.9765
TUG	0.0761	0.1904
MSIS	0.0490	0.1470

Vysvětlivky: NHPT – Nine Hole Peg Test, PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test, BBS – Berg Balance Scale, T25FW – Timed 25 Foot Walk, TUG – Timed Up and Go, MSIS – Multiple Sclerosis Impact Scale, W test – Wilcoxonův párový test

- **Rozdíl v efektu jednotlivých terapií (MPAT versus VRL)**

Mezi terapiemi se neprokázaly signifikantní rozdíly (tabulka č. 2).

Tab. 2 Rozdíl v terapii – porovnání rozdílů efektu terapií (změna mezi 3. a 2. vyšetřením)

	VRL medián	VRL IQR	MPAT medián	MPAT IQR	celkem medián	celkem IQR	W-test p-hodnota
NHPT	−0.1	2.2	0.1	2.4	0.0	2.3	0.9069
PASAT	2.0	3.2	3.0	9.0	2.0	5.0	0.6686
BBS	0.0	3.2	0.8	4.9	0.0	3.9	0.0731
T25FW	0.1	1.0	0.1	1.5	0.1	1.3	0.8345
TUG	−0.2	1.7	−1.0	2.0	−0.4	1.2	0.0673
MSIS	−2.0	10.5	0.0	12.8	0.0	12.8	0.6694

Vysvětlivky: NHPT – Nine Hole Peg Test, PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test, BBS – Berg Balance Scale, T25FW – Timed 25 Foot Walk, TUG – Timed Up and Go, MSIS – Multiple Sclerosis Impact Scale, VRL – Vojtova reflexní lokomoce IQR – mezikvartilové rozpětí, MPAT – Motorické programy aktivující terapie, W test – Wilcoxonův dvouvýběrový test

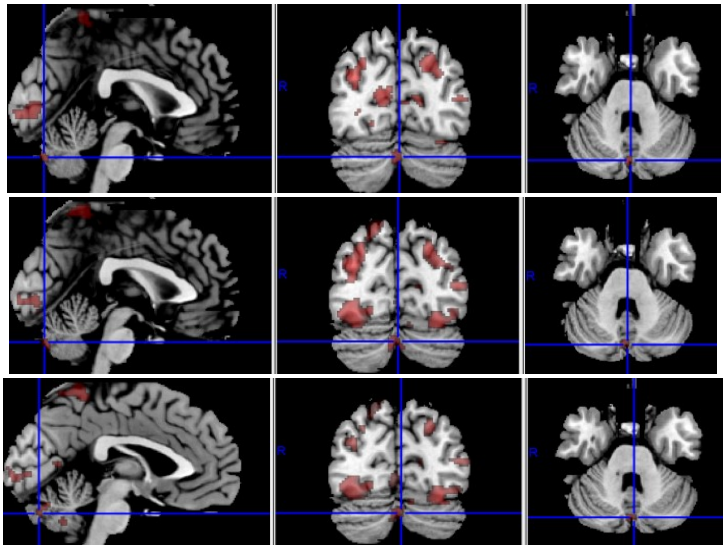
4.3 Výsledky funkční magnetické rezonance

Výsledky rezonance byly vyhodnoceny u 35 nemocných (3 vyšetření byla znehodnocena v důsledku pohybu vyšetřovaného v průběhu vyšetření, nízkým poměrem signál/šum, nekvalitě nabraných obrazů) a 42 zdravých kontrol.

- **Rozdíl v mozkové aktivaci nemocných a zdravých jedinců při sledování kinetického videa**

Rozdíl aktivací mezi nemocnými a zdravými (aktivace u zdravých mínus aktivace u nemocných) při všech třech vyšetření je zobrazen na obr. 1. U zdravých jsou zřetelné mnohem výraznější aktivace v oblasti visuálního kortexu (především v sekundární visuální oblasti – V4 a V5) a také aktivace v mozečku (u nemocných zcela chybí). Tyto rozdíly jsou téměř neměnné v čase. U této analýzy byla p-hodnota nekorigovaného prahu rovna 0.01.

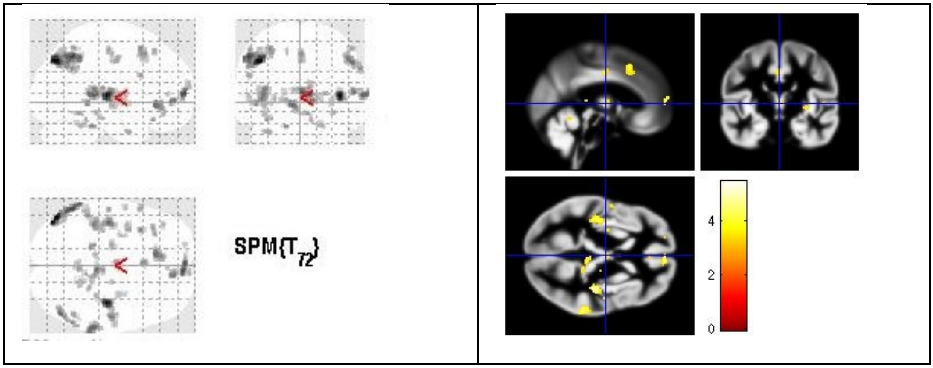
Obr. 1 Rozdíly v aktivacích nemocných a zdravých kontrol při sledování kinetického videa. Vyšetření před terapií, po terapii a měsíc po terapii (jednotlivé řádky). Znázornění oblastí s vyšší aktivací u kontrol (p = 0.01).



- **Mozkové aktivace v souvislosti s klinickým stavem**

Znázorněné aktivace (obr. 2) jsou v oblastech, ve kterých je tím vyšší aktivita, čím je nižší hodnota výsledku klinického vyšetření, nejvyšší aktivace jsou tedy u nemocných s nejtěžším klinickým obrazem. Aktivace se s tíží postižení zvyšuje v oblastech temporálního laloku, parietálního laloku – angulárního gyru a subkortikální oblasti – thalamu. U těchto analýz byla p-hodnota nekorigovaného prahu rovna 0.001.

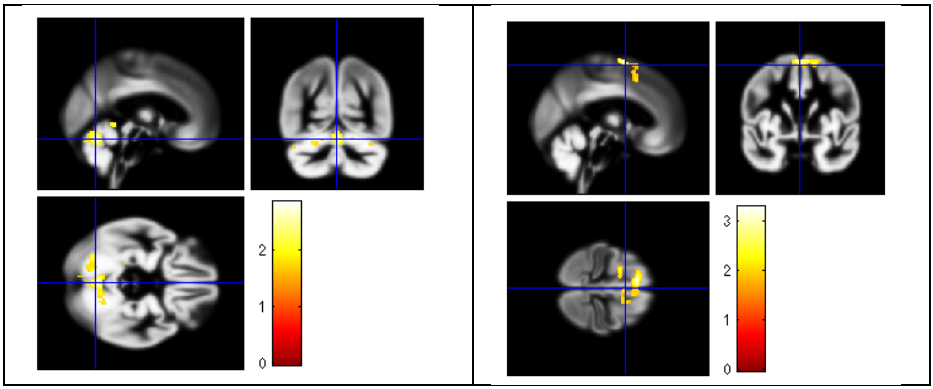
Obr. 2 Aktivační vzorec v korelaci s klinickým stavem, aktivace se zvyšují s tíží onemocnění (p = 0.001).



- **Změny mozkových aktivací v souvislosti s terapií**

Na základě stanovených hypotéz je porovnána aktivace před a po terapii při zlepšení klinického stavu v těchto oblastech: v mozečku, premotorické (PMA) a suplementární motorické oblasti (SMA) a v bazálních gangliích. Zvýšené aktivace po terapii se prokázaly v oblasti mozečku a SMA a PMA (Obr. 3). V bazálních gangliích se zvýšení aktivace ve spojení s pozitivní změnou klinického stavu neprokázalo. Pro tyto výpočty byla použita p-hodnota nekorigovaného prahu 0.05.

Obr. 3 Nárůst aktivace v mozečku (vlevo) a SMA a PMA (vpravo) po terapii při zlepšení klinického stavu (p = 0.05).

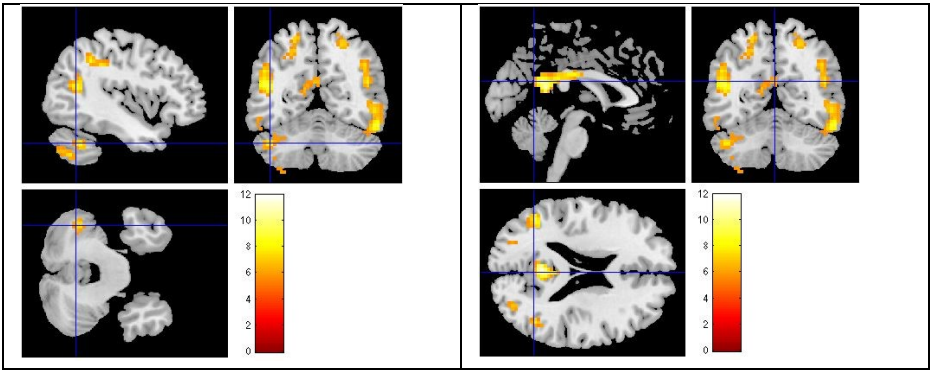


- **Rozdíly mezi nemocnými a zdravými v mozkové konektivitě**

U zdravých se ukazuje významně vyšší regionální homogenita (REHO) v oblasti mozečku, parietální oblasti (supramarginalní a angulární gyrus),

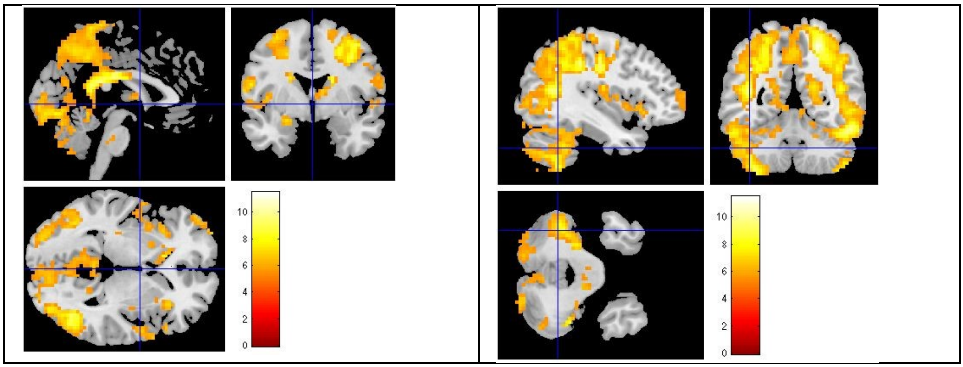
limbické oblasti (zadní cingulární gyrus) a temporální oblasti (dolní temporální gyrus), tedy oblasti spojeny s exekutivními funkcemi (obr. 4). Pro tyto výpočty byla použita p- hodnota korigovaného prahu 0.05 (FWE).

Obr. 4 REHO v rozdílu mezi kontrolami a nemocnými před terapií. Znázorněny oblasti s vyšší regionální homogenitou u zdravých (p = 0.05 FWE).



U zdravých se ukazuje větší centralita především v oblastech parietálního laloku (horní parietální gyrus), subkortikálních šedých jader (nukleus caudatus) a thalamu (obr. 5) – zahrnuje oblasti s vyšší REHO. P-hodnota korigovaného prahu zde byla 0.05 (FWE).

Obr. 5 Rozdíl v centralitě nemocní versus zdraví. Znázorněny oblasti s větší centralitou u kontrol (p = 0.05 FWE).



- **Efekt terapie na sílu regionální homogenity a centrality**

V souvislosti s fyzioterapií se neprojevily žádné změny v regionální homogenitě. V případě centrality lze po terapii sledovat zvýšení v mozečku a premotorické oblasti. I když se tyto aktivace objevují na úrovni statistického korigovaného prahu (p = 0.05 FWE), je dobré brát tyto změny jako trend.

- **Rozdíl v efektu terapie mezi skupinami VRL a MPAT**

- Kinetické video

Na závěr byly porovnány oba fyzioterapeutické přístupy. Po terapii se u skupiny MPAT na nekorigovaném prahu a p hodnotě 0.001 ukázaly mírně vyšší aktivace v oblasti mozečku a mimo to se zobrazuje malá aktivace v pravém frontálním laloku. U VRL se neprokázaly žádné změny.

- Mozková konektivita

Analýza efektu terapie (v porovnání skupin) na parametry konektivity byla z důvodu slabých výsledků na celé skupině (REHO žádné změny, u centrality pouze mírně zvýšená konektivita v PMA a mozečku) vynechána.

5 DISKUZE

KLINICKÉ TESTY

Zhodnocení hypotézy:

Fyzioterapie povede ke změnám klinických funkcí u nemocných s roztroušenou sklerózou a změně subjektivního hodnocení stavu nemocných.

Terapie pozitivně (statisticky významně) ovlivnila výsledky kognitivního testu, testu chůze a subjektivního hodnocení nemocných. Efekt terapie na stabilitu, rychlost chůze a jemnou motoriku se nepodařilo statisticky prokázat. Tuto hypotézu tedy není možné bezvýhradně potvrdit.

Výsledky klinických testů neodpovídají plně naším předpokladům, kdy jsme na základě již potvrzeného efektu terapií (Hok et al., 2017; Procházková et al., 2015, Rasova et al., 2005; Rasova et al., 2015; Řasová et al., 2009) očekávali větší pozitivní efekt na klinické funkce.

Výsledky mohly být zkresleny i silně ovlivněny několika faktory. Klinické testy nemusely být vhodně vybrány (i přes výběr celosvětově užívaných validovaných testů) či mohlo docházet k chybě vyšetřujícího (i přes proškolení a odbornost). Nutné je zohlednit, že RS je nemoc, která je ovlivněná i faktory

zevního prostředí (horko, tlak, denní doba), vyšetření mohlo být ovlivněno aktuálním stavem nemocného (psychické obtíže, doprovodné fyzické obtíže, aktuální zdravotní stav) a také spoluprací vyšetřovaného. Výsledky mohly být také samozřejmě ovlivněny individuálním průběhem terapie (nesprávné vedení, zhoršená spolupráce s nemocným, malá iniciativa a soustředění nemocného).

FMRI DATA

Zhodnocení hypotézy:

U vyšetření fMRI budou zřejmé rozdíly v parametrech nemocných jedinců a zdravých kontrol, a to jak ve funkční aktivitě mozku, tak konektivitě jednotlivých oblastí.

Tato hypotéza se plně potvrdila. Jak u aktivací, tak u konektivity se mezi nemocnými a zdravými účastníky prokázaly signifikantní rozdíly. A to především v oblastech, které zpracovávají visuální podnět, v limbickém systému, mozečku a podkorových oblastech.

Tyto výsledky odpovídají dosavadnímu výzkumu. U RS se při motorickém úkolu prokázaly navýšené aktivace oproti zdravým jedincům (Lee et al., 2000; Pantano et al., 2002; Tomassini et al., 2012), což naznačuje, že tyto aktivace mají kompenzační funkce a postupem času se vyvíjí a slouží k zachování dobrých klinických funkcí (Zeller a Classen, 2014). S progresí onemocnění ovšem tyto kompenzační aktivace slábnou (Tomassini et al., 2012). Menší aktivace u nemocných oproti zdravým jedincům v naší studii můžeme tedy vysvětlit horším klinickým stavem nemocných či spíše jiným druhem stimulu při fMRI (místo motorického úkonu sledování videa).

Nižší aktivace byla v oblastech, kde se visuální signál zpracovává. Tento výsledek můžeme interpretovat jako větší připravenost zdravých reagovat na tyto visuomotorické podněty, častěji se setkávají a reagují na situace vyžadující rovnováhu a rychlejší zpracování visuálního podnětu. Nemocní nemají tak silnou funkční odpověď na kinetický stimul ve visuálním kortexu, aktivace v mozečku, která by mohla odpovídat připravenosti na podobné situace motoricky reagovat, zcela chybí. Studie, která by porovnávala funkční aktivace u nemocných s RS se zdravými kontrolami při podobném stimulu nebyla prozatím publikována.

Zhodnocení hypotézy:

Síla aktivací při sledování kinetického videa bude závislá na klinickém stavu nemocných s RS.

Síla aktivací se u nemocných se zhoršujícím se klinickým stavem zvyšuje v oblastech parietálních laloků (angulární gyrus), insul a středního frontálního laloku. Velmi marginálně se se zhoršujícím stavem snižuje v okcipitální oblasti a nepatrně také v parietální oblasti. Tento předpoklad se tedy potvrdil.

U horšího klinického stavu je tedy při sledování videa více aktivována síť pozornosti (exekutivní síť), což může být vysvětleno tím, že nemocní s vyšším EDSS se více soustředí při sledování kineticko-vizuálních vjemů (čím více jsou postiženi, tím je horší konfrontace s obtížnou motorickou situací). Do této sítě ovšem nepatří insula. Insula je centrum emocí, je součástí limbického systému, hraje roli v sensorimotorických funkcích, je místem uvědomění si sebe sama, účastní se kognitivních procesů na nejvyšší úrovni (Wu et al., 2016). U nemocných jsou tyto funkce často narušeny (Kollndorfer et al., 2013), proto je pravděpodobně tato oblast více aktivována s nárůstem neurologického deficitu. Wu et al. (Wu et al., 2016) také našli souvislost mezi snížením vnitřní integrity insuly s vyšetřením kognitivního testu – tyto výsledky odkazují na poruchu funkce insuly v souvislosti se sníženým kognitivním výkonem (logicky tedy horším klinickým stavem). To, že se funkční aktivace s tíží onemocnění zvyšuje, již potvrdili někteří autoři (Pantano et al., 2005; Rocca et al., 2005).

Zhodnocení hypotézy:

Fyzioterapie povede ke změnám funkční aktivity mozku a funkční konektivity u nemocných s roztroušenou sklerózou. Při sledování kinetického videa dojde po terapii ke změně aktivace v mozečku, v premotorické a suplementární motorické oblasti a v bazálních gangliích.

Po terapii byly naznačeny změny v aktivačním vzorci při sledování kinetického videa, a to ve smyslu zvýšení v premotorické a suplementární motorické aree a v mozečku (v souvislosti se zlepšením klinického stavu). Taktéž bylo popsáno mírné navýšení centrality mozečku a premotorické oblasti. Tyto výsledky ale nebyly prokázány jako statisticky silné. Změny aktivity a konektivity bazálních ganglií se neprojevily.

Tyto výsledky nelze plně konfrontovat s literaturou, protože pro tento typ stimulace (promítání videa) a analýzu konektivity nejsou v souvislosti s fyzioterapií u RS dostupné zdroje. Nejpodobnější stimulační mechanismus při vyšetření fMRI použili Leonard et al. (2017), kteří sledovali vliv čtrnáctitýdenního tréninku fyzických a kognitivních funkcí na funkční aktivitu mozku při sledování chůze a klidného stoje vysílaného na obrazovce při vyšetření. Tito autoři zaznamenali (taktéž jako v naší studii) zvýšení funkční aktivace v premotorických oblastech, a to bilaterárně (tedy ve stejné oblasti, ve které zvýšení aktivace po terapii zdokumentovala i naše studie). Celkově dosavadní výzkum s motorickým stimulem při vyšetření (Prosperini et al., 2019; Boffa et al., 2020) můžeme shrnout tím, že po terapii se ukazují, jak zvýšení, tak snížení aktivací v různých mozkových oblastech. Interpretace těchto změn je stále problematická, jak jsme naznačili v předešlé studii (Rasova et al., 2005). Naším závěrem je, že navýšení aktivací může korespondovat s přítomným tréninkem kognitivních funkcí v rámci terapie a ukazovat na posílení kompenzačních mechanismů mozku - nemocní si v průběhu terapie navykli na motoricko-senzorické podněty, učili se na ně reagovat.

Zvýšené aktivace po terapii jsou také v našem případě jednoznačným posunem k aktivacím zdravých kontrol (především v oblasti mozečku). Pro lepší interpretaci je dobré vždy mít kontrolní skupinu zdravých dobrovolníků, s níž můžeme naměřené hodnoty porovnat.

Je však nutné zmínit, že u našich analýz změn aktivací po terapii byla použita nekorigovaná hodnota prahu $p = 0.05$. Pro detekci rozdílu byl tedy použit méně významný statistický práh, což dokumentuje relativně slabé změny. Nekorigovaný práh byl však použit i proto, že oblasti mozku byly vybrány předem (byly jasně definované v hypotézách), nejednalo se tedy o plošné vyhledání souvislostí, ale mozková aktivace před a po terapii byla analyzována jen v těchto malých, předem vybraných, specifikovaných oblastech mozku. V takovýchto případech je obecně nekorigovaný práh považován za korektní.

Ověřování změn konektivity po motorické terapii přináší relativně konzistentní výsledky – zvýšení konektivity motorických oblastí mozku (Prosperini et al., 2019), navýšení centrality po terapii v naší studii tedy potvrzuje výsledky dosavadního výzkumu.

ROZDÍL MEZI TERAPIEMI (MPAT versus VRL)

Zhodnocení hypotézy:

Každá z aplikovaných terapií (MPAT, VRL) bude mít jiný vliv na změnu klinických testů a výstupů fMRI.

Jak u vyšetření klinických funkcí, tak u výsledků magnetické rezonance je pozitivnější efekt na sledované parametry větší u Motorické programy aktivující terapie. U klinických funkcí se ovšem neprokázala statistická významnost rozdílu.

I přesto, že ve vzájemném porovnání nebyly v klinických testech rozdíly mezi skupinami (VRL, MPAT) signifikantní, je zřejmé, že MPAT měla větší efekt na zlepšení klinických funkcí i subjektivní hodnocení. VRL potom lépe ovlivnila kognitivní funkce. V případě fMRI (aktivace při videu) se po terapii u skupiny MPAT ukázaly mírně vyšší aktivace v oblasti mozečku a mimo to se zobrazuje malá aktivace v pravém frontálním laloku. U VRL se neprokázaly žádné změny. Analýzy konektivity byly pro slabé výsledky na celé skupině vynechány.

Obě terapie patří do kategorie neuropropriocepti vní „facilitace a inhibice“. Pomocí vhodné kombinace aferentních podnětů spouští motorické programy (geneticky dané motorické vzory) a ovlivňují tak motorické funkce. U MPAT se ovšem pracuje více dynamicky (v pozicích, které člověk používá v průběhu běžného života) než u VRL. Výsledky této studie ukazují, že u RS je pro ovlivnění testovaných funkcí zapotřebí trénink motorických dovedností v situacích, které nemocný běžně zažívá (vstávání, chůze), než v posturálně nižších pozicích (reflexní plazení, reflexní otáčení).

PŘÍNOS STUDIE PRO PREVENCI RS

Účinnost fyzioterapeutických metod u RS je velmi špatně prokazatelná a její hodnocení je založeno především na klinickém hodnocení stavu nemocného. RS je velmi nepředvídatelná, protože v individuálních případech velmi závisí na rozsahu, místě a tíži poškození mozkové tkáně, což přispívá k velkým individuálním rozdílům výsledků terapie. Proto je porozumění neurálním procesům, které doprovázejí úpravu klinického stavu a mohou být terapií ovlivněny, velmi důležité pro klinickou praxi a mělo by být prioritou výzkumu tyto procesy objasnit. Další výzvou je pak vyvinout terapii, která účinně tyto procesy ovlivňuje (Lipp a Tomassini, 2015).

Pomocí fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě, tzv. neuroproprioceptivní „facilitace a inhibice“ – v tomto případě MPAT a VRL (metodik, které byly vyvinuty v českém prostředí) – se právě této výzvě snažíme dostát. Porozumění procesům, které jsou tyto terapie schopné vyvolat a podpořit, je nezbytné pro obhájení role fyzioterapie jako jednoho z nejdůležitějších prvků sekundární a terciární prevence roztroušené sklerózy. U dvou terapií, které podstoupili nemocní v rámci naší studie, již existují podklady účinku na strukturu a funkci mozku (Hok et al., 2017; Ibrahim et al., 2011; Rasova et al., 2015) a touto prací je dále rozšiřujeme.

Z rešeršní části této disertační práce je zřejmé, že fyzioterapie má velký potenciál předcházet rozvoji disability nemocných s RS a udržet je aktivní v pracovním a sociálním životě. Tím má také do důsledků i rozměr ekonomický. Proto by fyzioterapie měla být samozřejmou částí terapie RS. Ovšem z vlastních zkušeností víme, že pravidelnou fyzioterapii v ČR podstupuje velmi malé procento nemocných.

6 ZÁVĚR

Z výsledků vyplývá, že klinický stav nemocných se po dvouměsíční terapii mírně zlepšil ve dvou parametrech (v kognitivním testu, testu chůze) a zlepšilo se i subjektivní vnímání obtíží nemocnými. Efekt terapie na stabilitu, rychlost chůze a jemnou motoriku se nepodařilo statisticky prokázat. Ovšem v souvislosti se zlepšením klinického stavu jednotlivých nemocných po terapii bylo poukázáno na změny ve funkční aktivaci mozku. A to v oblastech, které byly stanoveny v hypotézách (v mozečku, suplementární motorické aree a premotorické oblasti). Také při analýze konektivity mozkových oblastí byly prokázány drobné změny po terapii (a to v jednom parametru – centralitě), změny regionální homogenity se neprojevily. Prokázaly se také změny mozkových aktivací související s klinickým stavem jednotlivých nemocných (navýšení aktivace u lidí s větší disabilitou).

Výsledky rezonancí navíc odkazují na zajímavé rozdíly funkční aktivity a konektivity mezi nemocnými a zdravými účastníky. Zdraví měli větší aktivaci i lepší konektivitu mozkových oblastí jak při visuokinetickém stimulu (měření aktivity při sledování videa rotačních a balančních pohybů), tak při klidovém stavu (vyšetření *resting state*). Závěry analýz funkční konektivity

korespondovaly se závěry dosavadního výzkumu (narušena konektivita nemocných v pokročilejší fázi nemoci).

Zcela novým přínosem pro tuto problematiku bylo hodnocení změn centrality a regionální homogenity v souvislosti s facilitační fyzioterapií – tímto tématem se doposud žádná studie nezabývala. Stejně tak nové podněty pro další výzkum přináší i druh stimulace pro měření funkční aktivity, a to použití kinetického videa místo doposud nejhojněji využívaných motorických paradigmat (např. pohyb ruky). Prokázalo se, že i při pasivním sledování motorických scén jsou aktivovány oblasti motorických funkcí (plánování, modulace pohybu), a na změně těchto aktivací lze pozorovat efekt terapie. Tímto přístupem se předešlo problémům při nutné, naprosto totožné replikaci, motorického úkonu při jednotlivých vyšetření.

Tyto nové poznatky a informace mohou sloužit jako důkaz o potřebě fyzioterapie jako efektivního nástroje pro ovlivňování funkce mozku (nejde pouze o působení na pohybový aparát), a to jak pro samotné nemocné (motivace), tak pro další odborníky (možnost ovlivnění algoritmu léčby).

Jsme přesvědčeni (a stále více je dokazováno), že fyzioterapie má obrovský potenciál ovlivnit proces průběhu RS a zmírnit motorické i kognitivní následky tohoto onemocnění. V České republice navíc navazujeme na silnou tradici neurofyziologických konceptů v terapii (především českým profesorem vyvinutou Vojtovu metodu reflexní lokomoce a Proprioceptivní neuromuskulární facilitaci), které jsou světově uznávané a mají velkou možnost funkce mozku a potažmo klinický průběh nemoci cíleně ovlivnit. Navázání a rozvoj těchto principů terapií (jako například námi používaná metodika Motorických programů aktivující terapie) a ověřování jejich efektu je důležitým úkolem klinické a vědecké práce v léčbě RS. Efektivní fyzioterapií můžeme zásadně ovlivnit kvalitu života nemocných s RS.

PŘEHLED LITERATURY

1. BOFFA, G. et al. Preserved brain functional plasticity after upper limb task-oriented rehabilitation in progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020, **27**(1), 77-84. ISSN 1351-5101.
2. HOK, P. et al. Modulation of the sensorimotor system by sustained manual pressure stimulation. *Neuroscience*. 2017, **348**, 11-22. ISSN 0306-4522.
3. IBRAHIM, I. et al. 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.
4. KOLLNDORFER, K. et al. Altered likelihood of brain activation in attention and working memory networks in patients with multiple sclerosis: an ALE meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013, **37**(10 Pt 2), 2699-2708. ISSN 0149-7634.
5. LEE, M. et al. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000, **47**(5), 606-613. ISSN 0364-5134.
6. LIPP, I. a V. TOMASSINI. Neuroplasticity and motor rehabilitation in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2015, **6**, 59. ISSN 1664-2295.
7. PANTANO, P. et al. A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2005, **128**(Pt 9), 2146-2153. ISSN 0006-8950.
8. PANTANO, P. et al. A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2005, **128**(Pt 9), 2146-2153. ISSN 0006-8950.
9. PROCHAZKOVA, M. et al. Změny efektivní konektivity po facilitační fyzioterapii u roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie: časopis českých a slovenských neurologů a neurochirurgů*. 2015, 78 (4), 423-429. ISSN 1210-7859.
10. PROSPERINI, L. et al. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plast* [online] 16 April 2015, 481574, 12 p [cit. 15.3.2017]. Dostupné z: http://dx.doi.org/10.1155/2015/481574.
11. PROSPERINI, L. a M. DI FILIPPO. Beyond clinical changes: Rehabilitation induced neuroplasticity in MS. *Mult Scler*. 2019, 25(10): 1348-1362. ISSN 1352-4585.
12. RASOVA, K. et al. Assessment set for evaluation of clinical outcomes in multiple sclerosis: psychometric properties. *Patient Relat Outcome Meas*. 2012, **3**, 59-70. ISSN 1179-271x.

13. RASOVA, K. et al. Is it possible to actively and purposely make use of plasticity and adaptability in the neurorehabilitation treatment of multiple sclerosis patients? A pilot project. *Clin Rehabil*. 2005, **19**(2), 170-181. ISSN 0269-2155.
14. RASOVA, K. et al. Motor programme activating therapy influences adaptive brain functions in multiple sclerosis: clinical and MRI study. *Int J Rehabil Res*. 2015, **38**(1), 49-54. ISSN 0342-5282.
15. ŘASOVÁ, K. a E. HAVRDOVÁ. Rehabilitace u roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Neurologie pro praxi*. 2005, **6**(6), 306-309. ISSN 1080-2711.
16. ŘASOVÁ, K. et al. Bimanuální sekvenční motorická úloha u roztroušené sklerózy mozkomíšní v obraze funkční magnetické rezonance: vliv fyzioterapeutických technik - pilotní studie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie : časopis českých a slovenských neurologů a neurochirurgů*. 2009, **72/105**(4), 350-358. ISSN 1210-7859.
17. ROCCA, M. A. et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol*. 2005, **4**(10), 618-626. ISSN 1474-4422.
18. TOMASSINI, V. et al. Neuroplasticity and functional recovery in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012, **8**(11), 635-646. ISSN 1759-4758.
19. WU, L. et al. Altered intra- and interregional synchronization in relapsing-remitting multiple sclerosis: a resting-state fMRI study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016, **12**, 853-862. ISSN 1176-6328.
20. ZELLER, D. a J. CLASSEN. Plasticity of the motor system in multiple sclerosis. *Neuroscience*. 2014, **283**, 222-230. ISSN 0306-4522.

SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

1) s IF:

1. PROCHAZKOVA M, Tintera J, Spanhelova S, Prokopiusova T, Rydlo J, Pavlikova M, Prochazka A, Rasova K. Brain activity changes following neuroproprioceptive "facilitation, inhibition" physiotherapy in multiple sclerosis: a parallel group randomized comparison of two approaches. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020, Sep 16. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06336-4. Online ahead of print. IF 2.258

2. PROCHAZKOVA M, Tintera J, Prochazka A, Martinkova P, Rasova K. Změny efektivní konektivity po facilitační fyzioterapii u roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Cesk Slov Neurol N.* 2015, 78 (4), 423-429. ISSN 1210-7859. IF 0.209

3. RASOVA K, Prochazkova M, Tintera J, Ibrahim I, Zimova D, Stetkarova I. Motor programme activating therapy influences adaptive brain functions in multiple sclerosis: clinical and MRI study. *Int J Rehabil Res*. 2015 Mar, 38(1), 49-54. ISSN 0342-5282 IF 1.14

4. RASOVA K, Prochazkova M, Ibrahim I, Hlinka J, Tintera J. Možnosti aktivování plastických a adaptačních procesů v centrálním nervovém systému pomocí fyzioterapie u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Cesk Slov Neurol N*. 2017, 80 (2), 150-156. ISSN 1210-7859. IF 0.209

2) bez IF – příspěvky ve sborníku

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

3) Abstrakta v periodikách (příspěvky na odborných konferencích):

RIMS, ECTRIMS annual conference:

1. PROCHAZKOVA M, Rasova K, Tintera J, Martinkova P, Prochazka A. Monitoring the effect of facilitation physiotherapy in multiple sclerosis – using functional magnetic resonance imaging. RIMS, Brighton, UK. *Mult Scler Journal*. 2014, 20(7), S1003-1004. ISSN: 1352-4585. IF 4.47

2. PROCHAZKOVA M, Tintera J, Spanhelova S et al. Brain activations during the kinetic scenes perception and their changes after physiotherapy in patients with multiple sclerosis. ECTRIMS, London. *Mult Scler Journal*. 2017, 22(3): 694-695. ISSN: 1352-4585. IF 4.8

3. PROCHAZKOVA M, Tintera J, Spanhelova S et al. Altered brain connectivity and its changes after physiotherapy in people with multiple sclerosis. ECTRIMS, Paris. *Mult Scler Journal*. 2017, 23(3): 973. ISSN: 1352-4585. IF 4.8

Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace:

1) S IF

1. PAVLIKOVA M, Cattaneo D, Jonsdottir J, Gervasoni E, Stetkarova I, Angelova G, Markova M, Prochazkova M, Prokopiusova T, Hruskova N, Reznickova J, Zimova D, Spanhelova S, Rasova K. The impact of balance specific physiotherapy, intensity of therapy and disability on static and dynamic balance in people with multiple sclerosis: A multi-center prospective study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101974. doi: 10.1016/j.msard.2020.101974. Epub 2020 Jan 30. IF 2.889
2. ANGELOVA G, Skodova T, Prokopiusova T, Markova M, Hruskova N, Prochazkova M, Pavlikova M, Spanhelova S, Stetkarova I, Bicikova M, Kolatorova L, Rasova K. Ambulatory

neuroproprioceptive facilitation and inhibition physical therapy improves clinical outcomes in multiple sclerosis and modulates serum level of neuroactive steroids: a two-arm parallel-group exploratory. *Trial. Life (Basel).* 2020 Oct 31;10(11):267. doi: 10.3390/life10110267. IF 2.991.

2) bez IF příspěvky ve sborníku:

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

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

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

2) Abstrakta v periodikách (příspěvky na odborných konferencích):

RIMS, ECTRIMS annual conference:

4. RASOVA K, Bartuskova T, Rybnickova M et al. Outpatient physiotherapy and complex inpatient rehabilitation in multiple sclerosis patients: are there any differences? ECTRIMS, Copenhagen. *Mult Scler Journal* 2013, 19(11), 116. ISSN: 1352-4585. IF 4.8

5. RASOVA K, Jandova D, Angel G, Hruskova N, Prochazkova M, Zimova D, Stetkarova I, Spanhelova S, Sosvorova L, Bicikova M. Facilitation physiotherapy influences amount of neuroactive steroids. RIMS, Milan. *Mult Scler Journal* 2015, 21(4), 505. ISSN: 1352-4585. IF 4.8

6. RASOVA K, Stetkarova I., Zeman J, Rybnickova M, Angel G, Vavrova D, Sedlakova B, Zimova D, Havlik J, Nemeckova M, Szentpetery T. Frequency spectrum pattern of postural oscillatory movement in multiple sclerosis using an accelerometer: a pilot study. ECTRIMS, Barcelona. *Mult Scler Journal* 2015, 21(11), ISSN: 1352-4585. 682-683. IF 4.8

3) Příspěvky na jiných konferencích:

1. TINTERA J, Rydlo J, Prochazkova M, Angel G, Rasová K. Zpracování kinetického vjemu u pacientů s roztroušenou sklerózou: zobrazení mozkových aktivací pomocí fMRI. *Vědecké zasedání MR sekce ČRS.* Brno: Avtokrat, [2015].

2. DECHTERENKO F, Androvicova R, Horacek J, Lukavsky J, Prochazkova M, Rydlo J, Rasova K, Tintera J, Vejmelka M, Hlinka J: Functional connectivity correlates of NEO-FFI personality questionnaire: an atlas-based analysis. *Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM),* June 14-18, 2015, Honolulu, Hawaii, USA.