Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Disertační práce

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

Facilitation physiotherapy in the tertiary prevention of multiple sclerosis (focusing on neuroplasticity)

Mgr. Marie Procházková

Školitel:

doc. PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně 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, 13. 12. 2020

Marie Procházková

Podpis

Identifikační záznam:

PROCHÁZKOVÁ, Marie. *Facilitační fyzioterapie v terciární prevenci roztroušené sklerózy mozkomíšní (se zaměřením na neuroplasticitu). [Facilitation physiotherapy in the tertiary prevention of multiple sclerosis (focusing on neuroplasticity)]*. Praha, 2021. Počet stran 133, počet příloh 7. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Klinika rehabilitačního lékařství 3. LF UK, 2021. Vedoucí závěrečné práce: doc. PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.

Klíčová slova: fyzioterapie, prevence roztroušené sklerózy, neuroplasticita, funkční magnetická rezonance

Key words: physiotherapy, prevention of multiple sclerosis, neuroplasticity, functional Magnetic Resonance Imaging

Poděkování

V první řadě bych ráda poděkovala své vedoucí doc. PhDr. Kamile Řasové, Ph.D. za odborné, pečlivé a trpělivé vedení. Dále doc. Ing. Jaroslavu Tintěrovi, CSc. za pomoc při přípravě dat z magnetické rezonance a odborné konzultace a také Mgr. Markétě Pavlíkové, MSc. za pomoc a konzultace při statistických analýzách dat. Dále celému pracovnímu týmu, bez kterého by tato práce nevznikla. V neposlední řadě svému manželovi Mgr. Antonínu Procházkovi, Ph.D. za trpělivost, podporu, zázemí i odborné konzultace.

Tato práce vznikla za podpory projektu PRVOUK P34, Q35, 260277/SVV/2016, 260388/SVV/2017, 260388/SVV/2018, IKEM IN 00023001, GA13-23940.

OBSAH

1 Úvod 8

2 Teoretická východiska práce 9

2.1 Roztroušená skleróza mozkomíšní – etiologie, epidemiologie, faktory ovlivňující vznik, klinické příznaky, formy 9

2.1.1 Etiologie, patogeneze 9

2.1.2 Epidemiologie 9

2.1.3 Faktory ovlivňující vznik RS 10

2.1.4 Klinické příznaky RS 11

2.1.5 Formy RS 13

2.2 Ovlivnění progrese roztroušené sklerózy, preventivní opatření po propuknutí nemoci 14

2.2.1 Farmakologická léčba 14

2.2.2 Vhodná pohybová aktivita, fyzioterapie 14

2.2.3 Úprava stravy, potravinové doplňky 15

2.3 Rehabilitace a pohybová aktivita, důležitý prvek prevence progrese projevů RS 15

2.3.1 Fyzioterapeutické přístupy u RS 15

2.3.2 Fyzioterapie zaměřená na jednotlivé projevy RS 16

2.3.3 Pravidelná pohybová aktivita, domácí cvičení 20

2.3.4 Možnosti fyzikální terapie 22

2.4 Neuroplasticita 22

2.4.1 Neuroplasticita u RS, souvislost s neurorehabilitací 23

2.5 Magnetická rezonance jako možnost objektivizace účinnosti fyzioterapie 25

2.5.1 Funkční magnetická rezonance 25

2.5.2 Měření difuzního tenzoru (Density Tensor Imaging – DTI) 30

2.6 Mozková konektivita 30

2.6.1 Strukturální konektivita 30
2.6.2 Funkční konektivita 31
2.6.3 Efektivní konektivita 32
2.7 Vybrané sítě mozkové aktivity 32
2.7.1 Default mode network 32
2.7.2 Central executive network 33
2.7.3 Salience network 33
2.8 Studie zabývající se možnostmi fyzioterapie a pohybové aktivity jako prostředku ke zlepšení klinických funkcí, ovlivnění plasticity a funkce mozku 34
3 Design studie, cíle a hypotézy práce 37
3.1 Design studie 37
3.2 Cíle práce 37
3.3 Hypotézy 37
4 Metodologická část 39
4.1 Zkoumaná populace 39
4.2 Metoda sběru dat 40
4.2.1 Testování klinických funkcí 40
4.2.2 Měření fMRI 42
4.3 Fyzioterapeutický program účastníků studie 44
4.3.1 Motorické programy aktivující terapie 45
4.3.2 Vojtova reflexní lokomoce 47
4.4 Zpracování a analýza dat 48
4.4.1 Analýza dat klinického vyšetření 48
4.4.2 Zpracování a analýza dat fMRI 48
5 Výsledky 51

5.1 Charakteristika souboru 51

5.2 Výsledky klinických testů 55

5.2.1 Porovnání jednotlivých skupin před terapií 55

5.2.2 Efekt facilitační terapie u celé skupiny nemocných 56

5.2.3 Vliv terapií (MPAT, VRL) na klinické funkce 60

5.3 Výsledky funkční magnetické rezonance 67

5.3.1 Funkční aktivace při sledování videa 68

5.3.2 Aktivační vzorce při promítání kinetického videa v korelaci s klinickým stavem 72

5.3.3 Funkční konektivita (*Resting state* vyšetření) u nemocných s RS a zdravých kontrol 77

5.3.4 Rozdíly mezi skupinami MPAT a VRL v aktivacích při kinetickém videu 80

5.3.5 Rozdíly mezi skupinami MPAT a VRL v centralitě a regionální homogenitě 80

6 Diskuze 81

7 Závěr 101

SOUHRN 103

SUMMARY 104

Přehled literatury 105

Přílohy 120

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).

V této práci je hlavní důraz kladen na možnost fyzioterapie ovlivnit neuroplastické procesy, které jsou nejdůležitějším předpokladem pro zlepšení, či alespoň udržení aktuálního stavu nemocného. Pro průkaz těchto procesů je užita funkční magnetické rezonance.

Hlavním cílem této práce je v prospektivní studii ověřit účinek fyzioterapie na klinické funkce a funkce mozku (tím přispět k porozumění mechanismu účinku fyzioterapie) u nemocných s RS. Dalším cílem je formou rešerše zpracovat dosavadní poznatky o možnostech ovlivnění roztroušené sklerózy (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 TEORETICKÁ VÝCHODISKA PRÁCE

2.1 Roztroušená skleróza mozkomíšní – etiologie, epidemiologie, faktory ovlivňující vznik, klinické příznaky, formy

2.1.1 Etiologie, patogeneze

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé progresivní onemocnění centrálního nervového systému. Její rozvoj je ovlivňován jak genetickými faktory, tak faktory zevního prostředí. Řadí se mezi autoimunitní onemocnění, je charakterizována poruchou buněčné imunity (Ambler, 2011).

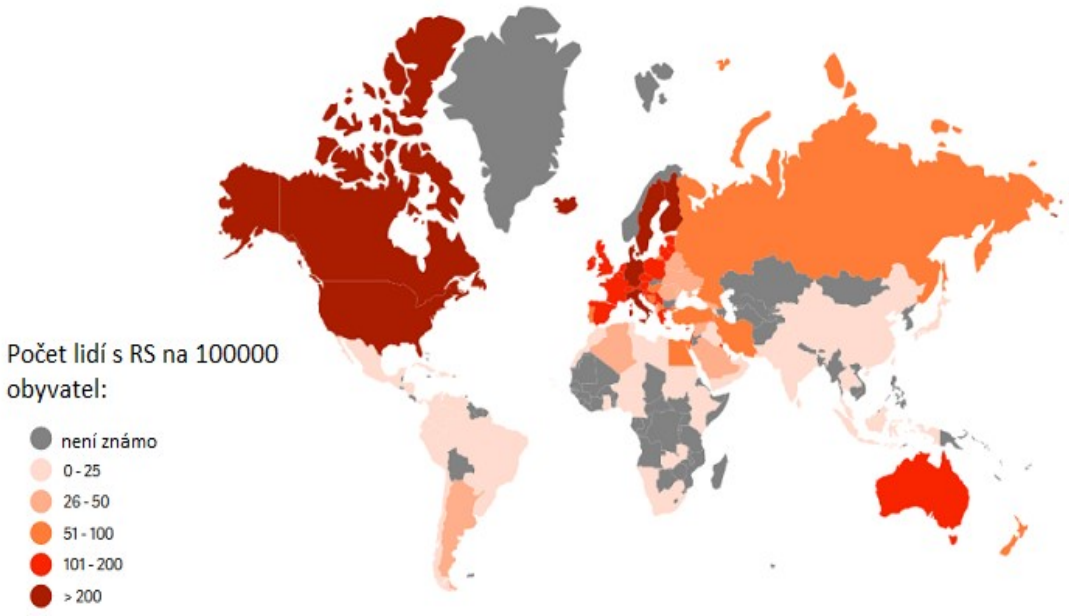
Aktivované T-lymfocyty aktivují prozánětlivé cytokiny, makrofágy a další imunokompetentní buňky, které prostupují přes hematoencefalickou bariéru, napadají a destruují myelin nervových vláken a dochází také k úplně ztrátě axonů. Postupem nemoci dochází k celkové atrofii mozkové tkáně. K demyelinizaci dochází pouze v centrálním myelinu tvořeném oligodendrocyty (Ambler, 2011; Benešová, 2013).

2.1.2 Epidemiologie

Výsledky metaanalýz a výzkumů ukazují, že incidence RS stále stoupá a Evropa je považována za oblast s jednou z nejvyšších prevalencí RS (Kingwell et al, 2013; Koch-Henriksen a Sorensen, 2010, Multiple Sclerosis International Federation, 2020). V roce 2020 provedla organizace MSIF (Multiple Sclerosis International Federation) rozsáhlý epidemiologický průzkum RS, do kterého se zapojilo 115 států (tento průzkum navazoval na předchozí výzkum v roce 2008 a 2013). Z jejich závěrů vyplývá, že v daném vzorku (tedy zhruba 87% světové populace) se odhadovaný počet lidí s RS od roku 2013 do roku 2020 zvýšil z 2 300 000 na 2 500 000 nemocných, prevalence stoupla z 33/100 000 na 36/100 000. Česká republika se řadí mezi země s největší prevalencí (>100/100 000 obyvatel tohoto onemocnění (Multiple Sclerosis International Federation, 2020).

Nemoc se objevuje nejčastěji mezi 20. – 40. rokem života. Čím později onemocnění vzniká, tím je průběh mírnější (Pfeiffer, 2007). Onemocnění postihuje častěji ženy, a to ve srovnání s muži až 1,5–2,5× častěji. Častější onemocnění žen je prokázáno také u jiných autoimunitních chorob (Benešová, 2013; Orton et al., 2006).

Obr. 1 Světová prevalence RS v roce 2020. Zdroj: Atlas of MS (Multiple Sclerosis International Federation, 2020)



2.1.3 Faktory ovlivňující vznik RS

Na vzniku nemoci se podílí řada faktorů. Předpokládá se především účast environmentálních a genetických faktorů.

ENVIROMENTÁLNÍ FAKTORY

- Zeměpisná šířka, sluneční záření, vitamin D

  Je zřejmé, že roli ve vzniku RS hraje zeměpisná šířka, ve které jedinec žije. Nejhojnější výskyt RS je v mírném pásmu severní polokoule, severně od 40. rovnoběžky (Havrdová, 2013). S tímto faktorem je spojován vliv hypovitaminosy D (v důsledku nedostatku slunečního záření). Tento vitamin má důležitou imunologickou roli, významně ovlivňuje regulační T-lymfocyty, které hrají důležitou roli v patogenezi onemocnění (Pierrot-Deseilligny et al., 2010). Velký význam prostředí byl prokázán ve studii, ve které byl sledován migrační vliv

na vznik onemocnění, tedy např. pokud se jedinec vystěhuje ze své země po 15. roku života, pak nese riziko země, ze které přišel (Cabre et al., 2005). Rasový faktor hraje další roli – vnímavost bílé rasy vůči onemocnění je největší (Havrdová, 2013).

- Infekce

  Na vzniku nemoci může mít podíl infekce (často předchází objevení prvních příznaků a spustí ataku). Nejvýznamnější rizikový faktor pro vznik RS je infekce Ebstein-Barrové virem (EBV). Osoby, které byly infikovány v dětství, mají 15× vyšší pravděpodobnost výskytu RS než jedinci bez infektu. Pokud jsou nakaženi v dospělosti, je tato pravděpodobnost dokonce 30× vyšší (Ascherio, 2013). Mezi další nejvíce diskutované infekční agens patří herpetické viry, *Chlamydia pneumoniae* a některé retroviry (Havrdová, 2013). Ovšem kromě EBV nebyla dosud přímá souvislost jiných infekčních agens uspokojivě prokázána (Yoshimura, 2014).

- Stres, kouření

  Chronický stres hraje důležitou roli v aktivaci imunitního systému (Benešová, 2013). Kouření je rizikový faktor pro rozvoj RS (Ascherio a Munger, 2008).

GENETICKÉ FAKTORY

Další faktor je genetický (účast především II. třídy hlavního histokompatibilního systému). Pravděpodobnost výskytu RS u obou jednovaječných dvojčat je 25 %, u dvojvaječných pak 2–3 %. Příbuzní v první linii mají 10× vyšší riziko vývoje RS než je riziko v běžné populaci (Havrdová, 2013).

Jednoznačná příčina RS není známa. Dosavadní poznatky ukazují na to, že RS spouští faktory vnějšího prostředí a náhodné události u geneticky predisponovaných jedinců (Havrdová, 2013). (Rybníčková, 2012)

2.1.4 Klinické příznaky RS

Klinické příznaky RS jsou závislé na lokalizaci ložiska v bílé hmotě mozku a míchy a na jejich velikosti. Některé oblasti bílé hmoty jsou postiženy častěji: optické nervy, mícha a mozkový kmen (Havrdová, 2002). Mezi nejčastější symptomy nemoci se řadí:

- Optická neuritida

  Neuritida často postihuje jeden nebo oba zrakové nervy. Projevuje se rozmlženým viděním až úplnou ztrátou zraku a výpadky zorného pole, bolestí za okem a při pohybech oka (Havrdová, 2002).

- Poruchy čití

  Poruchy čití se objevují především ve formě dysestezií a parestezií v horních nebo dolních končetinách, výskyt je většinou asymetrický. Slabost či změny citlivosti končetin jsou prvotním symptomem asi u jedné poloviny nemocných. Časté je brnění v končetinách nebo pocit stažení kolem trupu (Ambler, 2011).

- Vestibulární syndrom

  Vestibulární syndrom bývá většinou centrálního typu, často s intenzivními závratěmi, které ztěžují nemocnému chůzi a pohyb v prostoru. Častý je nystagmus, který se objevuje i bez subjektivních vestibulárních symptomů (Ambler, 2011).

- Mozečkové příznaky

  Mozečkové příznaky jsou častým jevem, dosahují různé intenzity a projevují se ve formě lehké ataxie jedné končetiny až po těžkou ataxii chůze a poruchu rovnováhy. Onemocnění může provázet také výrazný intenční třes (Ambler, 2011).

- Centrální paréza

  Centrální poruchy hybnosti jsou provázeny snížením svalové síly, zvýšenými šlachovými reflexy, přítomností pyramidových iritačních jevů, vyhasnutím břišních reflexů a především spasticitou. Typická je paraparéza dolních končetin, někdy se projevuje kvadruparéza s různou tíží příznaků (Havrdová, 2013; Vacek, 2000).

- Spasticita

  Se spasticitou se potýká 90 % všech nemocných s RS. Je způsobena axonální degenerací, která může být kombinována s plaky na descendentních spinálních traktech. To vede k narušení inhibičních interneuronálních sítí, což má za příčinu svalovou slabost, kterou provází spasticita. Může se projevovat jako permanentní zvýšení svalového tonu (tonická forma) nebo intermitentní zvýšení

svalového tonu (fázická forma), které je spojené s bolestivými svalovými spasmy (extenzorovými), (de Sa et al., 2011).

- Postižení mozkových nervů

  Postižení mozkových nervů nevzniká primárně z poruchy nervů samých, ale z postižení drah přivádějících podněty k jádrům mozkových nervů. Postižení se často projevuje parézou okohybných, což způsobuje dvojité vidění. Častým problémem bývá neuralgie trigeminu. Parézy postranního smíšeného systému mohou způsobit dysartrii (Havrdová, 2002).

- Poruchy sfinkterů

  Poruchy sfinkterů u močového ústrojí se projevují častostí močení, nutkáním na močení, pocitem neúplného vyprázdnění, váznoucím spouštěním, přerušováním toku až inkontinencí. Poruchou močení trpí až 75 % nemocných. Stolice bývá nepravidelná, často se objevuje obstipace, ale i inkontinence (Havrdová, 2002).

- Únava, psychické změny, kognitivní poruchy

  Předpokládá se, že na vzniku únavy se podílí zpomalení přenosu nervovými vlákny, nadprodukce interferonu gama vznikající při lehkých infektech a další prozánětlivé faktory, dysfunkce autonomního nervového systému, porucha vedení axonem, abnormální koaktivace agonistů a antagonistů, dysfunkce autonomního nervového systému a porucha náboru α-motoneuronů. Depresivní poruchy se objevují přibližně u 30 % nemocných. Kognitivní dysfunkce uvádí přibližně 50 % nemocných s RS. (Řasová a Havrdová, 2005). (Rybníčková, 2012).

2.1.5 Formy RS

V roce 2013 bylo stanoveno nové klasifikační rozdělení typů RS (Lublin, 2014). Onemocnění se dělí do 2 hlavních typů a dalších podtypů.

- Relaps-remitentní forma onemocnění (aktivní × neaktivní)

  Pro relaps-remitentní formu je typické střídání remise nemoci a náhlé zhoršení symptomů. Do této kategorie spadá i klinicky izolovaný syndrom (jednoznačný neurologický syndrom jako je např. zánět optického nervu či mozečková dysfunkce), na rozdíl od relaps-remitentní formy nemusí splňovat kritéria pro diagnózu RS.

- Progresivní forma onemocnění

  Do této kategorie spadá jak forma primárně progresivní, tak sekundárně progresivní. Primárně progresivní forma je popsána jako progresivní narůstání disability hned od počátku onemocnění, sekundárně progresivní forma přechází v tuto fázi stálého zhoršování příznaků po počáteční relaps-remitentní fázi. Rozlišují se dále 4 fáze (aktivní s progresí, aktivní bez progrese, neaktivní s progresí a neaktivní bez progrese – stabilizovaná nemoc). Přičemž za aktivitu nemoci je považováno klinické zhoršení příznaků nebo zvýšený počet lézí popsaných pomocí magnetické rezonance. Progrese je zde hodnocena klinickým vyšetřením minimálně jednou za rok (Lublin, 2014).

2.2 Ovlivnění progrese roztroušené sklerózy, preventivní opatření po propuknutí nemoci

Možnosti ovlivnění RS:

2.2.1 Farmakologická léčba

U RS se používá především imunomodulační léčba *beta-interferony*, což jsou zvláštní cytokiny, které se v organismu tvoří přirozeně k likvidaci virů a nádorů. Kromě interferonů se užívá *glatiramer acetát* (ovlivňuje produkci protizánětlivých cytokinů), *teriflunomid* (redukuje proliferaci T a B lymfocytů), *dimethylfumarát a alemtuzumab*.

Pro léčbu chronické progrese se dále podávají opakované dávky *kortikosteroidů*, *cyklofosfamidu* a *methylprednisonu*, *mitoxantronu* či *methotrexátu*. *Methylprednison* se také používá při akutní atace RS (Havrdová, 2013). Dosud ale není znám lék, který by progresi RS zcela zastavil.

2.2.2 Vhodná pohybová aktivita, fyzioterapie

V posledních letech narůstá počet studií, které prokázaly, že fyzioterapie a pohybová aktivita mají velký vliv na klinické projevy roztroušené sklerózy mozkomíšní (RS) a vede ke zlepšení na všech úrovních zdravotního postižení podle mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví (Rasova et al., 2010; WHO, 2017). Byl taktéž prokázán vliv terapie na kognitivní funkce, zlepšení či kompenzace se může také projevovat i v zasažených mozkových strukturách (ovlivnění neuroplasticity), (Prosperini, 2015). Stejně tak má fyzioterapie a pohybová aktivita pozitivní vliv na postoj

pacienta k nemoci a jeho subjektivní pocity (Dalgas et al., 2009; Khan et al., 2010). Blíže pojednáno v kapitole 2.8.

2.2.3 Úprava stravy, potravinové doplňky

Doposud bohužel nebylo provedeno mnoho dobrých vypovídajících studií, které by prokázaly dostatečný efekt některých potravin na průběh a progresi RS (ojedinělé studie prokazují pozitivní efekt polynenasycených mastných kyselin), základní dietologické rady jsou tedy založeny na protizánětlivém účinku některých potravin a obecných doporučení pro ovlivnění autoimunitních onemocnění. Doporučuje se zvýšený příjem vlákniny, zvýšit příjem omega-3 nenasycených mastných kyselin, omezit příjem cukrů, živočišných tuků a masa, stravu je vhodné doplnit probiotiky (Riccio a Rossano, 2015).

Nová studie prokazuje pozitivní protizánětlivý efekt koenzymu Q10 (Sanoobar et al., 2015), důležitá role vitaminu D byla ozřejměna i v prevenci progrese RS (Munger a Ascherio, 2011).

2.3 Rehabilitace a pohybová aktivita, důležitý prvek prevence progrese projevů RS

Primárním cílem rehabilitace u neurologicky nemocných je zvýšit aktivitu a participaci nemocného, aby dosáhl co nejvyšší možné úrovně samostatnosti, a především zvýšit kvalitu života lidí s RS. Díky široké variaci symptomů by se měl na rehabilitaci podílet celý multidisciplinární tým (fyzioterapeut, ergoterapeut, logoped, psycholog a další odborníci), (Flachenecker, 2012). Dalšími komponentami úspěšné neurorehabilitace je terapie zaměřená na určitý cíl, vhodné zhodnocení efektu terapie − klinické vyšetření a především vědecká objektivizace dosaženého výsledku (Thompson, 2005).

Fyzioterapie je důležitým prvkem rehabilitace. Zaměřuje se především na zlepšení motorických funkcí, stability a chůze. Může také ovlivnit dýchací obtíže a poruchy močového měchýře (Flachenecker, 2015), (více o studiích věnujících se významu a účinků fyzioterapie v kapitole 2.8).

2.3.1 Fyzioterapeutické přístupy u RS

U nemocných s neurologickým onemocněním se ve fyzioterapii užívá několika přístupů, můžeme je rozdělit do tří základních skupin (Rasova et al., 2010):

- Přístup zaměřený na svalovou re-edukaci, analytický přístup

  Do této skupiny se řadí např. posilování. Posilování neprobíhá pouze analyticky (tedy posilování jednotlivých svalů), ale na podkladě funkčních poruch pohybového aparátu, často je doprovázené mobilizačními a měkkými technikami.
- Na úkol zaměřený přístup (*task-oriented*)

  Tento přístup se zabývá specifickou problematikou nemocného, využívá především behaviorálních podnětů. Nemocný opakuje danou konkrétní a cílenou funkci v různých podmínkách a prostředích. Řadí se sem například *Bobath koncept – „neurodevelopmental treatment“ (NDT),* či *Positive Interfering Dual Tasking* (Rensink et al., 2009).
- Facilitační přístup (neuroproprioceptivní facilitace, inhibice)

  Facilitací se rozumí usnadnění pohybu pomocí aktivace různých systému tak, aby se na vstup neuronů dostalo co největší množství vzruchů (Holubářová a Pavlů, 2011). Facilitační fyzioterapie využívá neurofyziologických poznatků, zvláště o senzomotorickém učení a adaptaci. Kombinuje prvky motorického obratného učení (vědomé řízení pohybu, opakování pohybu pro zlepšení jeho kvality, optimalizace provedení pohybu, využití zpětné vazby, výběr vhodné kombinace svalů, atd.), adaptivního motorického učení (modifikace motorického výstupu na základě senzorických vstupů), podmíněně-asociativního motorického učení (využití vztahů mezi motorickým výstupem a podnětem) a neasociativního motorického učení (využití habituace a senzitivizace na opakované podněty), (Řasová a Havrdová, 2005). Patří sem např. Proprioceptivní neuromuskulární facilitace (PNF), Vojtova reflexní lokomoce (VRL), Motorické programy aktivující terapie (MPAT), Sensomotorická stimulace (SMS).

2.3.2 Fyzioterapie zaměřená na jednotlivé projevy RS

Podle převažujících obtíží je nutné se při rehabilitaci zaměřit především na svalovou sílu, spasticitu, porušenou koordinaci a důsledky ataxie (Kolář, 2009).

PARÉZA, PLEGIE

Příčina svalového oslabení u nemocných s roztroušenou sklerózou je především neurogenního původu, jde o porušení či zpomalení vedení vzruchu (z důvodu destrukce

myelinu). To se často projevuje neuromuskulární únavou, kterou musíme v terapii zohlednit (Řasová, 2007). Pro zvýšení svalové síly jako takové je vhodné zařadit progresivní resistentní trénink. Základním principem tohoto cvičení je provádění sady opakování jednotlivých cviků zaměřených na hlavní svalové skupiny (8 opakování) nejprve s relativně malým zatížením, které se v průběhu času zvyšuje. Taktéž se zvyšuje počet opakování (do 15 opakování). Mezi jednotlivými sety je nutné u nemocných s RS zařadit pravidelný odpočinek (obvykle 1 minutu). Na začátku tréninku se zařazuje zahřátí a protažení svalů, na konci protažení a uklidňující cvičení. Trénink trvá obvykle 8 a více týdnů a provádí se 3× týdně (Dodd et al., 2011; Moradi et al., 2015).

Z neurofacilitačních metod je vhodné zařadit PNF. Je to metoda, která usnadňuje reakci nervosvalového mechanismu oslovením proprioceptivních orgánů. Při provádění spirálovitých pohybů se oslovuje proprioceptivní systém, který podpoří provedení normálního pohybu. I oslabené svaly jsou schopny provést pohyb díky oslovení synergistů i antagonistů (mnohem efektivněji než v samostatném zapojení – efekt iradiace. Užívá se facilitačních prvků jako je protažení, maximální odpor, vhodný manuální kontakt, trakce a komprese a vhodné slovní povely (Holubářová a Pavlů, 2011; Song et al., 2014).

SPASTICITA

Cílem fyzioterapie při ovlivnění spasticity je redukovat abnormální senzorické vstupy a snížit aktivitu α-motoneuronů. Užívá se také prolongované protažení svalů, které má inhibiční efekt skrze aferentní vlákna protahovaného svalu (vliv na délku svalových vláken, nekontraktilní části a viskoelasticitu tkáně).

Při celkovém ovlivnění spasticity musíme také dbát na správné držení těla – vestoje, vsedě (centrace kloubů), popř. polohování končetin v antispastických vzorcích (protažení). Při terapii užíváme rychlé střídání recipročních pohybů, zatěžování spastické končetiny (cvičení v uzavřených pohybových řetězcích), biofeedback, prodlouženého expiria (Řasová, 2007).

Spasticitu také můžeme ovlivnit v rámci jednotlivých přístupů, konceptů a fyzioterapeutických metod. Používají se především principy reciproční inhibice (např. PNF), agisticko-excentrické kontrakce (AEK), reflexního útlumu (VRL, akupresura), (Pappalardo et al., 2006; Řasová, 2007). Často se také užívá Bobath koncept, který představuje

komplexní přístup k nemocnému. Umožňuje ovlivnit jak svalový tonus, tak navodit inhibici patologických pohybových vzorců a podporu fyziologických pohybových vzorců. Pracuje s vnímáním a prožíváním pohybu a dokáže podpořit integraci systému, které se podílí na řízení pohybu (Hoskovcová, 2008).

PORUCHY ROVNOVÁHY, CHŮZE

Na rovnováze se podílí několik systémů – propriocepce, zrak, vestibulární aparát, mozeček, svalový aparát. U RS vznikají poruchy rovnováhy především v důsledku postižení mozečku a svalové parézy a je spojená s velkou četností pádů u nemocných. Jelikož je stabilita komplexní jev, také i terapie je velmi různorodá – obsahuje multisenzorický trénink, progresivní resistentní trénink, aerobní trénink a samozřejmě zahrnuje metody na neurofyziologickém podkladě (Paltamaa et al., 2012) – pro příklad je vhodná MPAT. Principem této metody je aplikace somatosenzorických stimulů (manuálních a verbálních) v přesně daných výchozích polohách. Cílem je naučit nemocného motorickou dovednost tak, aby ji využil při pohybu v běžném životě. Klíčovým principem je opakování a variabilita motorických prvků. Opakováním dochází k rychlejšímu osvojení a nácvikem motorických dovedností v různých situacích dochází k lepšímu zapamatování si dané dovednosti (Řasová, 2007). Stejně jako u Vojtovy reflexní lokomoce je při terapii důležité spuštění tzv. motorických programů, tedy reflexní motorické odpovědi na somatosenzorické stimuly, která se objevuje při normálním posturálním vývoji jedince (stabilizace v sagitální rovině, podpůrná funkce při sedu, vstávání, stoji, chůzi). Při této reakci je možné vidět synchronizaci svalů (kokontrakci agonistů a antagonistů), funkční centraci kloubů, dobrou stabilizaci v sagitální rovině (Rasova et al., 2015). Více k této metodice viz kapitola 4.3.1.

CEREBERÁLNÍ ATAXIE, PORUCHY KOORDINACE

Vhodné je Frenkeleho cvičení, při kterém se nejprve trénují základní složky jednotlivých pohybů a poté se přechází na pohyby složitější, to vše vždy za kontroly zraku. Cvičit se začíná nejprve vleže, poté se pokračuje v poloze na čtyřech, šikmém sedu, vsedě a vestoje, nakonec se cvičí i se zavřenýma očima. Nemocnému nejprve pomáháme v provádění pohybu, poté pouze slovně instruujeme. Hlavním cílem tohoto cvičení je potlačení ataxie a celkové pohybové inkoordinace (Kolář, 2009).

Další vhodnou metodou je cvičení dle Feldenkreise. Tato metoda se zaměřuje na účinnou a efektivní organizaci pohybu. Předpokládá se, že pohyb se může zlepšit, pokud se pochopí a vyjasní vztah mezi všemi složkami, které se pohybu účastní (pohyb jednotlivých kloubů, aktivace jednotlivých svalů, zároveň aktivace posturálních svalů, změna dechu, atd.). Dává se důraz na uvědomělé provádění a ovládání pohybů, vnímání poloh jednotlivých částí těla, kvalitní provedení pohybu, práci s těžištěm. Pracuje se sebeuvědoměním a představivostí. Cvičení často začíná pomalými pohyby s malým rozsahem a postupně se zvyšuje rozsah, rychlost a posturální náročnost při provádění pohybu. Tato metoda pozitivně ovlivňuje rozsah pohybu, rovnováhu, vnímání bolesti, rozvíjí tělesné sebeuvědomění a zlepšuje psychický stav jedince (Vařeková et al., 2016; Verrel et al., 2015).

Ke zlepšení cíleného fyzického pohybu lze také využít přímo diagnostické testy (dotýkání střídavě špičky nosu a jednoho bodu v prostoru, vleže na zádech pokládat patu jedné dolní končetiny na koleno druhé dolní končetiny a pomalu sunout po bérci směrem dolů, atd.). Pro zvýšení obtížnosti opět můžeme měnit polohy (sed, stoj) a vyloučit zrakovou kontrolu (Kolář, 2009).

ÚNAVA

Rehabilitačními technikami můžeme ovlivnit řadu příznaků (zhoršenou koordinaci, spasticitu, poruchy stability), které se podílí na vzniku únavy u RS (Řasová et al., 2002). V literatuře je ale největší důraz kladen na pravidelný aerobní trénink, jehož vliv na únavu byl několikrát prokázán (Heine et al., 2015; Tur, 2016). Více o aerobním tréninku v kapitole 2.3.3. Doporučován je taktéž resistentní trénink (viz ovlivnění centrální parézy) a intermitentní trénink, pomalé formy cvičení jako je jóga a tai chi a také cvičení ve vodě (využití ochlazování a práce s odporem).

Mechanismus účinku cvičení na únavu není zcela znám, jedná se pravděpodobně o adaptační změny kardiovaskulárního a respiračního aparátu a také nárůst svalové síly. Z dlouhodobého hlediska má důležitou úlohu změna nálady, snížení stresu a lepší sebehodnocení (Suchá, 2016; Tur, 2016). Únava by u nemocných s RS tedy neměla být důvodem pro omezení fyzických aktivit (Řasová et al., 2002).

Pro komplexnější ovlivnění únavy je také důležitá spolupráce s psychologem či psychoterapeutem (např. nácvik energie šetřících strategií, kognitivně behaviorální terapie, relaxační techniky), (Tur, 2016).

PORUCHY JEMNÉ MOTORIKY, TŘES

Při třesu končetin s nemocnými nacvičujeme řízenou vědomou aktivaci a relaxaci jednotlivých svalových skupin, edukujeme správné posturální držení, užíváme relaxační techniky (amplituda třesu se zvyšuje při stresu), EMG (elektromyografický) biofeedback, práce v uzavřených kinematických řetězcích. Nemocným se doporučuje periferní chlazení, nošení malých závaží (těžší náramek), speciální ortézy (Koch et al., 2007; Řasová, 2007).

Třes může u nemocných navíc zvyšovat okohybná porucha, např. nestálé zaměření předmětu. Amplituda třesu je větší, pokud nemocný sleduje průběh pohybu, třes se naopak zmírní, pokud je stále zrakem fixován cíl. Proto se doporučuje stále fixovat předmět a pohyb provádět pomalu (Řasová, 2007). Při řešení třesu a jemné motoriky je nezbytná spolupráce s ergoterapeutem.

U jednotlivých symptomů jsou uvedeny nejvhodnější terapie k danému problému, ovšem musí být řečeno, že většina terapií jsou komplexní koncepty a přístupy, při kterých se ovlivňují i jiné symptomy a celkový stav nemocného.

2.3.3 Pravidelná pohybová aktivita, domácí cvičení

S pravidelnou pohybovou aktivitou je potřeba začít co nejčasněji, aby se zabránilo rozvoji parézy, snížení kondice, poruchám spánku a rozvoji depresivního ladění (Řasová et al., 2002). Pohybová aktivita pozitivně ovlivňuje imunitní systém (v souladu s užíváním imunomodulačních léků). Efekt cvičení na imunitní systém je ovšem pouze krátkodobý, proto je nutností cvičit pravidelně a často (Doring et al., 2011). Cvičení taktéž modifikuje i sekreci nervových růstových faktorů, což má pozitivní efekt na kognitivní funkce, efekt učení a náladu. Zvyšuje taktéž sekreci antioxidačních enzymů, které mohou hrát roli v neuroprotekci (Doring et al., 2011). Pohybová aktivita usnadňuje tvorbu paměťových stop určitých motorických vzorců v kortexu a zlepšuje schopnost aktivace a synchronizace motorických jednotek (v rámci neuroplastických adaptivních procesů).

Po pravidelném cvičení u nemocných s RS byl prokázán vzrůst BDNF (*brain – derived neurotrophic factor*). Lze tedy detekovat morfologické a funkční změny CNS, zatím ale není dostatek kvalitních studií pro klinické využití takovýchto poznatků (Doring et al., 2011). Pravidelná pohybová aktivita dále pomáhá předcházet sekundárním komplikacím spojených s inaktivitou jako je osteoporóza, kardiovaskulární onemocnění, funkční poruchy pohybového aparátu (Řasová et al., 2002).

AEROBNÍ TRÉNINK

Aerobní trénink je definován jako pohybová činnost dynamického vytrvalostního charakteru o střední intenzitě, která přiměřeně zatěžuje transportní systém i oxidační metabolismus a příznivě je ovlivňuje. Mezi další pozitivní účinky patří snížení rizika vzniku aterosklerózy a rizika s ní spojená, diabetu, hypertenze, obezity a také osteoporózy, příznivě ovlivňuje psychický stav nemocného, spánek i celkovou kvalitu života nemocného. U RS se obecně doporučuje, aby aerobní trénink byl prováděn 2–3× týdně po dobu 20–30 min nebo 2× 10–15 min., a to při 65–75% maximální tepové frekvenci (odpovídající 50–70% maximální spotřebě kyslíku), (Hoskovcová, 2008; Řasová et al., 2002). Z uvedeného vyplývá, že před samotným začátkem pravidelného aerobního tréninku je vhodné provést zátěžovou spiroergometrii, aby si nemocný mohl sám kontrolovat dle srdeční frekvence optimální zátěž (např. pomocí sporttesteru). Za vhodnou aktivitu se považuje jízda na rotopedu, veslařském trenažéru, plavání, cyklistika či běh (Řasová, 2007).

TELEREHABILITACE, VIRTUÁLNÍ REALITA

V současné době dochází k rozvoji tzv. telerehabilitace. Nemocní tak mohou díky online službám pravidelně cvičit dle ukázkových videí, účastnit se rehabilitačních telekonferencí či absolvovat individuální *web-based* rehabilitaci. Rehabilitace je touto cestou mnohem dostupnější (především pro hůře pohyblivé nemocné) a i velmi efektivní, jak prokázaly některé studie (Huijgen et al., 2008; Paul et al., 2014).

V domácím prostředí lze také dobře využít nových technologií k pravidelnému pohybovému tréninku. Například lze využít Xbox či jiných zařízení pro virtuální realitu, u kterých lze využít především efekt na zlepšení rovnováhy, což u nemocných s RS prokázali Gutierréz et al., či Karlon et al. (Gutierrez et al., 2013; Kalron et al., 2016).

2.3.4 Možnosti fyzikální terapie

U RS užíváme fyzikální terapii především pro ovlivnění spasticity. Užívá se lokálního ochlazení a hydroterapie – pro ovlivnění jak spasticity, tak únavy. Z elektroterapie se pro snížení bolestivosti užívají transkutánní elektrická nervová stimulace (TENS). Často je udávána i magnetoterapie, u té se ovšem efekt na snížení spasticity nepodařil prokázat (Beer et al., 2012).

2.4 Neuroplasticita

Mozková plasticita je definována jako adaptivní a vývojová změna v neuronální struktuře a funkci stavebních jednotek nervového systému. I v průběhu života probíhají všechny vývojové etapy známé z embryonálního vývoje mozku (Griesbach a Hovda, 2015). Centrální nervová soustava (CNS) je tedy schopná se neustále funkčně i strukturálně adaptovat a přetvářet v důsledku působení zevních stimulů, environmentálních změn či úrazů a poškození (Prosperini et al., 2015).

Do mozkové plasticity můžeme zahrnout jevy jako je rozšíření mozkových oblastí pro danou funkci, nábor jiných mozkových oblastí či místní změny centra aktivity.

Mozková reorganizace po poškození CNS ovšem více závisí na rozsahu modifikace již existujících drah, než na vzniku nových obvodů a spojů (Waxman, 2005).

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

- axonální (např. zvýšené množství sodíkových kanálů, myelinizace, terminální větvení, změny průměru axonu)
- neuronální (např. dendritické pučení na zachovaných neuronech, neurogeneze)
- synaptické (např. změny v synaptické hustotě, síla synapse)
- gliové (zmnožení gliových buněk, změna velikosti gliových buněk)
- systémové organizace (nábor ipsilaterálních, paralelních drah, rozšířené aktivace)
- angiogeneze

(Cifelli a Matthews, 2002; Griesbach a Hovda, 2015; Lipp a Tomassini, 2015; Rakús, 2009).

2.4.1 Neuroplasticita u RS, souvislost s neurorehabilitací

Zatímco u zdravých jedinců je plasticita zmiňována jako základ vývoje mozku, učení a paměti, v kontextu s RS mluvíme právě především o jevech, které pomáhají funkčnímu zotavení po akutním či chronickém poškození tkáně (Zeller a Classen, 2014). U nemocných s RS dochází ke kompenzaci postižení CNS pomocí adaptačních procesů (na úrovni axonální, neuronální, synaptické i systémové reorganizace), jde především o **remyelinizaci a funkční reorganizaci** (Řasová a Havrdová, 2005; Tomassini et al., 2012b). Adaptivní mozková plasticita u RS nabízí základ pro funkční reorganizaci díky lokálnímu „remapování" kortikální reprezentace, zvýšenou aktivaci funkčně nadřazených oblastí a posunutí interhemisferální lateralizace směrem k ipsilaterární hemisféře (Tomassini et al., 2012b). V počátku nemoci mozková plasticita přispívá k zachování normálních motorických funkcí, přestože je přítomná tkáňová léze. Tyto plastické procesy tedy často probíhají subklinicky, proto jejich přítomnost vysvětluje časté diskrepance mezi nálezy MRI a klinickým stavem nemocného (Ksiazek-Winiarek et al., 2015). Longitudinální studie prokazují, že pouze 5–20 % nových MRI lézí jsou spojeny s nějakým rozlišitelným klinickým symptomem či znakem (Goodin, 2006).

Neuroplasticita zůstává také částečně zachována i u nemocných s těžkými lézemi (četné strukturální poškození zobrazené MRI), (Tomassini et al., 2012a). Neuroplasticita je u lidí s RS také závislá na době nástupu nemoci, liší se u dětí a dospělých, což může být vysvětleno plastickými možnostmi funkčního systému mozku, které jsou závislé na věku (Rocca et al., 2010a). Je rozdílná v různých fázích, stadiích a typu RS (Rocca et al., 2005). Adaptivní reorganizace je také ovlivněna typem, lokalitou, rozsahem a tíží strukturálního poškození (Tomassini et al., 2012b). Díky funkci pohlavních hormonů, které ovlivňují poškození a reparaci mozkové tkáně, je plasticita závislá i na pohlaví nemocného (Tomassini et al., 2012b).

Shrnutím dosavadního výzkumu (především na poli funkčních zobrazovacích metod) lze říci, že zachování funkčních adaptivních rezerv u nemocných s RS (kapacita pro úspěšnou kompenzaci poškození CNS) vede k příznivému klinickému průběhu RS a je závislé na mnoha faktorech (Rocca et al., 2009; Rocca et al., 2010b). Je nutné ovšem

uvést, že ne všechny změny v mozkové aktivitě jsou adaptivní a přínosné pro zlepšení stavu.

Některé studie také ukazují na to, že plasticita také může být maladaptivní, a to přispívá k disabilitě. Maladaptivní plasticita spuštěna a udržována chronickým nepoužíváním končetin může ovlivnit různé funkční systémy (Tomassini et al., 2012b). Maladaptace tedy může vysvětlit, proč nacházíme funkční rozdíly mezi různými formami a stadii RS (i když pomineme individuální odlišnosti v adaptaci a strukturálních rezervách), (Rocca et al., 2005). To také může vysvětlovat velké aktivace u nemocných, kteří mají ovšem velmi zhoršené klinické funkce (např. při sekundárně progresivní formě nemoci), (Rocca et al., 2005), tyto aktivace tedy nevedou ke zlepšení klinického stavu, nemají kompenzační funkce (Pantano et al., 2015).

Během vývoje nemoci ovšem CNS schopnost obnovy funkcí pomalu ztrácí. I přesto je možné vhodnou terapií adaptační procesy podpořit a výrazně zpomalit progresi onemocnění (Řasová a Havrdová, 2005). Intervence pro posílení adaptivní plasticity mohou podpořit obnovu klinických funkcí díky navození adaptivních změn nebo pomoci vytvořit predispozice funkčního systému k plasticitě (farmakologicky i nefarmakologicky), (Tomassini et al., 2012b).

Roli celkové rehabilitace v podpoře neuroplasticity u RS se věnuje autor studie z roku 2015 (Flachenecker, 2015), ve které se zmiňuje, že prokázání přímé souvislosti rehabilitační intervence a navození kompenzačních adaptačních změn je důležitým úkolem současného výzkumu.

Předpokládá se, že v průběhu neurorehabilitace dochází k vytvoření nových neuronálních spojů, či modifikaci již existujících neuronálních spojení. Při zobrazení z funkční magnetické rezonance (fMRI) ovšem můžeme tyto změny zaznamenat jak zvětšením aktivované oblasti (posílení kompenzačních mechanismů − na dané úloze se podílí i oblasti, které se na ní původně nepodílely), tak zmenšením aktivované oblasti (interpretujeme jako normalizaci mozkové činnosti − ke kontrole pohybu již není zapotřebí tolik energie, dochází k obnovení funkce v místě, které je zodpovědné za dané řízení pohybu), (Řasová a Havrdová, 2005). Což samozřejmě ztěžuje interpretaci výstupů fMRI.

Intervence, které se zaměřují na zlepšení motorických funkcí, mohou tedy pomoci nastartovat, „uložit“ a reorganizovat změny mozkové aktivity související s úpravou klinického stavu. Mohou také indukovat změny ve struktuře mozkové tkáně, a to především díky remyelinizaci (Lipp a Tomassini, 2015). Pro objektivizaci neurorehabilitace by bylo dobré nalézt souvislosti mezi změnami chování a změnami mozkové aktivity, které nepřímo charakterizují adaptační procesy v mozku (Řasová a Havrdová, 2005).

Na principu neurorehabilitace jsou založeny facilitační techniky (neuroproprioceptivní „facilitace, inhibice“). Při nich se vhodnou a opakovanou stimulací v určené výchozí poloze snažíme pomocí facilitačních prvků oslovit nepostižené mozkové oblasti a využít je pro nápravu porušené funkce. Těmito podněty rovněž aktivujeme rezervní nervová vlákna poškozených drah, které mohou částečně či úplně nahradit jejich funkci. Dále využíváme změny v aktivovaných synaptických spojích, které mohou opakovanou stimulací nahradit přerušené spoje (Řasová a Havrdová, 2005). (Rybníčková,,2012)

2.5 Magnetická rezonance jako možnost objektivizace účinnosti fyzioterapie

Magnetická rezonance (MRI) má potenciál nejenom na poli diagnostickém, ale také jako prostředek pro prokázání neuroplastických změn. U nemocných s RS se stále více používá pro porozumění patofyziologii, motorickému a neuropsychologickému deficitu (Mesaros et al., 2012). Klasické MRI zobrazení stále poskytuje zásadní informace pro diagnostiku RS, ale ukazuje se, že je nedostačující k popisu různorodých znaků patofyziologie RS. Tuto možnost nacházíme u jiných metod z MRI vycházející, a to především při zobrazení difuzního tenzoru (Diffusion Tensor Imaging – DTI) s traktografií a funkční magnetické rezonance (Functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI), (Filippi et al., 2014; Ibrahim a Tintěra, 2013).

2.5.1 Funkční magnetická rezonance

Tato neinvazivní technika MRI umožňuje nepřímo zobrazovat aktivitu neuronů v mozkové kůře, zprostředkovaně přes lokální změny v prokrvení tkáně a rovněž změny v okysličení krve v důsledku nárůstu metabolismu v souvislosti s neurální signalizací. Taktéž díky ní můžeme detekovat i změny v prokrvení podkorových oblastí. Důležitým faktem pro funkční zobrazování je spřažení mezi lokální neurální aktivitou a průtokem krve danou oblastí (Tintěra, 2017).

Mechanismus, který umožňuje vyšetřování funkční aktivity mozkových center magnetickou rezonancí, je založen na rozdílu lokálního krevního zásobení, tedy na změnách v toku a objemu mozkových cév (*Cerebral Blood Flow* – CBF, *Cerebral Blood Volume* – CBV) a také změnách v okysličení krve. Při aktivaci mozkových buněk dochází k nastartování hemodynamického procesu, který se aktivuje na základě zvýšené energetické spotřeby aktivovaných neuronálních buněk. V místě neuronální aktivity dojde ke změně v metabolismu glukózy a tím také ke zvýšené spotřebě kyslíku. Kyslík je distribuován pomocí krevního hemoglobinu. Zvýšení dodávky kyslíku je zajištěno procesem, který se nazývá neurovaskulární vazba (*neuro-vascular coupling*). Aktivita neuronů přenese informaci na blízké endoteliální buňky arteriol, které vyvolají vazodilataci na této (arteriální či kapilární) úrovni a tím se zvýší průtok krve. Neurovaskulární vazba vede nakonec k lokálnímu zvýšení krevního průtoku (zvýšení CBF), zvýšení krevního objemu (zvýšení CBV) a k vyšší koncentraci oxyhemoglobinu (oproti klidovému stavu), (Tintěra, 2017).

TYPY MĚŘENÍ FMRI

a) *Blokové schéma*

   Při tomto schématu probíhá střídání klidové úlohy a stimulace v opakujících se blocích s trváním 10–20 s. Blokové schéma dává nejrobustnější výsledky v zobrazení mozkové aktivity a je nejčastěji používáno v klinických měřeních (Tintěra, 2017)

b) *Event related* (související s událostí)

   Při této formě náběru dochází ke stimulaci jednotlivými krátkými podněty (*event-related* schéma, ER)

c) *Resting state* (klidový stav)

   Při *resting state* se zobrazuje mozková aktivita během klidu (bez jakékoliv externí stimulace). Toto vyšetření je tedy užitečné pro popsání mozkové funkční organizace a jejích změn, zejména při různých neurologických a psychiatrických onemocněních. Při analýze *resting state* dat lze také sledovat spontánní konektivitu (propojení) mezi všemi oblastmi mozku, nebo se zaměřit na profil konektivity vybrané oblasti zájmu oproti všem ostatním (Rosazza a Minati, 2011). Více kapitola 2.6.

FUNKČNÍ MAGNETICKÁ REZONANCE (FMRI) A RS

Většina studií posuzující neurální plasticitu u roztroušené sklerózy jsou založeny na fMRI, která může poskytnout velkou škálu průměrů neurální aktivity v průběhu definované úlohy či *resting state* (tedy v klidovém stavu), (Zeller a Classen, 2014).

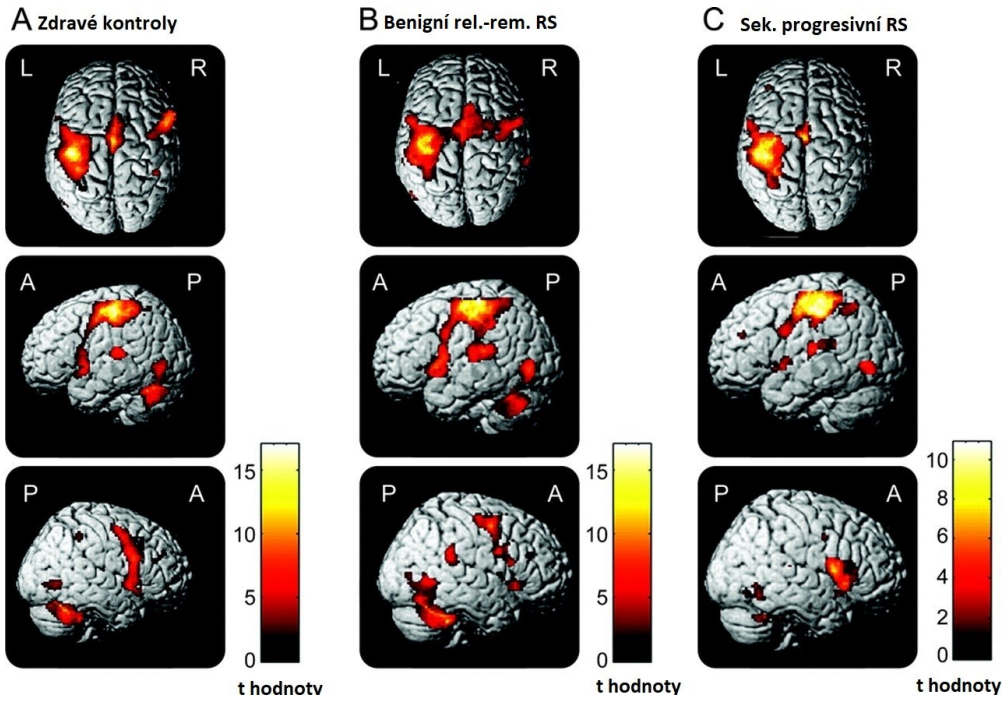
U RS výstupy fMRI vykazují významné změny v mozkové organizaci, a to již ve velmi raném stadiu nemoci (jak v oblasti motoriky, tak kognice). Víceméně je možné zjistit přítomnost onemocnění ještě před prvními klinickými příznaky (právě pro detekci plastických procesů). Pokud se jedná o senzomotorický systém, vzorce aktivace ukazují, že první reakcí senzomotorického systému na demyelinizaci při projevené paréze je zvýšení aktivity celého systému, po němž dochází k úpravě do normální aktivace při úpravě parézy (Hluštík et al., 2008). Mezi prvními toto prokázali Reddy et al., kdy popsali, že jednoduchý pohyb rukou způsobil větší aktivaci v ipsilaterárním senzomotorickém kortexu u nemocných s RS než u zdravých jedinců. Rozsah této aktivace silně koreloval s mírou axonálního poškození nemocných vyšetřených pomocí MR spektroskopie (Reddy et al., 2000). Aktivaci ipsilaterární senzomotorické oblasti v korelaci s tíží poškození mozku během jednoduchého pohybu prstů byla dále prokázána ve studii Lee et al. (Lee et al., 2000). Zvýšené aktivace v obou hemisférách v souvislosti s tíží a délkou onemocnění byly prokázány i 2 roky po relapsu RS s projevem hemiparézy (Pantano et al., 2002).

I v dalších navazujících studiích (Saini et al., 2004; Wegner et al., 2008) byla u nemocných s relaps-remitentní, primárně progresivní a sekundárně progresivní RS také prokázána vyšší aktivace senzomotorického systému při motorickém úkolu než u zdravých kontrol. U nemocných v počátečním stadiu nemoci se aktivují větší oblasti oproti zdravým jedincům, stále však v oblastech typických pro zajištění daného pohybu, ale u nemocných s větším poškozením se prokazují i další přídavné a bilaterální aktivace. Dále se ukazuje, že zcela jednoduché pohyby u nemocných s těžkou formou RS vyvolávají aktivaci, jaká je normálně spojována s velmi složitými a komplexními pohyby u zdravých jedinců (Rocca et al., 2005). Konkrétně se zvýšené aktivace oproti zdravým jedincům prokázaly bilaterálně v precentrálním, postcentrálním, dolním a horním frontálním gyru, cingulárním a horním temporálním gyru a insule (údaje použity z první větší multicentrické studie), (Wegner et al., 2008). Navýšení funkční aktivity

u osob s RS oproti zdravým kontrolám bylo také prokázáno při provádění komplexního a zároveň zautomatizovaného pohybu (chůze), (Hernandez et al., 2016).

Je možné najít spojitost s nástupem únavy (jako typickým příznakem RS) s vyčerpáním kapacity pro nábor dalších přídatných oblastí senzomotorického systému (Weiller et al., 2006). Ve spojení s únavou u RS se prokázaly změněné aktivace v oblastech plánování a kontroly pohybu (DeLuca et al., 2008). U nemocných se zachovanými motorickými funkcemi, ale většími lézemi a mikrostrukturálním poškozením, můžeme najít ještě větší aktivaci mozkových oblastí. U nemocných s těžším postižením se aktivace při motorickém úkolu objevuje i v ispilaterární hemisféře (Tomassini et al., 2012b). Ovšem při těžké progresi již chybí dostatečné kompenzační mechanismy a aktivace se i oproti zdravým jedincům snižují (obr. 2), (Rocca et al., 2010b). Prokázalo se také jednoznačné spojení nárůstu aktivace s vyšším věkem nemocného (především v ipsilaterárních oblastech), (Pantano et al., 2005; Wegner et al., 2008).

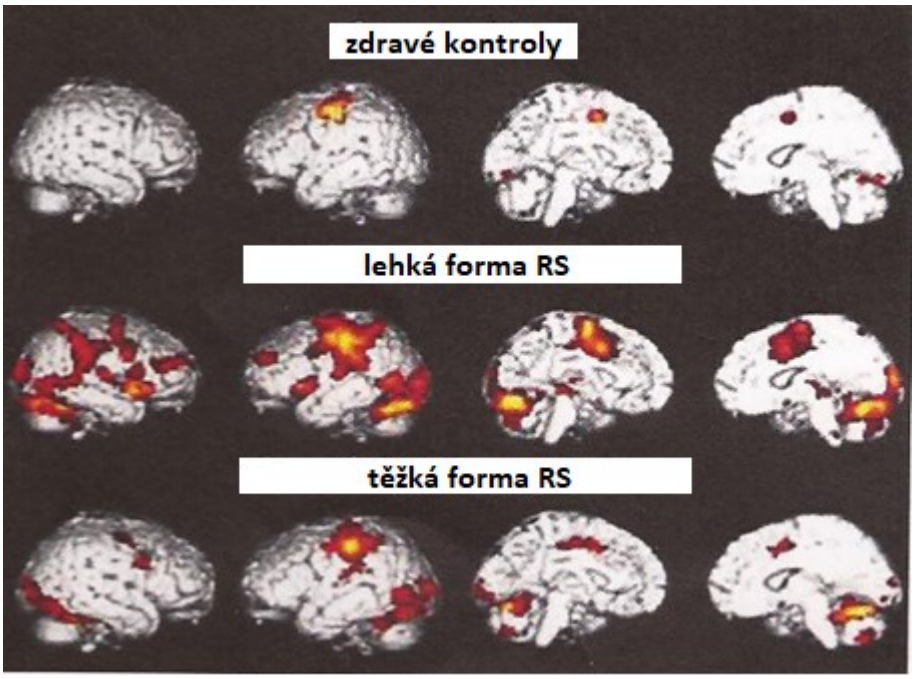
Obr. 2 Aktivace při jednoduchém motorickém úkolu u zdravých subjektů (vlevo), lehce nemocných s RS (benigní relaps-remitentní forma, uprostřed) a těžce postižených s RS (sekundárně progresivní, vpravo). Zdroj: (Rocca et al., 2010b)



Zvyšuje se též aktivita systému zajišťující paměť a pozornost a stejně jako u motoriky toto zvýšení koreluje s celkovým rozsahem demyelinizace (Penner et al., 2007)..

V obsáhlé metaanalýze z roku 2013 o fMRI aktivacích spojených s pracovní pamětí a pozorností autoři dochází k závěru, že nemocní s RS mají oproti zdravým jedincům navýšené aktivace v oblastech levého ventrolaterárním prefrontálním kortexu a pravé premotorické oblasti (Kollndorfer et al., 2013).

Obr. 3 Znázornění mozkové aktivace u nemocných s RS při provádění pozornostního úkolu; srovnání zdravých jedinců, lehkého postižení a těžkého postižení nemocných s RS. Zdroj: (Penner et al., 2007)



Závěrem lze říci, že oblasti aktivované u nemocných s RS při provádění motorické či kognitivní úlohy jsou stejné oblasti jako u zdravé populace, ale i multimodální kortikální oblasti, které se běžně při motorické úloze neaktivují. To odkazuje na to, že mechanismy zodpovědné za funkční reorganizaci zahrnují nejen nábor motorických drah, ale i další komplexní procesy, které kompenzují poškození motorických funkcí (oblasti kognice, plánování a kontroly průběhu pohybu), (Pelletier et al., 2009).

2.5.2 Měření difuzního tenzoru (Diffusion Tensor Imaging – DTI)

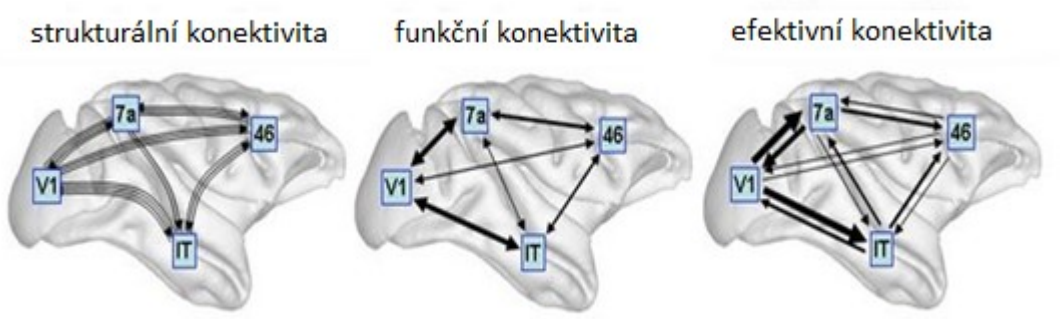
DTI využívá změn MR signálu v tkáních způsobených difuzí vody. Hlavním popisujícím parametrem je průměrná difuzivita (charakterizuje difuzi v určitém materiálu) a frakční anizotropie (popisuje, jak je difuze variabilní různými směry, souvisí s anizotropií prostředí). Léze myelinových pochev u RS zapříčiňuje zvýšení pohybu vody v tkáni, a tím se také mění hlavní směrovost této difuze, zvyšuje se průměrná difuzivita a klesá frakční anizotropie (to je způsobeno změnou směru difuze vody), (Ferda, 2007; Ibrahim et al., 2011).

DTI se u RS ukazuje být vhodným nástrojem pro včasnou diagnostiku a predikci motorických dysfunkcí (prokazuje změny mikrostruktury a porušení tkáně dříve než klasické zobrazení MRI), (Deppe et al., 2015; Kern et al., 2011) a také pro průkaz neuroplasticity (průkaz strukturální reorganizace mozku), (Bonzano et al., 2014). Více kapitola 2.8.

2.6 Mozková konektivita

Mozková konektivita popisuje nejrůznější propojení jednotlivých mozkových oblastí. Dělíme ji na konektivitu strukturální, funkční a efektivní (viz obr. 4).

Obr. 4 Schematické znázornění strukturální, funkční a efektivní konektivity. Zdroj: (Sporns, 2007)



2.6.1 Strukturální konektivita

Strukturální konektivita se definuje jako přítomnost synaptických spojů. Popisuje fyzické nebo strukturální (synaptické) spoje, propojení neuronů a neuronálních prvků... Vzory strukturální konektivity jsou v krátkém časovém intervalu (sekundy, minuty)

relativně stálé. V delších časových úsecích (hodiny, dny) strukturální konektivita podléhá morfologickým a plastickým změnám (Marreiros, 2010; Procházková, 2012) a měří se pomocí DTI.

2.6.2 Funkční konektivita

Funkční konektivita je statistický koncept propojení mozkových oblastí. Zachycuje odchylky od statistické nezávislosti aktivovaných mozkových oblastí, které jsou často od sebe prostorově vzdáleny. Statistická závislost aktivity jednotlivých oblastí může být odhadována např. pomocí korelace a koaktivace.

Změny funkční konektivity jsou časově velmi rychle proměnné (statistické vzory se proměňují v řádech stovek milisekund). Je nutno říci, že funkční konektivita nemá žádné konkrétní směrové označení (Marreiros, 2010; Sporns, 2007, Rybníčková, 2012). Funkční konektivita se měří pomocí korelace časových průběhů aktivit jednotlivých mozkových oblastí (Schoonheim et al., 2014).

U RS v brzkém stádiu bylo oproti zdravým jedincům při *resting state* vyšetření prokázáno navýšení funkční konektivity (Roosendaal et al., 2010), při progredujícím stavu naopak její snížení (Rocca et al., 2010c), (tak jako u funkční aktivity oblastí). Ve spojení s únavou bylo poukázáno na zhoršenou konektivitu bazálních ganglií a frontálních oblastí (Finke et al., 2015).

V poslední době se začínají objevovat studie, které specifičtěji vymezují funkční konektivitu a ve výzkumech uvádí i např. tzv. centralitu a regionální homogenitu (REHO):

- Centralita – *degree of centrality*

  Centralita je jedním z nových přístupů pro mapování mozkové konektivity. Udává průměrnou sílu spojení jednotlivých oblastí mozku se zbytkem celého mozku. Většinou je hodnota centrality počítána pro každý voxel šedé hmoty (Eijlers et al., 2017). U RS se ukázala celkově snížená centralita v sensorimotorických a premotorických oblastech oproti zdravým kontrolám (Zhuang et al., 2015).

- Regionální homogenita – *regional homogeneity*

  Regionální homogenita popisuje lokální synchronizaci spontánní aktivity s nejbližšími voxely (tedy v nejbližším okolí sledované oblasti, voxelu). Udává

tedy, jak moc je daný voxel synchronně „propojený“ se sousedními voxely. Spontánní aktivitou se rozumí klidový stav, tedy vyšetření *resting state* (Zang et al., 2004). U nemocných s RS se prokázala snížená regionální homogenita v oblasti mozečku (v souvislosti s ataxií a horším klinickým stavem), (Dogonowski et al., 2014). V souvislosti s kognitivním deficitem se u nemocných s RS poukázalo na sníženou regionální homogenitu oblasti insuly a nucleus caudatus (Wu et al., 2016).

2.6.3 Efektivní konektivita

Efektivní konektivita je popisována jako dynamický vliv, kterým kortikální a subkortikální oblasti působí na sebe navzájem. Popisuje sítě, kterými jeden neuronální prvek působí na prvky jiné. Efektivní konektivitu můžeme vnímat jako spojení funkční a strukturální konektivity (Marco, 2009; Sporns, 2007).

2.7 Vybrané sítě mozkové aktivity

V kontextu konektivity jsou často zmiňování mozkové sítě, které jsou aktivní při určitých „módech“ mozkové činnosti. Pro potřeby této studie jsou zde uvedeny tři základní z nich (jejich lokalizace je zobrazena na obr. 5):

2.7.1 *Default mode network* (defaultní síť)

Default mode je organizovaná síť mozkových oblastí, které jsou aktivní v klidovém stavu. Při vyšetření magnetickou rezonancí v průběhu kognitivního úkolu se ukazuje, že tyto oblasti vykazují deaktivaci. Regionální deaktivace měřitelné pomocí fMRI v průběhu provádění cílených úkonů tedy pravděpodobně představují mozkovou aktivitu, která je kontinuální v průběhu klidového stavu a snižována v průběhu cílených reakcí (Krajčovičová et al., 2010; Menon, 2011).

Hlavními oblastmi zapojenými do této sítě jsou ventromediální prefrontální kortex/přední cingulum, zadní cingulum/precuneus a gyrus angularis/lobulus parietalis inferior a dále mediální temporální oblasti včetně hippokampu (Krajčovičová et al., 2010). Tato síť je důležitá při monitorování vnitřní „mentální krajiny“, při uvědomování si svého já (Menon, 2011).

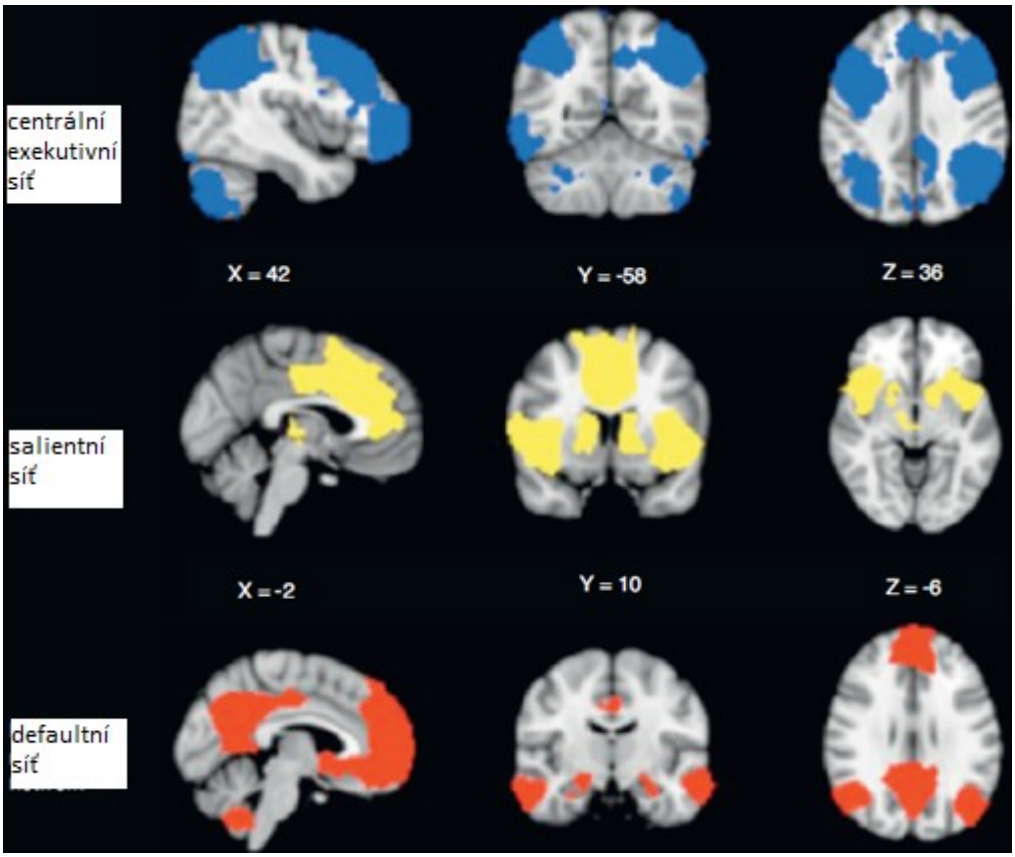
2.7.2 *Central executive network* (centrální exekutivní síť)

Tento systém oblastí hraje důležitou roli v pozornosti, je aktivní při řešení nějaké úlohy (kognitivní funkce), (Menon, 2011). Říká se jí také systém pozornosti. Klíčové oblasti této sítě jsou posteriorní parietální kortex a dorsolaterární prefrontální kortex (Chand a Dhamala, 2016).

2.7.3 *Salience network* (salientní síť)

Salientní síť zprostředkovává výběr vnějších a vnitřních signálů (zachycení a orientace v nich) a můžeme ji považovat za „přepínač“ mezi defaultní a exekutivní sítí. Účastní se také pracovní paměti a vyšší kognitivní kontroly (Menon, 2011). Do této sítě se zařazuje oblast insuly a cingulární kortex (Chand a Dhamala, 2016).

Obr. 5 Znázornění oblastí zapojených do centrální exekutivní sítě – nahoře, salientní sítě – uprostřed a defaultní sítě – dole. Zdroj: (Menon, 2011)



2.8 Studie zabývající se možnostmi fyzioterapie a pohybové aktivity jako prostředku ke zlepšení klinických funkcí, ovlivnění plasticity a funkce mozku

Dříve se k pohybové aktivitě a fyzioterapii u RS přistupovalo velmi opatrně a víceméně byla považována za nevhodnou, a to především kvůli velké únavě provázející toto onemocnění. Již ale od počátku devadesátých let se začaly objevovat studie, kdy naopak bylo ozřejměno, že pohybová aktivita a fyzioterapie má velice pozitivní účinky na únavu a klinické příznaky RS (Petajan et al., 1996; Sangelaji et al., 2014; Solari et al., 1999; Stuifbergen, 1997). V současné době je publikováno velké množství studií, které potvrzují, že pohybová aktivita (především aerobní trénink a progresivní odporový trénink) má pozitivní vliv na svalovou sílu, rychlost a kvalitu chůze, stabilitu, únavnost, kognitivní funkce a obecně kvalitu života (Campbell et al., 2016a; Doring et al., 2011; Giesser, 2015; Kjolhede et al., 2012; Marck et al., 2014).

Stejně tak se prokázalo, že také fyzioterapie pozitivně ovlivňuje všechny poškozené klinické funkce, pozitivně ovlivňuje únavu, mentální a kognitivní funkce a kvalitu života (Baert et al., 2014; Beer et al., 2012; Rasova et al., 2006; Smedal et al., 2006; Spooren et al., 2012). Přesto však v systematickém review z roku 2017 je poukázáno na to, že ačkoliv je kvalitní evidence pro pohybovou aktivitu, není dostatek kvalitních studií pro evidenci výsledků fyzioterapie a ostatních rehabilitačních intervencí – především zaměřené na jednotlivé symptomy (spasticita, stabilita, funkce horních končetin), (Khan a Amatya, 2017).

S rozvojem zobrazovacích metod se postupně začaly objevovat studie, ve kterých jsou detailně popisovány patologické procesy v mozku při RS. Především popisu poškození mikrostruktury mozku (pomocí DTI) a také patologické aktivace některých mozkových oblastí (fMRI). Dále se ozřejmuje jejich role v objektivizaci neuroplasticity.

Pomocí fMRI se ověřilo, že adaptivní změny v mozku, jak v motorickém systému, tak v kognitivní oblasti, značně ovlivňují a omezují symptomy RS (Penner et al., 2007; Weiller et al., 2006). Často tedy nacházíme diskrepance mezi aktuální degradací tkání (tedy patologického nálezu klasické MR) a reálným fyzickým a kognitivním deficitem (zejména v časném stadiu nemoci), (Hernandez et al., 2016), (více viz kapitola 2.4.1 a 2.5). Na základě těchto zjištění se poukázalo na možnosti fMRI a traktografie ozřejmit

efekt terapeutických přístupu, u nichž se předpokládalo, že ovlivňují klinické funkce na podkladě funkčních a strukturálních změn CNS.

Větší evidence pro možnosti ovlivnění plasticity je u nemocných s RS pro kognitivní funkce (kognitivní trénink). Přehledná review dokumentují možnosti těchto metodik v průkazu neuroplasticity po kognitivní rehabilitaci u RS (Chiaravalloti et al., 2015; Prosperini, 2019). Pokud budeme mluvit o motorických funkcích, potom vyšetření DTI a fMRI prokázalo, že i krátký motorický trénink u lidí s neurologickým deficitem ovlivňuje funkci mozku a konektivitu. Studie přinášejí nejednotné výsledky a liší se v interpretaci (Bonzano et al., 2017; Mancini et al., 2009; Morgen et al., 2004; Petsas et al., 2015) – podrobněji rozebráno v kapitole Diskuze.

Přestože počet studií dokumentující efekt fyzioterapie u lidí s roztroušenou sklerózou stále narůstá, studií, které by sledovaly efekt fyzioterapie (především dlouhodobé) na parametry DTI či fMRI, je stále minimálně. Naše práce navazuje především na vlastní předchozí výzkum. V roce 2005 byly u 17 nemocných prokázány změny v interhemisferálním funkčním propojení mozku po dvouměsíční terapii (Rasova et al., 2005). V roce 2011 byly u 11 pacientů prokázány změny DTI (signifikantní zvýšení frakční anizotropii a pokles průměrné difusivity) opět po dvouměsíční terapii. Prokázalo se, že terapie pozitivně ovlivňuje mikrostrukturu mozkové tkáně (Ibrahim et al., 2011), stejně tak se vyšetřované parametry fMRI přiblížily hodnotám zdravých kontrol (Řasová et al., 2009). Také bylo poukázáno na zajímavé rozdíly mezi nemocnými a zdravými kontrolami ve sledování efektivní konektivity (jeden z výstupů fMRI) motorických mozkových oblastí, po terapii se ovšem nepodařilo prokázat její změny (Rasova et al., 2015). V těchto studiích byla jako fyzioterapeutická metoda použita Motorické programy aktivující terapie. Pokud se zaměříme na druhou metodu, která byla použita v naší studii (tedy VRL), pak v literatuře najdeme studii z roku 2017, kdy byla po krátké (dvacetiminutové) stimulaci prokázána změna ve funkční aktivaci v retikulární formaci a mozečku (Hok et al., 2017).

Mimo uvedené studie se výsledky DTI a fMRI po fyzioterapii či motorickém tréninku zabývalo několik autorů – dle přehledných review od Prosperini et al. (Prosperini et al., 2014, 2019).

Změny mikroarchitektury bílé hmoty pomocí DTI u 27 nemocných po dvanáctitýdenním tréninku na balanční ploše s videohrami prokázali Prosperini et al. (Prosperini

et al., 2014). Pozitivní změny DTI parametrů u 30 nemocných po fyzioterapii zaměřené na stabilitu a funkci horních končetin u nemocných s RS prokázali také další autoři (Bonzano et al., 2014). Strukturální změny mozku u 20 nemocných uvádějí Barghi et al. po *„Constrait-induced movement therapy“* (Barghi et al., 2018). Nicméně čtyři následující rozsáhlejší (26-42 účastníků) studie neprokázaly po různých terapiích (*„Action observation training“*, odporový trénink, na úkol zaměřenou terapii) změny parametrů DTI (Boffa et al., 2020; Feys et al., 2019; Rocca et al., 2019; Tavazzi, 2018).

Pokud se zaměříme na výzkum v oblasti vlivu fyzioterapie na funkční aktivace a konektivitu mozku, můžeme poukázat především na italské studie. Tomassini et al. prokázali signifikantní pokles funkční aktivity v parietální a okcipitální oblasti (při vizuálně-motorické stimulaci) po vedeném domácím patnáctidenním motorickém tréninku (Tomassini et al., 2012a). Leonard et al. poukázali na zvýšení aktivace v premotorické aree po čtrnáctitýdenním tréninku fyzických a kognitivních funkcí (Leonard et al., 2017). Tavazzi et al. provedli studii, kde po terapii došlo ke snížení aktivací v motorických oblastech po odporovém tréninku (Tavazzi, 2018). Sandroff et al. v malé studii (8 účastníků) prokázali zvýšení konektivity v rámci frontálních gyrů po tréninku chůze (Sandroff, 2018), následně Fling et al. uvádějí zvýšení i snížení funkční konektivity v motorických oblastech po 6 týdnech na úkol zaměřené terapie (Fling, 2019). Rocca et al. v rozsáhlé studii (42 nemocných) zaznamenali po *„Action observation training“* zvýšení aktivací ve frontálních gyrech a levé insule (Rocca et al., 2019). Dále také uvádějí zvýšení konektivity mezi mozečkem a frontálním gyrem a mozečkem a sulcus calcarinum.

Závěrem této části lze říci, že pokročilé MRI metody mají potenciál doložit, že klinické zlepšení nemocných po rehabilitaci má své strukturálně-funkční koreláty v CNS (Prosperini et al., 2015). Výraznější výsledky (registrované změny) než DTI zdá se přináší vyšetření fMRI. Výstupy těchto studií ovšem neukazují na jednoznačný vzorec aktivace (monotónní nárůst či pokles aktivity), který by se dal vždy interpretovat jako zlepšení stavu (protichůdné výstupy).

3 DESIGN STUDIE, CÍLE A HYPOTÉZY PRÁCE

3.1 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 rozděleni do dvou skupin. V obou skupinách podstoupili dvouměsíční ambulantní fyzioterapeutický program (jedna hodina dvakrát týdně facilitační terapie, nově řazené do kategorie neuropropriocepti vní „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.

3.2 Cíle práce

Cílem práce je prokázat efekt neuropropriocepti vní „facilitační a inhibiční“ fyzioterapie u nemocných s roztroušenou sklerózou na klinické funkce a funkce mozku. Dále porovnat výsledky funkční magnetické rezonance nemocných s RS se zdravými jedinci.

3.3 Hypotézy

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

4 METODOLOGICKÁ ČÁST

4.1 Zkoumaná populace

Do studie bylo zahrnuto 45 nemocných s RS, kteří navštěvovali MS centrum při FNKV (Fakultní Nemocnice Královské Vinohrady) 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 (zahrnující glatiramer acetát, interferon beta-1a,1b, mitoxantrone, fingolimod, natulizumab), 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.

Losováním byli nemocní účastníci rozděleni do dvou skupin, jedna skupina podstoupila Motorické programy aktivující terapii (MPAT), která probíhala ve FKNV v Praze a druhá skupina Vojtovu reflexní lokomoci (VRL), na kterou docházeli do Fakultní nemocnice v Motole (FN Motol). Každý účastník podstoupil 2 fyzioterapie týdně trvající jednu hodinu po dobu dvou měsíců. Terapii jak ve FN Motol, tak ve FNKV vedl zkušený fyzioterapeut řádně vyškolený v dané metodice.

Ještě před začátkem terapie nemocní dvakrát (měsíc před a těsně před terapií) podstoupili vyšetření klinických funkcí (ve FNKV v Praze) a funkční magnetickou rezonancí (v Institutu Klinické a Experimentální medicíny – IKEM). Po ukončení terapie a následně měsíc po ukončení terapie se vyšetření opakovala. Obojí vyšetření tedy proběhla čtyřikrát v čase. Všechna klinická vyšetření prováděl vyškolený nezávislý fyzioterapeut.

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. Zdraví účastníci podstoupili jedno vyšetření funkční magnetickou rezonancí v IKEMu.

Studie byla schválena Etickou komisí 3. LF UK a FNKV v Praze (EK-VP/22/0/2014) (příloha č. 1). Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas (příloha č. 2).

4.2 Metoda sběru dat

4.2.1 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, podrobnosti níže). Pro subjektivní hodnocení efektu byli nemocní požádáni o vyplnění dotazníku Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS). Tyto testy a dotazník byly přeloženy do češtiny a publikovány v roce 2007 (Řasová, 2007). Vyšetření bylo dle možností prováděno v maximálně podobných podmínkách (identické prostředí, denní doba) jedním nezávislým vyšetřujícím (edukovaným fyzioterapeutem). Výsledky jednotlivých testů byly hodnoceny jednak samostatně (kapitoly 5.2.1–5.2.3), jednak z nich byl vypočten index klinických funkcí (kapitola 5.2.4), který se následně koreloval s výsledky fMRI (kapitola 5.3.2). Jak byly hodnoty testů normovány a jak byl vypočten index klinických funkcí, je uvedeno ve specifikaci níže.

BERG BALANCE SCALE (BBS)

Test obsahuje 14 položek zaměřujících se na vyšetření rovnovážných a koordinačních schopností vsedě a vestoje (Berg et al., 1995; Řasová, 2007). Každá ze 14 vyšetřovaných situací je hodnocena pomocí škály od 0 (velmi špatná stabilita) do 4 (normální stabilita). Celkové skóre vyšetření je od 0 do 56 bodů (čím vyšší skóre, tím menší porucha rovnováhy), (Downs et al., 2013) . Znění celého testu je uvedeno v příloze č. 3.

Výsledná hodnota testu byla určena jako suma všech jednotlivých testů. Tato hodnota byla dále normována na hodnotu od 0 do 1 dle vzorce:

N (normalizovaný) BBS = hodnota / 56

TIMED 25 FOOT WALK (T25FW)

Hodnocení rychlosti chůze na vzdálenost 25 stop (7,62 m). Před samotným vyšetřením je nejprve provedena zkouška klasickou, pohodlnou chůzí a poté chůzí o co největší rychlosti. Test je prováděn o maximálně možné rychlosti chůze. Vyšetřující

stopuje čas. Výsledná hodnota testu odpovídá naměřenému času v sekundách (Phan-Ba et al., 2011). Tato hodnota byla normována výrazem:
N T25FW = minimální naměřená hodnota ze všech testovaných účastníků / naměřený čas (v sekundách).

TIMED UP AND GO (TUG)

Tento test hodnotí schopnost vyšetřovaného zvednout se ze židle, ujít krátkou vzdálenost, otočit se a usednout zpět. Vyšetřovaný po zvednutí se ze židle ujde 3 metry tam a zpět a opět usedne. Měří se čas (v sekundách), kdy vyšetřovaný dosedne zpět na židli (Sebastiao et al., 2016). Tato hodnota byla normována výrazem:
N TUG = minimální naměřená hodnota ze všech testovaných účastníků / naměřený čas (v sekundách)

NINE HOLE PEG TEST (NHPT)

NHPT kvantitativně testuje funkce ruky a paže. Měří časový interval, během kterého vyšetřovaný umístí 9 kolíčků do dírek na testovací tabuli a poté je všechny jeden po druhém vrátí zpět do misky. Vyšetřovaný se snaží test provést co největší rychlostí. Trvání testu je omezeno na 60 s. Nejprve se provede zkouška testu – dominantní horní končetinou. Test je proveden dvakrát – jednou dominantní a jednou nedominantní horní končetinou (Rasova et al., 2012). Výsledná hodnota testu byla normována výrazem:
N NHPT = minimální naměřená hodnota ze všech testovaných účastníků / naměřený čas (v sekundách)

PACED AUDITORY SERIAL ADDITION TEST (PASAT)

Tento test je často užíván pro citlivé hodnocení pracovní paměti, rychlosti zpracování informací a pozornosti. Je vhodný pro opakované použití a pro posouzení kognitivního stavu vyšetřovaného. V průběhu vyšetření testu je z audio záznamu postupně předříkáváno 61 číslic ve 3 sekundovém intervalu mezi sebou. Vyšetřovaný je požádán, aby vždy zapsal hodnotu součtu dvou po sobě jdoucích číslic.

Výsledné skóre udává počet správně zapsaných výsledků, tedy max. 60 bodů. Test je prováděn dvakrát za sebou a výsledky testu jsou zaznamenány z druhého pokusu (Ozakbas et al., 2016). Výsledná hodnota testu byla normována výrazem:
N PASAT = hodnota testu / 60

DOTAZNÍK MULTIPLE SCLEROSIS IMPACT SCALE (MSIS)

Dotazník hodnotí pohled nemocného na dopad RS v každodenním životě za posledních 14 dnů. Obsahuje 29 dotazů na škále od 1 do 5 (1 = vůbec žádný vliv, 5 = značný vliv), maximum je tedy 145 bodů, což znamená největší omezení v důsledku RS (Hobart et al., 2001). Plné znění dotazníku je uvedeno v příloze č. 4.

STANOVENÍ KLINICKÉHO INDEXU

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. Pro každého jednotlivce byla hodnota klinického indexu určena jako průměr normalizovaných hodnot pěti jednotlivých klinických testů. Vzorce normalizace jednotlivých testů jsou uvedeny v přehledu jednotlivých testů výše. Hodnoty klinického indexu jednotlivých subjektů před a po terapii jsou uvedeny v příloze č. 7.

4.2.2 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.

POUŽITÉ PŘÍSTROJE, NASTAVENÍ (PROTOKOL VYŠETŘENÍ)

Všichni účastníci studie podstoupili vyšetření na MR systému s magnetickým polem 3 T. Celý protokol se skládal jak z náběru morfologických, tak funkčních obrazů. U každého subjektu byla provedena měření s následujícími parametry:

1) Pro měření stimulovaného fMRI byla použita sekvence gradientního echa s rychlým náběrem dat pomocí echo-planar-imaging (GE-EPI). Prostorové rozlišení (velikost voxelu) bylo zvoleno 3 × 3 × 3 mm s pokrytím mozku 45 vrstvami. Časové rozlišení (TR) bylo 3 s. Další použité parametry sekvence pro fMRI byly: TE (*time to echo*) = 30 ms, sklápěcí úhel excitačního RF (radio-frekvenčního) pulzu 90°, šířka pásma (BW) = 1594 Hz/pixel. Během tohoto měření bylo nabráno celkem 100 obrazů mozku (v blocích po

10 obrazech na každý typ stimulace – videa), takže doba celého měření byla 5 minut.

2) Pro měření funkční konektivity byla použita sekvence gradientního echa s rychlým náběrem dat pomocí echo-planar-imaging (GE-EPI). Prostorové rozlišení (velikost voxelu) bylo zvoleno 3,2 × 3,2 × 3,2 mm s pokrytím mozku 41 vrstvami. Paralelní technika s redukčním faktorem 2 spolu s rychlým náběrem dat umožnila zvolit repetiční čas (časové rozlišení) 2,2 s. Další použité parametry sekvence pro fMRI byly: TE (*time to echo*) = 30 ms, sklápěcí úhel excitačního RF (radio-frekvenčního) pulzu 70°, šířka pásma (BW) = 2232 Hz/pixel. Během tohoto měření bylo nabráno celkem 300 obrazů mozku (časových vzorků), takže doba celého měření byla 11 minut.

3) Při vyšetření bylo dále provedeno měření morfologie a tenzoru difúze (DTI – *Diffusion Tensor Imaging*). Pro získání morfologických obrazů s prostorovým rozlišením 1 × 1 × 1 mm byla použita sekvence 3D SPACE s inverzním přípravným RF pulzem (3D FLAIR SPACE) pro potlačení signálu mozkomíšního moku a s T2 kontrastem (TE = 422 ms, TR (*time to repetion*) = 6000 ms, TI (*inversion time*) = 2200 ms, BW = 698 Hz/pixel, PAT = 2, 176 vrstev, čas měření 6:38 min), dále ve stejném rozlišení sekvence 3D MP-RAGE s T1 vážením (TE = 4,63 ms, TR = 2300 ms, TI = 900 ms, BW = 130 Hz/pixel, PAT = 2, 160 vrstev, čas měření 4:44 min).

   DTI byla provedena sekvencí SE-EPI s „difúzními“ gradienty ve 20 různých směrech a b-faktorem s hodnotou 1000 s/mm^2 (a také jeden obraz s b = 0, TE = 93 ms, TR = 6000 ms, prostorové rozlišení 2 × 2 × 2 mm, BW = 1396 Hz/pixel, PAT = 2, 44 vrstev, čas měření 6:38 min).

PRŮBĚH VYŠETŘENÍ, NÁBĚR DAT

Na začátku vyšetření bylo účastníkům promítáno pětiminutové video se střídajícími se kinetickými a klidnými scénami (délky trvání 30 s, dohromady tedy 10 záběrů). Kinetické scény byly zaměřeny na stimulaci rovnovážných a vyvažovacích reakcích (předpokládaná aktivace v mozečku). Byl zde zachycen pohled z houpačky, dvakrát pohled z balančního kola, dále z kolotoče a točící se židle. Všechna tato videa byla natočena z osobní perspektivy aktéra. Klidové video zachycovalo volně plynoucí řeku,

pohled do koruny stromu, konvičku s unikající párou, svíčku plápolající klidným plamenem, bublající potok. Tato videa měla navodit klidnou atmosféru, byla natočena staticky z jednoho místa. Blokové schéma náběru dat je znázorněno na obr. 6, ukázka obrazů z jednotlivých video sekvencí na obr. 7.

Obr. 6 Blokový design náběru dat fMRI, střídající se kinetická a statická videa

Obr. 7 Obrazy z jednotlivých video sekvencí, nahoře kinetická videa, dole klidová videa.

Po skončení videoprojekce byli vyšetřováni požádáni, aby zavřeli oči a snažili se co nejvíce relaxovat – probíhal náběr dat *resting state*, tedy klidové fMRI (po dobu 11 minut). Poté byly naměřeny morfologické obrazy (3D FLAIR SPACE, MP-RAGE – T1W 3D) a DTI (dohromady 11 minut).

4.3 Fyzioterapeutický program účastníků studie

Všichni nemocní podstoupili dvouměsíční terapeutický program, který probíhal dvakrát týdně v průběhu jedné hodiny. Nemocní účastníci byli náhodně rozděleni do dvou skupin. Skupina 1 podstoupila *Motorické programy aktivující terapii*, skupina 2

Vojtovu reflexní lokomoci. Terapii obou skupin prováděli zkušení terapeuti z Kliniky rehabilitačního lékařství 3. LF UK a FNKV v Praze a Kliniky rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol.

4.3.1 Motorické programy aktivující terapie

SCHÉMA TERAPIE

1) Definování motorické funkce (pohyb, držení polohy, kterou chceme vykonat)
2) Terapeut vyšetřuje, zda je nemocný schopen tento prvek terapie vykonat sám a v jaké kvalitě
3) Samotná terapie

- Nejprve vysvětlíme princip řízení pohybu a podstatu terapie
- Definujeme pohybovou funkci (pohyb, držení polohy)
- Snažíme se nemocného naladit na provedení pohybu (vůle a motivace k provedení daného pohybu, emoční složka)
- Nastavíme výchozí polohu pro provedení daného motorického úkolu
- Aplikujeme různé aferentní podněty (taktilní, verbální)
- Spouštíme pohyb (vstávání ze sedu do stoje, nákrok, chůze)
- Kontrolujeme kvalitu prováděného pohybu jemným odporem
- Zesilujeme podněty (dokud probíhá kvalitní odpověď), (Řasová, 2007).

AKTIVACE SEDU

- **Výchozí pozice:** sed, abdukce v kyčelních kloubech na šířku ramen, sedací hrboly cca o 1 cm výše než kolena, kolenní klouby v pravém úhlu, plosky opřené o zem s rovnoměrným rozložením váhy do celých plosek, anteverze pánve, mírný předklon trupu, páteř v co nejvíce fyziologickém postavení, horní končetiny volně podél těla.
- **Podněty pro aktivaci sedu:** protahujeme svaly v místě, odkud chceme celkovou reakci vyvolat (směrem proti opoře nohou, v oblasti vnější strany kolen, v oblasti sterna, v oblasti acromionu, zevní strana kolene,…), užijeme verbální pokyn pro udržení dané polohy a přidáme správně kladený odpor v dané oblasti („nenechte se odtlačit hrudník dozadu“, „nenechte si dát nohy k sobě“, „nenechte si zvednout nohy ze země“, atd.)

VSTÁVÁNÍ ZE SEDU

Ze zkorigovaného sedu navádíme nemocného do stoje. Nejprve vyzveme nemocného, aby spojil a předpažil horní končetiny, poté ho mírným tahem za spojené horní končetiny navádíme do hlubokého předklonu vsedě, dáváme pozor na správné držení páteře a hlavy. Po vyčerpání pohybu navedeme nemocného z předklonu do stoje. Nejdůležitější je dát pozor na plynulé provedení pohybu (procházení stabilními polohami). K aktivaci tohoto programu je vhodné použít lehký adaptabilní odpor v oblasti zevní strany kolen, aby se předešlo vnitřní rotaci v kyčelních kloubech.

AKTIVACE STOJE

- **Výchozí pozice:** stoj s mírně rozkročenýma nohama (na šířku pánve), kolenní klouby v jemné flexi (zamezení rekurvace), pánev a páteř ve fyziologickém postavení, snaha o maximálně možné napřímení, hlava v prodloužení osy páteře, těžiště je mírně přenesené vpřed.
- **Podněty pro aktivaci stoje:** oslovujeme proprioreceptory tlakem a přizpůsobivým odporem na stejných místech jako při aktivaci sedu, přidáváme lehký odpor vepředu pod kolenními klouby (pro zamezení hyperextenze kloubu) a v oblasti předních spin (proti rotaci pánve), využíváme verbální instrukce.

AKTIVACE NÁKROKU

Při aktivním stoji aplikujeme náhlé a silné podněty pro vychýlení těžiště a docílení automatického nákroku (např. prudký tah za LHK zaktivujeme nakročení LDK, „strčením“ do pravého ramene zezadu aktivuje nákrok PDK). Pro nákrok dozadu můžeme použít nečekaný silný tlak zepředu na rameno či v oblasti spiny iliacy anterior superior.

CHŮZE

- **Výchozí poloha:** aktivní stoj, nákrok jednou DK dopředu s mírnou flexí kolenního kloubu a mírnou zevní rotací v kyčelním kloubu, celá ploska opřena o podložku, pánev ve středním postavení, zadní DK je v extenzi v kolenním a kyčelním kloubu, těžiště v oblasti symfýzy (ne na DK).

- **Podněty pro aktivaci chůze:** provedeme prudký a neočekávaný tlak („postrčení“) v oblasti m. gluteus medius, v oblasti ramene zezadu, tah za HK směrem dopředu, poté aplikujeme přizpůsobivý odpor během samotné chůze aužíváme verbálních pokynů.

Po zvládnutí tohoto vzoru je možné chůzi modifikovat: chůze po špičkách, patách, se změnami poloh HKK.

Fotografie zachycující *Motorické programy aktivující terapii* jsou uvedeny v příloze č. 5. Přesný postup a teoretické poznatky k *Motorické programy aktivující terapii* jsou podrobně popsány v publikaci doc. Kamily Řasové, Fyzioterapie u neurologicky nemocných (se zaměřením na roztroušenou sklerózu mozkomíšní), (Řasová, 2007). (Rybníčková, 2012)

4.3.2 Vojtova reflexní lokomoce

Pro tuto terapii je hlavním podkladem vývojová kineziologie, vychází se z představy, že základní hybné vzory jsou geneticky programovány v CNS každého jedince. A při motorickém postižení či lézi CNS je zapojení těchto vrozených vzorů omezeno. Díky reflexní lokomoci můžeme aktivovat CNS a znovuobnovit vrozené motorické vzory. Vojtovou terapií lze vstoupit do geneticky kódovaného pohybového programu jedince a do jeho řízení. Přesně cíleným zásahem z periferie (aferentace) je vyvolána přesná motorická odpověď. V přesně určených výchozích polohách je aplikován tlak na tzv. spoušťové zóny, jejichž stimulací dochází k vyvolání automatických lokomočních pohybů. Jsou nazvány jako reflexní plazení a otáčení. Pokud dojde k sumaci těchto stimulací, lze po různě dlouhé době vyvolat komplexní motorické reakce (zákonité a pravidelné), (Kolář, 2009).

Základem metodiky jsou 3 pohybové komponenty: reflexní plazení, reflexní otáčení a vzpřimovací proces. Tyto pohybové komplexy obsahují základní prvky pohybu vpřed: automatické řízení rovnováhy při pohybu, vzpřimování těla, cílené úchopové a krokové pohyby končetin. Reflexní lokomoce se aktivuje za 3 základních poloh těla: z lehu na břiše, na zádech a z polohy vkleče (s maximální flexí kyčelních a kolenních kloubů. Při terapii je důležité:

- Přesné výchozí úhlové nastavení trupu a končetin
- Dynamický a statický tah a tlak v kloubech

- Stimulace spoušťových zón na trupu a končetinách
- Odpor kladený proti vznikajícím pohybům

Při terapii dochází ke správnému zapojení svalů v definovaných svalových řetězcích, které na sebe navzájem navazují, svalová aktivita se tak rozšíří na celé tělo. Přes opěrné body na končetinách dochází k přesunu těžiště, trup je vzpřímen a nesen dopředu. Celý děj probíhá dynamicky a periodicky – střídáním stojné a kročné fáze na dolních a horních končetinách. Kombinací počáteční polohy, použitých stimulačních zón, různých odporů a směru tlaku můžeme mít mnoho variant tří základních poloh a přizpůsobit tak terapii individuálním potřebám nemocného (Kolář, 2009). Fotografie zachycující terapii Vojtovou metodou jsou v příloze č. 6.

4.4 Zpracování a analýza dat

Statistické zpracování klinických dat provedl nezávislý statistik, analýza dat fMRI proběhla ve spolupráci s pracovištěm radiodiagnostiky a intervenční radiologie z Institutu Klinické a Experimentální Medicíny.

4.4.1 Analýza dat klinického vyšetření

Data z klinického vyšetření jsou prezentována jako průměry ± směrodatná odchylka (SD) a/nebo 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.

4.4.2 Zpracování a analýza dat fMRI

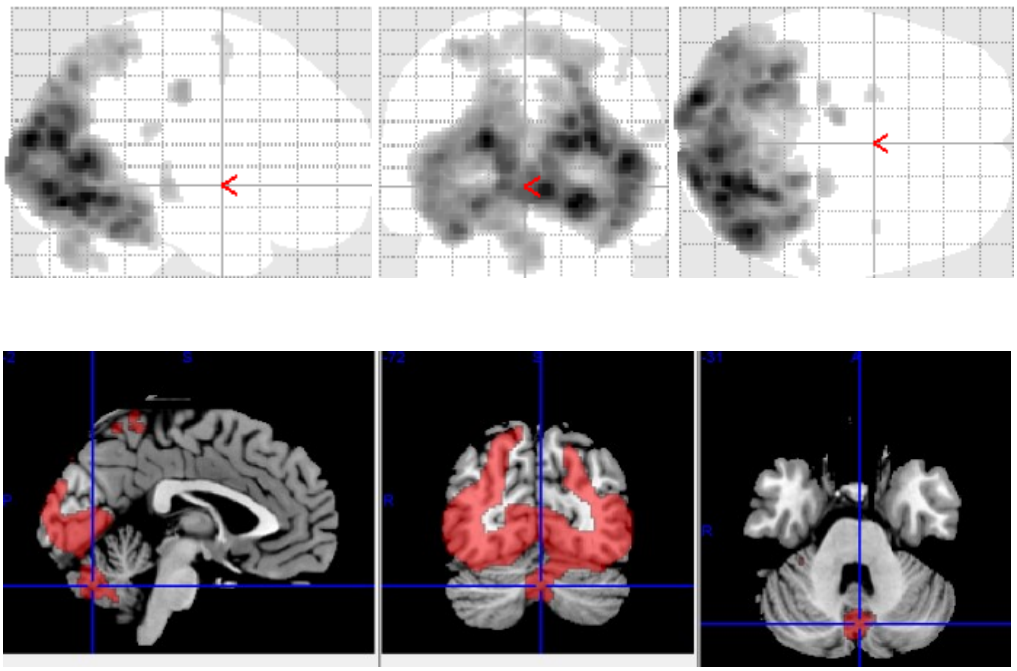
Při zpracování dat bylo použito softwaru SPM 8 (*Statistical Parametric Mapping*), který je jedním z nejpoužívanějších softwarů pro vyhodnocení funkčních mozkových obrazů. SPM 8 využívá programu Matlab, což je programové prostředí pro vývoj algoritmů, analýzu dat, vizualizaci a numerické výpočty. SPM 8 slouží pro zpracování

a analýzu výstupů funkčních zobrazovacích metod mozku (především pro fMRI, PET, SPECT, EEG a EMG), (Nielson, 2005).

Po konverzi dat z formátu DICOM byla provedena korekce na pohyb (realignment) a korekce časového posunu akvizice jednotlivých vrstev (slice timing). V následujícím kroku byly obrazy normalizovány do standardního prostoru MNI 152, tak aby je bylo možno použít pro skupinovou statistiku. Posledním krokem přípravy dat bylo prostorové vyhlazení Gaussovým filtrem s jádrem 6 × 6 × 6 mm.

Výsledkem této analýzy je zobrazení míst s aktivací, z těchto obrázků jsou dle xyz souřadnic v daném místě modelu mozku odečteny přesné mozkové oblasti– pomocí programu Marina (Walter et al., June 19-22, 2003). Ukázka výstupu rozložení funkčních aktivací viz obr. 8.

Obr. 8 Ukázky mozkových aktivací na sagitálním, frontálním a transverzálním řezu; výstup programu SPM 8



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 (např. jízda na kole vlastním pohledem) a statické video (pohled na tekoucí řeku). Výsledně zobra-

zená 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 tři 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. Po konverzi dat byla provedena stejná přípravná fáze jako v případě stimulovaného fMRI. Po aplikaci frekvenční pásmové propusti (filtru) 0,01–0,1 Hz byly vypočteny mapy centrality (*degree of centrality*) a regionální homogenity (REHO).

5 VÝSLEDKY

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

5.1 Charakteristika souboru

Soubor čítal 38 nemocných s RS (28 žen, 10 mužů), přičemž základní popisné statistiky byly následující (vždy průměr ± směrodatná odchylka): průměrný věk byl 46.9 ± 12.7 let, průměrná hodnota EDSS 4.2 ± 1.7, průměrná délka trvání nemoci byla 12.3 ± 7.2 let (tabulka 1). Charakteristika skupin účastníků po rozdělení do skupin je následující (vždy průměr ± směrodatná odchylka): 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 (tabulka 2a). 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 (tabulka 2a). V tabulce 3 je uveden typ RS u nemocných účastníků, můžeme vysledovat větší zastoupení relaps-remitentní formy u skupiny VRL (75 % nemocných) oproti MPAT (50 % nemocných). Použití kompenzačních pomůcek v obou skupinách bylo vyvážené. Kolem 62 % nemocných nepoužívalo žádnou kompenzační pomůcku, 5 % jednu kompenzační pomůcku (trekingová nebo francouzská hůl, 21 % dvě kompenzační pomůcky (pár trekingových nebo francouzských holí) a 10 % chodítko nebo vozík (tabulka 4). Ačkoli bylo provedeno náhodné rozdělení do skupin dle určité terapie, je z popisné charakteristiky vidět, že skupina MPAT má starší účastníky, s delší dobou onemocnění (tyto dvě hodnoty se statisticky významným rozdílem – tabulka 2b) a větším postižením (vyšší EDSS).

Tab. 1 Charakteristika celého souboru nemocných účastníků

	N	Průměr	SD	Medián	IQR	1Q	3Q
Věk [roky]	38	46.9	12.7	45.0	19.8	38.0	57.8
Délka trvání nemoci [roky]	37	12.3	7.2	11.0	7.0	8.0	15.0
EDSS	38	4.2	1.7	4.5	2.9	3.0	5.9

Vysvětlivky: EDSS – Expanded Disability Status Scale, N – počet, SD – směrodatná odchylka, IQR – mezikvartilové rozpětí, 1Q – první kvartil, 3Q – třetí kvartil

Tab. 2a Charakteristika účastníků dle rozdělení do skupin

	Skupina VRL (8 mužů, 12 žen)			Skupina MPAT (2 muži, 16 žen)		
	VRL N	VRL průměr	VRL SD	MPAT N	MPAT průměr	MPAT SD
Věk [roky]	20	42.4	12.3	18	51.9	11.6
Délka trvání nemoci [roky]	19	9.3	5.3	18	15.4	7.8
EDSS	20	4	1.9	18	4.6	1.5

Vysvětlivky: EDSS – Expanded Disability Status Scale, VRL – Vojtova reflexní lokomoce, MPAT – Motorické programy aktivující terapie, N – počet, SD – směrodatná odchylka; Rozdíl v zastoupení pohlaví: p = 0.068 (Fisherův exaktní test)

Tab. 2b Charakteristika účastníků dle rozdělení do skupin, statistické testování

	VRL N	VRL medián	VRL IQR	MPAT N	MPAT medián	MPAT IQR	celkem N	celkem medián	celkem IQR	W-test p-hod-nota
Věk [roky]	20	39.5	13.2	18	50.5	17.5	38	45.0	19.8	0.0315

Délka trvání nemoci [roky]	19	10.0	8.5	18	13.0	9.2	37	11.0	7.0	0.0126
EDSS	20	3.8	3.6	18	4.8	2.2	38	4.5	2.9	0.3246
	VRL N	VRL medián	VRL IQR	MPAT N	MPAT medián	MPAT IQR	celkem N	celkem medián	celkem IQR	W-test p-hod-nota

Vysvětlivky: EDSS – Expanded Disability Status Scale, N – počet, IQR – mezikvartilové rozpětí, W test – Wilcoxonův dvouvýběrový test

Tab. 3 Forma RS u nemocných účastníků, dle rozdělení do skupin

	VRL N	VRL %	MPAT N	MPAT %	Celkem N	Celkem %
RR	15	75.0	9	50.0	24	63.2
SP	3	15.0	9	50.0	12	31.6
PP	1	5.0	0	0.0	1	2.6
Izolovaný syndrom	1	5.0	0	0.0	1	2.6
Celkem	20	100.0	18	100.0	38	100.0

Vysvětlivky: RR – relaps-remitentní forma, SP – sekundárně progresivní forma, PP – primárně progresivní forma, VRL – Vojtova reflexní lokomoce, N – počet, MPAT – Motorické programy aktivující terapie; Rozdíl v zastoupení forem RS: p = 0.40 (Fisherův exaktní test)

Tab. 4 Použití kompenzačních pomůcek, rozdělení do skupin

	VRL N	VRL %	MPAT N	MPAT %	Celkem N	Celkem %
Bez pomůcky	13	65.0	11	61.1	24	63.2
Jedna pomůcka	1	5.0	1	5.6	2	5.3

Dvě pomůcky	4	20.0	4	22.2	8	21.1
Chodítko a/nebo vozík	2	10.0	2	11.1	4	10.5
Celkem	20	100.0	18	100.0	38	100.0
	VRL N	VRL %	MPAT N	MPAT %	Celkem N	Celkem %

Vysvětlivky: VRL – Vojtova reflexní lokomoce, N – počet, MPAT – Motorické programy aktivující terapie; Rozdíl v zastoupení užití pomůcek: p = 0.99 (Fisherův exaktní test)

Vyšetření fMRI se také zúčastnilo 42 zdravých dobrovolníků (26 žen, 16 mužů) s věkovým průměrem a směrodatnou odchylkou 43.7 ± 15 (tabulka 5a). V porovnání s věkem lidí s RS zde není statisticky významný rozdíl (tabulka 5b). Porovnání zastoupení pohlaví ve skupině nemocných s RS a zdravých kontrol viz tabulka 6.

Tab. 5a Počet a věk zdravých kontrol

	N	Průměr	SD	Medián	IQR	1Q	3Q	Min	Max
Věk [roky]	42	43.7	15.0	40.0	26.5	30.5	57.0	20.0	70.0

Vysvětlivky: N – počet, SD – směrodatná odchylka, IQR – mezikvartilové rozpětí, 1Q – první kvartil, 3Q – třetí kvartil, Min – minimální hodnota, Max – maximální hodnota

Tab. 5b Věk zdravých kontrol, srovnání s nemocnými účastníky

	Kont. N	Kont. medián	Kont. IQR	RS N	RS medián	RS IQR	Celkem N	Celkem medián	Celkem IQR	W-test p-hodnota
Věk [roky]	42	40.0	26.5	38	45.0	19.8	80	43.5	22.0	0.2999

Vysvětlivky: Kont. – kontrola, N – počet, IQR – mezikvartilové rozpětí, W test – Wilcoxonův dvouvýběrový test

Tab. 6 Pohlaví zdravých kontrol, srovnání s nemocnými účastníky

	Kontrola N	Kontrola %	RS N	RS %	Celkem	Celkem %
Muž	16	38.1	10	26.3	26	32.5
Žena	26	61.9	28	73.7	54	67.5
Celkem	42	100.0	38	100.0	80	100.0

Vysvětlivky: N – počet; Rozdíl v zastoupení pohlaví: p = 0.34 (Fisherův exaktní test)

5.2 Výsledky klinických testů

5.2.1 Porovnání jednotlivých skupin před terapií

Při porovnání skupin (podstupující terapii MPAT a VRL) v klinickém vyšetření před terapií je z tabulky č. 7 zřejmé, že se skupiny nemocných (rozdělení do jednotlivých terapií) významně nelišily, pouze mírně v kognitivním testu. Lze tedy na nich porovnávat efekt jednotlivých terapií.

Tab. 7 Porovnání skupin v jednotlivých testech před terapií

	VRL medián	VRL IQR	MPAT medián	MPAT IQR	Celkem medián	Celkem IQR	W-test p-hodnota
NHPT	21.2	10.8	24.9	7.3	23.6	8.7	0.8378
PASAT	47.5	19.8	42.0	31.0	44.0	19.0	0.0846
BBS	52.2	10.6	46.8	12.5	49.2	11.9	0.3708
T25FW	5.5	3.3	6.2	3.2	5.7	3.3	0.2624
TUG	9.5	6.1	11.3	8.3	9.6	6.3	0.2276
MSIS	65.0	20.5	69.5	18.2	68.5	21.0	0.5197

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 dvouvýběrový test, VRL – Vojtova reflexní lokomoce, MPAT – Motorické programy aktivující terapie

5.2.2 Efekt facilitační terapie u celé skupiny nemocných

ROZDÍL MEZI 1. A 2. VYŠETŘENÍM (STABILITA KLINICKÉHO STAVU BEZ TERAPIE)

Hodnoty klinických testů se mezi 1. a 2. vyšetřením (tab. 8) statisticky neliší, pouze u testu kognitivních funkcí (PASAT) je naznačen trend. Stav nemocných po jednom měsíci bez jakékoliv intervence je stabilní.

Tab. 8 Porovnání výsledků testů mezi 1. a 2. vyšetřením

	Medián vyšetření 1	IQR vyšetření 1	Medián vyšetření 2	IQR vyšetření 2	Medián rozdílu	IQR rozdílu	W test p-hodnota
NHPT	23.3	9.0	21.5	8.9	−0.6	3.2	0.1460
PASAT	45.0	22.5	47.5	19.2	2.5	10.2	0.0665
BBS	50.2	16.1	52.0	12.4	0.0	1.5	0.7938
T25FW	5.7	3.2	5.7	3.0	0.0	1.4	0.5390
TUG	8.7	8.3	9.6	6.4	0.0	1.5	0.9723
MSIS	63.5	32.8	69.0	18.0	−2.0	18.5	0.6582

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

ROZDÍL MEZI 2. A 3. VYŠETŘENÍM (EFEKT TERAPIE)

Ihned po dvouměsíčním programu byl naznačen trend ke zlepšení u TUG a MSIS a došlo k signifikantnímu zlepšení testu PASAT (tabulka 9a a 9b, p-hodnota pro PASAT po korekci na mnohonásobná porovnání 0.041).

Tab. 9a Porovnání výsledků testů mezi 2. a 3. vyšetřením

	Medián vyšetření 2	IQR vyšetření 2	Medián vyšetření 3	IQR vyšetření 3	Medián rozdílu	IQR rozdílu	W test p-hodnota
NHPT	23.6	8.7	22.7	9.4	0.0	2.3	0.8733
PASAT	44.0	19.0	49.0	20.0	2.0	5.0	0.0082
BBS	49.2	11.9	51.2	10.8	0.0	3.9	0.9765
T25FW	5.7	3.3	6.4	3.2	0.1	1.3	0.9255
TUG	9.6	6.3	9.1	5.6	−0.4	1.2	0.0761
MSIS	68.5	21.0	60.5	21.5	0.0	12.8	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. 9b 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 MEZI 3. A 4. VYŠETŘENÍM (PŘETRVÁNÍ EFEKTU TERAPIE)

V porovnání mezi třetím a čtvrtým vyšetřením nebyly prokázány žádné signifikantní změny (Tab. 10).

Tab. 10 Porovnání výsledků testů 3. a 4. vyšetření

	Medián vyšetření 3	IQR vyšetření 3	Medián vyšetření 4	IQR vyšetření 4	Medián rozdílu	IQR rozdílu	W test p-hodnota
NHPT	23.5	6.8	23.1	6.3	−0.6	2.6	0.4637
PASAT	49.0	25.0	45.0	24.0	2.0	6.5	0.4314
BBS	51.2	16.2	49.0	24.4	−1.0	3.6	0.3091
T25FW	6.7	2.3	6.4	3.5	0.0	1.4	0.6772
TUG	9.4	1.7	8.4	2.1	−0.2	1.2	0.9460
MSIS	57.0	18.5	58.0	23.8	0.5	15.0	0.0867

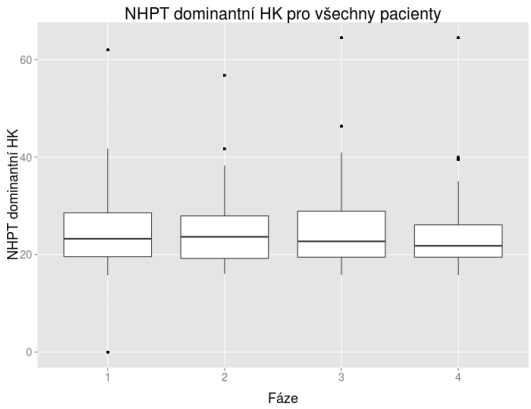
Vysvětlivky: NHPT – Nine Hole Peg Test, PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test, BBS – Berg Balance Scale, T25FW – Timed 25 Foot Walk, TUG – Timed Up and Go, MSIS – Multiple Sclerosis Impact Scale, IQR – mezikvartilové rozpětí, W test – Wilcoxonův párový test

GRAFICKÉ POROVNÁNÍ VŠECH 4 VYŠETŘENÍ V ČASE

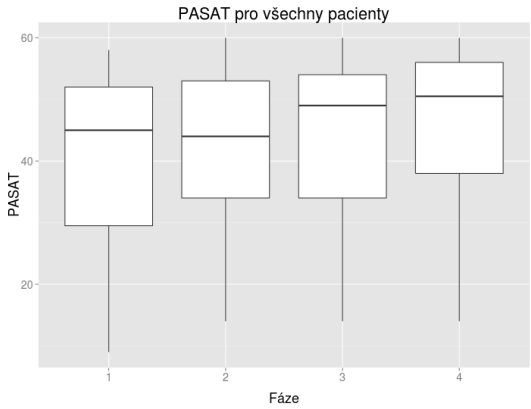
Z grafu č. 1 A–F je zřejmé, že k jasnému vývoji v čase dochází u PASATu (1B) a MSIS (1F). Dle předešlé statistiky signifikantně pouze u testu PASAT. U zbytku testovaných funkcí (graf 1A, 1C, 1D, 1E) není pozorován vývoj v čase.

Graf 1 A-F Klinická měření v závislosti na fázi měření, na ose x jednotlivá vyšetření (fázi 1–4), na ose y hodnoty jednotlivých testů, krabicové grafy s mediánem a intervalovým rozpětím

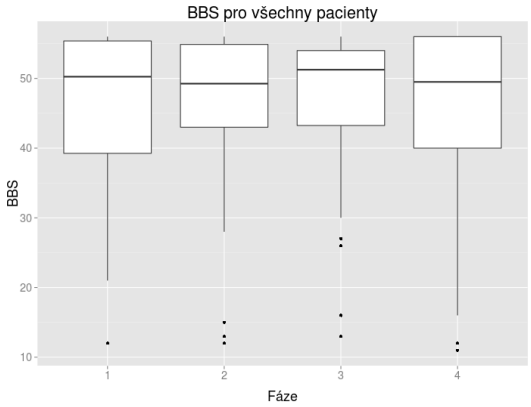
Graf 1A NHPT



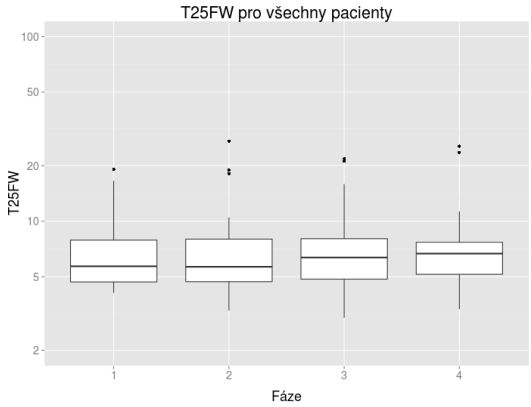
Graf 1B PASAT



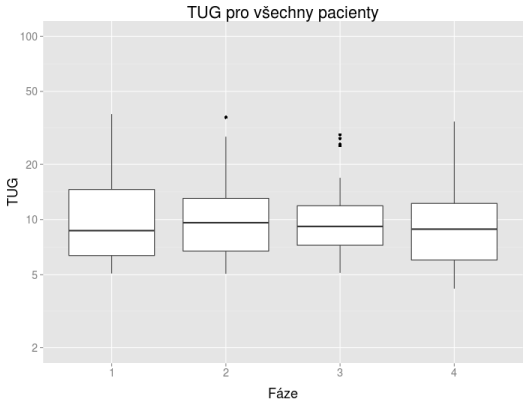
Graf 1C BBS



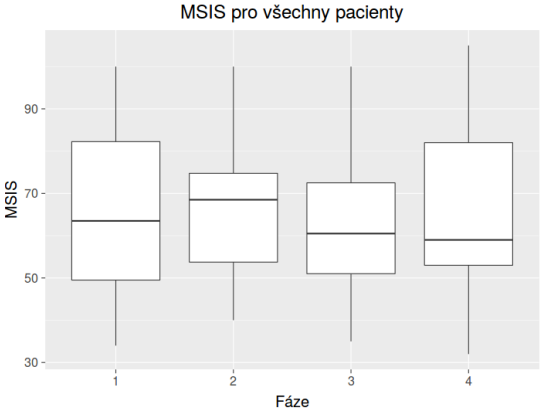
Graf 1D T25FW



Graf 1E TUG



Graf 1F MSIS



Vysvětlivky pro graf 1 A–F: 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

5.2.3 Vliv terapií (MPAT, VRL) na klinické funkce

OKAMŽITÝ EFEKT TERAPIÍ, POROVNÁNÍ ROZDÍLU

Mezi terapiemi se neprokázaly signifikantní rozdíly (tabulka č. 11).

Tab. 11 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

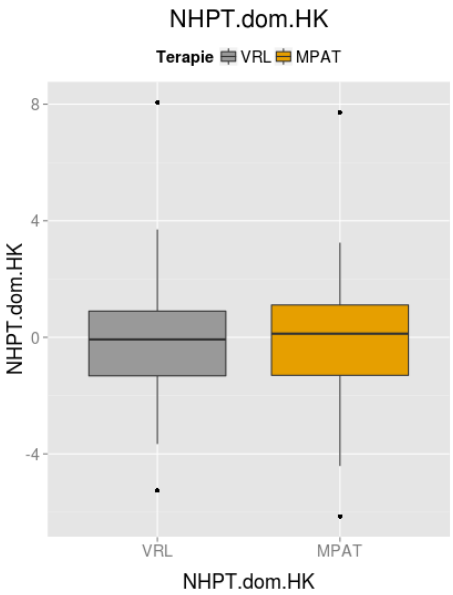
Vysvětlivky: NHPT – Nine Hole Peg Test, PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test, BBS – Berg Balance Scale, T25FW – Timed 25 Foot Walk, TUG – Timed Up and Go, MSIS – Multiple Sclerosis Impact Scale, IQR – mezikvartilové rozpětí, W test – Wilcoxonův dvouvýběrový test, VRL – Vojtova reflexní lokomoce,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

GRAFICKÉ POROVNÁNÍ ROZDÍLŮ VÝSLEDKŮ TESTŮ MEZI 2. A 3. VYŠETŘENÍM U MPAT A VRL

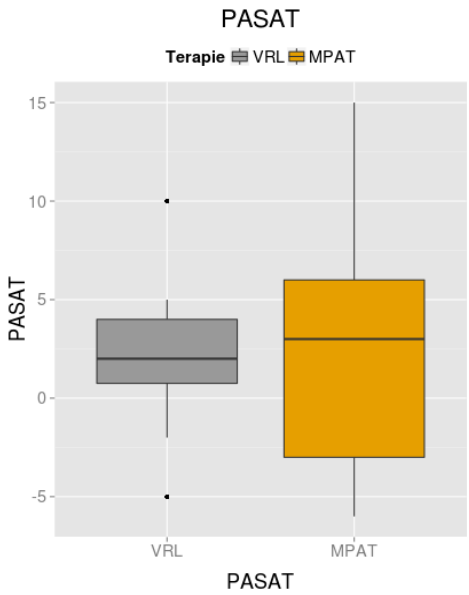
Test jemné motoriky (NHPT, graf 2A) nebyl ani jednou terapií příliš ovlivněn (rozdíl kolem nuly). Kognitivní funkce byly pozitivněji ovlivněny u VRL (graf 2B). MPAT měla pozitivnější účinek na stabilitu (BBS, graf 2C). VRL neovlivnila rychlost chůze, u MPAT došlo spíše ke zpomalení chůze (T25FW, graf 2D). K většímu zrychlení v průběhu testu chůze spojeného s koordinačními a stabilizačními funkcemi došlo u MPAT (TUG, graf 2E). MPAT má mírně lepší subjektivní hodnocení nemocných (MSIS, graf 2F). Ačkoliv jsou na grafech viditelné rozdíly u PASATu, BBS a TUG, tyto změny nejsou statisticky významné.

Graf 2 A-F Klinická měření v závislosti na fázi měření, na ose x jednotlivé terapie (VRL, MPAT), na ose y hodnoty rozdílů výsledků mezi 2. a 3. vyšetřením daného testu, krabicové grafy s mediánem aintervalovým rozpětím

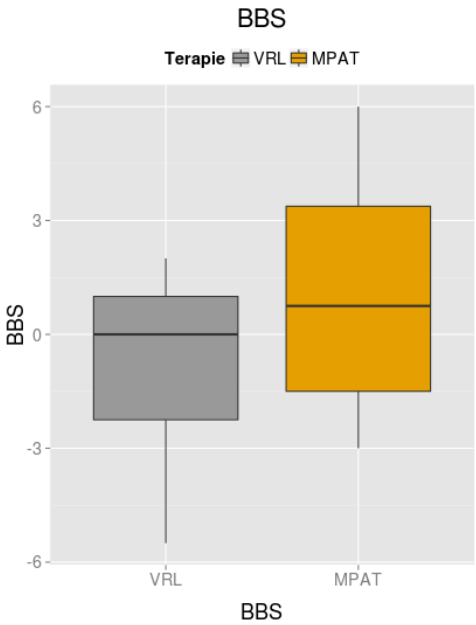
Graf 2A NHPT



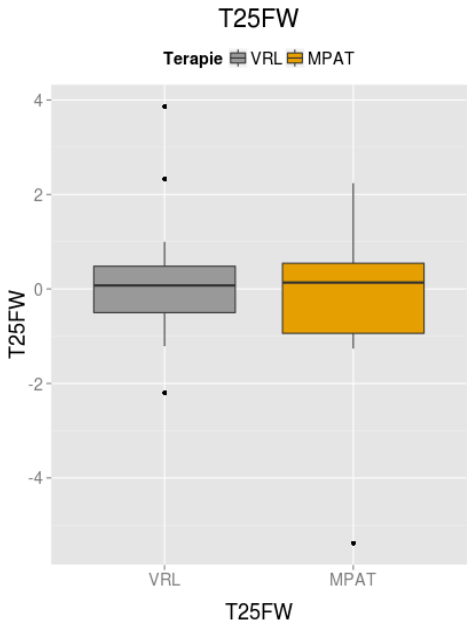
Graf 2B PASAT



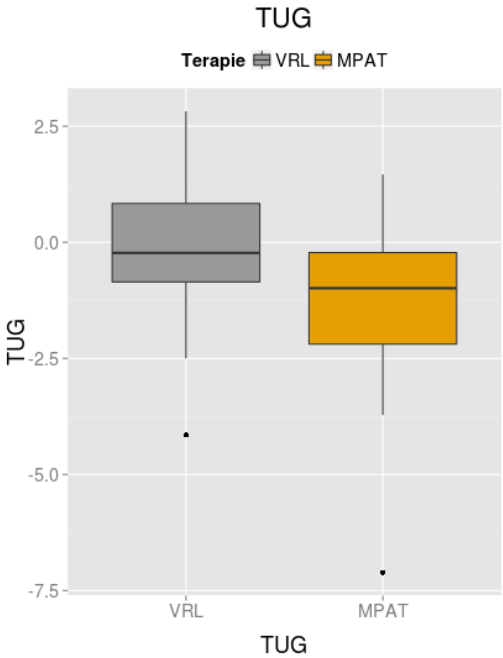
Graf 2C BBS



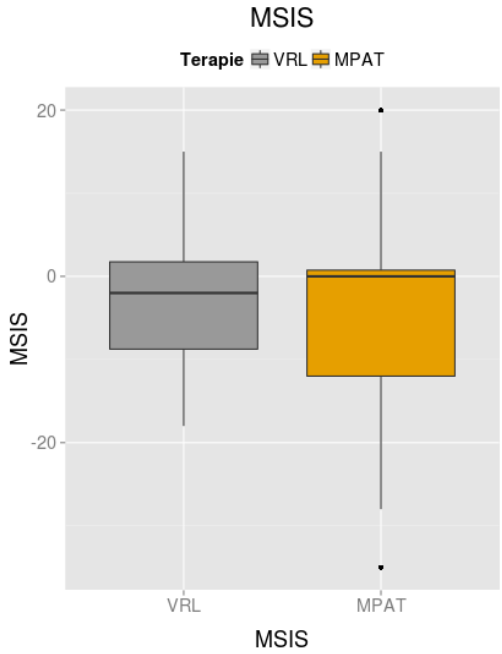
Graf 2D T25FW



Graf 2E TUG



Graf 2F MSIS



Vysvětlivky Graf 2 A-F: VRL – Vojtova reflexní lokomoce, MPAT – Motorické programy aktivující terapie, 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

EFEKT VOJTOVY REFLEXNÍ LOKOMOCE

VRL vedla k signifikantnímu zlepšení u kognitivního testu, u ostatních testů se neprokázala významná změna mezi 2. a 3. vyšetřením (Tab. 12). Po korekci na mnohonásobná porovnání je p-hodnota testu pro PASAT 0.081. Statistická nevýznamnost je zřejmě způsobena nižším počtem pozorování ve skupině pouze VRL terapií.

Tab. 12 Porovnání 2. a 3. vyšetření, Vojtova reflexní lokomoce

	N	Medián vyšetření 2	IQR vyšetření 2	Medián vyšetření 3	IQR vyšetření 3	Medián rozdíl	IQR rozdíl	W test p-hodnota
NHPT	20	21.2	10.8	21.7	11.5	-0.1	2.2	0.8373
PASAT	20	47.5	19.8	51.0	18.8	2.0	3.2	0.0135

BBS	20	52.2	10.6	50.2	10.6	0.0	3.2	0.1855
T25FW	20	5.5	3.3	6.4	3.7	0.1	1.0	0.8986
TUG	20	9.5	6.1	8.9	5.0	-0.2	1.7	0.6149
MSIS	20	65.0	20.5	62.0	25.0	-2.0	10.5	0.2142
	N	Medián vyšetření 2	IQR vyšetření 2	Medián vyšetření 3	IQR vyšetření 3	Medián rozdíl	IQR rozdíl	W test p-hodnota

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, N – počet, IQR – mezikvartilové rozpětí, W test – Wilcoxonův párový test

EFEKT MOTORICKÉ PROGRAMY AKTIVUJÍCÍ TERAPIE

U tohoto porovnání je signifikantní změna u jednoho testu chůze (p = 0.034, po korekci p = 0.205). Druhý test chůze a testování jemné motoriky vykazují naprostou shodu (Tab. 13).

Tab. 13 Porovnání 2. a 3. vyšetření, Motorické programy aktivující terapie

	N	Medián vyšetření 2	IQR vyšetření2	Medián vyšetření3	IQR vyšetření3	Medián rozdíl	IQR rozdíl	W test p-hodnota
NHPT	18	24.9	7.3	23.5	6.9	0.1	2.4	1.0000
PASAT	18	42.0	31.0	47.0	25.0	3.0	9.0	0.1233
BBS	18	46.8	12.5	51.2	11.4	0.8	4.9	0.1551
T25FW	16	6.2	3.2	6.3	2.2	0.1	1.5	1.0000
TUG	16	11.3	8.3	9.2	8.4	−1.0	2.0	0.0342
MSIS	18	69.5	18.2	58.0	18.5	0.0	12.8	0.1621

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 –

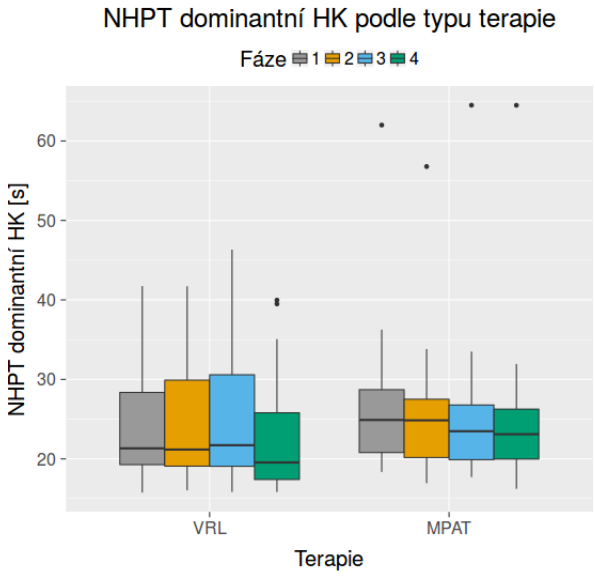
Multiple Sclerosis Impact Scale, IQR – mezikvartilové rozpětí, W test – Wilcoxonův párový test

GRAFICKÉ POROVNÁNÍ VŠECH 4 VYŠETŘENÍ MEZI MPAT A VRL

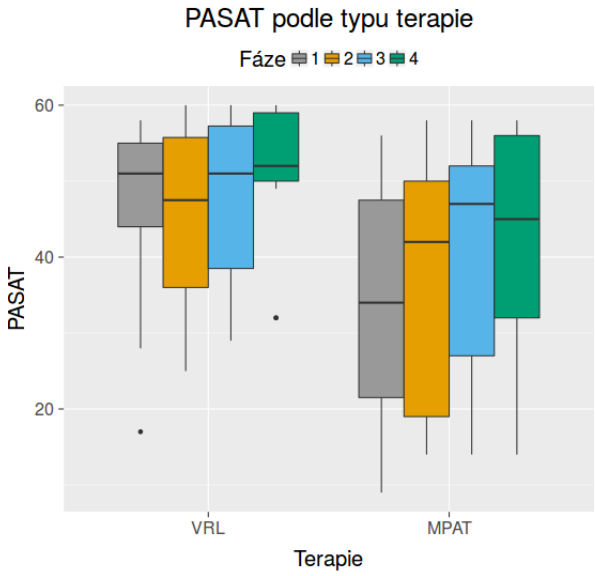
Na grafickém znázornění (graf 3A) je zřetelné, že NHPT byl lépe ovlivněn metodou MPAT, u VRL došlo ke zlepšení až po měsíci od terapie. U PASATu dochází k podobnému zlepšení u obou terapií, obě terapie mají pozitivní přetrvávající efekt (graf 3B). U BBS vidíme pozitivnější efekt u MPAT, tento efekt nepřetrvává (graf 3C). T25FW nebyl ovlivněn ani jednou terapií (graf 3D). TUG byl lépe ovlivněn MPAT, tento efekt přetrvával (graf 3E). Nemocní se lépe subjektivně cítili po obou terapiích, efekt nebyl přetrvávající (MSIS, graf 3F).

Graf 3 A-F klinická měření v závislosti na fázi měření v jednotlivých terapiích, na ose x jednotlivé terapie (VRL, MPAT), na ose y hodnoty daného testu, krabicové grafy s mediánem a intervalovým rozpětím

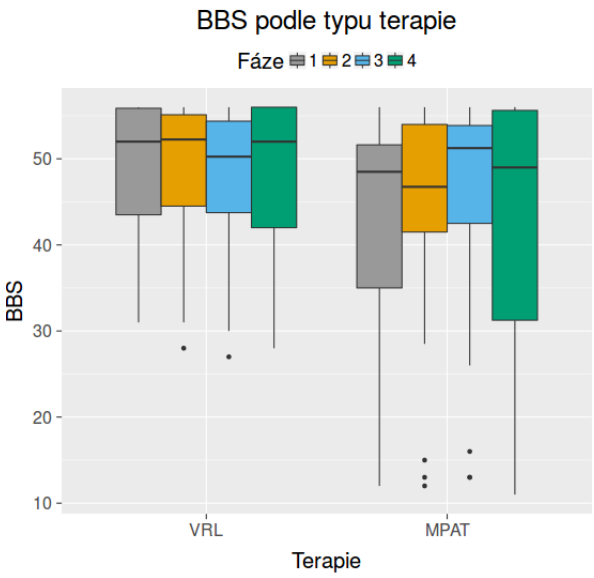
Graf 3A NHPT dle typu terapie



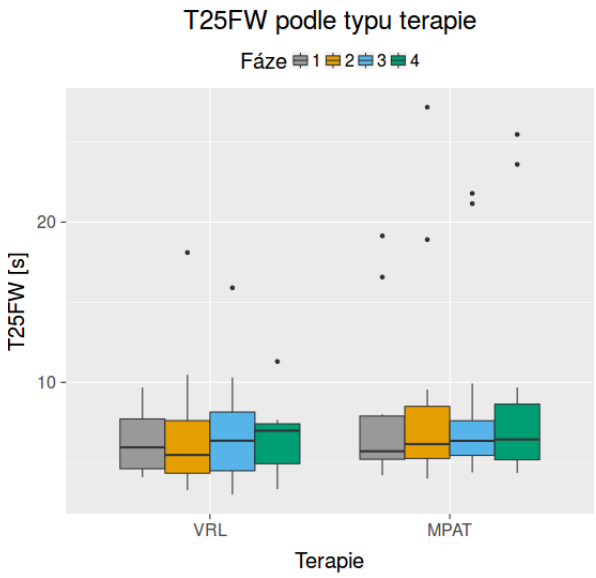
Graf 3B PASAT dle typu terapie



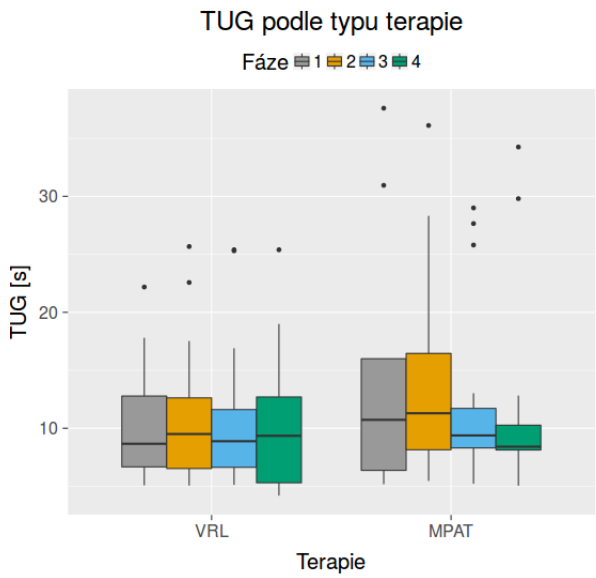
Graf 3C BBS podle typu terapie



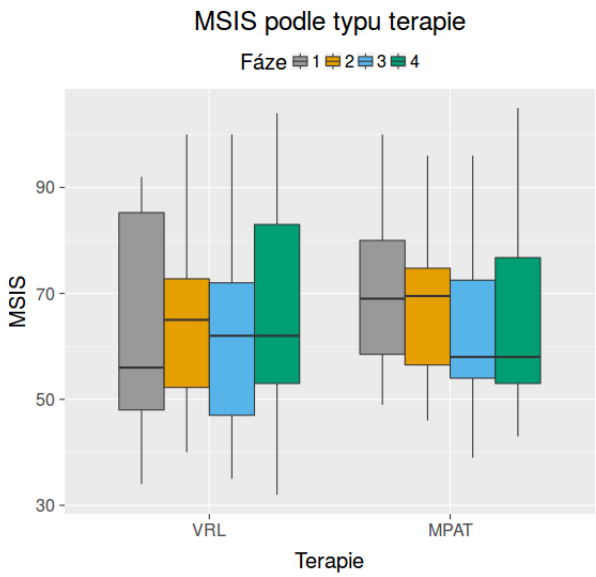
Graf 3D T25FW podle typu terapie



Graf 3E TUG podle typu terapie



Graf 3F MSIS podle typu terapie



Vysvětlivky pro graf 3 A-F: VRL – Vojtova reflexní lokomoce, MPAT – Motorické programy aktivující terapie, 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

5.2.4 Klinický index

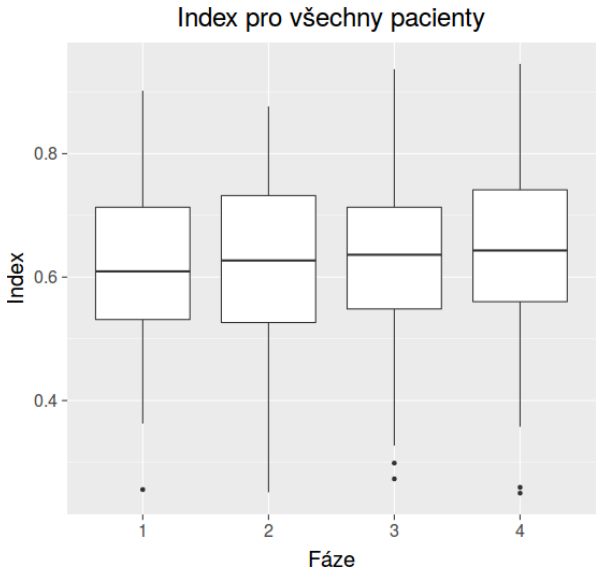
V klinickém indexu (průměru normovaných hodnot pěti klinických testů) u všech nemocných nejsou po terapii statisticky významné změny, p-hodnota Wilcoxonova testu je 0.2675 (tab. 14). Na grafickém znázornění je zdokumentovaný mírný vzestup hodnoty klinického indexu v čase (graf 4).

Tab. 14 Rozdíl mezi 2. a 3. vyšetřením klinického indexu u všech nemocných

	Průměr	SD	Medián	IQR	1Q	3Q	W test p-hodnota
Index	0.007	0.040	0.015	0.049	−0.016	0.033	0.2675

Vysvětlivky: SD – směrodatná odchylka, IQR – mezikvartilové rozpětí, 1Q – první kvartil, 3Q – třetí kvartil, W test – Wilcoxonův párový test

Graf 4 Klinický index pro všechny nemocné v závislosti na fázi měření, na ose x jednotlivá vyšetření (fáze 1–4), na ose y hodnota klinického indexu, krabicové grafy s mediánem a intervalovým rozpětím



V porovnání terapií ve změně mezi druhým a třetím vyšetřením se neprokázal mezi terapiemi rozdíl, p-hodnota Wilcoxonova testu je 0.3495 (tab. 15). Grafické znázornění

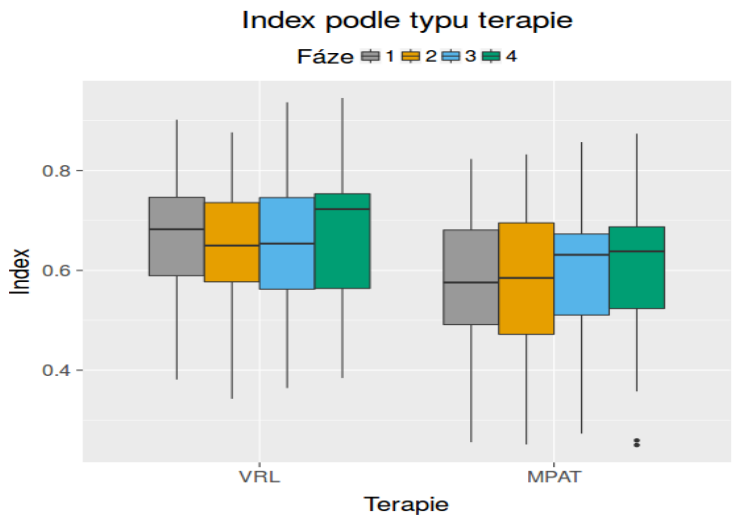
indexu v jednotlivých terapiích ukazuje graf č. 5, ani u jedné terapie není zřetelný posun po terapii (mezi fází 2 a 3 – graf 5).

Tab. 15 Porovnání změny indexu mezi 2. a 3. vyšetřením u MPAT a VRL

	VRL medián	VRL IQR	MPAT medián	MPAT IQR	Celkem medián	Celkem IQR	W-test p-hodnota
Index	0.003	0.043	0.023	0.051	0.015	0.049	0.3495

Vysvětlivky: IQR – mezikvartilové rozpětí, W test – Wilcoxonův dvouvýběrový test

Graf 5 Klinický index pro MPAT a VRL v závislosti na fázi měření, na ose x jednotlivá vyšetření (fáze 1-4), na ose y hodnota klinického indexu, krabicové grafy s mediánem a intervalovým rozpětím



Vysvětlivky pro graf 3 A-F: VRL – Vojtova reflexní lokomoce, MPAT – Motorické programy aktivující terapie

5.3 Výsledky funkční magnetické rezonance

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

Kapitola je rozdělena na výsledky analýz aktivací při sledování videa a při náběru funkčních klidových dat (*resting state*) před a po terapii. Dále jsou uvedeny aktivační vzorce v závislosti na klinickém stavu (multiregresní analýza s kovariantami EDSS a KI) – vždy ve srovnání před a po terapii. Pokud není u jednotlivých analýz uvedeno jinak, pak byl pro výpočet použit korigovaný práh (korekce na mnohačetná opakování typu *Family-wise error – FWE*) na hladině významnosti 0.05.

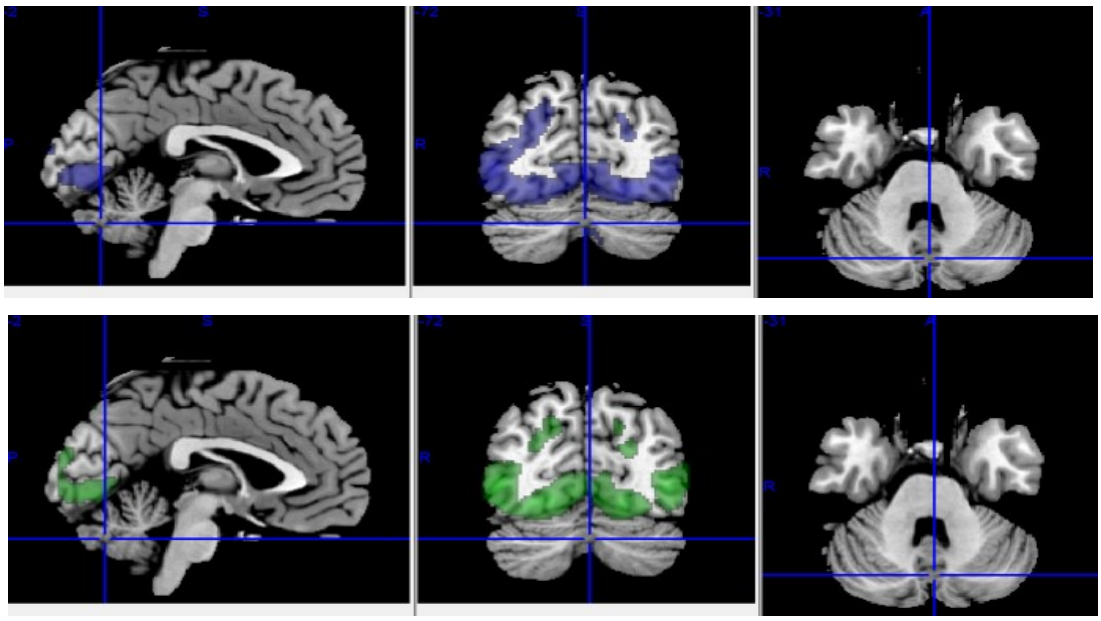
5.3.1 Funkční aktivace při sledování videa

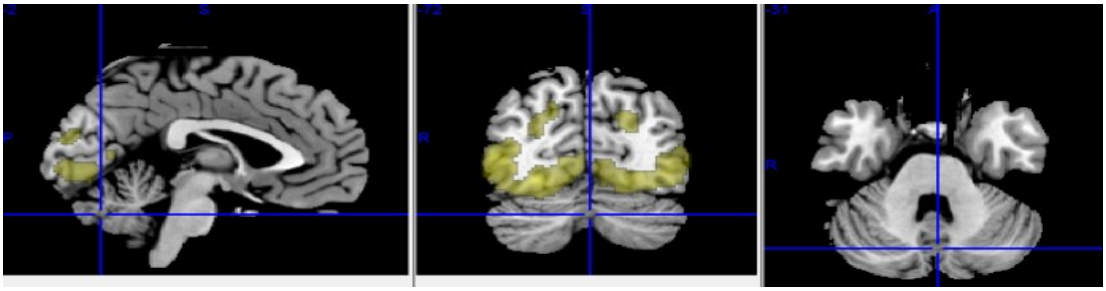
A) KINETICKÉ VIDEO

Nemocní s RS

Výstupy skupinové analýzy druhého, třetího a čtvrtého vyšetření jsou zobrazeny na obr. 9 (první vyšetření bylo provedeno pouze pro ověření metodiky, nácvik náběru dat). Aktivace jsou zde viditelné především v extrastriátových oblastech – (oblasti V2, V3, V4, V5), které odpovídají modelu dorsálního a ventrálního propojení oblasti striata. Aktivace je dále rozšířena i do parietální oblasti. Vzorec aktivace se v čase signifikantně nemění. Rozdíly jsou použitou vyhodnocovací metodou téměř neměnné v čase. Hodnota statistického prahu p u této analýzy byla 0.001 (FWE).

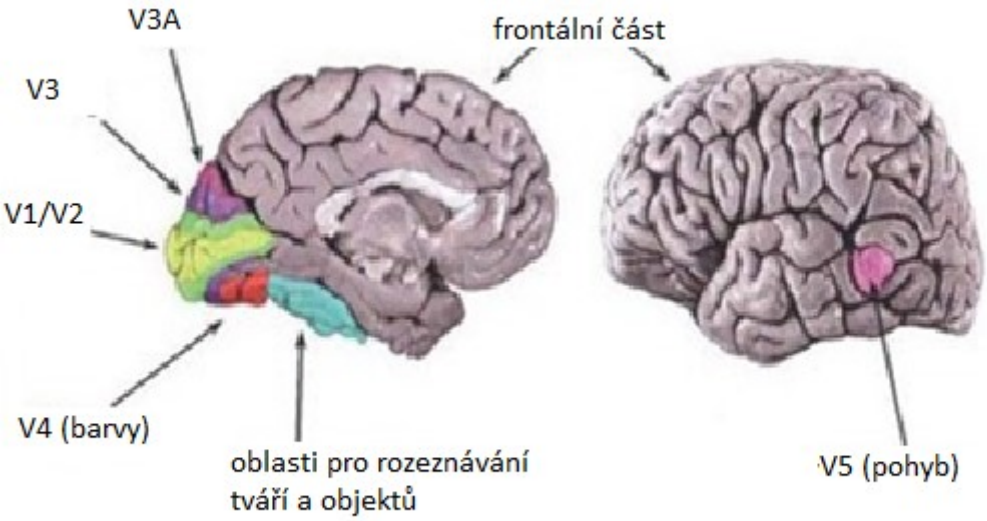
Obr. 9 Aktivační vzorec v (sagitálním, frontálním a sagitálním řezu) při kinetickém videu u nemocných těsně před začátkem terapie (nahoře), těsně po terapii (uprostřed) a měsíc po terapii (dole), (p = 0.001 FWE).





Pro lepší orientaci a přehlednost je na obr. 10 uvedeno anatomické znázornění visuálních oblastí, ve kterých se potvrdila aktivita při sledování videa.

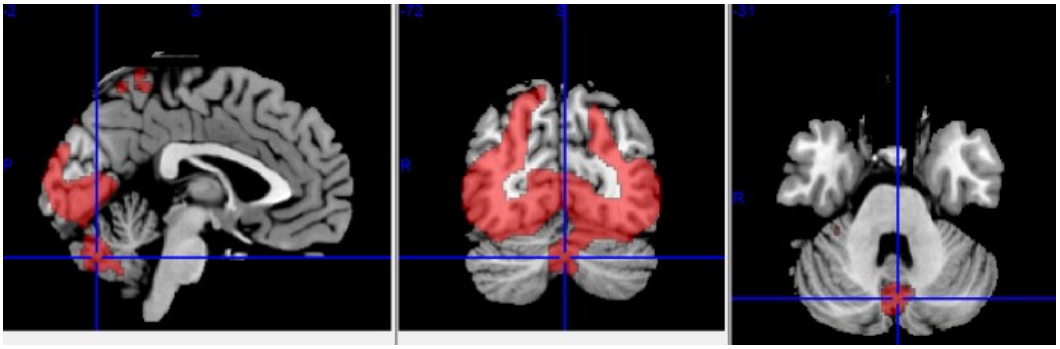
Obr. 10 Anatomické znázornění struktur, ve kterých jsme nalezli aktivaci při sledování kinetického videa. Zdroj: (Moore, 2016)



Zdravé kontroly

Na obr. 11 vidíme výsledek skupinové analýzy zdravých kontrol. Aktivace jsou významné především v oblastech vizuálního kortexu (V2, V3, V4, V5) a mozečku. Použitá hodnota statistického prahu p u této analýzy byla 0.001 (FWE).

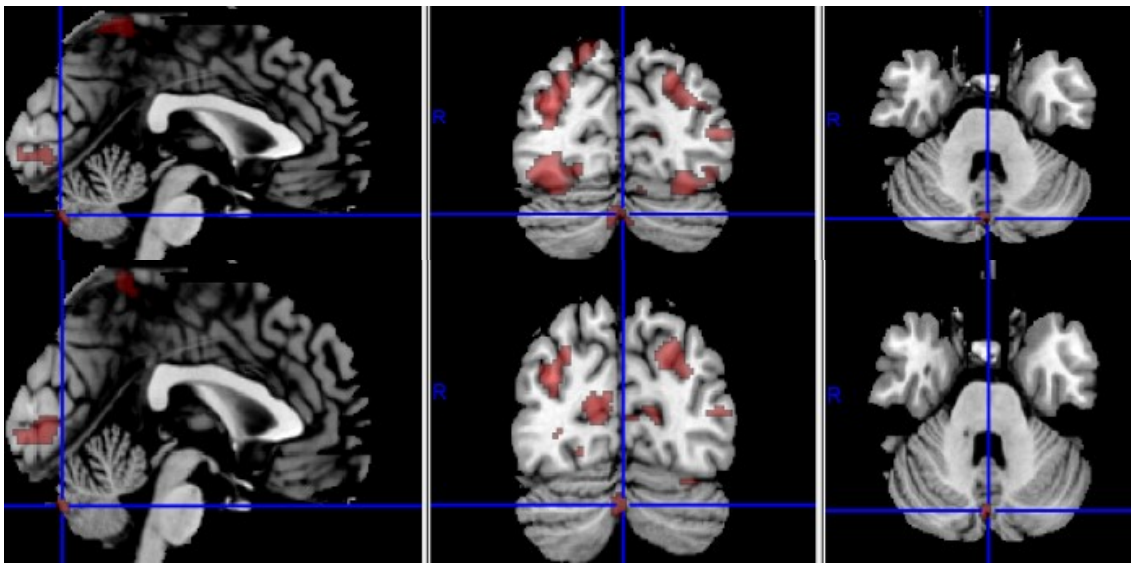
Obr. 11 Aktivační vzorec u zdravých kontrol, reakce na kinetická videa (p = 0.001 FWE)

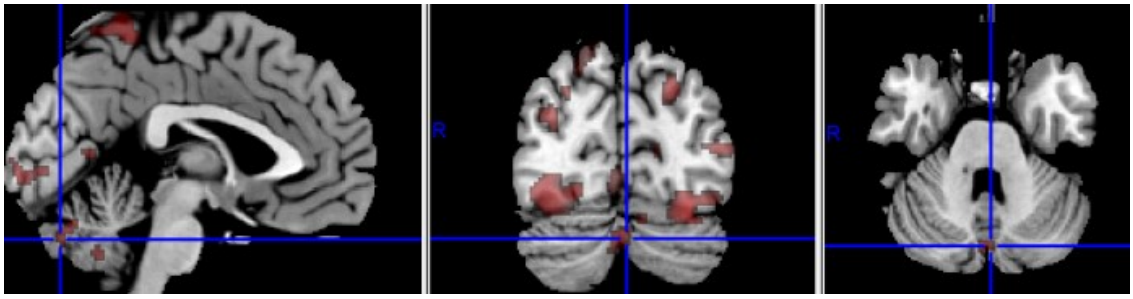


Rozdíl zdravých a nemocných s RS

Rozdíl aktivací mezi nemocnými a zdravými (aktivace u zdravých-aktivace u nemocných) při všech třech vyšetření je zobrazen na obr. 12. U zdravých jsou zřetelné mnohem výraznější aktivace v oblasti visuálního kortexu (především v sekundární visuální oblasti – V4 a V5) a také aktivace v mozečku. Tyto rozdíly jsou téměř neměnné v čase. U této analýzy byla p hodnota statistického prahu rovna 0.01.

Obr. 12 Rozdíly v aktivacích nemocných a zdravých kontrol při sledování kinetického videa; vyšetření před terapií, po terapii a měsíc po terapii; více aktivací u kontrol (p = 0.01)



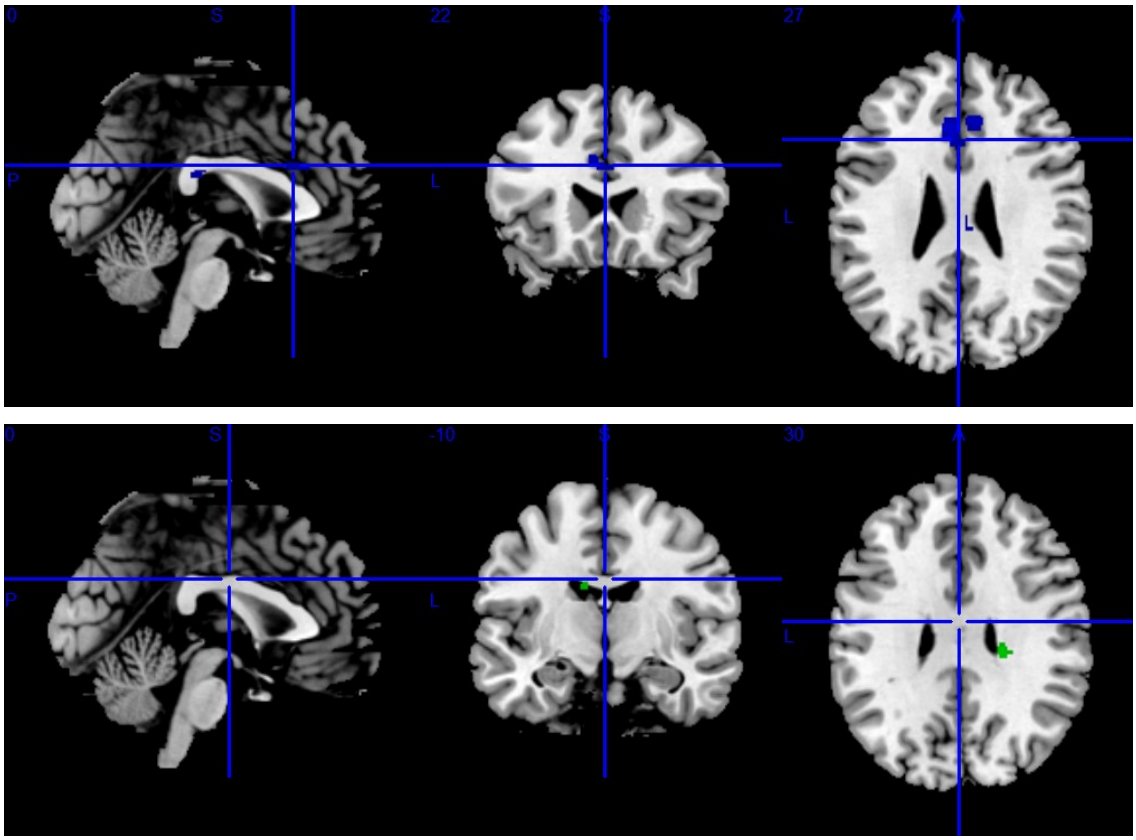


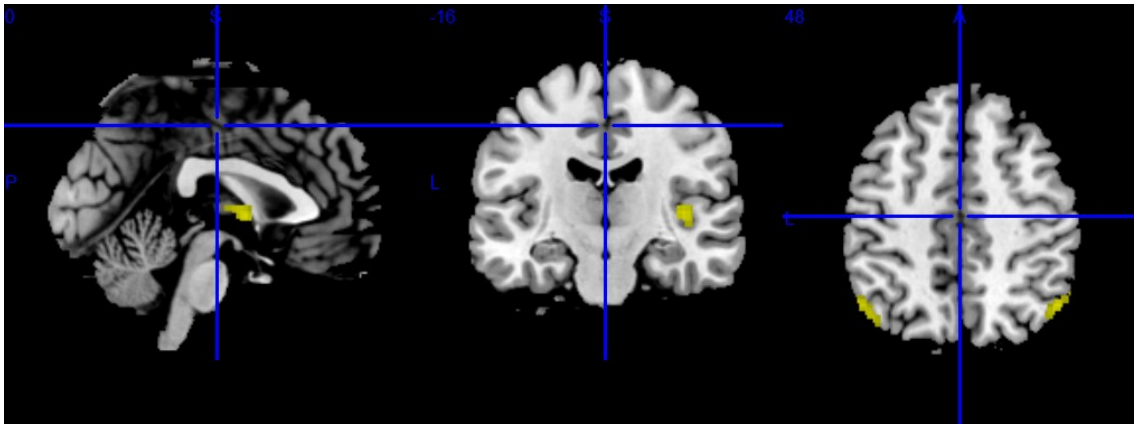
B) KLIDOVÉ VIDEO

Nemocní s RS

U nemocných pozorujeme aktivace v oblasti zadní insuly a také předního cingula (oblasti salientní sítě – *salience network*). Aktivační vzorce u nemocných při 2., 3. a 4. vyšetření jsou znázorněny na obr. 13. Hodnota p korigovaného prahu byla rovna 0.001 (FWE).

Obr. 13 Aktivační vzorec u nemocných u 2., 3. a 4. vyšetření při sledování klidového videa (p = 0.001 FWE)

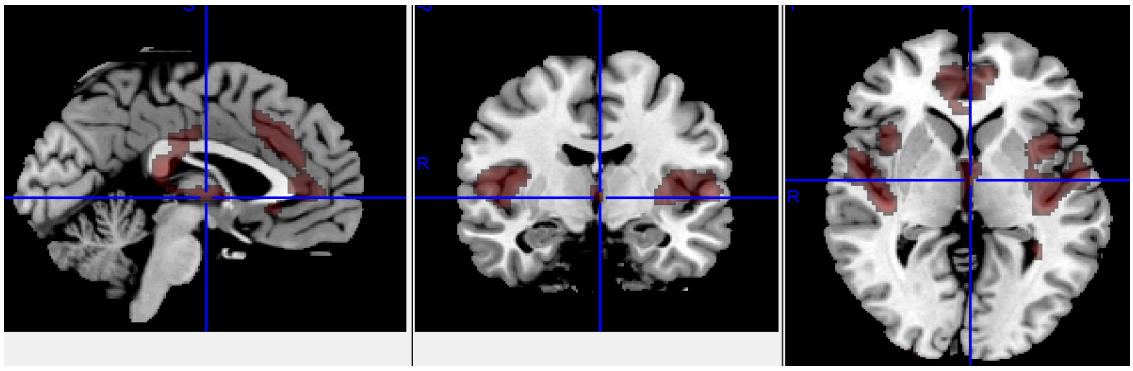




Zdravé kontroly

Aktivace se u zdravých kontrol objevuje také v oblasti zadní insuly a předního cingula. Aktivační vzorec u zdravých kontrol je zobrazen na obr. 14. U této analýzy byla použita p hodnota statistického prahu 0.001 (FWE).

Obr. 14 Aktivační vzorec u zdravých kontrol při sledování klidového videa (p = 0.001 FWE)



Rozdíl zdravých a nemocných s RS

U zdravých kontrol se objevují aktivace ve stejných oblastech jako u nemocných, ale jsou mnohem více vyjádřené.

5.3.2 Aktivační vzorce při promítání kinetického videa v korelaci s klinickým stavem

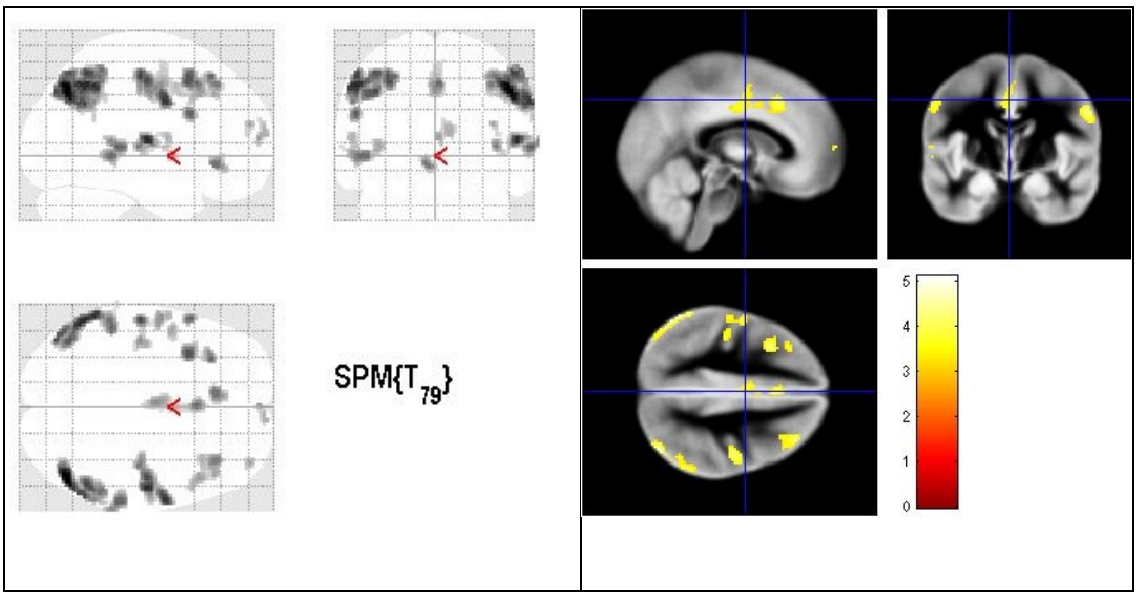
A) EFEKT NEMOCI, ZVÝŠENÉ AKTIVACE S VĚTŠÍ TÍŽÍ ONEMOCNĚNÍ

Korelace s EDSS (Expanded disability Status Scale)

Znázorněné aktivace (obr. 15) jsou v oblastech, ve kterých je tím vyšší aktivita, čím je horší klinický stav (vyšší EDSS), nejnižší je tedy u zdravých dobrovolníků. Z této

statistické analýzy vyplývá, že aktivace se s tíží onemocnění zvyšuje v oblastech parietálních laloků (angulární gyrus), insul a středního frontálního laloku, více je tedy aktivována síť pozornosti. U této analýzy byla použita p hodnota nekorigovaného prahu 0.001.

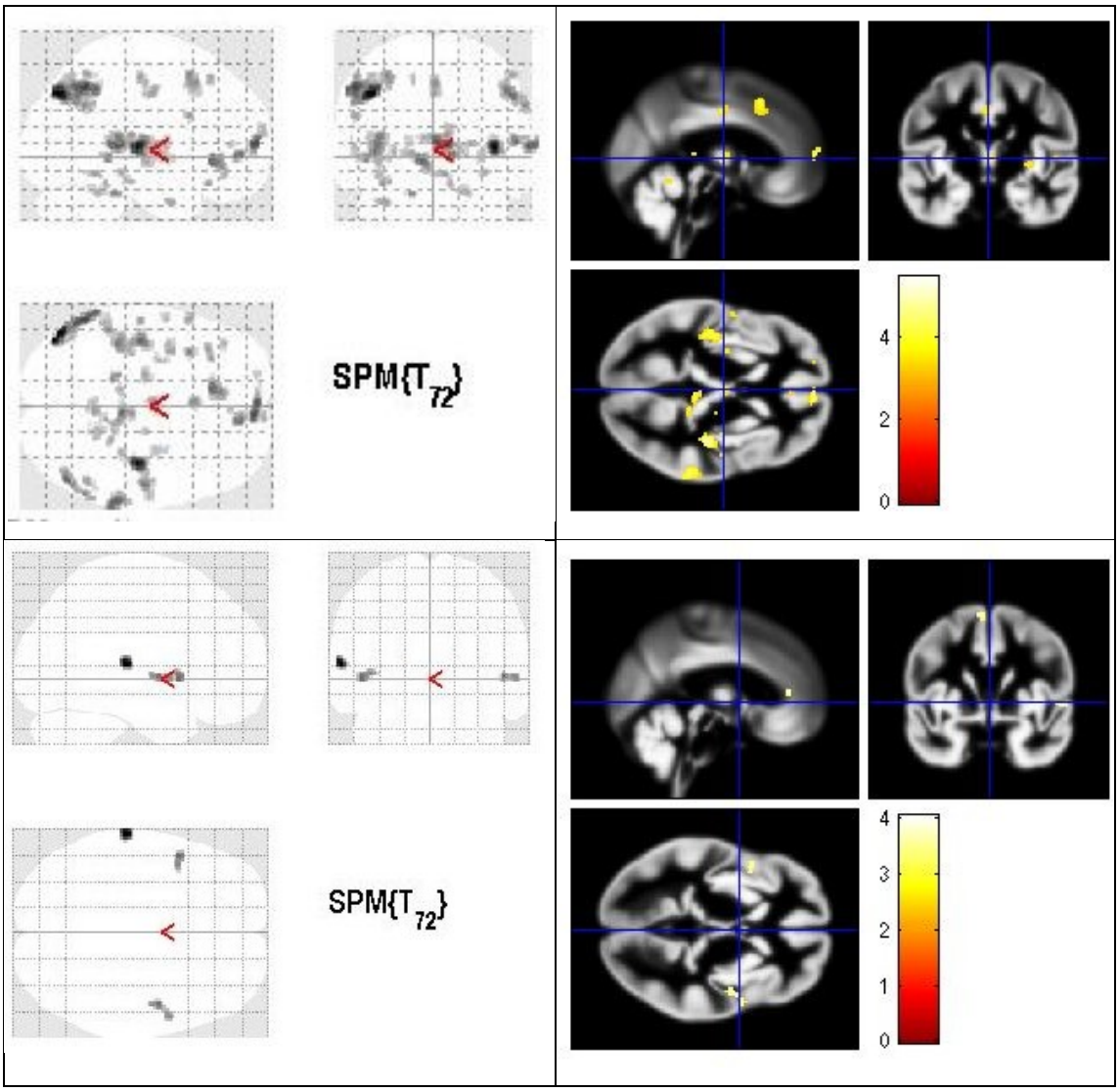
Obr. 15 Zobrazení vyšší aktivace s narůstajícím EDSS u kinetických videí (p = 0.001)



Korelace s klinickým indexem

Znázorněné aktivace (obr. 16) jsou v oblastech, ve kterých je tím vyšší aktivita, čím je nižší hodnota výsledku klinického vyšetření (nižší KI), nejvyšší aktivace jsou tedy u nemocných s nejtěžším klinickým obrazem (nízký KI). Aktivace jsou uvedeny jak u druhého, tak třetího vyšetření – tedy před a po terapii. Před terapií se aktivace s nižší hodnotou klinického indexu zvyšuje v oblastech temporálního laloku, parietálního laloku – angulárního gyru a subkortikální oblasti – thalamu. Po terapii se situace mění, aktivace celkově klesá, sílí pouze v oblasti insul. U těchto analýz byla p hodnota nekorigovaného prahu rovna 0.001.

Obr. 16 Aktivační vzorec v korelaci s klinickým indexem před (nahoře) a po terapii (dole); aktivace se zvyšují s tíží onemocnění (p = 0.001)

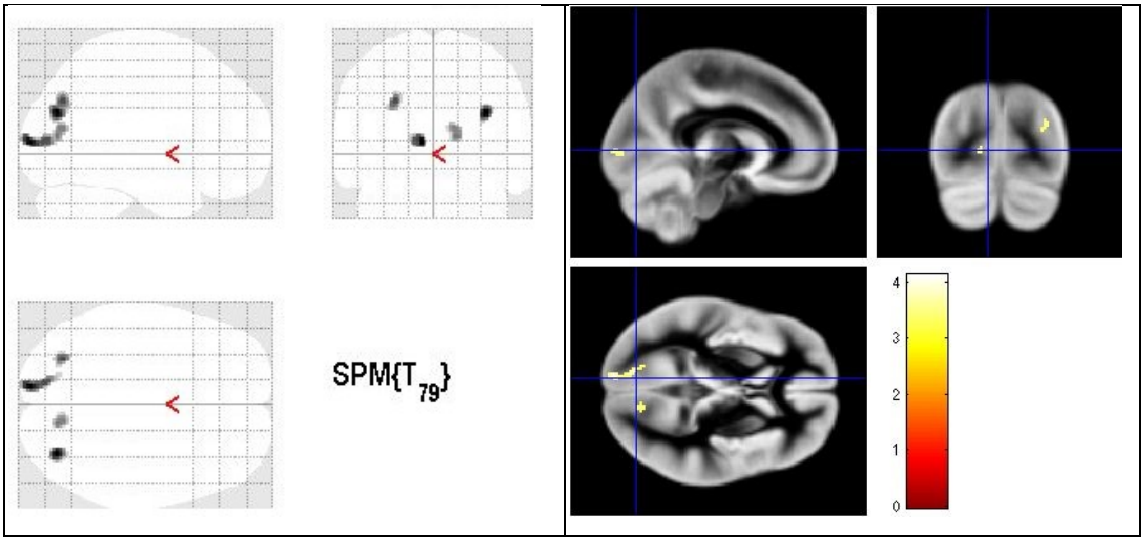


B) EFEKT NEMOCI, VYŠŠÍ AKTIVACE S NIŽŠÍ TÍŽÍ ONEMOCNĚNÍ

Korelace s EDSS (Expanded disability Status Scale)

V této části sledujeme oblasti více aktivované u subjektů s lepším klinickým stavem. Znázorněné aktivace (obr. 17) jsou v oblastech, ve kterých je tím vyšší aktivita, čím je lepší klinický stav (nižší EDSS), nejvyšší je tedy u zdravých dobrovolníků (teoreticky EDSS = 0). Aktivace se s tíží onemocnění snižuje v oblastech okcipitálního laloku a parietální oblasti. U této analýzy byla p hodnota nekorigovaného prahu rovna 0.001.

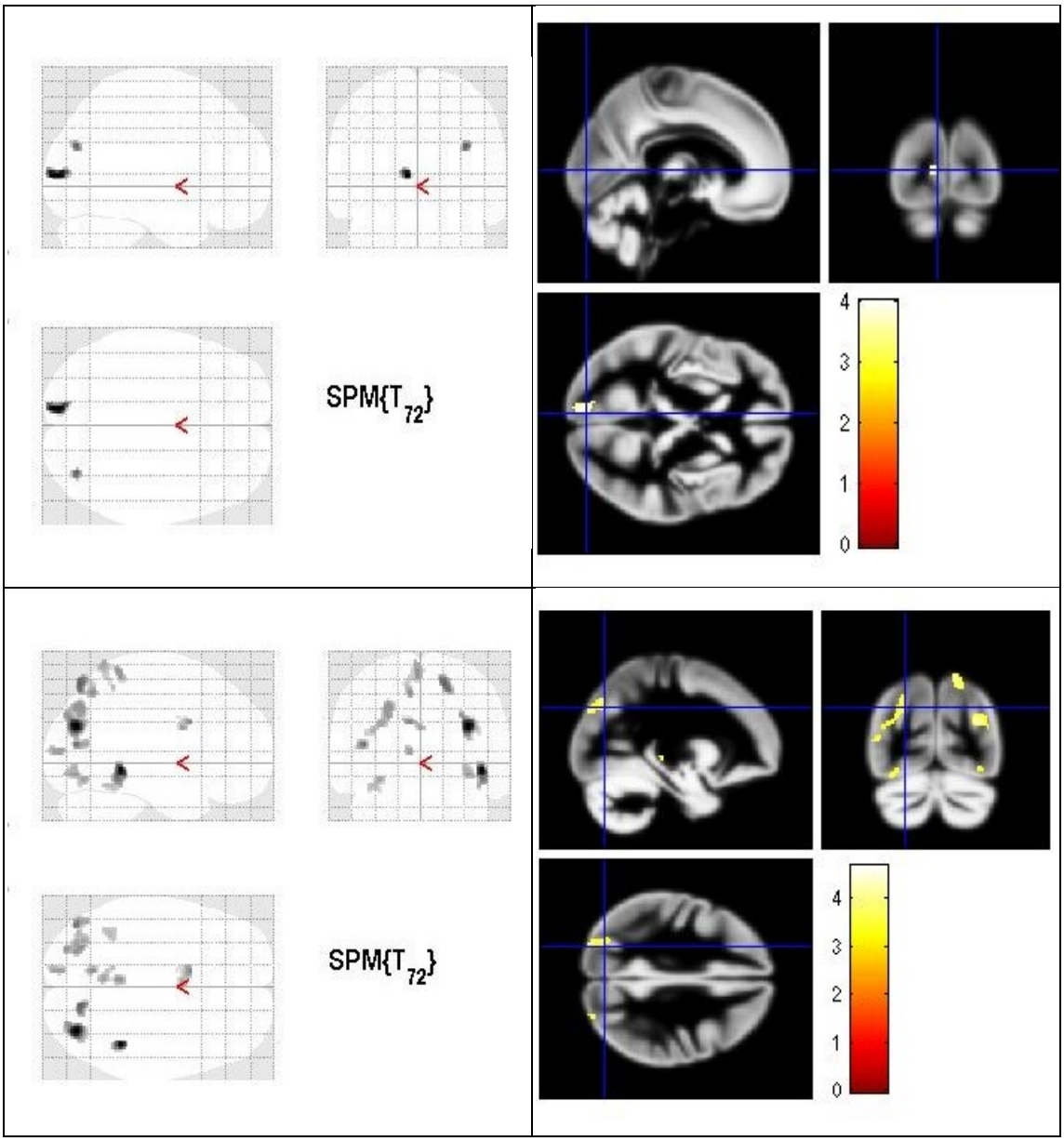
Obr. 17 Zobrazení míst s vyšší aktivace s klesajícím EDSS u kinetických videí (p = 0.001)



Korelace s klinickým indexem

Znázorněné aktivace (obr. 18) jsou v oblastech, ve kterých je tím vyšší aktivita, čím je vyšší hodnota výsledku klinického vyšetření (vyšší KI), nejvyšší aktivace je tedy u zdravých dobrovolníků (teoreticky KI = 1, tedy žádný deficit). Aktivace jsou uvedeny jak u druhého, tak třetího vyšetření – tedy před a po terapii. Před terapií se aktivace s vyšší hodnotou klinického indexu zvyšuje v oblasti středního okcipitálního gyru. Po terapii se situace mění, aktivace celkově sílí, nejvýznamnější aktivace přibývá především v oblasti dolního temporálního gyru. U těchto analýz byla p hodnota nekorigovaného prahu rovna 0.001.

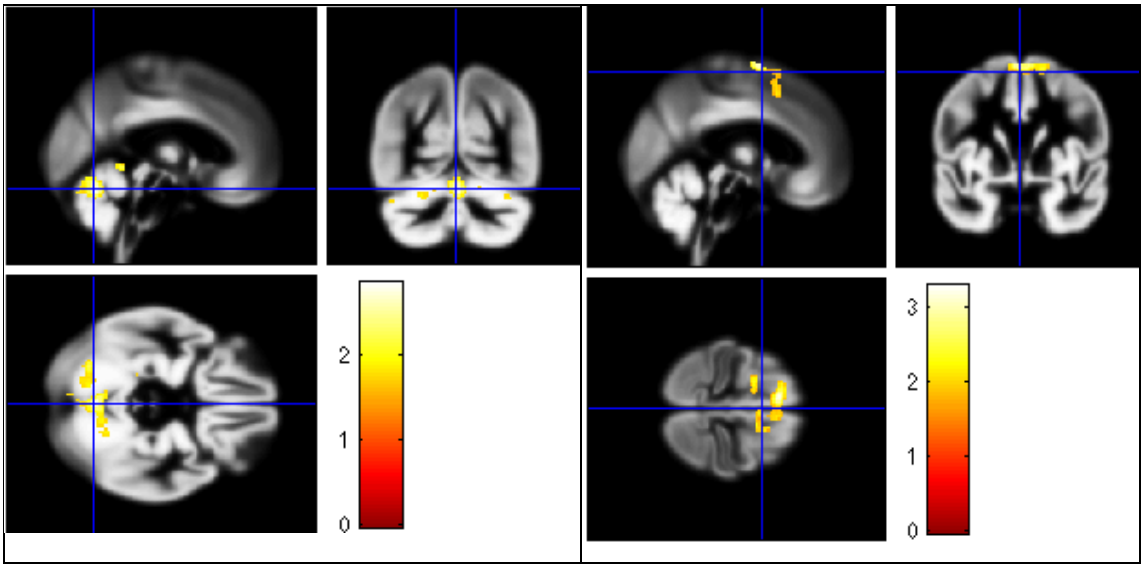
Obr. 18 Aktivační vzorec v korelaci s klinickým indexem před (nahoře) a po terapii (dole); aktivace se snižují s tíží onemocnění (p = 0.001)



C) EFEKT TERAPIE

Na základě stanovených hypotéz je porovnána aktivace před a po terapii při zlepšení klinického indexu 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. 19). V bazálních gangliích se zvýšení aktivace ve spojení s pozitivní změnou klinického stavu neprokázalo. Pro tyto výpočty byla použita hodnota prahu p 0.05.

Obr. 19 Nárůst aktivace v mozečku (vlevo) a SMA a PMA (vpravo) po terapii při zlepšení klinického stavu (p = 0.05)



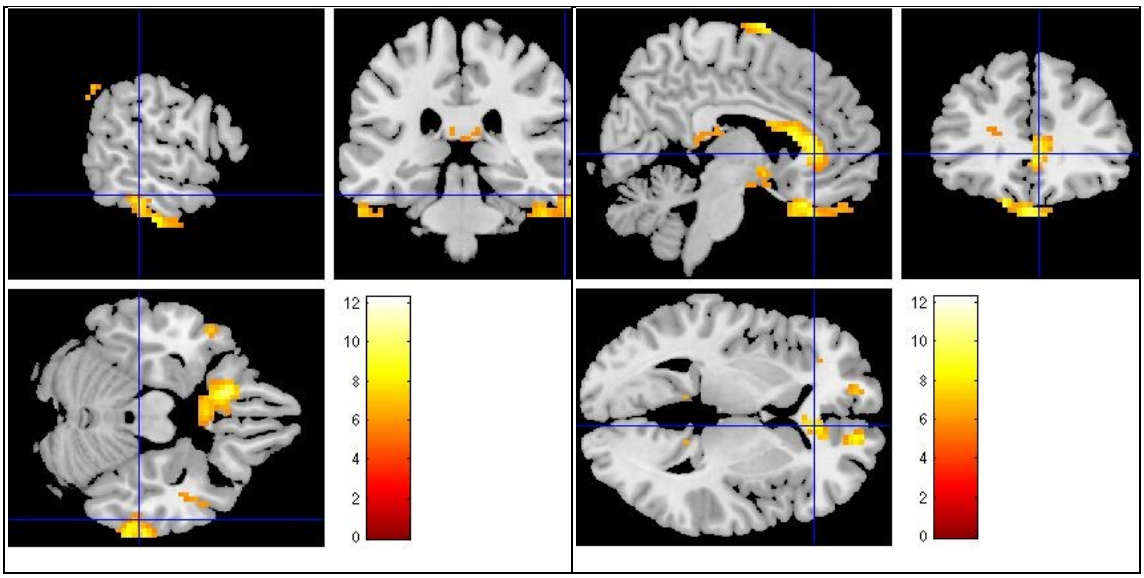
5.3.3 Funkční konektivita (*Resting state* vyšetření) u nemocných s RS a zdravých kontrol

A) REGIONÁLNÍ HOMOGENITA (REHO) – ROZDÍLY MEZI NEMOCNÝMI A ZDRAVÝMI KONTROLAMI

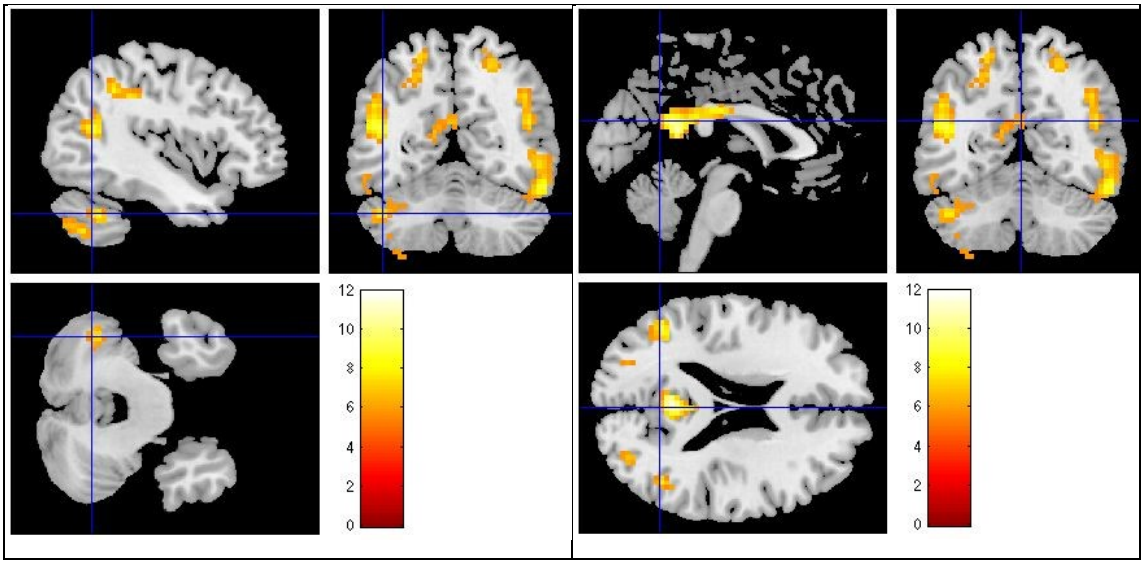
U nemocných se projevuje větší regionální homogenita (vyšší korelace časových změn signálu v oblastech se sousedícími voxely) v oblastech okcipitálního laloku (gyrus fusiform, frontálního laloku (horní frontální gyrus), temporálního laloku (dolní temporální gyrus), (obr. 20). Avšak oblasti temporálních laloků a spodní hranice frontálního laloku, které se jeví s vyšší REHO u nemocných, jsou problematické z hlediska kvality naměřených dat a možnosti relevantního vyhodnocení (možnost zobrazení artefaktů).

U zdravých se ukazuje významně vyšší regionální homogenita 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. 21). Pro tyto výpočty byla použita hodnota korigovaného prahu p 0.05 (FWE).

Obr. 20 REHO v rozdílu mezi nemocnými a kontrolami před terapií; znázorněny oblasti s vyšší regionální homogenitou u nemocných (p = 0.05 FWE)



Obr. 21 REHO v rozdílu mezi kontrolami a nemocnými před terapií; znázorněny oblasti s vyšší regionální homogenitou u zdravých (p = 0.05 FWE)



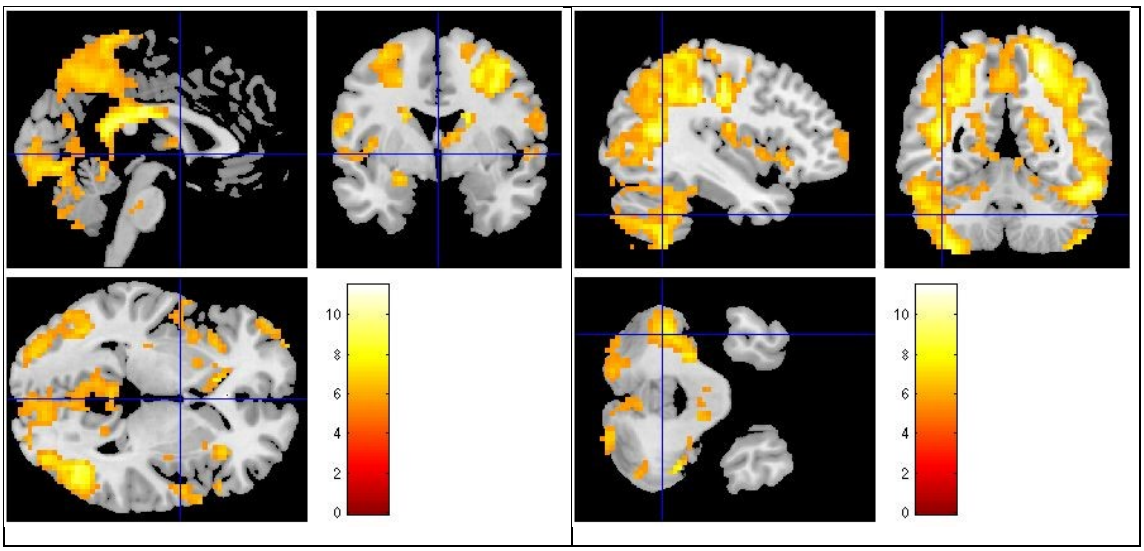
B) REHO – EFEKT TERAPIE

Po terapii u nemocných nebyly prokázány změny v regionální homogenitě. U těchto analýz byla použita hodnota korigovaného prahu 0.05 (FWE).

C) CENTRALITA – ROZDÍLY MEZI NEMOCNÝMI A ZDRAVÝMI KONTROLAMI

U nemocných se v žádné oblasti neprojevila vyšší centralita než u zdravých. U zdravých se ukazuje větší centralita především v oblastech parietálního laloku (horní parietální gyrus), subkortikálních šedých jader (nukleus caudatus), thalamu (obr. 22) – zahrnuje oblasti s vyšší REHO. Hodnota korigovaného prahu p zde byla 0.05 (FWE).

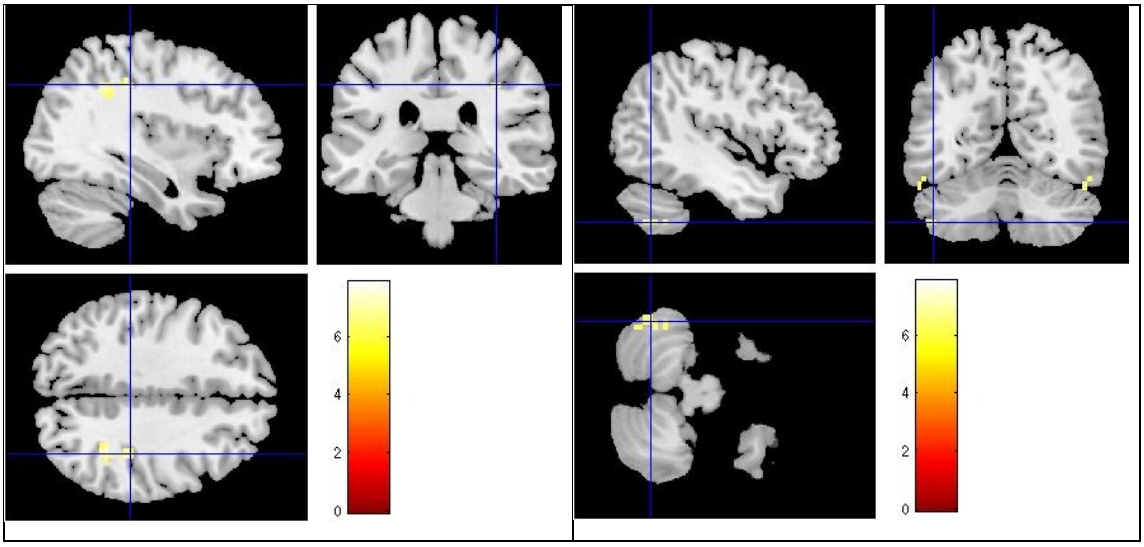
Obr. 22 Rozdíl v centralitě nemocní versus zdraví; znázorněny oblasti s větší centralitou u kontrol (p = 0.05 FWE)



D) CENTRALITA – EFEKT TERAPIE

Z výše uvedených analýz nelze pravděpodobně očekávat změny v parametrech konektivity související s terapií. Přesto však se po terapii ukázala zvýšená centralita v mozečku a premotorické oblasti (obr. 23). I když se tyto aktivace objevují na úrovni statistického korigovaného prahu (p = 0.05 FWE), je dobré brát tyto změny jako trend.

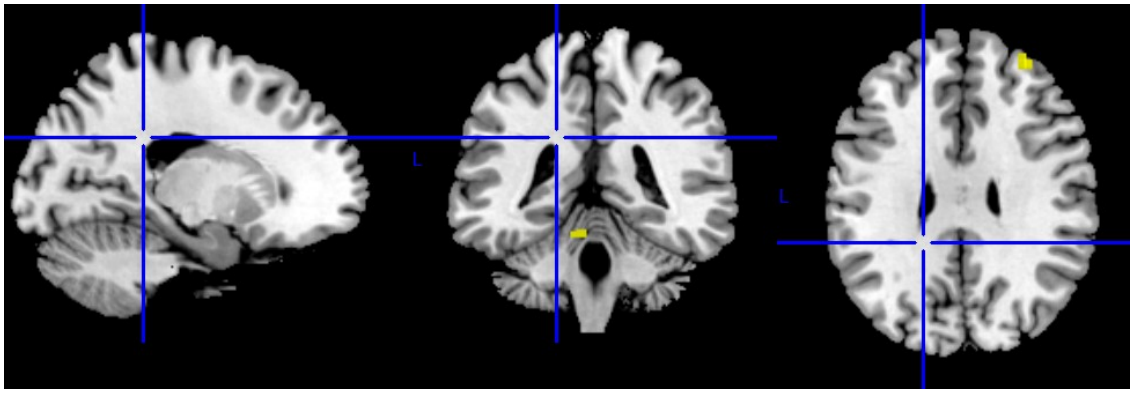
Obr. 23 Oblasti zvýšené centrality u nemocných po terapii (p = 0.05 FWE)



5.3.4 Rozdíly mezi skupinami MPAT a VRL v aktivacích při kinetickém videu

Na závěr byly porovnány oba fyzioterapeutické přístupy. Před terapií se na nekorigovaném prahu a p hodnotě 0.001 neprojevily rozdíly mezi skupinami (můžeme tedy říci, že skupiny byly v tomto ohledu koherentní a je možno u nich srovnat efekt terapie). Po terapii se u skupiny MPAT ukázaly mírně vyšší aktivace v oblasti mozečku a mimo to se zobrazuje malá aktivace v pravém frontálním laloku (obr. 24).

Obr. 24 Rozdíly v aktivacích mezi skupinou MPAT a VRL po terapii (p = 0.001)



5.3.5 Rozdíly mezi skupinami MPAT a VRL v centralitě a regionální homogenitě

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.

6 DISKUZE

METODOLOGIE FMRI VYŠETŘENÍ

Při vyšetření magnetickou rezonancí jsme se rozhodli pro netypickou stimulaci kinetickým videem. V souvislosti s průkazem vlivu terapie je v literatuře převážně používán motorický stimul (Tomassini et al., 2012a; Tomassini et al., 2011, Tavazzi et al, 2018; Rocca et al., 2019) či pro kognitivní terapii kognitivní úloha (Campbell et al., 2016b; Erickson et al., 2007; Hubacher et al., 2015; Huiskamp et al., 2016).

Nicméně motorický úkol je velmi těžce definovatelný a replikovatelný. Je téměř nemožné vykonat ho naprosto totožně, což samozřejmě mění vzorec aktivace v motorických oblastech a je nutné použít různá fixační zařízení pro zajištění maximální podobnosti pohybu všech vyšetřovaných či vyšetřovací metody, které pečlivě snímají vyšetřovaný pohyb (například akcelerometrie, elektromyografie), (Mancini et al., 2009). I v našem předešlém výzkumu jsme se pokusili o maximální přesnost díky fixačnímu zařízení a akcelerometru (Rasova et al, 2015; Řasová et al., 2009), ale i tak byla otázka přesnosti diskutabilní. Všechny studie, které používají motorický úkol při vyšetření, musí tento fakt při interpretaci výsledků zohlednit. V designu této studie jsme se pokusili oblasti související s motorikou (a především jejím plánováním) oslovit vizuokinetickým stimulem, kdy je limitující faktor přesnosti motorického úkolu zcela vyřazen. Rozhodnutí pro použití videa vycházelo z předpokladu, že i pouhá představa pohybu je schopná aktivovat relevantní motorické oblasti zapojené do dané motorické představy. Tento předpoklad byl již ověřen v předešlých MR studií, kdy se při představě chůze aktivovaly premotorické oblasti, suplementární motorické oblasti, bazální ganglia a mozeček (Jahn et al., 2004; Malouin et al., 2003). Sledování pohybu by tedy pravděpodobně mělo vyvolávat reakce v oblastech účastnící se plánování a řízení pohybu, což také bylo potvrzeno u zdravých jedinců (Kikuchi et al., 2009; Takemura et al., 2012).

Samozřejmě muselo být v průběhu vyšetření zajištěno, že vyšetřovaní nebudou mít zavřené oči a budou obrazovku sledovat, což jim bylo několikrát zdůrazněno (také proběhlo jedno zkušební MR vyšetření) a ověřeno při analýzách výsledků. Pokud se vyšetřovaný díval (měl oči otevřené), byly vidět aktivace ve visuálním kortexu. Dále byly aktivovány oblasti podílející se na pozornosti – parietální oblast (zrakově-

prostorová pozornost, vyšetřovaní sledují, co se děje). Tyto oblasti měli aktivované i nemocní, ačkoliv jejich rozsah aktivace je ve srovnání se zdravými dobrovolníky nižší.

KLINICKÉ TESTY

U nemocných byly čtyřikrát v čase (měsíc před terapií, před a ihned po terapii a měsíc po terapii) vyšetřeny klinické funkce. Výsledky těchto klinických testů byly následně porovnány s výstupy fMRI (před a po terapii).

V souboru nemocných byla, i přesto, že všichni splňovali vstupní kritéria, velká heterogenita. Ta se bohužel projevila i po náhodném rozdělení do skupin, kdy skupiny nebyly vyvážené a sledování efektu terapie mohlo být tímto faktorem mírně zkresleno (ačkoliv se neprokázala signifikantní diference ve vstupních parametrech klinického vyšetření). To vede k jednomu důležitému bodu v hodnocení stanovených vstupních kritériích, že hodnota EDSS by měla být (dle našeho úsudku) úžeji vymezena (např. od 3 do 5) – i přesto, že v předchozích publikovaných studiích hodnotících efekt terapií a pohybové aktivity se jako vstupní kriterium také používá širší rozmezí (nejčastěji 2 – 6,5), jak je uvedeno v systematických review (Kjolhede et al., 2012; Prosperini et al., 2019). Úžeji vymezená skupina totiž pochopitelně znamená velmi obtížný nábor nemocných s RS a výsledky by se nedaly zobecnit na širší populaci nemocných s RS.
Ve srovnání výsledků mezi prvním a druhým vyšetřením jsme ozřejmovali stabilitu klinického stavu a popsali fázi, kdy nemocní neměli žádnou přídavnou terapii, měli tedy stejné podmínky a chování jako vždy (bez jakéhokoliv nového terapeutického zásahu). Z těchto výsledků je zřejmé, že nemocní mají vcelku stabilní klinický stav, žádný vyšetřovaný klinický aspekt se během měsíce mezi vyšetřeními signifikantně nezměnil. Nejvíce rozdílná byla hodnota kognitivního testu ($p = 0.0665$). Zde je nutno zmínit, že pokud nepředpokládáme, že by se nemocní během měsíce bez intervence zlepšili v kognitivních testech, nutně musíme uvažovat, zda test není zatížen efektem učení. Nicméně tento test (jako všechny ostatní) je stále hojně využíván (Borghi et al., 2016; Cohen et al., 2017), i přesto, že efekt učení už byl popsán (Cutter et al., 1999; Rasova et al., 2012).

Z porovnání výsledků mezi 2. a 3. vyšetřením u všech nemocných vidíme rozporuplné výsledky – u dvou testů se prokázala signifikantní změna (PASAT, MSIS), jeden se této hranici přibližuje (TUG $p = 0.0761$) a tři testy naopak prokazovaly téměř úplnou

shodu (NHPT, BBS, T25FW). Efekt terapie se tedy projevil na kognitivním testu, jednom testu chůze, který je spojený se změnou polohy (vstávání ze sedu) a subjektivním hodnocením nemocného (dotazník MSIS). Naopak se zcela neprokázal efekt na stabilitu (BBS), čistého testu rychlosti chůze (T25FW) a jemnou motoriku (NHPT).

V porovnání terapií mezi sebou je větší rozdíl zaznamenatelný u testu chůze (TUG) a stability (BBS). I přesto, že ve vzájemném porovnání nebyly rozdíly mezi skupinami signifikantní, je zřejmé, že MPAT měla větší efekt na zlepšení klinických funkcí i subjektivní hodnocení. VRL lépe ovlivnila kognitivní funkce. Obě terapie patří do kategorie neuropropriocepitivní „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).

V porovnání s předchozími studiemi byl ovšem efekt MPAT obecně nižší. Jednoznačně pozitivní efekt MPAT byl v několika předchozích studiích ověřen – u 24 nemocných s RS bylo po dvouměsíční terapii (2× týdně) prokázáno snížení neurologického postižení, snížení únavy a depresivních poruch, zlepšení dechových funkcí a celkové kvality života (Rasova et al., 2006). Další studie a práce (Hajdová, 2007; Procházková et al., 2015; Rasova et al., 2005; Rasova et al., 2015; Řasová et al., 2009) rovněž potvrdily pozitivní efekt facilitační fyzioterapie (resp. Motorické programy aktivující terapie) na nemocné s RS. Efekt Vojtovy terapie nebyl prozatím u nemocných s roztroušenou sklerózou systematicky ověřen a výsledky nebyly publikovány.

Pokud budeme diskutovat jednotlivé testy, pak např. ne zcela pozitivní výsledky u testu BBS mohou být dané mimo jiné tím, že 21 nemocných mělo počáteční hodnotu BBS vyšší než 53 (z maxima 56), tzn., že poruchy rovnováhy (a ani případné zlepšení) nemohly být tímto testem zcela zaznamenatelné. Nemocní tedy měli pro tento test příliš malý motorický deficit nebo má tento test velmi hrubou škálu pro odhalení poruch stability. To také může být podpořeno výsledkem testu TUG, kdy se hodnotí chůze ve spojení se stabilizačními funkcemi (vstávání ze sedu) a nemocní se v tomto testu

po terapii zlepšili. Jemná motorika se v terapii cíleně netrénovala, přesto jsme očekávali, že zlepšením stabilizačních funkcí trupu a oslovením motorických programů budou i tyto funkce, a tím pádem i hodnoty testu NHPT ovlivněny více. Po terapeutickém programu také došlo ke změně v rychlosti chůze. U obou skupin došlo ke zpomalení, což nemusí být interpretováno jako zhoršení. Lepší motorická kontrola a zlepšení rovnováhy se mohou odrazit ve zpomalení chůze. Což může být doloženo tím, že v našem případě šlo o průměrné zpomalení v testu o 12 %, přičemž klinické zhoršení se u testu T25FW uvádí až zpomalení rychlosti o 20–30 % (Cohen et al., 2014).

Z hlediska přetrvání efektu terapie můžeme konstatovat, že efekt přetrval u celé skupiny nemocných po další měsíc (nedošlo k významné změně mezi 3. a 4. vyšetřením).

Výsledky klinických testů plně neodpovídají našim předpokladům, které jsme měli na základě předešlých výzkumů a již ověřené účinnosti facilitační terapie. V kontextu výsledků klinických testů je nutné uvést, že mohly být zkresleny i silně ovlivněny několika faktory. Mohlo docházet k chybě vyšetřujícího (i přes proškolení a odbornost), nestejnému hodnocení na podkladě vznikajících zkušeností s vyšetřováním (především v testu Berg Balance Scale, ostatní testy byly objektivně měřitelné – časově). 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 spoluprácí vyšetřovaného. Výsledky mohly být také samozřejmě ovlivněny individuálním průběhem terapie (nesprávné vedení, zhoršená spolupráce s nemocným, malá iniciativa a soustředění nemocného).

Další věcí k diskuzi je vhodnost zvolených testů pro námi sledované klinické funkce. Zvolené testy jsou v zahraničí hojně používané pro evaluaci klinického stavu, viz studie (Campbell et al., 2016a; Kjolhede et al., 2012). Často je ale terapie zaměřená především kvantitativně a cíleně na danou vyšetřovanou funkci (trénink chůze pro test chůze). Terapie užité v našem výzkumu kladou velký důraz na kvalitu funkce (provedeného pohybu), je tedy možné, že tyto testy plně nevypovídají o změně stavu nemocného – ve smyslu toho, jakým je ovlivňují dané terapie. Tedy povětšinou měření času (je rychlost nejdůležitější aspekt vykonávané funkce?) Fyzioterapie se často potýká s nesnadnou objektivizací výsledků terapie (pro hodnocení často užívá právě subjektivní

hodnocení vyšetřujícího – vyšetření tonu, svalové síly, spasticity, diadochokinézy, atd.). Změny námi sledovaných funkcí např. nemusí tolik ovlivnit hrubou motoriku, ale více např. jemnou motoriku či bolest. Proto byla v této studii také užita metoda funkční magnetické rezonance, která by mohla mít potenciál lépe prokázat podstatu účinku fyzioterapie.

VÝSTUPY FMRI – MOZKOVÉ AKTIVACE

Mozkové aktivace při sledování kinetického videa, nemocní versus zdraví

Rozdíly mezi aktivacemi nemocných s RS a zdravými kontrolami se zabývá řada studií. V oblasti motoriky lze říci, že nemocní oproti zdravým jedincům potřebují aktivovat více rozšířené oblasti mozku pro dosáhnutí podobné funkce (motorické či kognitivní). Stupeň přídavné aktivity se jeví v souvislosti s rozsahem celkového poškození mozku a objevují se ve zvýšené míře i v ipsilaterární hemisféře (Lee et al., 2000; Pantano et al., 2002; Reddy et al., 2000), což naznačuje, že tyto aktivace mají kompenzační funkce a postupem času se vyvíjí a slouží k zachování dobrých klinických funkcí (Zeller a Classen, 2014). Je ale zřejmé, že tyto plastické mechanismy se ale s postupem nemoci vyčerpávají a plasticita může být maladaptivní. Je tedy žádoucí kompenzační neuroplastické procesy vhodnou terapií podpořit (Tomassini et al., 2012b). O to jsme se pokusili v této práci, kdy jsme efekt podpůrné terapie sledovali přímo na změnách neuroplastických procesů pomocí fMRI.

V naší studii bylo pro stimulaci aktivity mozku použito video, které mělo mimo visuálních oblastí aktivovat oblasti účastnící se řízení motoriky. V případě naší studie byly aktivace u zdravých významné především v oblastech vizuálního kortexu (oblastech V2, V3, V4, V5) a mozečku. Tedy v oblastech, které se podílejí na zpracování visuálního podnětu. Oblast V2 a V4 (a dolní část temporálního laloku) se účastní rozpoznávání objektů, převedení visuálního vjemu do mentální roviny, účastní se paměti, rozpoznávání a vědomého vnímání (ventrální proud), (Milner, 2017). Aktivace a propojení oblasti V2 s V5 a zadním parietálním kortexem představují dorsální proud, zde dochází k visuálnímu zprostředkování vedení činnosti (kontrola očí a rukou), je spojena s pohybem, reprezentací lokalizace objektů (Milner, 2017). Mozeček se podílí na rovnováze, koordinaci, významná je jeho modulační činnost, která ovlivňuje

i poznávací funkce (Holubářová a Pavlů, 2011). U oblasti V1 nebyla zaznamenána aktivace, protože pro určení aktivity byly odečteny všechny aktivace u klidového videa (V1 byla tedy aktivována při klidovém videu). Tato oblast zpracovává prostý visuální vjem (zprostředkovává informace o statických a pohybujících se objektech), (Čihák, 2004).

Při visuomotorické stimulaci (promítání pohybujících se černých a bílých vertikálních čar – tedy metodologicky velmi podobné studii (Kikuchi et al., 2009)) u zdravých jedinců byly prokázány aktivace v Broadmanově aree 19/37 obou hemisfér (na pohyb citlivá střední okcipitální a střední temporální oblast – V5), pravá primární visuální kůra (V1), bilaterální horní parietální lalok (BA7) – oblast podílející se na visuomotorické koordinaci, BA6 – zahrnující SMA a PMA, tedy oblasti podílející se na plánování komplexních koordinovaných pohybů (Kikuchi et al., 2009). V podobném výzkumu bylo poukázáno na aktivní oblasti V1, V2, V3 a *human cortical area* (hMT+) při sledování kinetických podnětů (pohybující se sinusoid obklopený náhodně se pohybujícími body), (Takemura et al., 2012). Pokud tedy srovnáme naše výsledky s dosavadním výzkumem, pak můžeme říci, že oblasti, které se aktivovaly při promítání videa, odpovídají těm, které zmiňují i výše uvedení autoři. V naší studii navíc pozorujeme aktivaci v mozečku (pravděpodobně je to určeno typem stimulace – videa měla oslovit stabilizační a posturální funkce). Zmiňovaní autoři oproti tomu navíc uvádějí PMA a SMA (zde je nutno uvést, že autoři (Kikuchi et al., 2009) používali stejný práh signifikance ($p = 0.001$), nicméně byl nekorigovaný pro mnohačetná porovnání, čímž mohla práh signifikance překročit i slabší aktivita v těchto oblastech.

V naší studii se u nemocných oproti zdravým jedincům při pozorování videa objevily aktivace ve stejných visuálních oblastech, ale byly výrazně nižší (a to především v sekundárním visuálním kortexu – oblasti V4, V5), a zcela chyběla aktivace v mozečku. Jsou to tedy oblasti, 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.

Mozkové aktivace při sledování kinetického videa, u nemocných v průběhu času

Pokud se zaměříme na vyšetření u nemocných v čase, pak můžeme konstatovat, že vzorec aktivace se po terapii a měsíc po terapii na daném prahu signifikance významně neproměnil. Předpokládáme, že změny tedy byly tak malé, že na tomto přísném prahu ($p = 0.001$ FWE) nebyly zřetelné. Dalším možným vysvětlením je, že terapii trvala příliš krátkou dobu či byla málo intenzivní, čemuž ale nenasvědčují studie, které prokázaly efekt terapií na funkční aktivaci po době dvou týdnů každodenního motorického tréninku (Tomassini et al., 2012a), šesti týdnů terapie 3× týdně, kde byly prokázány i strukturální změny mozku (Bonzano et al., 2014) či po 2 týdnech 5x týdně terapie, jak poukazají i Rocca et al., 2019. Stejně tak pozitivní efekt dvouměsíční terapie na hodnoty DTI byl již prokázán (Ibrahim et al., 2011).

Mozkové aktivace při sledování klidového videa

Dále jsou ve výsledcích uvedeny aktivace zdravých a nemocných účastníků při sledování klidového videa. U obou skupin se projevily aktivace ve stejných oblastech, u lidí s RS opět nižší než u zdravých kontrol. Jednalo se o oblasti zadní insuly a předního cingula, tedy oblastí zapojených do tzv. salientní sítě (Chand a Dhamala, 2016), která je považována za „přepínač“ mezi sítěmi default mode network (aktivní v klidovém stavu) a exekutivní sítí aktivní při úloze vyžadující pozornost. Funkcí této sítě je přiřazovat význam jednotlivým informacím, které jsou určeny ke zpracování kůrou, tedy upravovat poměr signálu vůči šumu (Tylš, 2016). Sledování těchto aktivací sice nebylo předmětem našeho výzkumu, přesto jsme považovali za důležité je uvést – ukazují totiž další rozdílnou aktivaci nemocných a zdravých účastníků. Dalo by se říci, že nemocní nedokážou tolik aktivovat salientní síť po aktivaci exekutivní sítě, nedokážou dobře „tlumit“ aktivní stav vyžadující velkou pozornost. Druhým možným vysvětlením je, že pokud byla malá excitace při sledování videa, pak nemocní již nemuseli tak silně aktivovat salientní síť pro přechod do klidovějšího stavu.

Korelace výsledků fMRI s EDSS a klinickým indexem

Korelací výsledků funkční magnetické rezonance s EDSS navazujeme na předchozí výzkum (Tomassini et al., 2012a; Tomassini et al., 2011), kdy autoři studie prokázali

změny funkční aktivity u nemocných s RS právě v korelaci s tímto indexem určujícím tíži disability. Zároveň byly výsledky korelovány s (námi určeným) klinickým indexem, což je průměr normovaných hodnot vyšetřených klinických testů. Ze statistické analýzy vyplývá, že aktivace se s tíží onemocnění (vyšším EDSS) zvyšuje v oblastech parietálních laloků (angulární gyrus), insul a středního frontálního laloku, více je tedy 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). Dále je možné uvažovat, že jen více nemocní silněji emočně reagovali na videa, která jim zprostředkovávala nepříjemné jevy (motání, houpání). Insula je taktéž zapojena do salientní sítě (Tylš, 2016) její aktivace by se tedy také mohla interpretovat jako přechod do méně pozornostního „módu“ u více klinicky postižených. To, že se funkční aktivace s tíží onemocnění zvyšuje, již potvrdili někteří autoři (Pantano et al., 2005; Rocca et al., 2005).

Zvýšení aktivací u nemocných, které dokládáme v naší studii, se ukázalo pouze na nekorigovaném prahu (pro $p = 0.001$) a z tohoto hlediska je nutné výsledky brát jako ne zcela statisticky silné. Přesto můžeme poukázat, že pro detekci změn mozkové aktivity se u MR studií často nekorigované prahy používají (Filippi et al., 2012), či mají stanovenou méně přísnou hodnotu signifikance – $p = 0.01$ (Chiaravalloti et al., 2012), $p = 0.05$ (Tomassini et al., 2012a).

V případě korelací aktivačního vzorce s klinickým indexem je zde uvedeno jak vyšetření před terapií, tak po terapii (v korelaci s klinickým indexem před a po terapii). Opět byl použit nekorigovaný práh ($p = 0.001$). Aktivace se u prvního vyšetření s nižší hodnotou klinického indexu (tedy opět horšího klinického stavu) zvyšuje v oblastech

temporálního laloku, parietálního laloku – angulárního gyru a subkortikální oblasti – thalamu. Po terapii se situace mění, aktivace celkově klesá, sílí pouze v oblasti insul. Tyto výsledky se tedy shodují s výsledky korelací s EDSS (kromě zobrazené aktivace v thalamu), což nám ozřejmuje, že klinické vyšetření v naší studii koresponduje s neurologem určeným EDSS. Před terapií se ale místo aktivace insuly ukázala aktivace v thalamu. Funkce thalamických jader je integrace a převod signálů z nižších oddílů nervového systému (míchy, mozkového kmene a mozečku) a bazálních ganglií do mozkové kůry a striata. Některá jádra jsou také součástí limbického systému nebo okruhu řízení motoriky. Prochází tu také dráha zprostředkující visuální vjemy (Čihák, 2004; Druga a Grim, 2011). Opět je tedy možno uvažovat o zapojení limbického sytému či větší aktivitu pro řízení motorických funkcí v případě většího klinického deficitu. Stejně tak jako vyšší aktivitu pro „přenos“ visuálních informací.

Při opačném paradigmatu – tedy jak se aktivace mění s lepším klinickým stavem je jak v korelaci s EDSS, tak s klinickým indexem vidět pouze mírně zvýšená aktivace v okcipitální oblasti a nepatrně také v parietální oblasti. To pouze ověřuje výsledky z analýzy aktivací při sledování videa bez závislosti na klinických funkcích – zdraví aktivují tyto oblasti více než nemocní s RS.

Změny výstupů fMRI v souvislosti s fyzioterapií

Vyvstává otázka, zda a jak může plasticitu podpořit dlouhodobý pravidelný motorický trénink (resp. fyzioterapie).

Ve spojitosti s terapií (či krátkým motorickým tréninkem) a jejím efektem na mozkovou aktivitu (plasticitu) jsou v literatuře popisována rozdílná paradigmata (snížení i navýšení aktivace po motorickém tréninku, terapii). Morgen et al. v roce 2004 popsali rozdíl v aktivačním vzorci zdravých dobrovolníků a nemocných s RS po motorickém tréninku. Zatímco u zdravých došlo k poklesu aktivace (habituace, učení, pokles pozornosti) především v oblasti v kontralaterální primární somatosenzorické oblasti (S1), primární motorické oblasti (M1) a parietální asociační kůře (BA 40), u nemocných s RS nebylo takové snížení zaznamenané. To se dá vyložit jako snížená kapacita pro optimalizaci náběru motorických sítí (Morgen et al., 2004). Oproti tomu Mancini et al. popsali po krátkém intenzivním motorickém tréninku (25 min. poklepávání prsty) snížení rozsahu aktivačního vzorce u nemocných s RS i zdravých dobrovolníků. Pokles nastal především v primární motorické oblasti (M1, oblast odpo-

vědná za motorický výstup), suplementární motorické oblasti (SMA, oblast vyšší motorické kontroly), primárním senzorickém kortexu (S1, zpětná vazba), senzori-motorickém kortexu (monitorování kinematiky a přesnosti pohybu) a mozečku (koordinace). Autoři tyto změny popsali jako krátkodobou adaptační změnu nervového systému, která byla totožná jak u zdravých dobrovolníků, tak nemocných s RS (Mancini et al., 2009). V mozečku se taktéž projevila změna aktivace (navýšení) po dvacetiminutové Vojtově terapii (Hok et al., 2017). I další studie popisující efekt dlouhodobější terapie u nemocných s RS poukazují na změny aktivací ve stejných oblastech mozku (Tomassini et al., 2012a; Tavazzi et al., 2018).

I v návaznosti na tyto práce byla na tyto uvedené oblasti zaměřena pozornost i v naší studii. Změny po terapii byly zjišťovány v předem definovaných specifických oblastech, kde byl očekáván největší efekt terapie – primárně v mozečku, v premotorické aree (PMA), suplementárním motorickém kortexu (SMA) a subkortikální oblasti – jádrech šedé hmoty (v nich především díky specifičnosti terapie i videí, kdy bylo na tyto oblasti cíleno visuomotorickým podnětem). Změny aktivace v primárních motorických centrech nebyly hlavním předpokladem, protože vyšetřovaní při vyšetření primárně neprováděli motorický úkol.

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.

Vliv krátkodobého i dlouhodobého motorického tréninku na mozkové aktivace u RS při visuomotorické úloze dále sledovali Tomassini et al. (10 bloků opakovaného stiskávání rukojeti v průběhu 25 min, u dlouhodobého tréninku denně po dobu 15 dnů). V obou dvou případech bylo zjištěno snížení aktivace v oblastech podílející se na visuo-motorické integraci související také s tíží postižení (korelace s EDSS), (Tomassini et al., 2012a; Tomassini et al., 2011). Tavazzi et al., 2018 uvádějí snížení aktivace

v kontralaterární motorické oblasti při provádění plantární dorzální flexe po tříměsíčním odporovém tréninku. Bonzano et al., 2019 referují o zvýšení aktivace v mozečku a levých motorických oblastech při pohybu pravé ruky po osmitýdenní na úkol zaměřené terapii. Zvýšení aktivace při pohybech ruky po dvoutýdenní intenzivní terapii („*Action observation training*") ve frontálních gyrech a insule popsali také Rocca et al., 2019 v dosud největší realizované studii (41 účastníků).

Ve výsledcích naší studie byla v korelaci se zvýšením klinického indexu po terapii prokázána zvýšená aktivita v mozečku a SMA a PMA. Naše výsledky však není možné se zmiňovanými studiemi plně konfrontovat, protože byl použit jiný typ stimulace, vyšetřovaní neprováděli žádný specifický úkon, sledovali pouze pohyb stimulující videa (dle výše uvedených důvodů). Zvýšené aktivace jsou v tomto případě jednoznačným posunem k aktivacím zdravých kontrol (především v oblasti mozečku). 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). Tito autoři ovšem nesledovali aktivace v koraleci se zlepšením klinického stavu, účastníků studie bylo málo (14) a neměli kontrolní skupinu zdravých dobrovolníků.

Zvýšené aktivace v souvislosti se zlepšením klinického stavu v naší studii můžeme chápat jako posílení kompenzačních mechanismů – na dané úloze se podílí i oblasti, které se na ní původně nepodílely (Řasová a Havrdová, 2005), nemocní si v průběhu terapie navykli na motoricko-senzorické podněty, učili se na ně reagovat.

Pokud se zaměříme na změny aktivací po kognitivním tréninku u RS, potom v literatuře nalezneme výsledky korespondující s našimi závěry (zvýšení aktivací po terapii). Huiskamp et al. ve svém pilotním projektu poukazují na zvýšené aktivace dorsolaterárního prefrontálního kortexu, SMA a dolního parietální laloku po kognitivní terapii (Huiskamp et al., 2016). Autoři Campbell et al. v longitudinální studii poukazují u 19 nemocných po šestitýdenní kognitivní rehabilitaci založené na domácí telerehabilitaci (3× týdně, 45 minut kognitivní rehabilitace) na změny mozkové aktivace

při vizuálním kognitivním úkolu (*n back test*). Šlo o zvýšení aktivace v bilaterálním prefrontálním kortexu a pravé temporoparietální části oproti kontrolní skupině nemocných s RS. Tyto zvýšené aktivace přetrvávaly i po dalších 12 týdnech, kdy byla provedena kontrolní fMRI (Campbell et al., 2016b). Zvýšení aktivace po kognitivním tréninku také prokázali Penner a Kappos (Penner a Kappos, 2006). Všichni tito autoři poukázali na větší aktivace oblastí, které se podílejí i na vyšším zpracování visuálních podnětů, stejně tak jako v naší studii.

Terapie, kterou podstoupili účastníci naší studie, tedy pravděpodobně mohla pozitivně ovlivnit kognitivní procesy, které se účastní zpracování informace o pohybu. K takovýmto závěrům také došli Tomassini et al., kdy u nemocných po dlouhodobějším motorickém tréninku prokázali, že zlepšení při vykonávání úlohy asociovalo se změnami v kognitivním systému, které nebyly přítomny při zlepšení u zdravých kontrol (Tomassini et al., 2012a; Tomassini et al., 2012b). V již zmíněné studii (Leonard et al., 2017), která svou metodologií nejvíce koresponduje našemu výzkumu a dochází k podobným závěrům, využívali při terapii kognitivní trénink, což by mohlo potvrzovat naše závěry, že námi užitá terapie podporuje kognitivní procesy při provádění motorické funkce.

Celkově můžeme shrnout, 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 (Řasová 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.

VÝSTUPY FMRI – FUNKČNÍ KONEKTIVITA

Vyhodnocení funkční konektivity bylo provedeno u dat nabraných v průběhu *resting state* vyšetření, tedy při maximální relaxaci vyšetřovaného, se zavřenýma očima, kdy se hodnotí spontánní mozková aktivita.

Regionální homogenita a centralita, nemocní versus zdraví

U regionální homogenity, která představuje korelaci časových změn signálu v oblastech se sousedícími voxely, jsou v literatuře opět uváděny zřetelné rozdíly mezi nemocnými s RS a zdravými (Dogonowski et al., 2014; Rocca et al., 2017; Wu et al., 2016).

V případě našich výsledků je nutné konstatovat, že analýza, ve které jsou zobrazeny oblasti vyšší konektivity u nemocných než zdravých dobrovolníků, byla znehodnocena pravděpodobně artefakty a nízkým poměrem signál/šum ve vyšetření. Zobrazené aktivace jsou víceméně zobrazeny mimo šedou hmotu a nesedí zobrazení aktivačního vzoru v dané masce. Pokud tedy vyloučíme tyto oblasti, pak pozorujeme nerozsáhlou aktivaci v oblastech okcipitálního laloku (gyrus fusiform) a frontálního laloku (horní frontální gyrus). U zdravých se prokázala vyšší regionální homogenita než u nemocných účastníků v oblasti mozečku, parietální oblasti (supramarginalní a angulární gyrus), limbické oblasti (zadní cingulární gyrus) a temporální oblasti (dolní temporální gyrus), tedy oblasti spojené s exekutivními (Vagnerová, 2011) a motorickými funkcemi. Pokud tyto výsledky konfrontujeme s dostupnou literaturou, pak také nacházíme alteraci regionální homogenity v oblasti mozečku, kde autoři Dogonowski et al. při stejném vyšetření (*resting state*) prokázali u 42 nemocných (medián EDSS 4,3 – výzkumný soubor tedy téměř plně koresponduje se souborem naší studie) sníženou regionální homogenitu oproti zdravým jedincům (Dogonowski et al., 2014). To je tedy v plné shodě s našimi výstupy. Dogonowski et al. dále prokázali, že toto snížení koreluje s tíží klinického stavu (EDSS). Dle jejich a našich závěrů můžeme říci, že existuje spojitost mezi regionální integritou mozečku a celkovou disabilitou nemocných (Dogonowski et al., 2014).

Na sníženou regionální homogenitu limbického systému poukázali Wu et al., kde u RS (22 nemocných, EDSS > 2,5) našli sníženou regionální homogenitu oproti zdravým kontrolám v oblasti insuly (dále také v oblasti nukleus caudatus), (Wu et al., 2016). Pokles vnitřní integrity v oblasti mozečku a předního cingula u nemocných s RS je tedy konsistentní s výsledky analýz funkčního a strukturálního propojení, kde byla prokázána narušená konektivita těchto oblastí (Petsas et al., 2015, Rocca et al., 2017). Dále tyto výsledky také zapadají do obrazu vyšší funkční aktivity těchto oblastí (především mozečku) u zdravých jedinců, jak v této studii, tak ve výše uvedených pracích.

Další oblasti již autoři nezmiňují, v jiné studii sledují přímo konektivitu (ne specificky regionální homogenitu) motorických oblastí a došli k závěrům, že u RS se navyšuje funkční konektivita premotorických oblastí a podkorových jader s ostatními

motorickými oblastmi (ta opět klesá s tíží poškození klinických funkcí – vyšší EDSS), (Dogonowski et al., 2013a; Dogonowski et al., 2013b). Obecně je pokles funkční konektivity popisován u progredujícího stavu RS (Rocca et al., 2010c), v počátcích nemoci a při lepším klinickém stavu se konektivita ukazuje navýšená (Roosendaal et al., 2010). Naše výsledky tedy odpovídají pokročilejšímu stadiu RS (průměrné EDSS tomu odpovídá).

V jedné studii při kognitivním úkolu nemocní v počátečním stadiu RS také vykazovali vyšší konektivitu než zdraví jedinci, a to mezi oblastmi cingulárního gyru, středního temporálního gyru a levou částí mozečku (Baltruschat et al., 2015).

Tyto závěry lépe reflektuje analýza centrality, která popisuje propojení mozkových oblastí na globální úrovni (oproti regionální homogenitě). Popisuje míru, jakou je každý jediný voxel svou aktivitou synchronní s aktivitou všech oblastí mozku, tedy jak moc je „propojen“ s ostatními oblastmi (Eijlers et al., 2017). Ve výsledcích naší studie měli nemocní účastníci oproti zdravým kontrolám nižší centralitu v oblastech parietálního laloku (horní parietální gyrus), subkortikálních šedých jádrech (nukleus caudatus) a thalamu – tedy ve všech oblastech jako u REHO. Již z tohoto je vidět, že lépe rozdíly v konektivitě v našem případě vystihuje stupeň centrality, která zahrnuje jak oblasti s lepší regionální homogenitou, tak i další přídatné oblasti s projevenou konektivitou. Snížení konektivity v okcipitálních a senzorimotorických oblastech u nemocných prokázali ve velké studii (332 nemocných s RS, 98 zdravých kontrol) Eijlers et al. Tito autoři také poukázali na zvýšení centrality u nemocných v oblastech *default mode network* se zvyšujícím se kognitivním deficitem (Eijlers et al., 2017).

Regionální homogenita a centralita, změny po terapii

Po naší terapii se v regionální homogenitě neprojevila žádná změna. V centralitě pak vidíme lepší propojení oblasti mozečku a premotorické oblasti, v těchto oblastech se po terapii projevila i vyšší aktivita. Terapie tedy funkci těchto oblastí ovlivnila jak při sledování stimulujícího videa (zvýšená aktivita), tak při klidovém režimu (zvýšená konektivita). Dosud nebyla publikována studie, která by zkoumala vliv dlouhodobé terapie na regionální homogenitu či centralitu v souvislosti s terapií u RS. Nacházíme pouze zaznamenání krátkodobé změny (zvýšení) regionální homogenity po krátké (přímo ve skeneru) somatomotorické intervenci (Feldenkraisova metoda), a to ve středním motorickém kortexu a SMA/cingulární oblasti (Verrel et al., 2015). Můžeme se

tedy domnívat, že i dlouhodobým tréninkem je možné lokální konektivitu pozitivně ovlivnit.

Dále je dostupná evidence pro změny po terapii pouze pro jiný druh konektivity (funkční konektivita), především v souvislosti s kognitivní terapií. Při *resting state* vyšetření bylo po kognitivní terapii u RS popsáno zvýšení konektivity předního cingula s parietální oblastí (Parisi et al., 2014) a oblastí *default mode network* (Bonavita et al., 2015; De Giglio et al., 2016; Leavitt et al., 2014).

V rámci výzkumu změn konektivity po motorickém tréninku uvádějí Sandroff et al., 2018 po tříměsíčním nácviku chůze navýšení konektivity mezi levým a pravým frontálním gyrem. I Rocca et al., 2019 potvrdili navýšení konektivity mezi mozečkem a motorickou oblastí po dvoutýdenní intenzivní terapi. Také Fling et al., 2019 po šestitýdenní „na úkol zaměřené terapii“ prokázali navýšení konektivity mezi SMA, primárními motorickými oblastmi a putamen. Poslední studie (Boffa et al., 2020) také ukazuje na navýšení konektivity mezi mozečkem a thalamem po „na úkol zaměřené terapii“ (terapie v naší studii je zařazována do kategorie tzv. facilitační neboli neuropropriocepitivní facilitace, inhibice).

Ověřování změn konektivity po motorické terapii tedy přináší relativně konzistentní výsledky – zvýšení konektivity motorických oblastí mozku.

Zvýšení konektivity je obecně považováno za kompenzační mechanismy či zvýšené úsilí, které pomáhá eliminovat důsledky poškození mozkové tkáně a zachovat normální funkce. Na druhou stranu takové zvýšení aktivity může být u jedince spojené s vyšší únavností (Finke et al., 2015).

POROVNÁNÍ TERAPIÍ

Na závěr byly porovnány obě terapie mezi sebou. Z analýz fMRI při sledování kinetického videa je patrné, že ve skupině MPAT došlo oproti VRL k vyšší funkční aktivaci v oblasti mozečku, tedy oblasti, kde se rozdíl u nemocných s RS a zdravých kontrol, již v hypotézách předpokládal. Další drobná aktivace ve frontálním laloku je lokalizována v oblasti premotorické arey. MPAT má tedy zřejmě větší potenciál cíleně oslovit oblasti účastnící se motorického plánování a kontroly.

ZHODNOCENÍ HYPOTÉZ

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.*

   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.

2) *Při sledování kinetického videa bude mimo jiné zaznamenána aktivace mozečku, tato aktivace bude rozdílná u nemocných a zdravých.*

   Aktivace v mozečku byla zaznamenána při vyšetření zdravých dobrovolníků, u nemocných s RS nikoliv.

3) *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, i když ne statisticky silně.

4) *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.

5) *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.

6) *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.

LIMITACE STUDIE

V této části je nutno podotknout, že naše práce měla několik nedostatků, které mohly negativně ovlivnit výsledky. V první řadě by měla být zmíněna absence kontrolní skupiny nemocných s RS, kterou jsme z důvodu již tak náročného designu nebyli schopni v počtu tolika účastníků v našich podmínkách zařídit. Mít kontrolní skupinu nemocných bez terapie by samozřejmě bylo metodologicky správné, aby efekt terapie mohl být považován za plně relevantní. V původním designu bylo navrhnuto sledovat stabilitu stavu nemocných rezonačním vyšetřením měsíc před terapií a konfrontovat ho s vyšetřením těsně před terapií. Nakonec bylo toto vyšetření postaveno jako ověření metodiky, kalibraci nastavení, trénink náběru dat s nemocnými. Byla alespoň ověřena stabilita klinického stavu pomocí klinického vyšetření. Časová, finanční a organizační náročnost MR studií ovšem výzkumníky často vede k ústupkům v metodicky dobrém a výstupově silném průběhu studie. Účastníků bývá málo (Ernst et al., 2012; Chiaravalloti et al., 2012; Leavitt et al., 2012; Leavitt et al., 2014; Leonard et al., 2017), klinický stav rozdílný – již diskutované velké rozmezí EDSS a také vynechání kontrolní skupiny v případě intervence (Penner a Kappos, 2006; Sastre-Garriga et al., 2011; Tavazzi et al. 2018; Tomassini et al., 2012a). Dále by bylo vhodné naměřit rezonance u zdravých

dobrovolníků dvakrát, aby se ověřila stabilita měření. Jako další limitaci musíme zmínit nekorigované prahy při analýzách MR vyšetření, ale jak již bylo zmíněno a citováno u jednotlivých výsledků, používání těchto prahů je běžnou praxí. U výsledků poukazujeme na trendy, jejichž ověření může být úkolem dalších návazných studií. Některé závěry jsou zcela inovativní, což samozřejmě s sebou přináší nemožnost diskutovat výsledky se stávající literaturou. Doposud byla publikována pouze jedna studie (Leonard et al., 2017), která sledovala změny funkční aktivity a konektivity v souvislosti s tréninkem motorických funkcí/fyzioterapií na základě stimulace visuokinetickým podnětem. Právě tento postup ovšem přináší možný nový pohled na stimulaci mozkových oblastí a sledování jejich aktivity v čase. Stejně tak nebyl doposud u RS hodnocen vliv dlouhodobé facilitační fyzioterapie na regionální homogenitu a centralitu mozkové tkáně.

Dále shrnujeme již diskutovaná omezení a problémy: velká heterogenita nemocných, nevyváženost skupin, vyřazení účastníci, vhodnost vybraných klinických testů, znehodnocení MR vyšetření a nemožnost je zařadit do analýzy, nemožnost vyhodnocení jedné analýzy regionální homogenity.

PŘÍNOS STUDIE PRO PREVENCI RS

Motorické symptomy RS jsou běžné a způsobují disabilitu ve všech fázích a formách roztroušené sklerózy. Farmakoterapie modifikující průběh nemoci pomáhá prevenci jejich vývoje, ale většina ovlivnění motorických symptomů je zprostředkována rehabilitací (Lipp a Tomassini, 2015).

Účinnost fyzioterapeutických metod 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 těchto dvou metodik 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 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. Vzhledem k tomu, že se jedná o zásadní věc, bylo by do budoucna vhodné prošetřit, kolik lidí s RS v České republice absolvuje pravidelnou fyzioterapii a jaký to má dopad na průběh nemoci, pracovní a sociální život nemocných.

ZÁVĚR DISKUZE

RS je velmi heterogenní onemocnění, kdy nemocní mívají velmi odlišné projevy, různě těžký klinický stav a kognitivní schopnosti. Onemocnění je velmi proměnlivé, stav nemocného bývá často velmi nestabilní a citlivý na vlivy zevního prostředí i psychický stav nemocného. Výzkumný soubor tedy často bývá nehomogenní a i nemocní zařazení do studie mají v průběhu (i krátkého) období často velmi odlišné příznaky, což bývá největší překážkou ve snaze objektivizovat u souborů nemocných s RS efekt terapie. To samozřejmě velmi ovlivňuje výsledky terapie i v této studii.

Výsledky studií, které sledující změny mozkové aktivace po terapii, přináší obecně protichůdné výsledky a dochází k problémům s interpretací výledků (je pozitivní pokles či nárůst aktivace?, nezávisí spíše na způsobu a formě stimulace při vyšetření než na samotné terapii?). Analýzy strukturální konektivity po terapii nepřináší příliš pozitivních výsledků (je terapie příliš krátká, aby došlo ke strukturálním změnám?). Nejvíce konzistentní se zdají být výsledky analýz konektivity – při vyšetření není nutný „spouštěcí“ mechanismus, je tedy mnohem snažší výsledky studií mezi sebou porovnávat a navýšení konektivity lze lépe interpretovat jako pozitivní jev.

V naší studii jsme se pokusili eliminovat možné vedlejší faktory zkreslení vyšetření (místo motorického úkolu pouze sledování videa) a také skupinou vyšetřených zdravých dobrovolníků mít kontrolní skupinu, díky které může nárůst aktivace hodnotit jako pozitivní jev (navýšení aktivace je posunem ke vzorci aktivace „zdravé“ populace).

Pro možnou variantu dalšího výzkumu na tomto poli bychom rádi shrnuli poznatky ohledně limitace naší studie: doporučujeme zvážit zpřísnění vstupních kritérií na úkor velikosti souboru, počítat s kontrolní skupinou nemocných, zdravé účastníky vyšetřit dvakrát v krátkém čase pro ověření stability měření, vybrat klinické testy, které lépe hodnotí kvalitativní funkce, navýšit délku terapie – větší změny za delší čas?, zhodnotit strukturální konektivitu (parametry DTI) pro ještě lepší uchopitelnost MR výsledků.

Přes všechny výše zmíněné obtíže se nám z hlediska velikosti souboru a použitých metodologických postupů (i v podfinancovaném českém výzkumu) daří držet krok se zahraničními výzkumníky na poli ověřování neuroplasticity u nemocných s RS (počet 38 nemocných s RS vyšetřených 3× funkční magnetickou rezonancí v čase v souvislosti s fyzioterapií je v literatuře ojedinělý). Navíc se snažíme ozřejmit roli fyzioterapie v ovlivňování neuroplastických procesů, čímž se mnoho zahraničních týmů nezabývá (dlouhodobě se této tématice věnují pouze zde často citované italské výzkumné týmy). Tato studie přinesla nové závěry a pohledy na tuto problematiku.

7 ZÁVĚR

Úkolem této práce bylo v teoretické části uvést přehled o tom, jak fyzioterapie a pohybová aktivita může ovlivnit průběh roztroušené sklerózy, v praktické části poté ověřit účinnost dvouměsíční fyzioterapie u nemocných s RS (pomocí klinických testů a fMRI). Dále díky rozboru výsledků funkční magnetické rezonance poukázat na možnosti tohoto vyšetření v průkazu neuroplasticity u nemocných s RS. Ze závěrů 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 progresi 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.

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 srovnávací experimentální studii s longitudinálním sledováním. Nemocní s RS (N = 38) byli rozděleni do dvou skupin a podstoupili dvouměsíční ambulantní fyzioterapeutický program (1 hodina, 2× týdně neuropropriocepitivní „facilitace a inhibice“, dříve facilitační fyzioterapie). 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.

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 ambulatory 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 and 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.

PŘEHLED LITERATURY

1. AMBLER, Zdeněk. *Základy neurologie*. 7.vyd. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-807-2627-073.

2. ASCHERIO, A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013, **13**(12 Suppl), 3-9. ISSN 1473-7175.

3. ASCHERIO, A. a K. MUNGER. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol*. 2008, **28**(1), 17-28. ISSN 0271-8235.

4. BAERT, I. et al. Responsiveness and Clinically Meaningful Improvement, According to Disability Level, of Five Walking Measures After Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A European Multicenter Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014, **28**(7), 621-631. ISSN 1545-9683.

5. BALTRUSCHAT, S. A. et al. Gray matter atrophy is associated with functional connectivity reorganization during the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) execution in Multiple Sclerosis (MS). *J Neuroradiol*. 2015, **42**(3), 141-149. ISSN 0150-9861.

6. BARGHI et al. Phase II Randomized Controlled Trial of Constraint-Induced Movement Therapy in Multiple Sclerosis. Part 2: Effect on White Matter Integrity. *Neurorehabil Neural Repair*. 2018, **32**(3): 233-241. ISSN 1545-9683.

7. BEER, S. et al. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol*. 2012, **259**(9), 1994-2008. ISSN 0340-5354.

8. BENEŠOVÁ, Yvonne. Roztroušená skleróza [online]. 2 vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2013 [cit. 2015-04-09]. Elportál. Dostupné z: <http://is.muni.cz/elportal/?id=1113493>. ISBN 978-80-210-6394-5. ISSN 1802-128X.

9. BERG, K. et al. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehabil Med*. 1995, **27**(1), 27-36. ISSN 0036-5505.

10. 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.

11. BONAVITA, S. et al. Computer-aided cognitive rehabilitation improves cognitive performances and induces brain functional connectivity changes in relapsing remitting multiple sclerosis patients: an exploratory study. *J Neurol*. 2015, **262**(1), 91-100. ISSN 0340-5354.

12. BONZANO, L. et al. How people with multiple sclerosis cope with a sustained finger motor task: A behavioural and fMRI study. *Behav Brain Res*. 2017, **325**(Pt A), 63-71. ISSN 0166-4328.

13. BONZANO, L. et al. Upper limb motor rehabilitation impacts white matter microstructure in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2014, **90**, 107-116. ISSN 1053-8119.

14. BONZANO, L. et al. Upper limb motor training based on task-oriented exercises induces functional brain reorganization in patients with multiple sclerosis. *Neuroscience***.** 2019, **410**, 150-159. ISSN 0306-4522.

15. BORGHI, M. et al. Decline of Neuropsychological Abilities in a Large Sample of Patients with Multiple Sclerosis: A Two-Year Longitudinal Study. *Front Hum Neurosci*. 2016, **10**, article 282. ISSN 1662-5161.

16. CABRE, P. et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain*. 2005, **128**(Pt 12), 2899-2910. ISSN 0006-8950.

17. CAMPBELL, E. et al. Physiotherapy Rehabilitation for People With Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016a, **97**(1), 141-151. ISSN 0003-9993.

18. CAMPBELL, J. et al. A Randomised Controlled Trial of Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Cognitive, Behavioural, and MRI Study. *Neural Plast* [online]. 27 December 2016. **2016**:4292585. [cit. 13.5.2016]. ISSN 1687-5443. Dostupné z: http://dx.doi.org/10.1155/2016/4292585

19. CIFELLI, A. a P. M. MATTHEWS. Cerebral plasticity in multiple sclerosis: insights from fMRI. *Mult Scler*. 2002, **8**(3), 193-199. ISSN 1352-4585.

20. COHEN, E. T. et al. Feasibility and Impact of an 8-Week Integrative Yoga Program in People with Moderate Multiple Sclerosis-Related Disability: A Pilot Study. *Int J MS Care*. 2017, **19**(1), 30-39. ISSN 1537-2073.

21. COHEN, J. A. et al. The clinical meaning of walking speed as measured by the timed 25-foot walk in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014, **71**(11), 1386-1393. ISSN 2168-6149.

22. CUTTER, G. R. et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999, **122** (Pt 5), 871-882. ISSN 0006-8950.

23. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 3*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004. ISBN 978-80-247-1132-4.

24. DALGAS, U. et al. Physical Exercise and MS Recommendations. *Int MS J*. 2009, **16**(1), 5-11. ISSN 1352-8963.

25. DE GIGLIO, L. et al. Multiple Sclerosis: Changes in Thalamic Resting-State Functional Connectivity Induced by a Home-based Cognitive Rehabilitation Program. *Radiology*. 2016, **280**(1), 202-211. ISSN 0033-8419.

26. DE SA, J. C. et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011, **4**(3), 139-168. ISSN 1756-2856.

27. DELUCA, J. et al. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci*. 2008, **270**(1-2), 28-39. ISSN 0022-510X.

28. DEPPE, M. et al. Evidence for early, non-lesional cerebellar damage in patients with multiple sclerosis: DTI measures correlate with disability, atrophy, and disease duration. *Mult Scler*. 2015, **22**(1), 73-84. ISSN 1352-4585.

29. DODD, K. J. et al. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2011, **17**(11), 1362-1374. ISSN 1352-4585.

30. DOGONOWSKI, A. M. et al. Multiple sclerosis impairs regional functional connectivity in the cerebellum. *Neuroimage Clin*. 2014, **4**, 130-138. ISSN 2213-1582.

31. DOGONOWSKI, A. M. et al. Resting-state connectivity of pre-motor cortex reflects disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2013a, **128**(5), 328-335. ISSN 0001-6314.

32. DOGONOWSKI, A. M. et al. Expanded functional coupling of subcortical nuclei with the motor resting-state network in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013b, **19**(5), 559-566. ISSN 1352-4585.

33. DORING, A. et al. Exercise in multiple sclerosis -- an integral component of disease management. *Epma j*. 2011, **3**(1), 2. ISSN 1878-5077.

34. DOWNS, S. et al. The Berg Balance Scale has high intra- and inter-rater reliability but absolute reliability varies across the scale: a systematic review. *J Physiother*. 2013, **59**(2), 93-99. ISSN 1836-9553.

35. DRUGA, Rastislav, Miloš GRIM a Petr DUBOVÝ. *Anatomie centrálního nervového systému*. 1. vyd. Praha: Galén, Karolinum, 2011. ISBN 978-80-7262-706-6.

36. EIJLERS, A. J. et al. Increased default-mode network centrality in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Neurology*. 2017, **88**(10), 952-960. ISSN 0028-3878.

37. ERICKSON, K. I. et al. Training-induced functional activation changes in dual-task processing: an FMRI study. *Cereb Cortex*. 2007, **17**(1), 192-204. ISSN 1047-3211.

38. ERNST, A. et al. Induced brain plasticity after a facilitation programme for autobiographical memory in multiple sclerosis: a preliminary study. *Mult Scler Int* [online], 8 October 2012, **2012**:820240. [cit. 12.6.2017]. ISSN 2090-2654. Dostupné prostřednictvím Research gate z: 10.1155/2012/820240.

39. FERDA, J. Zobrazení tenzorů difuze magnetickou rezonancí u gliových nádorů mozku. *Ces Radiol.* 2007, **61**(3), 279-289. ISSN 1210-7883.

40. FEYS P. et al. Effects of an individual 12-week community-located "start-to-run" program on physical capacity, walking, fatigue, cognitive function, brain volumes, and structures in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019; **25**: 92-103 ISSN 1352-4585.

41. FILIPPI, M. et al. Insights from magnetic resonance imaging. *Handb Clin Neurol*. 2014, **122**, 115-149. ISSN 0072-9752.

42. FILIPPI, M. et al. Multiple sclerosis: effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures--an explorative study. *Radiology*. 2012, **262**(3), 932-940. ISSN 0033-8419.

43. FINKE, C. et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler*. 2015, **21**(7), 925-934. ISSN 1352-4585.

44. FLACHENECKER, P. Autoimmune diseases and rehabilitation. *Autoimmun Rev*. 2012, **11**(3), 219-225. ISSN 1568-9972.

45. FLACHENECKER, P. Clinical implications of neuroplasticity - the role of rehabilitation in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2015, **6**, 36. ISSN 1664-2295.

46. FLING, B. W. et al. Neuroplasticity of the sensorimotor neural network associated with walking aid training in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019, **31**: 1-4. ISSN 2211-0348.

47. GIESSER, B. S. Exercise in the management of persons with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015, **8**(3), 123-130. ISSN 1756-2856.

48. GOODIN, D. S. Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assessment? *Ann Neurol*. 2006, **59**(4), 597-605. ISSN 0364-5134.

49. GRIESBACH, G. S. a D. A. HOVDA. Cellular and molecular neuronal plasticity. *Handb Clin Neurol*. 2015, **128**, 681-690. ISSN 0072-9752.

50. GUTIERREZ, R. O. et al. A telerehabilitation program by virtual reality-video games improves balance and postural control in multiple sclerosis patients. *NeuroRehabilitation*. 2013, **33**(4), 545-554. ISSN 1053-8135.

51. HAJDOVÁ, Miroslava. Vliv neurorehabilitace na poruchy související s hybným deficitem (intenční tremor) klientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Praha, 2006. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, FTVS. Vedoucí práce PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.

52. HAVRDOVÁ, Eva. *Roztroušená skleróza*. 3. vyd. Praha: Triton, 2002. ISBN 80-725-4280-X.

53. HAVRDOVÁ, Eva., *Roztroušená skleróza.* 1. vyd., Praha: Mladá fronta, 2013. ISBN 978-80-204-3154-7.

54. HEINE, M. et al. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [online], 11 September 2015, Cd009956. [cit. 6.2.2017]. ISSN 1361-6137. Dostupné prostřednictvím Cochrane Library z: 10.1002/14651858.CD009956.pub2

55. HERNANDEZ, M. E. et al. Brain activation changes during locomotion in middle-aged to older adults with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016, **370**, 277-283. ISSN 0022-510.

56. HLUŠTÍK, P. et al. Funkční zobrazování mozku pomocí magnetické rezonance v neurologii. *Neurologie pro praxi*. 2008, **9**(2), 83-86. ISSN 1080-2711.

57. HOBART, J. et al. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain*. 2001, **124**(Pt 5), 962-973. ISSN 0006-8950.

58. HOK, P. et al. Modulation of the sensorimotor system by sustained manual pressure stimulation. *Neuroscience*. 2017, **348**, 11-22. ISSN 0306-4522.

59. HOLUBÁŘOVÁ, J. a D. Pavlů. *Proprioceptivní neuromuskulární facilitace*. 2.vyd. Praha: Karolinum, 2011. ISBN-13: 978-80-246-1941-5.

60. HOSKOVCOVÁ, M. et al. Rehabilitace u roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*. 2008, **9**(4), 232-235. ISSN 1080-2711.

61. HUBACHER, M. et al. Cognitive rehabilitation of working memory in juvenile multiple sclerosis-effects on cognitive functioning, functional MRI and network related connectivity. *Restor Neurol Neurosci*. 2015. **33**(5), 713-725. ISSN 0922-6028.

62. HUIJGEN, B. C. et al. Feasibility of a home-based telerehabilitation system compared to usual care: arm/hand function in patients with stroke, traumatic brain injury and multiple sclerosis. *J Telemed Telecare*. 2008, **14**(5), 249-256. ISSN 1357-633x.

63. HUISKAMP, M. et al. A pilot study of changes in functional brain activity during a working memory task after mSMT treatment: The MEMREHAB trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2016, **7**, 76-82. ISSN 2211-0348.

64. CHAND, G. B. a M. DHAMALA. Interactions Among the Brain Default-Mode, Salience, and Central-Executive Networks During Perceptual Decision-Making of Moving Dots. *Brain Connect*. 2016, **6**(3), 249-254. ISSN 2158-0014.

65. CHIARAVALLOTI, N. D. et al. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Front Neurol* [online], 2 April 2015, **6**:67 [cit. 8.7.2017] . ISSN 1664-2295. Dostupné z: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2015-00067/full.

66. CHIARAVALLOTI, N. D. et al. Increased cerebral activation after behavioral treatment for memory deficits in MS. *J Neurol*. 2012, **259**(7), 1337-1346. ISSN 0340-5354.

67. IBRAHIM, I. a J. TINTĚRA. Teoretické základy pokročilých metod magnetické rezonance na poli neurověd. *Česká radiologie : časopis Radiologické společnosti = Czech radiology*. 2013, **67**(1), 9-19. ISSN 1210-7883.

68. 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.

69. JAHN, K. et al. Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2004, **22**(4), 1722-1731. ISSN 1053-8119.

70. KALRON, A. et al. The effect of balance training on postural control in people with multiple sclerosis using the CAREN virtual reality system: a pilot randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil* [online], 1 March 2016, **13**:13 [cit. 6.4.2017]. ISSN 1743-0003. Dostupné z : https://doi.org/10.1186/s12984-016-0124-y

71. KERN, K. C. et al. Corpus callosal diffusivity predicts motor impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a TBSS and tractography study. *Neuroimage*. 2011, **55**(3), ISSN 1169-1177.

72. KHAN, F. a B. AMATYA. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017, **98**(2), 353-367. ISSN 0003-9993.

73. KHAN, F. et al. Clinical practice improvement approach in multiple sclerosis rehabilitation: a pilot study. *Int J Rehabil Res*. 2010, **33**(3), 238-247. ISSN 0342-5282.

74. KIKUCHI, M. et al. Cortical activation during optokinetic stimulation - an fMRI study. *Acta Otolaryngol*. 2009, **129**(4), 440-443. ISSN 0001-6489.

75. KINGWELL, E. et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013, **13**, 128. ISSN 1471-2377.

76. KJOLHEDE, T. et al. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler*. 2012, **18**(9), 1215-1228. ISSN 1352-4585.

77. KOCH-HENRIKSEN, N. a P. S. SORENSEN. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010, **9**(5), 520-532. ISSN 1474-4422.

78. KOCH, M. et al. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007, **254**(2), 133-145. ISSN 0340-5354.

79. KOLÁŘ, Pavel. *Rehabilitace v klinické praxi*. 1.vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-657-1.

80. 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.

81. KRAJČOVIČOVÁ, L. et al. Analýza „default mode“ sítě u zdravých dobrovolníků. *Cesk Slov Neurol N*. 2010, **73**(106 (5)), 517-522. ISSN 1210-7859.

82. KSIAZEK-WINIAREK, D. J. et al. Neural Plasticity in Multiple Sclerosis: The Functional and Molecular Background. *Neural Plast* [online]. 25 June 2015, 307175, 11 p. [cit. 6.2.2017]. ISSN. Dostupné z: http://dx.doi.org/10.1155/2015/307175

83. LEAVITT, V. M. et al. Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012, **18**(4), 409-417. ISSN 1352-4585.

84. LEAVITT, V. M. et al. Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav*. 2014, **8**(3), 394-402. ISSN 1931-7557.

85. 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.

86. LEONARD, G., et al. Noninvasive tongue stimulation combined with intensive cognitive and physical rehabilitation induces neuroplastic changes in patients with multiple sclerosis: A multimodal neuroimaging study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017, **3**(1): 2055217317690561. ISSN 2055-2173.

87. LIPP, I. a V. TOMASSINI. Neuroplasticity and motor rehabilitation in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2015, **6**, 59. ISSN 1664-2295.

88. LUBLIN, F. D. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014, **72** (1), 1-5. ISSN 0014-3022.

89. MALOUIN, F. et al. Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Hum Brain Mapp*. 2003, **19**(1), 47-62. ISSN 1065-9471.

90. MANCINI, L. et al. Short-term adaptation to a simple motor task: a physiological process preserved in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2009, **45**(2), 500-511. ISSN 1053-8119.

91. MARCK, C. H. et al. Physical activity and associated levels of disability and quality of life in people with multiple sclerosis: a large international survey. *BMC Neurol* [online] 12 July 2014, **14**:143 [cit. 3.3.2017]. ISSN 1471-2377. Dostupné z: https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-143

92. MARCO, G. Effective Connectivity and Brain Modeling by fMRI. *Advanced Studies in Biology* [online]. 2009, **1**:3, 139-144 [cit. 12.2.2017]. ISSN 1313-9495. Dostupné z: <http://www.m-hikari.com/asb/asb2009/asb1-4-2009/demarcoASB1-4-2009.pdf>..

93. MARREIROS, A. Dynamic Casual Modelling for fMRI [presentation] *W.T.C.O. NEUROIMAGING.* Institut for Neurology, London, 2010, p. 50.

94. MENON, V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011, **15**(10), 483-506. ISSN 1364-6613.

95. MESAROS, S. et al. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012, **78**(13), 969-975. ISSN 0028-3878.

96. MILNER, A. D. How do the two visual streams interact with each other? *Exp Brain Res*. 2017, **235**(5), 1297-1308. ISSN 0014-4819.

97. MOORE, J.C. *Akinetopsia, Physiology* [online]. 2016. [cit. 12.3.2017]. Dostupné z: https://mooreperceptionproject.weebly.com/physiology.html

98. MORADI, M. et al. Effects of Eight-week Resistance Training Program in Men With Multiple Sclerosis. *Asian J Sports Med* [online]. 20 June 2015, **6**(2), e22838 [cit. 13.2.2017] ISSN 2008-000X. Dostupné z: 10.5812/asjsm.6(2)2015.22838

99. MORGEN, K. et al. Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2004, **127**(Pt 11), 2506-2517. ISSN 0006-8950.

100. MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION. Atlas of MS 2020, 3rd edition, PART 1:Mapping multiple sclerosis around the worldkey epidemiology findings [online]. *Atlas of MS*. 2020 [cit. 3.10.2020]. Dostupné z: https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf

101. MUNGER, K. L. a A. ASCHERIO. Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D. *Mult Scler*. 2011, **17**(12), 1405-1411. ISSN 1352-4585.

102. NIELSON, FA. NEUROBIOLOGY RESEARCH UNIT. *Statistical Parametric Mapping [presentation],*[online] 2 March 2005, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet; Informatics and Mathematical Modelling Technical University of

Denmar [cit. 3.3.2017]. Dostupné z: http://www2.imm.dtu.dk/~fn/ps/Nielsen2005-Statistical_slide.pdf

103. ORTON, S. M. et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006, **5**(11), 932-936. ISSN 1474-4422.

104. OZAKBAS, S. et al. Paced auditory serial addition test: National normative data. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016, **140**, 97-99. ISSN 0303-8467.

105. PALTAMAA, J. et al. Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med*. 2012, **44**(10), 811-823. ISSN 1650-1977.

106. PANTANO, P. et al. Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain*. 2002, **125**(Pt 7), 1607-1615. ISSN 0006-8950.

107. 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.

108. PANTANO, P. et al. The Role of fMRI to Assess Plasticity of the Motor System in MS. *Front Neurol*. 2015, **6**, 55. ISSN 1664-2295.

109. PAPPALARDO, A. et al. Non-pharmacologic interventions for spasticity associated with multiple sclerosis. *Neurological Sciences*. 2006, **27**(4), 316-319. ISSN 1590-1874.

110. PARISI, L. et al. Cognitive rehabilitation correlates with the functional connectivity of the anterior cingulate cortex in patients with multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav*. 2014, **8**(3), 387-393. ISSN 1931-7557.

111. PAUL, L. et al. Web-based physiotherapy for people moderately affected with Multiple Sclerosis; quantitative and qualitative data from a randomized, controlled pilot study. *Clin Rehabil*. 2014, **28**(9), 924-935. ISSN 0269-2155.

112. PELLETIER, J. et al. Plasticity in MS: from Functional Imaging to Rehabilitation. *Int MS J*. 2009, **16**(1), 26-31. ISSN 1352-8963.

113. PENNER, I. K. a L. KAPPOS. Retraining attention in MS. *J Neurol Sci*. 2006, **245**(1-2), 147-151. ISSN 0022-510X.

114. PENNER, I. K. et al. Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007, **254 Suppl 2**, Ii53-57. ISSN 0340-5354.

115. PETAJAN, J. H. et al. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996, **39**(4), 432-441. ISSN 0364-5134.

116. PETSAS, N. et al. Impaired Functional Connectivity Unmasked by Simple Repetitive Motor Task in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015, **29**(6), 557-565. ISSN 1545-9683.

117. PFEIFFER, Jan. *Neurologie v rehabilitaci: pro studium a praxi*. 2. vyd. Praha: Grada, 2007. 350 p. ISBN 97-8802-4711-355.

118. PHAN-BA, R. et al. Comparison of the timed 25-foot and the 100-meter walk as performance measures in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011, **25**(7), 672-679. ISSN 1545-9683.

119. PIERROT-DESEILLIGNY, C. a J. C. SOUBERBIELLE. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010, **133**(Pt 7), 1869-1888. ISSN 0006-8950.

120. PROCHÁZKOVÁ, 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.

121. PROSPERINI, L. a M. DI FILIPPO. Beyond clinical changes: Rehabilitation induced neuroplasticity in MS. *Mult Scler*. 2019, 25(10): 1348-1362. ISSN 1352-4585.

122. PROSPERINI, L. 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.

123. 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

124. RAKÚS, A. Neuroplasticita. *Neurologie pro praxi*. 2009, **10**(2), 83-85. ISSN 1080-2711.

125. RASOVA, K. et al. Emerging evidence-based physical rehabilitation for multiple sclerosis - towards an inventory of current content across Europe. *Health Qual Life Outcomes* [online]. 28 July 2010, **8**:76 [cit. 2.2.2017]. ISSN 1477-7525. Dostupné prostřednictvím PMC z: 10.1186/1477-7525-8-76

126. RASOVA, K. et al. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006, **12**(2), 227-234. ISSN 1352-4585.

127. 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.

128. 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.

129. 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.

130. REDDY, H. et al. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain*. 2000, **123 (Pt 11)**, 2314-2320. ISSN 0006-8950.

131. RENSINK, M. et al. Task-oriented training in rehabilitation after stroke: systematic review. *J Adv Nurs*. 2009, **65**(4), 737-754. ISSN 0309-2402.

132. RICCIO, P. a R. ROSSANO. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro* [online]. 9 Februarz 2015, **7**(1), 1759091414568185 [cit. 12.12.2015]. Dostupné prostřednictvím PMC z: 10.1177/1759091414568185

133. ROCCA, M. A. et al. Is a Preserved Functional Reserve a Mechanism Limiting Clinical Impairment in Pediatric MS Patients? *Hum Brain Mapp*. 2009, **30**(9), 2844-2851. ISSN 1065-9471.

134. ROCCA, M. A. et al. Functional and structural connectivity of the motor network in pediatric and adult-onset relapsing-remitting multiple sclerosis. *Radiology*. 2010a, **254**(2), 541-550. ISSN 0033-8419.

135. ROCCA, M. A. et al. Preserved brain adaptive properties in patients with benign multiple sclerosis. *Neurology*. 2010b, **74**(2), 142-149. ISSN 0028-3878.

136. 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.

137. ROCCA, M. A. et al. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology*. 2010c, **74**(16), 1252-1259. ISSN 0028-3878.

138. ROCCA, M. A. et al. Functional network connectivity abnormalities in multiple sclerosis: Correlations with disability and cognitive impairment. *Mult Scler*. 2017, 1352458517699875. ISSN 1352-4585.

139. ROCCA, M. A. et al. Functional and structural plasticity following action observation training in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019, **25**(11), 1472-1487. ISSN 1352-4585.

140. ROOSENDAAL, S. D. et al. Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain*. 2010, **133**(Pt 6), 1612-1621. ISSN 0006-8950.

141. ROSAZZA, C. a L. MINATI. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurol Sci*. 2011, **32**(5), 773-785. ISSN 1590-1874.

142. RYBNÍČKOVÁ, Marie. Prorovnání efektů terapií u nemocných s roztorušenou sklerózou mozkomíšní pomocí funkční magnetické rezonance. Praha, 2012.Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, FTVS. Vedoucí páce PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.

143. ŘASOVÁ, Kamila. *Fyzioterapie u neurologicky nemocných*. 1. vyd. Praha: CEROS, 2007. ISBN 978-80-239-9300-4.

144. 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.

145. ŘASOVÁ, K. a E. HAVRDOVÁ. Rehabilitace u roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Neurologie pro praxi*. 2005, **6**(6), 306-309. ISSN 1080-2711.

146. ŘASOVÁ, K. et al. Únava nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Klidový režim versus aerobní zatěžování. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie : časopis českých a slovenských neurologů a neurochirurgů*. 2002, **3**, 145-149. ISSN 1210-7859.

147. SAINI, S. et al. Altered cerebellar functional connectivity mediates potential adaptive plasticity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004, **75**(6), 840-846. ISSN 0022-3050.

148. SANDROFF, B. M. et al. Treadmill walking exercise training and brain function in multiple sclerosis: Preliminary evidence setting the stage for a network-based approach to rehabilitation. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018, **4**(1), 2055217318760641. ISSN 2055-2173.

149. SANGELAJI, B. et al. Effect of combination exercise therapy on walking distance, postural balance, fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients: a clinical trial study. *Iran Red Crescent Med J* [online]. 5 June 2014, **16**(6), e17173 [cit. 15.2.2017] ISSN 2074-1804. Dostupné prostřednictvím PMC z: 10.5812/ircmj.17173.

150. SANOOBAR, M. et al. Coenzyme Q10 supplementation ameliorates inflammatory markers in patients with multiple sclerosis: a double blind, placebo, controlled randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2015, **18**(4), 169-176. ISSN 1028-415x.

151. SASTRE-GARRIGA, J. et al. A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011, **17**(4), 457-467. ISSN 1352-4585.

152. SEBASTIAO, E. et al. Validity of the Timed Up and Go Test as a Measure of Functional Mobility in Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016, **97**(7), 1072-1077. ISSN 0003-9993.

153. SCHOONHEIM, M. M. et al. Changes in functional network centrality underlie cognitive dysfunction and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014, **20**(8), 1058-1065. ISSN 1352-4585.

154. SMEDAL, T. et al. Balance and gait improved in patients with MS after physiotherapy based on the Bobath concept. *Physiother Res Int*. 2006, **11**(2), 104-116. ISSN 1358-2267.

155. SOLARI, A. et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology*. 1999, **52**(1), 57-62. ISSN 0028-3878.

156. SONG, H. S. et al. The effects of proprioceptive neuromuscular facilitation integration pattern exercise program on the fall efficacy and gait ability of the elders with experienced fall. *J Exerc Rehabil*. 2014, **10**(4), 236-240. ISSN 2288-176X.

157. SPOOREN, A. I. et al. Motor training programs of arm and hand in patients with MS according to different levels of the ICF: a systematic review. *BMC Neurol* [online]. 2 July 2012, **12** 49 [cit. 3.4.2017]. ISSN 1471-2377. Dostupné z: https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-49

158. SPORNS, O. Brain connectivity. *Scholarpedia* [online]. 27 October 2007, 2(10):4695 [cit. 5.1.2017]. Dostupné z: http://www.scholarpedia.org/article/Brain-connectivity.

159. STUIFBERGEN, A. K. Physical activity and perceived health status in persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 1997, **29**(4), 238-243. ISSN 0888-0395.

160. SUCHÁ, L. Únava a možnosti jejího ovlivnění u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. In *Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou.* 1.vyd. Olomouc: Solen, s.r.o. 2016, p. 37-40. ISBN 13: 978-80-7471-172-5.

161. TAKEMURA, H. et al. Neural correlates of induced motion perception in the human brain. *J Neurosci*. 2012, **32**(41), 14344-14354. ISSN 0270-6474.

162. TAVAZZI, E. et al. Effects of motor rehabilitation on mobility and brain plasticity in multiple sclerosis: a structural and functional MRI study. *J Neurol.* 2018, **265**(6), 1393-1401. ISSN 0340-5354.

163. THOMPSON, A. J. Neurorehabilitation in multiple sclerosis: foundations, facts and fiction. *Curr Opin Neurol*. 2005, **18**(3), 267-271. ISSN 1350-7540.

164. TINTĚRA, J. Funkční MR zobrazování: metodický přehled a nové perspektivy. *Česká radiologie: časopis Radiologické společnosti = Czech radiology*. 2017*,* **71**(4), 331 -344. ISSN 1210-7883.

165. TOMASSINI, V. et al. Relating brain damage to brain plasticity in patients with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012a, **26**(6), 581-593. ISSN 1545-9683.
166. TOMASSINI, V. et al. Preservation of motor skill learning in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011, **17**(1), 103-115. ISSN 1352-4585.

167. TOMASSINI, V. et al. Neuroplasticity and functional recovery in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012b, **8**(11), 635-646. ISSN 1759-4758.

168. TUR, C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2016, **18**(6), 26. ISSN 1092-8480.

169. TYLŠ, F. Elektroencefalografické změny v animálním serotonergním modelu psychózy – studium EEG konektivity ve vztahu k chování. Praha, 2017. Disertační práce. Karlova Univerzita v Praze, 3. LF UK. Vedoucí práce MUDr. Tomáš Páleníček, Ph.D.

170. VACEK, J. Rehabilitace u roztroušené sklerózy, *Rehabilitace a fyzikální lékařství.* 2000, 3, 112–117. ISSN 1211-2658.

171. VAGNEROVÁ, M. *Obecná psychologie*. 1.vyd. Praha: Karolinum, 2011. ISBN: 978-80-246-3268-1.

172. VAŘEKOVÁ, J. et al. Efekt třídenního kurzu Feldenkraisovy metody na subjektivní vnímání rozsahu pohybu, bolesti a nálady. *Rehabilitácia*. 2016, **53**(2), 151-160. ISSN 0375-0922.

173. VERREL, J. et al. Changes in neural resting state activity in primary and higher-order motor areas induced by a short sensorimotor intervention based on the Feldenkrais method. *Front Hum Neurosci* [online]. 28 April 2015, **9**:232 [cit. 5.4.2017]. ISSN 1662-5161. Dostupné prostřednictvím PMC z: 10.3389/fnhum.2015.00232

174. WALTER, B. et al. MARINA: An easy to use tool for the creation of MAsks for Region of INterest Analyses [abstract]. In *9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain.* New York. Available on CD-Rom in NeuroImage 2003, 19(2). June 19-22, 2003.

175. WAXMAN, Stephen. S. *Multiple sclerosis as a neuronal disease*. 1. Ed. Amsterdam:Elsevier, 2005. ISBN 0-12-738761-7.

176. WEGNER, C. et al. Relating functional changes during hand movement to clinical parameters in patients with multiple sclerosis in a multi-centre fMRI study. *Eur J Neurol*. 2008, **15**(2), 113-122. ISSN 1351-5101.

177. WEILLER, C. et al. Role of functional imaging in neurological disorders. *J Magn Reson Imaging*. 2006, **23**(6), 840-850. ISSN 1053-1807.

178. WHO. World Health Organization [online]. WHO, 2017 [cit. 7.1.2017]. Dostupné z: http://www.who.int/en/

179. 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.

180. YOSHIMURA, S. [Environmental factors: the contribution of infectious agents]. *Nihon Rinsho*. 2014, **72**(11), 1930-1934. ISSN 0047-1852.

181. ZANG, Y. et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*. 2004, **22**(1), 394-400. ISSN 1053-8119.

182. ZELLER, D. a J. CLASSEN. Plasticity of the motor system in multiple sclerosis. *Neuroscience*. 2014, **283**, 222-230. ISSN 0306-4522.

183. ZHUANG, Y. et al. Intrinsic functional plasticity of the sensorimotor network in relapsing-remitting multiple sclerosis: evidence from a centrality analysis. *PLoS One* [online]. 25 June 2015, **10**(6), e0130524 [cit. 5.6.2017]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130524

PŘÍLOHY

Příloha 1 Souhlas etické komise se studií

Mgr. Marie Rybníčková
PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.
Klinika rehabilitačního lékařství
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 fyzioterapie na mikrostrukturu mozku u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní".**

Vážená paní kolegyně,
Etická komise 3. LF UK neshledala žádných námitek proti provedení projektu "Vliv fyzioterapie u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní" za dodržení protokolu studie a podmínek uvedených v informovaném souhlasu.

Předloženy byly tyto dokumenty:
protokol studie
informovaný souhlas

S pozdravy

Etická komise
3. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Praze
100 00 Praha 10, Ruská 87

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

Příloha 2 Vzor informovaného souhlasu

Informovaný souhlas účastníka studie

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

Vliv fyzioterapie na funkci a mikrostrukturu mozku u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní

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. Vím, 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 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 nespadl

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 napřažení 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 klientovýma 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 nespadl

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 nespadl

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 4 Dotazník Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS) – 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.	**Třesem Vašich paží nebo nohou?**	1	2	3	4	5
10.	**Spasmem končetin?**	1	2	3	4	5
11.	**Ovládáním 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 <u>v posledních dvou týdnech</u> 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 zakrožkovali JEDNO číslo u KAŽDÉ otázky.

Příloha 5 Fotografie zachycující prvky Motorické programy aktivující terapie

Foto 1 Aktivace sedu

Foto 2 Aktivace sedu

Foto 3 Nácvik vstávání ze sedu

Foto 4 Nácvik vstávání ze sedu

Foto 5 Nácvik vstávání ze sedu

Foto 6 Aktivace stoje

Foto 7 Aktivace stoje

Foto 8 Aktivace nákroku

Příloha 6 Fotografie zachycující Vojtovu reflexní lokomoci. Převzato z : https://www.vojta.com/cs/vojtuv-princip/vojtova-terapie/zakladni-informace

Foto 9 Reflexní otáčení, fáze 1

Foto 10 Reflexní otáčení, fáze 2

Foto 11 Reflexní plazení

Příloha 7 Hodnota klinického indexu jednotlivých subjektů před a po terapii (tedy fáze 2 a 3)

pacient	2. fáze	3. fáze
1	0.784146	0.703202
2	0.699463	0.637838
3	0.732858	0.680066
4	0.626875	0.627959
5	0.314388	0.298737
6	0.682234	0.639916
7	0.578188	0.651463
8	0.580624	0.621638
9	0.251307	0.273112
10	0.307032	0.326942
11	0.456955	0.49403
12	0.46114	0.504144
13	0.504238	0.529571
14	0.600188	0.685676
15	0.589045	0.634514
16	0.633333	0.633333
17	0.531256	0.546097
18	0.804345	0.833402
19	0.832287	0.856951
20	0.82201	0.793912
21	0.66447	0.712576
22	0.643351	0.598352
23	0.524825	0.55846
24	0.392008	0.4077
25	0.782255	0.800701
26	0.607928	0.555238
27	0.458243	0.451349
28	0.626831	0.590724
29	0.845788	0.795262
30	0.729635	0.713271
31	0.876459	0.93674
32	0.729682	0.714843
33	0.73552	0.738833
34	0.736613	0.767037
35	0.58346	0.655121
36	0.557889	0.563596
37	0.656055	0.652457
38	0.34278	0.364294