

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

VLIV FYZIOTERAPIE NA NEUROFYZIOLOGICKÉM PODKLADĚ NA KLINICKÉ  
PROJEVY A IMUNOLOGICKÉ PARAMETRY U NEMOCNÝCH S ROZTROUŠENOU  
SKLERÓZOU MOZKOMÍŠNÍ

Diplomová práce

Autor: Jana Kopecká, obor fyzioterapie

Vedoucí práce: PhDr. Kamila Řasová, PhD

Praha 2009

Jméno a příjmení autora: Bc. Jana Kopecká

Název diplomové práce: Vliv fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě na klinické projevy a imunologické parametry u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní

Pracoviště: Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Vedoucí diplomové práce: PhDr. Kamila Řasová, PhD

Rok obhajoby diplomové práce: 2009

Abstrakt: Fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě pracuje s principy řízení motoriky, pohybového chování člověka a senzomotorickým učení. V této studii jsme zjišťovali vliv fyzioterapie na klinický stav a imunologické parametry u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Studie se účastnilo 12 nemocných s RS, kteří podstoupili fyzioterapii a 8 nemocných s RS v kontrolní skupině. K vyhodnocení změn klinického stavu jsme použili sadu testů pro vyšetření svalové síly, spasticity, rovnovážných a vzpřimovacích reakcí, kolenního zámku, třesu, dysmetrie, dysdiadochokinezy, balance, zraku a kognitivních funkcí. Z výsledků testů jsme pak vypočítali index pro funkce horních a dolních končetin, pro celkové funkce a pro rovnováhu. Pro zhodnocení imunologických parametrů jsme použili vyšetření základních parametrů buněčné a humorální imunity. Zjistili jsme, že fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě významně pozitivně ovlivňuje svalovou sílu a spasticitu u horních i dolních končetin, třes u dolních končetin, rovnováhu, zrak a celkové funkce u nemocných s RS. U dysmetrie, dysdiadochokinezy, balance, třesu na horních končetinách a u kognitivních funkcí se stav zlepšil pouze mírně. U výsledků z imunologického vyšetření došlo k významně zvýšené hladině IgA u cvičící skupiny oproti kontrolní.

Klíčová slova: roztroušená skleróza mozkomíšní, fyzioterapie, imunitní systém, testování klinických funkcí

Souhlasím s půjčováním diplomové práce v rámci knihovních služeb.

Author's first name and surname: Jana Kopecká, BA.

Title of the master thesis: The Influence of Physiotherapy on the Neurophysiologic Base on Clinical Symptoms and Immunological Parameters by the Patients with Multiple Sclerosis

Department: Department of Rehabilitation and Exercise Medicine

Supervisor: PhDr. Kamila Řasová, PhD

The year of presentation: 2009

Abstract: Physiotherapy on the neurophysiologic base works with the principles of the motor functions regulations and the sensory–motor learning. We investigated the influence of the physiotherapy with the clinical status and immunological parameters in the patients with MS in this study. There were 12 patients with MS which underwent physiotherapy and 8 patients with MS in the control group. For the assessment of the clinical status we used a testing group of muscle power, spasticity, balance and posture reactions, knee lock, tremor, dysmetria, dysdiadochokinesis, visual and cognitive functions. From the test results we counted the index for the upper and lower extremities, for the entire function and balance. For the assessment of the immunological parameters we used common imunological examination. We found out that physiotherapy on the neurophysiological base significantly possitive influences muscle power and spasticity of the upper and lower extremities, balance, tremor of the lower extremities, sight and the entire functions of the patients with MS. There was only a mild improvement of dysmetria, dysdiadochokinesis, balance, tremor of the upper extremities and cognitive functions. The immunological results showed a significant IgA elevation in the group with the exercise.

Keywords: multiple sclerosis, physiotherapy, immune system, testing of clinical functions

I agree the thesis paper to be lent within the library service.

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně pod vedením PhDr. Kamily Řasové, PhD, uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky.

V Praze dne 3. 8. 2009

.....

Děkuji PhDr. Kamile Řasové, PhD, za cenné rady, návrhy a trpělivost při vedení a zpracování diplomové práce.

# OBSAH

SEZNAM ZKRATEK.....	8
1 ÚVOD .....	9
2 PŘEHLED POZNATKŮ .....	10
2.1 ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA.....	10
2.1.1 Epidemiologie .....	10
2.1.2 Průběh a prognóza nemoci .....	10
2.1.3 Etiopatogeneze .....	11
2.1.4 Klinické příznaky onemocnění.....	12
2.1.5 Pomocná vyšetření .....	14
2.1.6 Diferenciální diagnostika .....	15
2.1.7 Medikamentózní léčba .....	16
2.1.8 Rehabilitace .....	17
2.1.8.1 Obecné cíle fyzioterapie.....	17
2.1.8.2 Specifické cíle fyzioterapie .....	18
2.2 IMUNOLOGIE .....	20
2.2.1 Úvod do imunologie.....	20
2.2.2 Regulace imunity.....	21
2.2.3 Autoreaktivita a autoimunita.....	22
2.2.4 Vliv zátěže na imunitu.....	23
2.2.4.1 Obecné vzorce .....	23
2.2.4.2 Konkrétní způsoby ovlivnění imunity .....	24
3 CÍLE A HYPOTÉZY .....	28
4 METODIKA.....	29
4.1 Výběr probandů.....	29
4.2 Stanovované imunitní parametry .....	29
4.3 Klinické vyšetření .....	30
4.3.1 Vyšetření zraku (LCLAT).....	30
4.3.2 Vyšetření svalové síly (MI).....	30
4.3.3 Vyšetření třesu (T) .....	31
4.3.4 Vyšetření dysdiadochokinézy (DD).....	32
4.3.5 Vyšetření ataxie (DM).....	32
4.3.6 Vyšetření rovnováhy (BBS).....	32

4.3.7	Vyšetření rovnovážných a vzpřimovacích reakcí (PR).....	33
4.3.8	Vyšetření stability kloubů (KZ) .....	33
4.3.9	Vyšetření spasticity (MAS).....	34
4.3.10	Vyšetření chůze (TFW).....	34
4.3.11	Vyšetření kognitivních funkcí (PASAT).....	34
4.4	Prováděná fyzioterapie .....	35
4.4.1	Průběh vyšetření.....	35
4.4.2	Terapie.....	35
4.4.2.1	Sed.....	35
4.4.2.2	Zvedání se ze sedu do stoje.....	36
4.4.2.3	Stoj .....	37
4.4.2.4	Sedání si ze stoje do sedu.....	37
4.4.2.5	Nákrok.....	37
4.4.2.6	Chůze.....	37
4.5	Statistické hodnocení.....	38
5	VÝSLEDKY .....	39
5.1	Imunologické parametry .....	39
5.2	Klinické vyšetření .....	42
6	DISKUZE.....	44
7	ZÁVĚR.....	48
8	SOUHRN .....	49
9	SUMMARY .....	50
10	REFERENČNÍ SEZNAM.....	51
11	PŘÍLOHY.....	55

## SEZNAM ZKRATEK

<b>ACTH</b>	adrenokortikotropní hormon
<b>BF</b>	betaferon
<b>CNS</b>	centrální nervová soustava
<b>DK</b>	dolní končetina
<b>DKK</b>	dolní končetiny
<b>EAE</b>	experimentální model roztroušené sklerózy u zvířat (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis)
<b>EDSS</b>	Kurtzkeho škála hodnocení klinického stavu (Expanded Disability Status Scale)
<b>HK</b>	horní končetina
<b>HKK</b>	horní končetiny
<b>HLA</b>	hlavní lidský (histokompatibilní) antigen (Human Leukocyte Antigens)
<b>HPA osa</b>	osa hypotalamus–hypofýza-nadledvinky (Hypothalamus-Pituitariness-Adrenal axis)
<b>HTLV I</b>	druh lidského retroviru způsobující leukémii (Human T-cell Leukemia Virus)
<b>LDK</b>	levá dolní končetina
<b>LHK</b>	levá horní končetina
<b>MRI</b>	magnetická rezonance
<b>NGF</b>	nervový růstový faktor (Nerve Grow Factor)
<b>NK</b>	tzv. přirození zabíječi (Natural Killers)
<b>PBMC</b>	periferní krevní mononukleární buňky (Peripheral Blood Mononuclear Cell)
<b>PHK</b>	pravá horní končetina
<b>RS</b>	roztroušená skleróza mozkomíšní
<b>SD</b>	směrodatná odchylka
<b>TcR</b>	receptor na povrchu T buněk (T Cell Receptor)
<b>Th</b>	pomocné T lymfocyty (T helper)
<b>TNF alfa</b>	tumor nekrotizující faktor alfa (Tumor Necrosis Factor alpha)

# 1 ÚVOD

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní onemocnění, které je charakterizováno demyelinizací, zánětem a ztrátou axonů v bílé hmotě centrálního nervového systému. Obvykle postihuje dospělé lidi mladšího věku.

Častými limitujícími symptomy spojenými s tímto onemocněním jsou únava, svalová slabost, poruchy rovnováhy, obtíže s chůzí, změny čítí, deprese, poruchy paměti a kognitivních funkcí. Přesná příčina onemocnění je neznámá a léčba se stále hledá (Asano *et al.*, 2009).

Imunosupresivní a imunomodulační léky snižují počet a rozsah relapsů, přesto však dochází ke vzniku četných symptomů vedoucích k omezení pohyblivosti, aktivit denního života, komunikace a kognitivních funkcí, vyžadujících specifickou léčbu.

Fyzioterapie hraje důležitou roli při ovlivnění těchto symptomů a umožňuje nemocným spolupodílet se na léčbě, což příznivě působí na jejich psychiku.

Studie zabývající se vlivem fyzické zátěže na nemocné s RS ukazují, že má příznivý vliv na zdravotní stav, kvalitu života (Řasová *et al.* 2006, Motl, Gosney, 2008) i imunitní parametry u nemocných s RS (Heesen *et al.*, 2003). Cvičení ovlivňuje přirozenou imunitu, funkci T a B lymfocytů a odpověď cytokinů prostřednictvím změn hemodynamiky a změn sekrece endokrinních hormonů (Hoffman-Goetz, Pederson, 1994). Cvičením dochází také ke zvýšení neurotrofických faktorů v krvi, např. BDNF (brain-derived neurotrophic factor), který podporuje přežití a růst mnoha neuronových podtypů, a je důležitý pro udržení mozkové plasticity (Cotman, Berchtold, 2002).

V této studii jsme se zajímali, jak fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě, jež pracuje s principy řízení motoriky, pohybového chování člověka a senzomotorickým učením, ovlivňuje jednotlivé příznaky i celkové funkce u nemocných s RS. A dále, zda ovlivňuje také imunitní systém.

## 2 PŘEHLED POZNATKŮ

### 2.1 ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

Roztroušená skleróza je chronické onemocnění centrálního nervového systému charakterizované zánětem, demyelinizací a axonálními lézemi postihující převážně mladé lidi produktivního věku (Schulz *et al.*, 2004).

Patří mezi autoimunitní onemocnění, cílovými antigeny pro autoimunitní útok jsou antigeny myelinové pochvy, obalující nervová vlákna centrálního nervového systému (Havrdová *et al.*, 2001).

#### 2.1.1 Epidemiologie

Výskyt nemoci vykazuje zajímavou geografickou distribuci. Ubývá ho se snižující se zeměpisnou šířkou. Naše země patří do oblasti s vysokou prevalencí RS (Krejsek, Kopecký, 2004). Osoby, které migrují z oblasti s vysokou prevalencí do oblastí s nízkou prevalencí RS či naopak a jsou starší 15 let, přenášejí s sebou původní riziko získání této choroby (Stites, Terr, 1994).

V patogenezi onemocnění se vedle environmentálních faktorů promítají i genetické dispozice (Krejsek, Kopecký 1994). Je známo, že i v oblastech s vysokou prevalencí žijí etnické skupiny relativně ušetřené onemocnění RS, např. Eskymáci, Japonci, obyvatelé Afriky .

Úloha virů není dodnes zcela objasněna, uvažuje se jak o přímé účasti na vzniku nemoci, tak o schopnosti virů pozměnit imunitní reakce. Vysvětlovalo by to i klinické pozorování častého výskytu atak nemoci po virových nákazách, bez ohledu na jejich vyvolavatele (Havrdová *et al.*, 2001).

Ženy postihuje tato nemoc třikrát častěji než muže (Hořejší, Bartůňková 2005).

#### 2.1.2 Průběh a prognóza nemoci

Onemocnění se obvykle manifestuje v časně dospělosti intermitentními epizodami neurologických dysfunkcí, paralýzou a ztrátou koordinace (Krejsek, Kopecký, 2004).

U 80-85% pacientů je zpočátku **remitentní** RS (Havrdová *et al.*, 2001). Ataka nemoci je vystřídána remisí, která trvá měsíce až roky. Po prodělání ataky se fyzický stav nemocného vrací takřka k normálu (Krejsek, Kopecký, 2004).

Až 80% těchto pacientů přejde do 20 let o začátku onemocnění do stadia **sekundární chronické progresse** (Herndon, 2003). Toto stadium je charakterizované pozvolným nárůstem neurologického deficitu, který je již nevratný a také relapsy, jsou-li, nejsou již tak dramatické jako v remitentním stadiu.

Prognosticky nepříznivou formou nemoci je **relabující-progredující** forma, charakteristická nárůstem neurologického deficitu i mezi relapsy.

Asi 10-15% nemocných je postiženo **primární chronickou progresí**, kdy dochází k pozvolnému nárůstu neurologického deficitu. Tato forma se vyskytuje častěji u mužů a v případech, kdy onemocnění začíná v pozdějším věku.

Rychlost, s jakou neléčené onemocnění progreduje, závisí na řadě faktorů. Některé z nich lze využít k pokusu o stanovení prognózy. Jde však o statistickou pravděpodobnost, ne o určení individuálního průběhu nemoci. Doba, během níž je nemocný postižen natolik, že ujde s oporou a přestávkami pouze 100 metrů, koreluje:

- s počtem relapsů během prvních dvou let nemoci,
- s dobou, která uplynula mezi prvním a druhým relapsem
- s dobou, která uplynula než dosáhl stupně 3 na stupnici škály klinického postižení (tzv. Kurtzkeho Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Stupeň 0 u této škály znamená normální neurologický nález, stupeň 10 smrt v důsledku onemocnění RS. 50 % pacientů, kteří prodělají v prvních dvou letech nemoci pět a více relapsů, dospěje do stadia Kurtzke EDSS 6 (chůze na vzdálenost 100 m s oporou a přestávkami) během prvních šesti let nemoci. Předpokládá se, že léčba zabraňující relapsům, povede při včasné nasazení i k oddálení invalidity (Havrdová *et al.*, 2001).

### 2.1.3 Etiopatogeneze

Roztroušená skleróza je typické zánětlivé demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Jedná se o autoimunitní onemocnění, kdy imunitní systém napadá specifické části CNS po poruše imunitní tolerance. Zánětlivý infiltrát tvoří především T lymfocyty, aktivované makrofágy a mikrogliové buňky, B lymfocyty a plazmatické buňky (Perry, 2005). Dále nacházíme edém s poruchou hematoencefalické bariéry a přítomností prozánětlivých, vasodilatačních a toxických látek a různými počty zpřetrhaných axonů.

Plaky se objevují především kolem mozkových komor, v corpus callosum, v mozkovém kmeni a bílé hmotě míchy.

Kombinace zánětu, demyelinizace a axonální transsekce pak vysvětluje různé klinické formy nemoci i různou odpověď na terapeutické snahy (Havrdová *et al.*, 2001).

V imunitním systému se přirozeně vyskytují autoreaktivní lymfocyty, které se za určitých okolností mohou účastnit na autoimunitní odpovědi (Janeway *et al.*, 2005).

Současná koncepce fungování imunitního systému je postavena na představě, že tento nízkoafinní autoreaktivní T lymfocyt potřebuje ke své aktivaci a následné klonální expanzi jednak I. signál, zprostředkovaný TcR (T-cell receptor) a jednak řadu akcesorních II. signálů označovaných jako kontext rozpoznávání. Pokud je T lymfocyt stimulován pouze prostřednictvím TcR a není mu poskytnuta dostatečná úroveň II. signálů, je místo aktivace a klonální expanze indukován proces apoptózy nebo je definitivně funkčně vyřazen, tzv. anergizován (Krejsek, Kopecký, 2004).

Prokázalo se, že aktivované T buňky a dokonce ještě nespécializované T lymfocyty mohou prostupovat zdravou hematoencefalickou bariérou. Tímto je CNS přístupná imunitním buňkám i v normálním stavu bez přítomnosti zánětu (Herndon, 2003).

Takto se autoreaktivní T lymfocyty mohou dostat do kontaktu s mozkovými strukturami. Fyziologicky však v tomto kompartmentu není k dispozici kontext rozpoznávání, a nedochází tedy k rozvoji zánětlivé reakce. Okolnostmi, které mohou kontext rozpoznávání autoreaktivním T lymfocytům v CNS poskytnout, jsou velmi pravděpodobně infekční procesy, postihující CNS. Přítomnost infekčních agens, především virových, není v CNS vzácnou událostí, mnohá virová agens mají dokonce tropismus k nervovým tkáním.

Kontext rozpoznávání je specifické, buňkami zprostředkované imunitě poskytován přirozenou imunitou. To vede k tomu, že současný náhled na imunopatogenetické mechanismy RS se stále více odvrací od představy, že autoreaktivní T lymfocyty jsou klíčové v patogenezi této nemoci, naopak je stále více doceňována úloha přirozené imunity (Krejsek, Kopecký, 2004).

#### **2.1.4 Klinické příznaky onemocnění**

Neurologické příznaky jsou dány dráhou, která je demyelinizací a axonální ztrátou postižena. Akutní rozvoj neurologických příznaků je způsoben blokem vedení demyelinizovaným nervovým vláknem. Během několika dnů dochází k redistribuci iontových kanálů, původně shromážděných pouze v tzv. Ranvierových zářezech, a vedení nervovým vláknem je obnoveno. Může docházet

ke zmírňování klinických příznaků. Protože však k demyelinizaci dochází opakovaně, jednak na stejném místě, jednak v průběhu téže dráhy, je obnovování funkce pro systém stále složitější.

Žádný z příznaků vyskytující se u RS není pro RS specifickým, proto jejich hodnocení patří do rukou zkušeného neurologa (Havrdová *et al.*, 2001).

Na začátku nemoci bývají nejčastějšími příznaky poruchy zraku a poruchy citlivosti.

**Optická neuritida** se projevuje různou mírou poruchy zraku, od zamlženého vidění, poruch barvocitu, výpadků zorného pole až po úplnou ztrátu zraku. Ojedinele mohou být tyto poruchy ireverzibilní.

**Okohybné poruchy** se nejčastěji projevují jako dvojité vidění a nystagmus. Při RS může také dojít k neuralgii n. trigeminus a n. glossopharyngeus. U některých nemocných se může objevit periferní paréza n. facialis a může také dojít k přechodné ztrátě sluchu.

**Ztráta citlivosti**, či její změny bývají velmi časté v celém průběhu nemoci. Nejčastěji je postiženo čítí taktilní, dále hluboké, méně často vnímání tepla, chladu a bolesti. Porucha citlivosti nesleduje inervační oblast periferních nervů ani kořenů, ponejvíce jde o ostrůvkovité výpadky čítí nebo postižení jedné končetiny či pásu na trupu.

**Poruchy hybnosti** patří mezi závažnější příznaky. Jedná se o obrny centrálního charakteru se zvýšenými reflexy, pyramidovými jevy zánikovými i iritačními a jsou provázeny spasticitou. Někdy i po ústupu vlastní poruchy hybnosti přetrvává těžká spasticita, která může pacienta obtěžovat. Při velmi těžké poruše hybnosti dolních končetin může naopak těžší spasticita umožňovat pacientovi chůzi.

Závažné jsou také **mozečkové poruchy**, protože i velmi malé léze mohou způsobit významný defekt. Jejich vznik je prognosticky nepříznivým znamením. Patří sem např. intenční tremor, ataxie, adiadochokineze, titubace, ataktická chůze a cerebelární dysartrie. Zvláště invalidizující je ataxie trupu, která nemá tendence vymizet, pokud se již jednou objevila.

Nejméně polovina pacientů je postižena **vertigem a poruchami rovnováhy**, což výrazně mění kvalitu jejich hybnosti a soběstačnosti.

Obvykle v pozdějších stádiích nemoci se objeví **dysfagie** a **dysartrie**, jako projev pseudobulbární obrny z postižení centrálních motorických drah.

Až 80 % pacientů trpí v průběhu nemoci **sfinkterovými poruchami**. Jedná se především o poruchy močení – imperativní mikci, retenci, inkontinenci. Téměř polovina nemocných s RS trpí

zácpou, u části nemocných se může objevit inkontinence stolice v důsledku snížené citlivosti rekta a porušené kontrakce externího sfinkteru. S poruchami sfinkterových funkcí korelují také sexuální poruchy, na nichž se však podílí i deprese, únava, vliv léků a chronicita nemoci.

Časté jsou také **poruchy autonomního nervového systému**, projevující se jako chlad a cyanóza aker paretických končetin, paroxysmální atriální fibrilace, hypotermie, ortostatická hypotenze, námahou navozená tachykardie a abnormní odpověď potních žláz.

Nespecifickým, ale velmi častým a někdy invalidizujícím příznakem RS je **únava**. U 5 % nemocných se již v počátku onemocnění objevují **kognitivní a afektivní poruchy**, v pokročilých stádiích je to až v 70 % případů. Tyto poruchy jsou sice velmi drobné, ale mohou rozhodnout o schopnostech na nichž závisí setrvání v zaměstnání. Mini-mental state je u většiny nemocných normální (Havrdová *et al.*, 2001).

**Deprese** u RS se vyskytují až u 50% nemocných, což je výrazně vyšší procento než u normální populace či jiných chronicky nemocných pacientů (Kern, Ziemssen, 2008).

Dalšími poruchami nálady, kterými mohou nemocní trpět jsou inkontinence afektu a v pozdějších stádiích spastický smích a pláč (Havrdová *et al.*, 2001).

**Bolest** může být u nemocných s RS způsobena neuralgií trigeminu, spasticitou, změnami kvality cití. Muskuloskeletální bolest se vyskytuje u špatně pohyblivých pacientů s těžkým postižením. Bolesti hlavy bývají nejčastěji tenzní a mohou být i prvním projevem onemocnění (Miller *et al.*, 2006).

### 2.1.5 Pomocná vyšetření

**Magnetická rezonance** umožňuje objektivně kvantifikovat a charakterizovat patologické změny při RS u žijících pacientů. Na T2 vážených obrazech lze v typických lokalizacích identifikovat hyperintenzní ložiska. Histopatologicky však tato ložiska neodrážejí identický obraz a nelze tedy pozorovat jejich korelaci s neurologickým deficitem pacienta. Slouží tedy především k potvrzení diagnózy. Na T1 vážených obrazech hypointenzní ložiska zřejmě představují prořidnutí tkáně a korelují s neurologickým deficitem. Pomocí gadolinia, které je vychytáváno v akutních placích lze měřit aktivitu nemoci (McDonald, Noseworthy, 2003).

Magneticko rezonanční spektroskopie, měřící N-acetylaspartát jako axonální marker, ukazuje, že poškození axonů je přítomno nejen v lézích, zjištěných pomocí konvenčních T2 vážených obrazech MRI, ale i v normálně vypadající bílé hmotě (Reddy *et al.*, 2000)

Při vyšetření **mozkomíšního moku** lze při akutní atace někdy najít poruchu hematoencefalické bariéry, provázenou zvýšením celkové bílkoviny a především albuminu, zároveň se zvýšeným počtem mononukleárních buněk. V jakékoliv fázi nemoci nacházíme zvýšené hladiny IgG, které po přepočtení na funkci hematoencefalické bariéry prokážou intratekální syntézu tohoto imunoglobulinu. IgG jeví omezenou heterogenitu prokazatelnou pomocí metody izoelektrické fokusace jako oligoklonální pruhy. Oligoklonální pruhy jsou prokazatelné u více než 95 % nemocných s RS. Za diagnosticky průkazné se považují alespoň dva oligoklonální pruhy přítomné v likvoru, které nelze prokázat v séru.

V případě prokázané oligoklonální tvorby IgG u pacientů s prvými příznaky suspektními z RS je během následujících 5 let 92 % pravděpodobnost vývoje v definitivní diagnózu RS (Havrdová *et al.*, 2001).

Vyšetření **evokovaných potenciálů** se provádí u zrakových, sluchových, somatosenzorických, motorických a kognitivních drah. Hlavním přínosem je, že pomáhá zjistit u těchto systémů postižení i když se zatím klinicky neprojevuje (Miller *et al.*, 2006).

**Oční vyšetření** je nezbytné při podezření na optickou neuritidu a i v případě, že neproběhla klinicky, může odhalit nablednutí či atrofii papil zrakového nervu. Důležité je také vyšetření poruch zorného pole a jejich sledování v čase v souvislosti s léčebným zásahem.

**Imunologické vyšetření periferní krve** je schopno odhalit různé drobné abnormality ve funkci imunitního systému. Nepřináší však konzistentní výsledky, které by byly specifické pro RS. Lze pomocí něj např. zjistit sníženou funkční schopnost supresorických lymfocytů, vyšší počty Th buněk, nižší počty B lymfocytů, snížení produkce IgG, což může vést k opakovaným infektům. Tato nespecifická aktivace imunitního systému pak může vysvětlovat vznik některých atak (Havrdová *et al.*, 2001).

### **2.1.6 Diferenciální diagnostika**

Nemocný, postižený jinými chorobnými stavy může mít příznaky, nálezy v likvoru a v některých případech i nález na MRI napodobující příznaky, projevy a nálezy u RS. Tyto stavy je nutno odlišit specifickými testy. Patří sem např. neurosyfilis, sarkoidóza, systémový lupus erytematosus, Sjörgenův syndrom, deficit vitamínu B12, lymfská nemoc.

Také onemocnění míchy a mozečku, jako Fridreichova ataxie a oligopontocerebelární degenerace, mohou napodobit RS, mají však sklon k familiárnímu výskytu, chronickému

a progresivnímu průběhu a bývá u nich normální nález v mozkomíšním moku. Mělo by se také pomyslet na tropickou spastickou paraparézu a myelopatii při infekci HTLV-I (Stites, Terr, 1994).

Myelopatie sdružená s AIDS může RS také napodobovat, navíc může mít i mnohočetná ložiska na MRI. Akutní diseminovaná encefalomyelitida se může objevit po infekcích horních cest dýchacích či jiné viróze nebo po imunizaci. Vyskytuje se však převážně u dětí, nález na MRI může připomínat RS, oligoklonální pruhy se vyskytují vzácně (Havrdová *et al.*, 2001).

Důležité je odlišit akutní epizody RS od organických lézí CNS, jako jsou nádory mozku a míchy, spondylózy a cévní malformace (Stites, Terr, 1994).

## 2.1.7 Medikamentózní léčba

### Léčba akutní ataky

Lékem volby (a nejen u akutního stadia) je v současnosti *methylpredison*. Ze steroidních hormonů má nejmenší množství vedlejších účinků a nejlepší snášenlivost. Podání vysokých dávek intravenózně vede k rychlému ústupu enhancementu zánětlivého ložiska na MRI. Je také doporučováno léčit každou ataku, která svými příznaky nemocného obtěžuje, a nečekat na vývoj těžšího neurologického deficitu.

Dalšími přístupy využitelnými k léčení akutní ataky jsou výměna plazmy, terapie pomocí monoklonálních protilátek, či intravenózních imunoglobulinů (Miller *et al.*, 2006).

### Dlouhodobá terapie k prevenci atak a nárůstu neurologického deficitu

Při dlouhodobé terapii patří k lékům první volby *interferon beta*. Má schopnost snížit aktivitu onemocnění klinicky, snížením počtu a tíže relapsů, i na MRI snížením počtu nových lézí a redukcí nárůstu atrofie CNS. V ČR jsou dobré zkušenosti s kombinací interferonu beta s běžně užívanými imunosupresivy.

*Glatimer acetát* patří mezi léky první volby, které by měly být použity u pacientů s aktivní, remitentní RS. Jde v podstatě o první antigen-specifickou terapii RS. Nástup účinků je pomalejší klinicky i na MRI. Postupně ale efektu přibývá a dochází k nižší tvorbě prozánětlivých cytokinů a naopak proliferaci buněk, které produkují protizánětlivé a imunosupresivní cytokiny.

*Intravenózní imunoglobuliny* se používají tam, kde se neosvědčilo nebo nepodařilo zavedení léčby preparáty první volby. Při podání vysokých dávek se předpokládá imunosupresivní účinek, restaurování idiotypové-antiidiotypové sítě a také přívod látek s možným trofickým účinkem

na poškozené či ohrožené buňky CNS. Uvažuje se o možnosti využití léčby intravenózními imunoglobuliny jako prevenci relapsů po porodu, kdy jsou pacientky ve zvýšeném riziku ataky.

*Azathioprin* v současné době patří mezi akceptované léky druhé volby. MRI studie prokazují jeho schopnost snížit až o 57 % aktivitu v MRI obraze a potvrdily tak jeho efekt.

Pro stadium chronické progresy konsensus neexistuje. Patogenetické mechanismy jsou totiž ještě heterogennější než ve stadiu remitentním. Léčba interferonem beta 1b má určitou účinnost, ale je to léčba velmi finančně náročná. Intravenózní aplikace steroidů není vzhledem k možným vedlejším účinkům dlouhodobě výhodná. Při selhání terapie pro remitentní stadium nemoci je nutno sáhnout k vyšším dávkám imunosupresiv z řady cytostatik s cílem snížení počtu aktivovaných T lymfocytů. V dnešní době se v léčbě zdají být nejbezpečnější tato dvě schémata – pulzní léčba methylpredisonem a cyklofosfamidem nebo pulzní léčba methylpredisonem a mitoxantronem (Havrdová *et al.*, 2001).

### **Symptomatická terapie**

Nedílnou součástí terapie RS je terapie symptomatická. Slouží k ovlivnění spasticity, sfinkterových a sexuálních poruch, bolesti, třesu, záchvatových projevů, deprese, k prevenci a léčbě infekčních onemocnění (Havrdová *et al.*, 2001).

## **2.1.8 Rehabilitace**

Roztroušená skleróza je progresivní onemocnění projevující se mnoha neurologickými příznaky. Funkční limity, nejistota ohledně budoucnosti, možná ztráta role ve společnosti a rodině má negativní dopad na kvalitu života, sociální vztahy, povolání, volnočasové aktivity nemocných a je mimořádně stresující (Carr, Shepherd, 2000).

Nemocní s RS vyžadují komplexní péči odborníků, kteří se zabývají jednotlivými příznaky a jsou schopni přizpůsobit péči náhlým změnám jejich zdravotního stavu (Thomson, 2001).

### **2.1.8.1 Obecné cíle fyzioterapie**

**Obecnými cíli fyzioterapie** jako součástí multidisciplinárního týmu jsou:

- optimalizace provádění denních aktivit a dovedností
- maximalizace funkčních schopností
- zlepšení kvality života

Lze toho dosáhnout nácvikem a tréninkem určitých úkolů, jako je vstávání ze sedu, posazování, chůze a v neposlední řadě nácvik úchopů, manipulací a balančních schopností. Zvládnutí těchto dovedností je nezbytné pro udržení samostatnosti. Pro nácvik je potřeba přesné výchozí postavení, které je důležité pro správné provedení pohybu a minimalizaci energetických nároků. Opakováním těchto úkolů dochází k aktivaci svalů ve správném sledu, jejich posílení a optimalizaci učení. Při nácviku se využívá názorná ukázka provedení, manuální vedení a zpětná vazba.

Po zvládnutí těchto dovedností pokračuje nácvik při změněných podmínkách, simulujících běžné prostředí, ve kterém se nemocný nachází (Carr, Shepherd, 2000).

### **2.1.8.2 Specifické cíle fyzioterapie**

Více **specifickými cíly fyzioterapie** jsou:

- udržení muskulo-skeletální integrity
- udržení aerobní kapacity
- zvládnutí únavy
- spolupráce s nemocným při stanovování cílů
- spolupráce s nemocným, která zaručí, že naše zásahy se týkají jeho potřeb a přání a že je považuje za relevantní
- poskytnutí nezbytných pomůcek (Carr, Shepherd, 2000)

V praxi se osvědčilo zaměření na aktivaci programů, které spouští pohyb jako celek. Dochází tak nepřímo k ovlivnění všech klinických projevů onemocnění. Tento efekt se předpokládá při využití Vojtovy reflexní lokomoce, propioceptivní neuromuskulární facilitace a řady dalších fyzioterapeutických metod založených na neurofyzilogickém podkladě. Tyto metody pracují s principy řízení motoriky, pohybového chování člověka a senzomotorického učení. Jednotlivé neurologické příznaky je možné ovlivňovat také cíleně pomocí symptomatické léčby (Řasová, 2007).

Zásadou při terapii u nemocných s RS je cvičit pouze do známek motorické (tzn. neuromuskulární) únavy. Naopak s únavou jakéhokoliv jiného původu by se měl pacient naučit pracovat (Vacek, 2001).

Strategie zvládnutí únavy se odvíjí od rozhovoru s pacientem. Získáme od něj informace o charakteru únavy, jejím rozsahu a faktorech, které ji urychlují. Řešením jsou převážně režimová

opatření, jako je zjednodušení práce, přestávky pro relaxaci či úprava stravování. Dobrý vliv na únavu má zařazení aerobního tréninku (Carr, Shepherd, 2000).

Přínosem pravidelného cvičení pro nemocné je zvýšení pocitu zdraví, zlepšení mentálních funkcí, zvýšení kardiopulmonální zdatnosti, snížení deprese a úzkosti a snížení nadbytečného tělesného tuku (Carr, Shepherd, 2000, Řasová *et al.*, 2006).

Při terapii nesmíme zapomínat, že mnoho nemocných je citlivých teplo. Je důležité jim zajistit vhodné prostředí - dostatečné větrání (klimatizaci), hydrataci apod. (Miller *et al.*, 2006)

## 2.2 IMUNOLOGIE

Imunitní systém chrání organismus před zevními škodlivinami, zprostředkovává obranu proti infekci, udržuje atigenní homeostázu organismu (eliminuje opotřebované, odumřelé nebo nádorové buňky), zajišťuje toleranci k vlastním tkáním organismu a udržuje ji (Havrdová *et al*, 2001).

### 2.2.1 Úvod do imunologie

Funkce imunitního systému zajišťují jednak některé součásti krevního séra a tkáňového moku, nazývané humorální faktory, jednak krevní a další buňky.

**Humorální imunita** je tvořena protilátkami (imunoglobuliny), systémem krevních bílkovin (komplementem) a dále celou řadou dalších proteinů v séru, které se účastní zejména opsonizace. Uplatňuje se v obraně proti bakteriím, při odstraňování antigenů (látky, které jsou schopny vyvolat imunitní reakci) z organismu, při ničení některých buněk nebo mikrobů, při zánětlivé reakci a anafylaxi. Porucha této imunity s projevuje převážně vyšší náchylností i infektům.

Součástí **buněčné imunity** jsou T lymfocyty, makrofágy, NK buňky, cytokiny. Zajišťuje obranu proti plísním, virům, intracelulárním bakteriím, nádorovým buňkám. Její poruchy se projevují zvýšenou náchylností k virovým a plísnovým onemocněním, ke vzniku nádorových a autoimunitních chorob (Bartůňková, Šedivá, 1999).

Podle způsobu rozpoznání antigenu rozdělujeme složky imunity na **specifické** a **nespecifické** (Fučíková, 2002). Složky specifické imunity rozpoznávají antigeny prostřednictvím svých receptorů pro jednotlivé antigeny a mají imunologickou paměť. Než zareagují na přítomnost škodliviny trvá řádově hodiny až dny. Do specifické imunity se řadí T a B lymfocyty a protilátky.

Nespecifická imunita je zajišťována fagocyty, NK buňkami a komplementem. Rychlost reakce na škodlivinu je řádově v minutách. Buňky které ji zajišťují nemají imunologickou paměť ani specifické receptory pro antigen (Bartůňková, Šedivá, 1999).

Každá imunitní odpověď má dvě fáze. První je rozpoznávací, v níž se uplatňují antigen prezentující buňky (včetně B lymfocytů) a T lymfocyty, a druhá tzv. efektorová kdy dochází k eliminaci antigenu T buňkami nebo protilátkami.

Imunita se neustále vyvíjí a mění, tato přizpůsobivost vede k přežití. Selhání této adaptace může vést i k poškození vlastních struktur – **alergie, autoimunita**.

Nedostatečná výbava imunitního systému co do kvantity nebo kvality jednotlivých složek má za následek selhání obranyschopnosti vůči infekčním agens, tzv. **imunodeficienci** (Fučíková, 2002)

## 2.2.2 Regulace imunity

Regulace imunitní odpovědi je velmi důležitá, protože při její poruše dochází k různým imunopatologickým stavům až onemocněním charakteru alergií nebo autoimunitních nemocí (Fučíková, 2002).

### **Faktory uplatňující se v regulaci imunity jsou:**

- *antigen* – látka, která je schopna vyvolat imunitní reakci, může být vnějšího původu – mikroorganismy, nebo vnitřního původu, např. jaderné antigeny (Bartůňková, Šedivá, 1999).

- *protilátky* – vznikají v B buňkách po jejich aktivaci antigenem (Fučíková, 2002)

- *cytokiny* – uplatňují se při růstu, zrání, diferenciaci a aktivaci imunokompetentních buňek, v regulaci imunitní odpovědi, ve zprostředkování celkové reakce organismu při imunitní reakci. Jsou uvolňovány na různé podněty buňkami imunitního systému, ale i endoteliemi a dalšími buňkami (Bartůňková, Šedivá, 1999).

- *geny* – některé choroby se vyskytují častěji ve spojení s určitými HLA typy. Uplatňují se též geny mimo HLA oblasti. Mutacemi rekombinantních genů pro imunoglobuliny nebo receptory T lymfocytů mohou vzniknout těžké kombinované defekty imunity u novorozenců.

- *neuroendokrinní vlivy* – růstový hormon, tyroxin, kortikosteroidy, endorfiny a jiné hormony ovlivňují funkci leukocytů, které mají příslušné receptory a naopak leukocyty jsou schopny produkce řady hormonů (adrenokortikotropní hormon, tyreotropní hormon, růstový hormon aj.) (Fučíková, 2002)

### **Nadměrná a neregulovaná imunita**

Nadměrná, neregulovaná tvorba protilátek nebo T lymfocytů může být příčinou přechodného nebo trvalého poškození buněk nebo tkání.

Tyto nežádoucí reakce se označují jako hypersenzitivní a dělí se do 4 typů.

I. typ: anafylaktický

II. typ: cytotoxický

III. typ: imunokomplexový

IV. typ: reakce oddálené přecitlivělosti

Roztroušená skleróza v tomto dělení spadá pod cytotoxickou reakci, která je spuštěna protilátkou reagující s antigenními determinantami, které jsou součástí buněčné membrány (Fučíková, 2002)

### **2.2.3 Autoreaktivita a autoimunita**

#### **Autoreaktivita**

Fyziologická autoreaktivita je imunitní odpověď zaměřená proti vlastním antigenům. V situacích, jako je úklidová nebo obranná reakce jsou autoprotiátky nebo autoreaktivní klony T lymfocytů potřebné. Jsou fyziologickou součástí imunologického systému v periférii, prošly selekcí v thymu a mají nízkou afinitu k vlastním antigenům. Podobnému procesu jsou v kostní dřeni podrobeny i B lymfocyty. Proces, při němž se v primárních lymfatických orgánech apoptózou vyřazují silně autoreaktivní lymfocyty je označován jako centrální tolerance.

V periférii přítomné, slabě reagující autoreaktivní T lymfocyty jsou kontrolovány ještě několika dalšími způsoby, označovanými jako periferní tolerance.

Fyziologicky přítomné autoprotiátky se vyskytují ve velmi nízkých koncentracích a tvoří první ochranu proti infekci dokud se nevytvoří dostatečně účinné specifické protilátky.

#### **Autoimunita**

Autoimunita je pojem užívaný pro imunopatologický stav, při němž dochází k autoagresivnímu poškození vlastních buněk nebo tkání. Podmínkou vzniku autoimunity je prolomení tolerance zajišťované jak centrálně tak periferně (Fučíková, 2002).

Tolerance je specifická imunologická neodpovídatost vůči jistým antigenům. Jedná se o antigeny, které byly prezentovány během embryonálního vývoje a jsou považovány za „vlastní“.

Nejdůležitějším krokem při vývoji autoimunitních onemocnění je aktivace autoreaktivních Th buněk. Tyto aktivované Th1 nebo Th2 buňky mohou indukovat buňkami, nebo protilátkami zprostředkovanou autoimunitní reakci (Levinson, 2008).

Na vzniku autoimunitních onemocnění se podílí mnoho faktorů:

- genetická predispozice nebo geny kódující cytokiny, regulující apoptózu (Fučíková, 2002)
- hormonální faktory – u žen je vyšší výskyt autoimunitních chorob než u mužů

- infekce – může se podílet mnoha způsoby (molekulární podobností s autoantigeny, aktivací potenciálně autoreaktivních lymfocytů, destrukcí tkáně s uvolněním autoantigenů vůči kterým nebyla vytvořena centrální tolerance)
- narušení bariér imunologicky privilegovaných orgánů (CNS, oko) např. traumatem nebo zánětem
- současná přítomnost imunodeficiency (Levinson, 2008)
- endokrinologické změny – porucha HPA osy (Delves, 2006)

## **2.2.4 Vliv zátěže na imunitu**

Cvičení ovlivňuje přirozenou imunitu, funkci T a B lymfocytů a odpověď cytokinů prostřednictvím změn hemodynamiky a změn sekrece endorinních hormonů. Velikost účinku na imunitní systém odráží intenzitu, trvání a pravidelnost cvičení (Hoffman-Goetz, Pedersen, 1994).

### **2.2.4.1 Obecné vzorce**

I přes variabilitu typů, trvání a intenzity cvičení, načasování imunologických odběrů a různou počáteční fyzickou zdatnost subjektů, existuje několik shodných vzorců, které se objevují s ohledem na subpopulaci leukocytů v krvi a jsou pozorovány jak u trénovaných, tak netrénovaných jedinců.

Obecně u normálních jedinců aktivita a počet imunitních buněk vzrůstá během období jednorázového cvičení. Koncentrace neutrofilů se během cvičení zvyšuje a pokračuje ve zvyšování i následně po cvičení. Během cvičení dochází k vyplavování NK buněk, T a B buněk do krve a tím se zvyšuje celkový počet lymfocytů.

Po ukončení cvičení dochází ke snížení hladiny některých složek imunitního systému pod normu. Toto snížení může trvat až šest hodin, v závislosti na intenzitě a trvání cvičení. Tento model platí pro lymfocyty, NK buňky a LAK-buňky (lymphokineactivated killer-aktivované NK buňky), ale ne pro neutrofilu, u kterých přetrvává neutrocytóza. Neutrofilu tvoří téměř 60% z cirkulujících bílých krvinek a jsou důležitou součástí přirozené imunitní odpovědi. Je zajímavé spekulovat, že v období, kdy jsou jiné komponenty imunitního systému potlačeny, jsou neutrofilu mobilizovány, aby kompenzovaly tuto nedostatečnost. Vyřazení tohoto záložního systému následkem extrémní aktivity může být kompatibilní s náchylností k infekcím horního respiračního traktu u přetrénovaných jedinců.

Obecný názor je (ačkoliv ne všechny studie se shodují), že středně náročné cvičení podporuje funkce neutrofilů, zahrnující chemotaxi, fagocytózu a aerobní spalování a je tedy spojeno se zvýšením rezistence proti infekcím horních cest dýchacích. Během extrémního cvičení jsou tyto funkce chronicky potlačovány s výjimkou chemotaxe, která postižena není (Brines *et al.*, 1996).

Nicméně, neutrofilové jsou také mediátory zánětu při tkáňovém poškození. Snížení funkce neutrofilů tedy může mít ochranný účinek u omezených chronických zánětů (Pedersen, Nieman, 1998).

Většina studií zabývajících se vlivem cvičení na imunologické parametry byla prováděna vyšetřením imunologických parametrů z krve, chybí zde data z jiných tkání např. svalů (Brines *et al.* 1996).

#### **2.2.4.2 Konkrétní způsoby ovlivnění imunity**

##### **Aktivace HPA osy**

Aktivace HPA osy vede k zvýšení hladiny glukokortikoidů. Glukokortikoidy jsou schopné imunitní funkce zvyšovat (při reakci na akutní zátěž) nebo inhibovat (při chronickém působení). Jejich modulační vliv se projevuje potlačením produkce prozánětlivých cytokinů a podporou protizánětlivých (Kern, Ziemssen, 2008).

U lidí vystavených akutní zátěži, nebo farmakologické léčbě glukokortikoidy došlo k zřetelným změnám v distribuci leukocytů, expresi buněčných adhezivních molekul a proliferaci imunitních buněk.

Pokusy na zvířecích modelech RS jasně prokazují vliv snížené funkce HPA osy na progresi onemocnění. U nemocných s RS je situace složitější, byla zjištěna jak snížená, tak zvýšená funkce HPA osy (v závislosti na typu onemocnění a jeho stadiu). Např. u relaps-remitentní formy byly zjištěny nižší hladiny glukokortikoidů ve srovnání s kontrolními skupinami pacientů s primárně progresivní formou a zdravými jedinci. Navíc u nich byla zjištěna i snížená senzitivita glukokortikoidových receptorů (Kern, Ziemssen, 2008).

Heesen *et al.* (2003) zjistili, že odpověď na zátěž byla podobná u nemocných s RS, kteří prošli tréninkem (8 týdnů, 2x týdně na 75% maxima stanoveného ve wattch) s RS pacienty, kteří tréninkem neprošli a kontrolní skupinou zdravých lidí. Pouze u nemocných s RS bez tréninku se ukázal trend k nižší cytokinové odpovědi (TNF alfa a interleukin-10), zatímco počáteční hodnoty se u cvičících pacientů s RS od kontrolní skupiny bez tréninku nelišily.

## **Autonomní nervový systém**

Autonomní nervový systém má hustá nervová zakončení uvnitř různých lymfatických orgánů. Během aktivace sympatického nervového systému jsou z nervových zakončení uvolňovány katecholaminy, zejména adrenalin a noradrenalin. Zdá se, že všechny lymfoidní buňky mají beta-adrenergní receptory (White, Castellano, 2008). V největší hustotě jsou u NK buněk, v nejmenší hustotě u Th buněk (Kern, Ziemssen, 2008). Výsledky několika studií nasvědčují spojení mezi adrenalinem indukovanými změnami beta-adrenergních receptorů a redistribucí podmožiny leukocytů skrze selektivní buněčnou mobilizaci.

Tuto hypotézu podporuje pozorování provedené u dobrovolníků, kteří dostali intravenózní infúze adrenalinu dosahující koncentrace identické s koncentrací pozorovanou během cvičení na bicyklu (75% VO<sub>2</sub>max, 1 hodinu). Změny v podmožině PBMC, NK aktivitě, LAK aktivitě a proliferativní odpovědi byly téměř totožné se změnami nastávajícími během cvičení (Hoffman-Goetz, Pedersen, 1994).

V jednom ze svých výzkumů Heesen a kol. zjišťovali, zda změna ve fungování HPA osy ovlivňuje reakci na psychologickou zátěž u nemocných s RS.

Na počátku studie byla u nemocných s RS byla nalezena signifikantně vyšší klidová hladina noradrenalinu ve srovnání se zdravými jedinci. Odpověď adrenalinu a noradrenalinu na psychologický stres však u pacientů s RS signifikantně změněna oproti zdravým jedincům nebyla (Heesen *et al.*, 2002).

V další studii zkoumali Schulz a kol. vliv cvičení na imunologické parametry, kvalitu života, neurotrofické faktory a koordinační funkce u pacientů s RS s tréninkem (8 týdnů, 2 x týdně 30 min, intenzita 75% maxima stanoveného ve wattch), a bez tréninku. U ACTH, kortizolu, adrenalinu a noradrenalinu nebyly po ukončení studie významné změny u klidových koncentrací, ani v odpovědi na 30-ti minutový zátěžový test mezi trénovanou a kontrolní skupinou (Schulz *et al.*, 2004).

## **Růstový hormon**

Receptory růstového hormonu nalézáme ve vysoké koncentraci na lidských mononukleárních leukocytech. Nicméně imunomodulační role růstového hormonu v kontextu se cvičením není až tak jasná. Např. infúze růstového hormonu (v koncentraci charakteristické pro cvičení) u dobrovolníků neměla efekt na podmožinu PBMC, aktivitu NK buněk, produkci cytokinů nebo funkci lymfocytů, ale indukovala signifikantní zvýšení koncentrace neutrofilů.

## **Hypertermie**

Intenzivní a/nebo dlouhotrvající cvičení vyvolává zvýšení tělesné teploty bez zvýšení nastavené hodnoty v hypotalamu. Tento stav je známý jako tzv. hypertermie. Hypertermie může mít četné účinky na imunitní systém. In vivo účinky byly studovány u zdravých dobrovolníků při ponoření do horké koupele, čímž se zvýšila jejich rektální teplota na 39,5°C. Při dalším experimentu, byli ti stejní dobrovolníci ponořeni do teplotně neutrální koupele. Bylo zjištěno, že hypertermie vyvolává podobné změny imunity jaké jsou pozorovány při cvičení.

Na rozdíl od intenzivního cvičení však bylo pozorováno pouze malé zvýšení koncentrace adrenalinu a noradrenalinu v plazmě (Hoffman-Goetz, Pedersen, 1994).

Nestabilita příznaků u nemocných s RS jako následek zvýšení tělesné teploty po cvičení byla jedním z argumentů, proč jim po mnoho let nebylo cvičení doporučováno. V poslední době se však ukázalo, že toto zhoršení, které po cvičení zažívá až 40 % nemocných, je přechodné. U více než 85 % nemocných dojde k normalizaci stavu do půl hodiny po cvičení (Dalgas *et al.*, 2008).

## **Energie poskytovaná lymfocytům**

Dva nejdůležitější zdroje energie pro lymfocyty a monocyty jsou glukóza a glutaminy. Nejdůležitější tkáň produkující glutamin jsou skeletální svaly. Mají vysokou koncentraci glutaminu i enzymatickou kapacitu k jeho syntéze a velmi rychle ho dokáží uvolňovat do krevního řečiště. Aktivita skeletálních svalů může tedy přímo ovlivnit imunitní systém (Hoffman-Goetz, Pedersen, 1994).

## **Indukce neurotrofických faktorů**

Cvičení také aktivuje molekulární a buněčné kaskády, které podporují a udržují plasticitu mozku. Indukuje expresi genů spojených s plasticitou, které kódují BDNF (brain-derived neurotrophic factor) a navíc podporuje vaskularizaci mozku, neurogenezi, funkční změny v neuronových strukturách a odolnost neuronů vůči poškození.

BNDF podporuje přežití a růst mnoha podtypů neuronů včetně glutamatergických neuronů. Zvýšená hladina BDNF mRNA po cvičení byla nalezena v hippocampu, vysoce plastické struktuře, která je normálně spojena s vyššími kognitivními funkcemi spíše než s motorickými (Cotman, Berchtold, 2002).

U skupiny nemocných s RS došlo po 8-mi týdenním tréninku (2x týdně, intenzita 75% max. stanovené hodnoty ve watttech) ke zvýšení hladiny BDNF, ačkoliv u kontrolní skupiny se hladina

snížila. To platilo pro klidovou hodnotu i pro reakci na zátěž. Tyto rozdíly nicméně nebyly statisticky významné (Schulz *et al.*, 2004).

U nemocných s RS je pozorována neurodegenerace a snížení kognitivních funkcí. Přechodné zvýšení BDNF při jednorázovém středně náročném cvičení by mohlo pomáhat neuronální regeneraci a plasticitě (Gold *et al.*, 2003).

Gold *et al.* zkoumali vliv standardizovaného jednorázového (30min, 60% VO<sub>2</sub> max) na hladinu NGF (nerve grow factor) a BDNF v séru u pacientů s RS a kontrolní skupinou zdravých lidí.

Na počátku byla klidová koncentrace NGF v séru u pacientů s RS zvýšená ve srovnání s kontrolní skupinou, klidová koncentrace BDNF se mezi oběma skupinami nelišila.

Po cvičení došlo k okrajově signifikantnímu zvýšení hladiny NGF v séru u RS pacientů a stejně tak i u zdravé kontrolní skupiny a k zvýšení koncentrace BDNF v séru, opět stejně u nemocných i zdravé kontrolní skupiny. Je otázkou, zda by delší a dlouhodobé cvičení střední zátěže mohlo vést k trvale zvýšené hladině neurotrofických látek v séru (Gold *et al.*, 2003).

Studie zkoumající cvičební trénink u EAE, RS a jiných autoimunitních onemocnění ukazují buď příznivý a nebo žádný účinek na průběh onemocnění. V současnosti není jasné, zda je tento účinek založen na imunomodulaci při tréninku nebo kompenzací negativního vlivu dlouhodobé nízké aktivity (Heesen *et al.* 2003).

### **3 CÍLE A HYPOTÉZY**

V této studii jsme se zajímali, jak fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě ovlivňuje klinické projevy a imunologický systém u nemocných s RS.

#### **Hypotéza 1**

Dojde k významné změně klinických projevů u nemocných s RS, kteří podstoupili fyzioterapii oproti kontrolní skupině nemocných bez fyzioterapie.

#### **Hypotéza 2**

Dojde k významné změně imunologických parametrů u nemocných s RS, kteří podstoupili fyzioterapii oproti kontrolní skupině nemocných bez fyzioterapii.

## 4 METODIKA

### 4.1 Výběr probandů

Studie se zúčastnilo 20 ambulantních pacientů s potvrzenou diagnózou RS, kteří splňovali všeobecná kritéria (tj. stabilní klinický stav v předcházejících třech měsících, minimálně dva roky na imunomodulačních léčích, převážně motorického postižení, klinické projevy, tak podobné, jak jen bylo možné, Expanded Disability Status Scale  $\leq 5$ , indikace a schopnost podstoupit ambulantní fyzioterapii), souhlas s účastí na studii a podpis informovaného souhlasu. 12 pacientů bylo v experimentální skupině a 8 pacientů v kontrolní skupině.

	Skupina 1 s fyzioterapií	Skupina 2 bez fyzioterapie	Rozdíl mezi skupinou 1 a 2
	průměr $\pm$ SD	průměr $\pm$ SD	p-hodnoty
Věk (roky)	42.6 $\pm$ 8.01	40.12 $\pm$ 10.08	0.29
Aktivita RS (roky)	5.9 $\pm$ 2.15	4.75 $\pm$ 2.43	0.17
EDSS	3.6 $\pm$ 0.82	3 $\pm$ 1.2	0.14
Pohlaví	5 mužů, 7 žen	2 muži, 6 žen	
Imunomodulační léky	6 BF, 2 copaxon, 1 avonex, 1 refador, 1 endoxan	4 BF, 2 copaxon, 1 avonex, 1 r22	

**Tabulka 1** Charakteristika probandů.

### 4.2 Stanovované imunitní parametry

#### *Imunoglobuliny*

Koncentrace imunoglobulinů IgG, IgA, IgM a IgG podtříd byly měřeny laserovou nefelometrií. Čerstvá krev byla odebrána, plazma oddělena a zmrazena na  $-20^{\circ}\text{C}$  do doby analýzy. Sérologická reakce antigen-protilátka imunokomplexů (vzorek imunoglobulinu a vlastních tělesných polyklonálních protilátek) byly měřeny nefelometrem BNII (Siemens Medical Solutions, Dade Behring, Germany), podle pokynů výrobce.

#### *Fenotyp imunitních buněk*

Pro stanovení populací T-lymfocytů, B-lymfocytů a NK buněk v krevním vzorku (100  $\mu\text{l}$ ) byly inkubovány s fluorescenčně značenými protilátkami (20  $\mu\text{l}$ ) 20 minut při pokojové teplotě.

Monoklonální protilátky byly anti-CD3, anti-CD4 nebo anti-CD8, anti CD-19 a byly použity izotypové kontroly, konjugované buď s FITCD nebo PE (Becton Dickinson, Belgie). Po ukončení inkubace, byly erytrocyty lyzovány, a byly stanoveny pouze leukocyty. Buněčné suspenze byly analyzovány průtokovou cytometrií (FACSCalibur, Becton Dickinson, Belgie). Fluorescenční data byla získána z  $2 \times 10^4$  buněk a analyzována za použití CELLQUEST softwaru. Absolutní čísla byla určena po rozlišení počtu buněk.

### 4.3 Klinické vyšetření

Klinické vyšetření bylo provedeno zkušeným fyzioterapeutem z Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. První vyšetření bylo provedeno před začátkem studie, druhé po 8 týdnech provádění fyzioterapie.

Hodnoty z jednotlivých testů byly normalizovány na hodnoty od 0 do 1 (nejlepší). Normalizace byla zhotovena odečtením minimální možné hodnoty od námi získané hodnoty a vydělením této hodnoty rozdílu rozdílem maximální a minimální možné hodnoty (daného testu), jak je vyjádřeno v následujícím vzorci:

$$y = \frac{x - x_{\min}}{x_{\max} - x_{\min}}$$

Případně byl daný výsledek odečten od čísla 1, a to při opačném skórování, kdy hodnota 0 zastupuje nejlepší hodnotu funkce.

#### 4.3.1 Vyšetření zraku (LCLAT)

K vyhodnocení vizuálních funkcí bylo použito konečné číslo správně přečtených písmen na třech tabulkách o různém kontrastním rozlišení. Data z každé tabulky byla normalizována. Vizuální funkce pak byly určeny jako průměr všech tří normalizovaných úrovní kontrastu.

#### 4.3.2 Vyšetření svalové síly (MI)

Pro kvalitativní vyšetření svalové síly byl použit Motorický index (Motoricity Index). Každá končetina byla hodnocena ve třech úkolech, z nichž každý byl hodnocen v bodovém rozmezí 1- 33. Motorický index byl ustanoven jako součet hodnocení všech tří úkolů pro každou končetinu zvlášť.

Byly vyšetřovány úmyslné pohyby, resp. svalové kontrakce při těchto úkolech:

- špetkový úchop – úkolem vyšetřovaného je uchopit kostku mezi palec a ukazováček, sledujeme svaly předloktí a ruky
- flexe lokte – výchozí poloha je 90° flexe, předloktí je v supinaci a paže vertikálně, vyšetřovaný je vyzván, aby pokrčil loket a dotknul se ramene
- abdukce ramene – vyšetřuje se s flektovaným loktem přitisknutým k hrudi, vyšetřovaný je vyzván k upažení
- dorsální flexe hlezna – noha je položena ploskou na zemi, v hlezenním kloubu je úhel 90°, vyzveme vyšetřovaného, aby provedl dorsální flexi nohy
- extenze kolene - vyšetřovaný má opřenou nohu ploskou na zemi a 90° flexi v kolenním kloubu, je vyzván aby provedl extenzi kolene a bérce se dotkl ruky vyšetřujícího, držené ve výšce kolene
- flexe kyčelního kloubu se vyšetřuje v sedě s 90° flexí v kyčelních kloubech vyšetřovaný je vyzván, aby zvedal koleno směrem k bradě

#### 4.3.3 Vyšetření třesu (T)

Pro hodnocení třesu bylo použito prvních deseti položek klinické hodnotící škály pro třes (Fahn S., Tolosa E., Maria C., 1993). Byl hodnocen klidový (K), posturální (P) a intenční (I) třes pomocí čtyřbodové stupnice (0 - žádný třes, 4 - těžký třes).

*Klidový třes* se hodnotil v sedě pro každou končetinu zvlášť.

*Posturální třes* pro HKK byl testován v sedě, HKK v předpažení, v pronaci, prsty od sebe. DKK testujeme v leže na zádech, DKK jsou flektovány v kyčlích a v kolenech, nohy v dorsální flexi.

*Intenční třes* HK vyšetřujeme v sedě testem prst-nos, kdy se pacient střídavě dotýká svého nosu a prstu vyšetřujícího, který je na vzdálenost extendované horní končetiny. DK vyšetřujeme v poloze vleže na zádech pomocí testu pata-koleno.

Třes u jednotlivých končetin byl stanoven jako součet hodnot všech tří výše zmíněných třesů.

#### 4.3.4 Vyšetření dysdiadochokinézy (DD)

Pro hodnocení dysdiadochokinézy byla použita pětibodová škála vytvořená Alusim (Alusi *et al.*, 2000). Přičemž hodnota 0 znamená normální pohyb a hodnota 4 neschopnost provést opakovaný sekvenční pohyb. Vyšetřují se tři pohyby pro HKK a jeden pro DKK.

Vyšetření horních končetin:

- klepání prsty - palcem o špičku ukazováčku, každou HK zvlášť
- pohyby rukou - opakované rozevírání a zavírání dlaně s co největší amplitudou, každou HK zvlášť
- rychlé alternující pohyby HKK - supinace a pronace ve vertikální nebo horizontální poloze, s co největší amplitudou, oběma rukama zároveň

Vyšetření dolních končetin:

- pohyby nohou- poklepávání špičkou nohy o zem, pata zůstává na zemi, s co největší amplitudou, každou DK zvlášť

#### 4.3.5 Vyšetření ataxie (DM)

Pro hodnocení ataxie-dysmetrie (DM) byla použita pětibodová škála, kdy hodnota 0 = žádné postižení a hodnota 4 = neschopnost provést požadovaný úkon, popsána Alusim (Alusi *et al.*, 2000).

Pro vyšetření horních končetin se využívá test prst-nos. Vyšetřovaný se zavřenýma očima se má upaženou HK dotknout špičky svého nosu. Testuje se každá HK zvlášť.

Dolní končetiny testujeme v leže na zádech, vyšetřovaný se zavřenýma očima se má dotknout patou kolena a pak sjet patou dolů po holenní kosti. Každá končetina se testuje zvlášť.

#### 4.3.6 Vyšetření rovnováhy (BBS)

Bylo použito hodnocení rovnováhy dle Berga (Berg Balance Scale, BBS). BBS je 14-ti složková pětibodová stupnice, kdy hodnota 0 je nejnižší úroveň funkce a hodnota 4 nejvyšší úroveň. Dle BBS testujeme:

- Vstávání ze sedu do stoje bez pomoci horních končetin
- Samostatný stoj po dobu 2 minut
- Samostatný sed s HKK podél těla

- Posazování ze stoje
- Přesunutí se z jedné židle na druhou, židle svírají úhel 90°
- Stoj se zavřenýma očima, DKK od sebe na šířku boků
- Stoj o úzké bázi
- Napřažení dopředu - vyšetřovaný stojí, má předpažené HKK, na konec prstů umístíme pravítko a vyzveme vyšetřovaného aby se napřáhl dopředu
- Zvedání předmětu z podlahy ze stoje
- Otočení se ve stoji přes pravé a levé rameno
- Otočení se o 360° na jednu a pak na druhou stranu
- Střídaté umístění nohy na stoličku, každá noha se musí dotknout 4x
- Stoj bez opory s jednou nohou vpřed
- Stoj na jedné noze

#### **4.3.7 Vyšetření rovnovážných a vzpřimovacích reakcí (PR)**

Rovnovážné a vzpřimovací reakce byly hodnoceny na stupnici od 0 do 3, kdy hodnota 0 znamená, že je zaznamenána pouze reakce hlavy a hodnota 3, že všechny rovnovážné a vzpřimovací reakce jsou přítomny.

- V sedě vyšetřujeme vychýlení ve směru laterolaterálním
- Ve stoje vyšetřujeme vychýlení ve směru anteroposteriorním, posteroanteriorním a laterolaterálním
- Při nároku vyšetřujeme vychýlení ve směru anteroposteriorním, posteroanteriorním
- Při úkroku ve směru laterolaterálním

#### **4.3.8 Vyšetření stability kloubů (KZ)**

K hodnocení stability kloubů a kloubní funkce byla použita stupnice, která určuje stupeň rekurvace kolenního kloubu (kolenní zámek, KZ). Má sedm bodů od 0 do 6, kdy hodnota 0 značí, že kolenní zámek není přítomen ani při rychlé chůzi, a hodnota 6, že kolenní zámek je přítomen v klidu ve stoji, nelze ho vůlí odemknout.

#### 4.3.9 Vyšetření spasticity (MAS)

Pro hodnocení spasticity byla použita upravená Ashworthova škála (Modified Ashworth Scale, MAS). Vyšetřující hodnotí na škále od 0 do 4, zda, a jak vzrůstá svalové napětí při pasivním obloukovitém pohybu končetinou. Hodnota 0 znamená žádné narůstající napětí, hodnota 4 trvalé abnormální postavení končetiny ve flexi nebo extenzi. Svalový tonus jsme vyšetřovali pomalým pasivním pohybem výše uvedených svalových skupin, vleže na zádech, extenze HKK i DKK, maximálně 3× za sebou, po 15 minutách v klidu.

Bylo stanoveno hodnocení spasticity pro HK MAS součtem hodnot spasticity u flexorů lokte, pronátorů lokte, supinátorů lokte, flexorů zápěstí a flexorů prstů. Hodnocení pro DK MAS bylo stanoveno součtem hodnot spasticity u adduktorů kyčelního kloubu, extenzorů kolene, flexorů kolene, flexorů planty.

#### 4.3.10 Vyšetření chůze (TFW)

Bylo použito hodnocení chůze na vzdálenost 7,5 m (Timed 25 - Foot Walk).

Vyšetřovaný má za úkol ujít co nejrychleji 7,5 metru (tj. 25 stop). Měl by mít pohodlnou obuv, může používat své kompenzační pomůcky, ale nesmí se dotýkat zdi ani vyšetřujícího. Test se provádí dvakrát ihned po sobě. Chůze byla hodnocena jako průměr dvou naměřených časů (čím delší doba než vzdálenost ušlí, tím horší funkce).

#### 4.3.11 Vyšetření kognitivních funkcí (PASAT)

Pro vyhodnocení kognitivních funkcí byl použit sluchový sčítací test (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT).

Vyšetření spočívá v poslechu zvukového záznamu, kde jsou čtena čísla (od 1 do 10) v třísekundových intervalech a vyšetřovaný sčítá dvě naposledy vyslovená čísla. Každý výsledek pak řekne nahlas a vyšetřující zkontroluje správnost odpovědi s předlohou.

Aby bylo vyšetření kompletní, vyhodnotili jsme indexy pro LHK, PHK, LDK, PDK, rovnováhu, kognitivní funkce a klinické funkce.

- Index pro horní končetiny:  $IHK = (HKMI + HKMAS + HKT + HKDD + HKDM) / 5$
- Index pro dolní končetiny:
- $IDK = (DKMI + DKMAS + DKT + DKDD + DKDM + KH) / 6$
- Index rovnováhy  $IR = (BBS + PR) / 2$

- Index klinických funkcí IKF = (VFT+IHKK+IDKK+IR+T25FW+PASAT) /6

Protokol klinického vyšetření je uveden v příloze 1.

Výběr testů byl proveden z knihy Fyzioterapie u neurologicky nemocných (Řasová, 2007).

#### **4.4 Prováděná fyzioterapie**

Pacienti docházeli na fyzioterapii po dobu 8 týdnů, 2x týdně na 1 hodinu. Při terapii byly použity principy senzomotorického učení (získávání a uchování, senzorický feedback, provádění částí a celých praktických úkolů, mentální imaginace atd.) a facilitace (interneuronální spoje byly posíleny při koaktivaci různých neuronálních cest sbíhajících se v jedné stimulované struktuře), které byly aplikovány v přesně stanovených polohách a motorických funkcích (v sedu, při vstávání, sedání, stojí a chůzi).

##### **4.4.1 Průběh vyšetření**

Vyšetření probíhalo takto: definování motorické funkce, kterou jsme chtěli vyvolat → vyšetření zda je nemocný schopen tuto funkci provést samostatně a v dostatečné kvalitě, pokud ne → terapie.

Při terapii jsme nejprve vysvětlili nemocnému princip terapie, následovalo definování motorické funkce, kterou jsme po něm chtěli vykonat → motivace → nastavení výchozí polohy → aplikace aferentních podnětů → aktivace programu motorické funkce → spuštění pohybu → zesílení přílivu podnětů do CNS v průběhu kvalitně spuštěné motorické funkce, opakování aktivace programu v stále stejné modelové situaci po dobu, kdy se dařilo vyvolat kvalitní odezvu.

Nebyl-li nemocný schopen motorickou funkci vykonat, opakovali jsme celý postup, dokud se požadovaný pohyb nepodařilo spustit, případně jsme zvolili jiný pohyb a pokusili se ho aktivovat.

Pokud nemocný byl schopen požadovanou funkci vykonat samostatně, soustředili jsme se na kvalitu jejího provedení a na nácvik pohybu v různých podmínkách.

##### **4.4.2 Terapie**

Při terapii se používala jednoduchá řada modelových situací: sed, zvedání ze sedu do stoje, ovlivnění kolenního zámku, sedání si ze stoje do sedu, nárok, chůze, pohyby končetin.

###### **4.4.2.1 Sed**

Nastavili jsme výchozí pozici (sedací plocha asi 1 cm nad kolenními klouby, abdukce v kyčelních kloubech, přibližně na šířku ramen, pravý úhel v kloubech kolenních, plosky nohou

celé opřeny o zem a váha na nich rovnoměrně rozložena), klíčové pro nás bylo dosáhnout co nejvíce fyziologického postavení pánve a páteře.

Abychom dosáhli aktivního držení této pozice, aplikovali jsme aferentní podněty. Osvědčilo se např. protažení svalu v místě, odkud jsme chtěli vyvolat celkovou reakci a jasného hlasitého slovního příkazu k udržení výchozí pozice např. „nenechte se odtlačit“, „nenechte si zvednout špičky ze země“ apod. Velmi dobře se pracovalo i s tzv. adaptabilním odporem, tzn. že pokud se začne reakce na aplikované podněty ztrácet, zvolí se silnější, prudší odpor, naopak reaguje-li pacient dobře, volíme jemný, citlivý odpor. K rychlejší aktivaci došlo také při dráždění proprioceptorů na určitých místech, určitým směrem: tlakem na vnitřní okraj lopatky na hranici mezi střední a dolní třetinou směrem dopředu a mírně nahoru, tlakem na akromion dozadu mírně dolů, na spinu iliacu anterior superior dorzálně a mírně dolů, tlakem na gluteální fascii dopředu a mírně nahoru, tlakem na hrudník v mamilární linii v místě úponu bránice.

Kontrola odezvy se prováděla mírným odporem kdekoliv na těle.

Později, po kvalitním provedení modelového vzoru jsme se nemocného pokusili aktivovat při různě modifikovaných podmínkách např. při vykonávání běžných denních činností, na různě vysoko nastavené sedací ploše, na různě tvrdé sedací ploše atd.

#### **4.4.2.2 Zvedání se ze sedu do stoje**

Zde bylo nejdůležitější pacientovi „předat“ naši představu tohoto pohybu jako plynulého přecházení z jedné stabilní polohy do druhé, což znamená, že mezi výchozí a konečnou polohou dojde k vystřídání velkého množství stabilních poloh. Rozhodně se nejedná o zvedání „výskokem“.

Výchozí pozice byla v sedu, v hlubokém předklonu, se spojenými a předpaženými horními končetinami. Pomocí jemného tahu za horní končetiny jsme naváděli pacienta dopředu šikmo vzhůru.

K aktivaci tohoto programu se osvědčila aplikace adaptabilního odporu na zevní stranu kolen tak, aby nedošlo k vnitřní rotaci v kyčelních kloubech. Osvědčil se také adaptabilní odpor v oblasti sternu a zad, přesná lokalizace závisela na konstituci pacienta a hloubce předklonu.

Po zvládnutí tohoto programu následovala aktivace v různých podmínkách jako např. zvedání se do různých směrů, z různě vysoko nastavené sedací plochy atd.

#### **4.4.2.3 Stoj**

Výchozí polohou pro aktivaci tohoto modelu byl stoj s dolními končetinami mírně od sebe, přibližně na šíři ramen, špičkami vytočenými lehce zevně s těžištěm přeneseným mírně vpřed. Velmi důležité je postavení kolen, která nesmí být příliš pokrčená ani v rekurvaci. K zaujetí jejich správné polohy může pomoci adaptabilní odpor zepředu pod kolena. V případě, že ke správnému postavení v kolenním kloubu nedošlo, využili jsme cvičení k ovlivnění kolenního zámku.

Při aktivaci stoje se osvědčilo propioceptivní dráždění propioceptorů tlakem a adaptabilním odporem v místech a směrech popsaných výše v odstavci u sedu. Stoj se pak nemocný pokoušel aktivně udržet proti našim snahám o jeho vychýlení.

#### **4.4.2.4 Sedání si ze stoje do sedu**

Při sedání si ze stoje do sedu se používaly stejné principy, polohy i podněty jako při zvedání se ze sedu.

#### **4.4.2.5 Nákrok**

Po zaktivování programu pro stoj jsme aplikovali prudké, nepředpokládané podněty, vyvolávající tzv. startovací pohyb pro nárok. Např. k vyvolání nároku levou dolní končetinou dopředu lze využít prudký a nepředpokládaný tah za levé rameno (nejlépe za vnitřní okraj lopatky na hranici mezi její střední a dolní třetinou ve směru pohybu), či tah za levou horní končetinu ve směru dopředu.

Pro vyvolání nároku dozadu lze využít prudký a nepředpokládaný tlak na rameno (nejlépe na akromion) nebo tlak na spinu iliacu anterior superior ve směru dozadu na straně, na které chceme nárok vyvolat.

Po zvládnutí startovacího pohybu jsme aplikovali adaptabilní odpor na místa shodná s místy vyvolávajícími startovací pohyb. Tímto způsobem jsme vedli pohyb tak, aby docházelo k plynulému přechodu z jedné stabilní polohy do druhé.

Po zvládnutí základního programu pokračoval nácvik nároku do stran, s různými polohami horních končetin, s předměty v ruce atp.

#### **4.4.2.6 Chůze**

Výchozí polohou pro nácvik chůze byl stoj s nakročenou dolní končetinou, mírně flektovanou v kolenním kloubu, opřenou celou ploskou o podložku a směřující zevně (přibližně 45 stupňů).

Hlíkali jsme, aby nebyla rotovaná pánev a druhá dolní končetina v hyperextenzi. Těžiště mělo být v oblasti symfýzy, nikoliv na jedné z dolních končetin.

Nejprve jsme aktivovali stoj s nakročenou dolní končetinou a poté aplikovali prudký nepředpokládaný tah např. za rameno, pravou horní končetinu nebo v oblasti gluteus medius, ve směru dopředu. Na stejných místech jsme pak kladli adaptabilní odpor k aktivování programu pro chůzi. Velký důraz byl kladen na verbální zpětnou vazbu. Po samostatném zvládnutí tohoto vzoru v dostatečné kvalitě jsme pokračovali v nácviku chůze do stran, do schodů, po špičkách, po patách, s různou polohou horních končetin atd.

Vycházeli jsme z předpokladu, že opakování a variabilita pohybů vede k dlouhodobé přestavbě neuronálních sítí, adaptaci CNS na poškození a obnovení motorické funkce (Řasová, 2007).

#### **4.5 Statistické hodnocení**

K ověření změn imunologických parametrů byl použit dvouvýběrový Wilcoxon signed rank test. P - hodnoty byly nastaveny pro mnohonásobné srovnání užitím Bonferroniho korekce.

Klinické testy byly vyhodnoceny pomocí párového t-testu.

## 5 VÝSLEDKY

### 5.1 Imunologické parametry

#### Pacienti s fyzioterapií

V této tabulce jsou popsány změny, ke kterým došlo po 8-ti týdnech u nemocných, kteří docházeli na fyzioterapii.

	Skupina 1: Pacienti s fyzioterapií					
	Před	Po	Rozdíl před a po terapii			
	Median	Median	Median	Míra variability	p-hodnota	p-adjusted
<b>IgG</b>	9,750	10,130	0,640	0,710	<b>0,005</b>	0,103
<b>IgG1</b>	6,230	6,300	0,260	0,400	<b>0,012</b>	0,256
<b>IgA</b>	1,850	1,760	-0,160	0,250	0,116	1,000
<b>IgM</b>	1,070	1,060	-0,030	0,060	0,286	1,000
<b>IgE</b>	20,350	20,100	0,000	3,800	0,272	1,000
<b>Leukocyty</b>	5,450	5,900	0,150	1,700	0,638	1,000
<b>Neutrofily</b>	69,700	63,500	-3,800	6,900	<b>0,019</b>	0,390
<b>Lymfocyty</b>	19,200	23,000	3,500	6,200	<b>0,027</b>	0,564
<b>Monocyty</b>	8,800	9,650	0,400	3,700	0,519	1,000
<b>Eosinofily</b>	1,450	1,650	0,250	1,450	0,610	1,000
<b>T-lymfocyty abs</b>	0,820	1,220	0,240	0,350	<b>0,016</b>	0,338
<b>Th-lymfocyty abs</b>	0,550	0,720	0,150	0,170	0,064	1,000
<b>T-lymfocyty cytotox. abs</b>	0,300	0,430	0,090	0,120	<b>0,009</b>	0,195
<b>B-lymfocyty abs</b>	0,080	0,140	0,000	0,060	0,380	1,000
<b>IRI T-lymf/B-lymf</b>	2,650	2,400	-0,100	0,550	0,265	1,000
<b>NK abs</b>	0,070	0,090	0,020	0,020	<b>0,031</b>	0,649

**Tabulka 2** Změny imunologických parametrů před a po proběhlé fyzioterapii. Tučně jsou zvýrazněny parametry, které se statisticky významně změnily ( $p < 0,05$ ).

Ke statisticky významným změnám došlo u IgG ( $p = 0,005$ ), IgG1 ( $p = 0,012$ ), neutrofilů ( $p = 0,019$ ), lymfocytů ( $p = 0,027$ ), T lymfocytů abs ( $p = 0,016$ ) a cytotoxických lymfocytů abs ( $p = 0,009$ ), NK abs ( $p = 0,031$ ), u ostatních parametrů k významným změnám nedošlo.

### Kontrolní skupina – pacienti bez fyzioterapie

V případě kontrolní skupiny došlo ke změnám, které shrnuje následující tabulka:

	Skupina 2: Pacienti bez fyzioterapie					
	Před	Po	Rozdíl před a po terapii			
	Median	Median	Median	Míra variability	p-hodnota	p-adjusted
<b>IgG</b>	10,800	9,800	0,120	0,970	0,889	1,000
<b>IgG1</b>	6,720	6,460	0,790	1,220	0,313	1,000
<b>IgA</b>	1,430	1,540	0,120	0,150	<b>0,008</b>	0,164
<b>IgM</b>	1,380	1,330	-0,020	0,550	0,933	1,000
<b>IgE</b>	47,800	36,900	-3,400	13,550	0,418	1,000
<b>Leukocyty</b>	7,000	7,200	0,700	2,850	0,674	1,000
<b>Neutrofily</b>	66,000	58,600	-2,500	25,900	0,641	1,000
<b>Lymfocyty</b>	22,800	29,500	5,950	19,500	0,313	1,000
<b>Monocyty</b>	8,900	9,550	-0,050	3,700	0,945	1,000
<b>Eosinofily</b>	2,200	1,700	-0,450	2,750	0,250	1,000
<b>T-lymfocyty abs</b>	1,150	1,750	0,760	1,430	0,109	1,000
<b>Th-lymfocyty abs</b>	0,760	1,180	0,630	1,000	0,109	1,000
<b>T-lymfocyty cytotox. abs</b>	0,330	0,460	0,110	0,320	0,055	1,000
<b>B-lymfocyty abs</b>	0,100	0,130	0,030	0,060	0,148	1,000
<b>IRI T-lymf/B-lymf</b>	2,100	2,500	-0,250	0,650	0,528	1,000
<b>NK abs</b>	0,110	0,120	0,000	0,110	0,844	1,000

**Tabulka 3** Změny imunologických parametrů u kontrolní skupiny. Tučně jsou označeny parametry u nichž došlo k signifikantním změnám ( $p < 0,05$ ).

U kontrolní skupiny došlo k signifikantním změnám u IgA ( $p = 0,008$ ), u ostatních parametrů změny jako statisticky signifikantní vyhodnoceny nebyly.

## Srovnání obou skupin pacientů

V další tabulce je uvedeno, které parametry zůstaly signifikantně změněny po vzájemném srovnání obou skupin mezi sebou.

	Srovnání skupiny 1 a skupiny 2					
	Skupina 1		Skupina 2		p-hodnota	p-hodnota
	Median	Míra variability	Median	Míra variability	Dvouvýběrový Wilcoxonův test	Bonferoniho korekce
<b>IgG</b>	0,640	0,710	0,120	0,970	0,157	1,000
<b>IgG1</b>	0,260	0,400	0,790	1,220	0,571	1,000
<b>IgA</b>	-0,160	0,250	0,120	0,150	<b>0,008</b>	0,162
<b>IgM</b>	-0,030	0,060	-0,020	0,550	0,908	1,000
<b>IgE</b>	0,000	3,800	-3,400	13,550	0,425	1,000
<b>Leukocyty</b>	0,150	1,700	0,700	2,850	0,758	1,000
<b>Neutrofily</b>	-3,800	6,900	-2,500	25,900	0,624	1,000
<b>Lymfocyty</b>	3,500	6,200	5,950	19,500	1,000	1,000
<b>Monocyty</b>	0,400	3,700	-0,050	3,700	0,758	1,000
<b>Eosinofily</b>	0,250	1,450	-0,450	2,750	0,232	1,000
<b>T-lymfocyty abs</b>	0,240	0,350	0,760	1,430	0,343	1,000
<b>Th-lymfocyty abs</b>	0,150	0,170	0,630	1,000	0,270	1,000
<b>T-lymfocyty cytotox. abs</b>	0,090	0,120	0,110	0,320	0,851	1,000
<b>B-lymfocyty abs</b>	0,000	0,060	0,030	0,060	0,396	1,000
<b>IRI T-lymf/B-lymf</b>	-0,100	0,550	-0,250	0,650	0,969	1,000
<b>NK abs</b>	0,020	0,020	0,000	0,110	0,512	1,000

**Tabulka 4** Srovnání změn imunologických parametrů u skupiny s fyzioterapií a bez fyzioterapie.

Tučně jsou zvýrazněny parametry, které se statisticky signifikantně změnily ( $p < 0,05$ ).

Ke statisticky signifikantním změnám při porovnání skupiny, která podstoupila fyzioterapii a kontrolní skupinou došlo u koncentrace IgA ( $p = 0,008$ ).

## 5.2 Klinické vyšetření

Výsledky klinického vyšetření shrnuje následující tabulka:

	t-test srovnání terapeutické skupiny před začátkem terapie s kontrolní skupinou		t-test srovnání terapeutické skupiny po terapii s kontrolní skupinou		porovnání celkových změn u obou skupin	
	rozdíl průměrů	p-hodnota	rozdíl průměrů	p-hodnota	rozdíl průměrů	p-hodnota
MIHK	0,0563	0,1798	0,1138	<b>0,0017</b>	0,0965	<b>0,0082</b>
MIDK	0,0886	0,0706	0,1348	<b>0,0066</b>	0,1103	<b>0,0315</b>
MASHK	0,0133	0,7430	0,2217	<b><math>9,85 \cdot 10^{-7}</math></b>	0,2133	<b><math>8,98 \cdot 10^{-5}</math></b>
MASDK	-0,0286	0,4630	0,2396	<b><math>4,07 \cdot 10^{-8}</math></b>	0,2245	<b>0,0005</b>
BBS	0,0566	0,2452	0,0693	0,0862	0,0251	0,5271
THK	0,0156	0,7132	0,0399	0,1685	0,0326	0,4570
TDK	0,0000	1,0000	0,0990	<b>0,0125</b>	0,1281	<b>0,0037</b>
DDHK	0,0205	0,7649	0,1108	0,0857	0,0861	0,2001
DDDK	0,0281	0,5774	0,1115	0,0856	0,0708	0,3575
DMHK	-0,0260	0,6340	0,0833	0,1202	0,1094	0,1217
DMDK	-0,0406	0,3442	0,0479	0,2409	0,1010	0,0542
PR	-0,0785	0,2224	0,0267	0,5619	0,1147	<b>0,0383</b>
KZ	-0,1403	<b>0,0287</b>	0,0125	0,8986	0,1528	0,1793
Chůze	0,2052	<b>0,0148</b>	0,2580	<b>0,0011</b>	0,4027	<b>0,0447</b>
PASAT	0,0121	0,9135	0,0708	0,4244	0,0622	0,5738
Zrak	0,1125	0,2318	0,1551	0,0755	0,1670	<b>0,0059</b>
Funkce LHK	-0,0098	0,1188	0,0697	<b>0,0347</b>	0,0881	<b>0,0016</b>
Funkce PHK	-0,0105	0,4159	0,0525	0,2733	0,0703	<b>0,0223</b>
Funkce LDK	-0,0160	0,5357	0,1095	<b>0,0028</b>	0,1383	<b>0,0001</b>
Funkce PDK	-0,0150	0,4919	0,1055	<b>0,0122</b>	0,1242	<b>0,0033</b>
Rovnováha	-0,0109	0,8052	0,0480	0,0630	0,0699	<b>0,0411</b>
celek	0,0037	0,3405	0,0912	<b>0,0052</b>	0,1107	<b>0,0004</b>

**Tabulka 5** Zhodnocení změn u skupiny s terapií oproti kontrolní skupině. Tučně jsou zvýrazněny parametry, které se statisticky signifikantně liší ( $p < 0,05$ ).

Vysvětlivky zkratk jednotlivých vyšetření: MI- svalová síla, MAS - spasticita, BBS – balance, T- třes, DD – disdiadochokineza, DM – dysmetrie, PR – rovnovážné a vzpřimovací reakce, KZ – kolenní zámeček, PASAT – kognitivní funkce

Na začátku studie nebyly mezi skupinou s terapií a kontrolní skupinou významné rozdíly, mimo funkce kolenního zámku, která byla lepší u kontrolní skupiny a chůze, která byla lepší u skupiny s fyzioterapií.

Po osmi týdnech, kdy skupina s terapií docházela 2x týdně na 1 hodinu fyzioterapie a kontrolní skupina neměnila svůj obvyklý denní režim, došlo k signifikantnímu zlepšením u skupiny s fyzioterapií ve svalové síle u horních i dolních končetin, došlo ke snížení spasticity u horních i dolních končetin, zlepšení třesu u dolních končetin, zlepšení rovnovážných a vzpřimovacích reakcí, chůze, funkce LHK, LDK, PDK a celkovému zlepšení funkcí.

## 6 DISKUZE

Cílem naší práce bylo zjistit zda a jak ovlivňuje fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě imunologické parametry a klinické parametry u nemocných s RS. Dále jsme se zajímali, jestli lze tyto změny postihnout pomocí sady běžně prováděných imunologických testů a námi vybraných klinických testů.

V literatuře již bylo popsáno jak zátěž, nejčastěji aerobní, ovlivňuje imunologické parametry u nemocných s RS a z daných článků vyplývá, že může mít imunomodulační vliv (Castellano, Patel, White, 2008, Heesen *et al.*, 2003, Pedersen *et al.*, 2001, Pedersen, Nieman, 1998). Nicméně vliv metod založených na neurofyziologickém podkladě na imunitní systém doposud studován nebyl. Proto tuto studii bereme jako pilotní na toto téma.

Při hodnocení vlivu fyzioterapie na klinické parametry jsme narazili na problém, že není sjednocená sada testů, která by se standartně využívala. Mnohé studie jsou tak mezi sebou navzájem neporovnatelné.

Roztroušená skleróza je onemocnění, které má velké množství příznaků od parestezie, svalové slabosti, spasticity, dysbalance, zrakových obtíží, problémů s autonomními funkcemi až po únavu a psychické problémy. Pokusili jsme se proto vybrat testy, které by zahrnuly příznaky, kterými nemocní trpí nejčastěji, a které by byly dostatečně citlivé, aby postihly změnu, která během terapie nastává.

U nemocných jsme testovali svalovou sílu (schopnost provést určitý pohyb a kvalitu tohoto provedení), spasticitu, dysdiadochokinezu, dysmetrii a třes pro každou končetinu zvlášť, dále balanci, posturální a vzpřimovací funkce, funkci kolenního zámku, chůzi, kognitivní funkce. Poté jsme z našich zjištěných hodnot vypočítali index pro horní a dolní končetiny, index rovnováhy a index celkových funkcí.

Najít nemocné ve stejném klinickém stavu je velmi obtížné, proto jsme se rozhodli při hodnocení dat srovnávat skupinu s terapií a bez terapie mezi sebou na začátku studie (abychom zjistili zda jde o mezi sebou srovnatelné skupiny) a na konci terapie. Nakonec jsme porovnávali mezi sebou změny, které nastaly během daného časového intervalu u skupiny s terapií se změnami, které nastaly u kontrolní skupiny, která neměnila svůj běžný denní režim. Tímto jsme eliminovali chybu, která by vznikla při hodnocení nemocných s rozdílným klinickým stavem mezi sebou.

Při srovnání skupin na začátku studie byly signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami pouze u funkcí kolenního zámku a chůze. Funkce kolenního zámku byla lepší u kontrolní skupiny, zatímco test chůze byl lepší u skupiny indikované k fyzioterapii.

Po ukončení 8-týdenní terapie došlo k signifikantním změnám u skupiny s terapií oproti kontrolní v těchto oblastech: svalové síle u horních i dolních končetin, třesu dolních končetin a změně u svalového tonu u horních i dolních končetin (u svalového tonu byly změny při porovnání skupin ze statistického hlediska nejvýznamnější). Změny ve funkci kolenního zámku přestaly být mezi skupinami signifikantní, protože došlo ke zlepšení této funkce u skupiny s terapií. Tato změna však nebyla natolik výrazná aby se odrazila v statistické významnosti. Chůze se u skupiny s terapií po ukončení studie ještě více zlepšila. Tato změna samotná však byla v podstatě na hranici významnosti ( $p=0,447$ ).

Zlepšení v dílčích oblastech se pak projevilo i v hodnocení funkce LHK, LDK, PDK, kde došlo k významnému zlepšení. Také u indexu pro celkové hodnocení funkcí došlo k významnému zlepšení u skupiny s terapií.

Po srovnání celkových změn u obou skupin se pak mimo výše uvedených zlepšení projevilo také významné zlepšení u zraku, posturálních funkcí, rovnováhy a zlepšení funkce PHK.

To lze vysvětlit tak, že daná funkce (např. u rovnovážných a vzpřimovacích reakcí) byla u skupiny s terapií na začátku studie horší než u kontrolní skupiny (ale ne významně), po ukončení studie lepší než u kontrolní skupiny (ale také ne významně) a až po celkovém vyhodnocení se projevila jako významná.

V případě zraku zůstaly hodnoty před a po terapii u skupiny s fyzioterapií téměř stejné, ale protože u kontrolní skupiny došlo v tomto období ke zhoršení zraku, byla nakonec tato změna vyhodnocena také jako významná.

Tímto se potvrdilo, že i udržení klinického stavu na stejné úrovni u nemocných s RS může být považováno za terapeutický úspěch.

Prováděná fyzioterapie neměla výrazný vliv na dysdiadochokinézu, dysmetrii, třes horních končetin a balanci.

Zdá se, že námi vybrané testy jsou schopny zachytit i „drobné“ změny, které při terapii nastávají a které by např. při hodnocení pomocí EDSS nevyšly najevo (při hodnocení zkušeným nezávislým neurologem byly vyhodnoceny změny na stupnici EDSS pouze u 3 nemocných po terapii a rozdíl před a po terapií nebyl vyhodnocen jako statisticky významný). Bylo by tedy

vhodné tyto testy používat při výzkumu vlivu různých metod a postupů užívaných u RS, což by následně mohlo pomoci při výběru vhodné terapie. Pokud by pomocí této sady testů byli testováni všichni nemocní s RS při pravidelných návštěvách u lékaře, bylo by možné včas zjistit i méně výrazné zhoršování fyzického stavu a včas např. změnit léčbu či doporučit fyzioterapii a tím zabránit dalšímu zhoršování stavu. Navíc by pak bylo možné vytvořit i dostatečně velkou databázi, ze které by se daly zjistit užitečné informace o vývoji příznaků v čase, vlivu např. změny léčby či režimu atd.

Velmi výhodné by bylo používání sady stejných testů fyzioterapeuty, nejen k ověření účinnosti vlastní intervence, ale i možnosti „objektivního“ zhodnocení různých terapeutických přístupů mezi sebou.

K hodnocení změn imunologických parametrů jsme využili vyšetření základních parametrů buněčné a humorální imunity (imunoglobuliny IgG, IgG1, IgA, IgM, IgE, leukocyty, neutrofilů, lymfocyty, monocyty, eosinofily, T-lymfocyty abs, Th lymfocyty abs, cytotoxické T lymfocyty abs, poměr T lymfocytů/B lymfocytů, Nk buňky), které je běžně prováděné v klinické praxi. Chtěli jsme zjistit, zda dojde vlivem terapie k významným změnám u těchto parametrů a zda by bylo možné je využít k posouzení vlivu terapie u nemocných s RS.

U kontrolní skupiny došlo mezi prvním a druhým měřením k signifikantním změnám u IgA. U skupiny která podstoupila fyzioterapii došlo po terapii k signifikantním rozdílům IgG, IgG1, neutrofilů, celkového počtu lymfocytů, T lymfocytů abs, cytotoxických T lymfocytů abs. Při porovnání výsledků skupiny bez terapie a s terapií byl zjištěn významný rozdíl u IgA. U skupiny s terapií tedy došlo po ukončení terapie k významným změnám u několika parametrů, zatímco u kontrolní skupiny během stejného časového intervalu došlo k významné změně pouze u jednoho parametru. Je zde vidět určitý trend ke změnám imunologických parametrů po terapii.

Po konzultaci s imunologem jsme však zjistili, že z jeho pohledu se nejedná o žádné významné změny.

To znamená, že pokud vlivem fyzioterapie změny v imunitním systému nastaly, tyto testy nejsou dostatečně citlivé na to, aby je dokázaly zachytit. Lze to objasnit na příkladu T-lymfocytů. T-lymfocyty mají 4 podskupiny z nichž 2 působí prozánětlivě a 2 protizánětlivě. Dojde-li vlivem fyzioterapie k zvýšení počtu protizánětlivých lymfocytů a snížení počtu prozánětlivých (neboť se navzájem inhibují), v celkovém počtu T lymfocytů změna nenastane a přesto to může mít významný dopad na průběh nemoci. Zvláště patrné je to právě u RS kde je posun k prozánětlivým Th1 buňkám oproti protizánětlivým Th2 buňkám již dlouho znám (Kern, Ziemssen, 2008).

Dalším vysvětlením proč nebyly imunologické parametry změněny může být to, že neurofyzioterapie nepůsobí jako dostatečně silný stresor, aby mohla tyto změny vyvolat. Zátěž, kterou fyzioterapie pro nemocné je, nelze jednoduše převést na hodnoty  $\dot{V}O_2$  max nebo W/kg jak to známe ze studií sledujících vliv aerobní zátěže, proto můžeme pouze spekulovat, zda je či není dostatečně silným stimulem k ovlivnění imunitních parametrů.

Je možné, že její prokazatelně pozitivní vliv na klinický stav je způsoben v hlavní míře neuroplasticitou, vznikem nových neuronových spojů, senzomotorickým učením atd. (Schaechter, 2004, Will *et al.*, 2004).

Nejspíš ale působí oba tyto vlivy a to že se změny u imunologických parametrů neprojevily významně, bylo dáno pouze hodnocením nedostatečně specifických imunologických ukazatelů.

Aby se mohl vliv terapie na neurofyziologickém podkladě potvrdit, bylo by vhodné provést podobnou studii s více pacienty a použít jako indikátory změn např. některé neurotrofické hormony, vyšetření jednotlivých podskupin T-lymfocytů, autoprotilátek či interleukinů, u kterých je známo jakou roli v patogenezi onemocnění RS hrají.

## 7 ZÁVĚR

U 12-ti nemocných s roztroušenou sklerózou byla po dobu osmi týdnů prováděna fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě, kontrolní skupina 8-mi nemocných s roztroušenou sklerózou neměnila během této doby svůj obvyklý denní režim. Imunologické parametry a klinické testy byly zhodnoceny před začátkem studie a po jejím ukončení.

Po zpracování dat jsme dospěli k závěru že rehabilitace na neurofyziologickém podkladě významně zlepšuje celkový funkční stav nemocných. Velmi pozitivně ovlivnila zvláště spasticitu horních a dolních končetin, došlo ke zlepšení chůze, rovnováhy a funkcí obou horních i dolních končetin. U zrakových funkcí nedošlo k výraznému zlepšení, ale spíše udržení stávajícího stavu, což však vzhledem k zhoršením zraku pozorovaným u kontrolní skupiny může být také považováno za úspěch. Vliv terapie nebyl prokázán na kognitivní funkce, diadochokinézu a dysmetrii.

Tyto výsledky potvrzují naši první hypotézu, že po prováděné fyzioterapii dojde k významným změnám u klinických projevů RS.

Testy, které jsme vybrali pro hodnocení klinického stavu považujeme za dostatečně citlivé, aby se jimi daly posoudit změny v klinickém stavu u nemocných s RS.

Po vyhodnocení změn imunologických parametrů se ukázalo, že po ukončení terapie došlo k významným změnám u několika parametrů u skupiny s terapií, zatímco u kontrolní skupiny během stejného časového intervalu došlo k významné změně pouze u jednoho parametru. Ačkoliv po srovnání obou skupin zůstala významná změna pouze u jednoho parametru, je zde naznačen určitý trend, že terapie na imunologické parametry vliv měla. Podle hodnocení imunologa však tato změna významná nebyla. Na základě výsledků našeho zkoumání nelze hypotézu č. 2 jednoznačně potvrdit ani vyvrátit.

Běžně používaná sada imunologických vyšetření používaná klinické praxi se nám nezdá vhodná pro posuzování imunitního systému u nemocných s RS.

## 8 SOUHRN

V této studii jsme se zajímali, jak fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě ovlivňuje imunitní parametry a klinický stav nemocných s RS a zda lze tuto změnu zachytit pomocí běžně prováděného imunologického vyšetření a sady námi vybraných testů.

Práce obsahuje kapitoly pojednávající o roztroušené skleróze, vzniku autoimunitních chorob a obecný úvod do imunologie.

Studie se účastnilo 20 nemocných s RS v co možná nejpodobnějším klinickém stavu. U 12-ti nemocných s RS jsme prováděli po dobu 8-mi týdnů, 2x týdně po dobu jedné hodiny fyzioterapii na neurofyziologickém podkladě. Kontrolní skupina 8-mi nemocných neměnila svůj běžný denní režim.

Pro zhodnocení imunologických parametrů jsme využili v imunologické praxi běžně využívanou sadu testů. Pro zhodnocení klinického stavu pro nemocné s RS jednotné testy používány nejsou. Se snahou o co nejkompexnější posouzení klinického stavu jsme tedy vybrali tyto testy: zrakové funkce, kvalitativní vyšetření svalové síly, spasticitu, balanci, vzpřimovací a rovnovážné funkce, třes, dysdiadochokinesu, dysmetrii, funkce kolenního zámku, kognitivní funkce a chůzi.

Po zhodnocení testů se prokázalo, že fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě významně pozitivně ovlivňuje celkový funkční stav nemocných. Na základě zhodnocení imunologických parametrů nejsme schopni udělat jednoznačné závěry o vlivu terapie na imunologický systém, protože běžně používané testy neposkytují dostatečné informace.

## 9 SUMMARY

In this study we were interested how physiotherapy on the neurophysiological base influences immunological parameters and clinical state of the patients with MS and whether it is possible to describe this change by common neurological examination and by a group of the chosen tests. The work includes chapters about multiple sclerosis, autoimmunity disorders genesis and basic introduction to immunology.

There were 20 patients with MS in the most possible similar clinical status in the study. In the group of 12 patients with MS we carried on physiotherapy on the neurophysiological base for the period of 8 weeks, twice a week for the time of one hour. The control group of 8 people did not change their common daily program. We used a common group of tests used in the immunological practice for the assessment of immunological parameters. Particular tests are not used for the assessment of clinical status for the patients with MS. We chose these tests for the most complex clinical status assessment: vision functions, proper muscle power examination, spasticity, balance, posture and vestibular functions, tremor, dysdiadochokinesis, dysmetria, knee lock functions, cognitive functions and walk.

After the tests estimation it was proved that physiotherapy on the neurophysiological base significantly positively influences the entire functional state of the patients. We are not able to make a definite conclusion about the therapy influence on the immunological system on the immunological parameters evaluation because common available tests do not give enough information.

## 10 REFERENČNÍ SEZNAM

- Alusi, S. H., Worthington, J., Glickman, S., Findley, L.J., Bain, P.G.: Evaluation of three different ways of assessing tremor in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 68,6, 756-760, 2000.
- Asano, M., Dawnes, D.J., Arafah, A., Moriello, C., Mayo, N. E.: What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? *Multiple Sclerosis*, 15, 412-421, 2009.
- Bartůňková, J., Šedivá, A.: *Imunologie – minimum pro praxi*. Praha: Triton 1999.
- Brines, R., Hoffman-Goetz, L., Pedersen, B. K.: Can you exercise to make your immune system fitter? *Immunology Today*, Vol. 17, No. 6, 252-254, 1996.
- Carr, J., Shepherd, R.: *Neurological Rehabilitation: Optimizing Motor Performance*. Oxford : Butterworth-Heinemann, 1998.
- Castellano, V., Patel, D. I., White, L. J.: Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. *J Appl Physiol*, 104, 1697-1702, 2008.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C.: Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *TRENDS in Neurosciences*, Vol. 25, No. 6, 295-301, 2002.
- Dalgas, U., Stenager, E., Ingemann-Hansen: Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Multiple Sclerosis*, 14, 35-53, 2008.
- Delves, J. P., Seamus J. M., Burton R.D., Roitt, M. I.: *Essential Immunology*. USA: Blackwell Publishing 2006.
- Fahn, S., Tolosa, E., Maria, C.: Clinical rating scale for tremor In Jankovic, J., Tolosa, E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins 1993.
- Fučíková, T.: *Imunologie*. In Kelner, P. et al. *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén, Karolinum 2002.
- Gold, S. M., Schulz, K. H., Hartman, S., Mladek, M., Lang, U. E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann, K. M., Heesen, Ch: Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and

- brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *Journal of Neuroimmunology*, 138, 99-105, 2003.
- Havrdová, E. a kol: *Neuroimunologie*. Praha: Maxdorf, 2001.
- Heesen, Ch., Gold, S. M., Hartmann, S., Mladek, M., Reer, R., Braumann, K. M., Wiedemeann, K., Schulz, K.H.: Endokrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17, 473-481, 2003.
- Heesen, Ch., Schulz, H., Schmidt, M., Gold, S., Tessmer, W., Schulz, K. H.: Endocrine and cytokine Responses to Acute Psychological Stress in Multiple Sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16, 282-287, 2002.
- Herndon, R. M.: *Multiple Sclerosis*. New York: Demos Medical Publishing 2003.
- Hoffman-Goetz, L., Pedersen, B. K.: Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunology Today*, Vol. 15 No. 8, 382-387, 1994.
- Hořejší, V., Bartůňková, J.: *Základy imunologie*. Praha: Triton 2005.
- Janeway, A. Ch., Travers, P., Walport, M., Shlomchik, J. M.: *Imunobiology the immune system in health and disease*. New York: Garland Science Publishing 2005.
- Kern, S., Ziemssen, T.: Brain-immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 14, 6-21, 2008.
- Klein, J., Hořejší, V.: *Immunology*. Oxford: Blackwell Science 1997.
- Krejsek, J., Kopecký, O.: *Klinická imunologie*. Pardubice: Nucleus HK 2004.
- Levinson, W. (2008). *Review of Medical Microbiology & Immunology*. USA: McGraw-Hill 2008.
- McDonald, W., I., Noseworthy, J. H.: *Blue Books of Practical Neurology: Multiple Sclerosis 2*. USA: Butterworth-Heinemann 2003.
- Miller, D., Noseworthy, Compston, A.: Care of the person with multiple sclerosis. In *McAlpine 's MULTIPLE SCLEROSIS*. USA: Churchill Livingstone Elsevier 2006.

- Motl, R.W., Gosney, J.L: Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis*, 14, 129-135, 2008.
- Pedersen, B. K., Nieman D. C.: Exercise immunology: integration and regulation. *Immunology Today*, Vol. 19, No. 5, 204-206, 1998.
- Pedersen, B. K., Woods J. A., Nieman D. C.: Exercise-induced immune changes- an influence on metabolism? *TRENDS in Immunology*, Vol. 22, No. 9, 473-475, 2001.
- Perry, W. H.: Inflammation and Axon Degeneration. In *Multiple Sclerosis as a Neuronal Disease*. USA: Elsevier Academic Press 2005.
- Reddy, H., Narayanan, S., Arnoutelis, R., Jenkinson, M., Antel, J., Matthews, P. M., Arnold, D. L.: Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain*, 123, 2314-2320, 2000.
- Řasová, K., Havrdová, E., Brandejský, P., Zálišová, M., Foubíková, B., Martínková, P.: Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12, 227-234, 2006.
- Řasová, K.: *Fyzioterapie u neurologicky nemocných (se zaměřením na roztroušenou sklerózu mozkomíšní)*. Praha: Ceros, 2007.
- Schaechter, J. D.: Motor rehabilitation and brain plasticity after hemiparetic stroke. *Progress in Neurobiology*, 73,61-72, 2004.
- Schulz K. H., Gold, S., Witte, J., Bartsch, K., Lang, U. E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann K. M., Heesen, Ch.: Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 225, 11 – 18, 2004.
- Stites, P. D., Terr I. A.: *Základní a klinická imunologie*. Praha: Victoria Publishing, 1994.
- Thompson, A. J.: Symptomatic management and rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, suppl II, ii22-ii27, 2001.
- Vacek, J.: Rehabilitace u roztroušené sklerózy. *Rehabilitace a fyzikální lékařství*, 3, 112-117, 2000.

Will, B., Galani, R., Kelche, Ch., Rosenzweig, M. R.: Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990-2002). *Progress in Neurobiology*, 72, 167-182, 2004.

# 11 PŘÍLOHY

## Příloha 1 Protokol klinického vyšetření

vyšetření/datum											
<b>Visual Function Testing</b>	nejlepší	nejhorší									
Počet správně přečtených písmen na 100% k. t.	60	0									
Snellův ekvivalent (stopy)	16	200									
Počet správně přečtených písmen na 2,5% k. t.	60	0									
Počet správně přečtených písmen na 1,25% k. t.	60	0									
<b>Motricity index</b>	nejlepší	nejhorší	L	P	L	P	L	P	L	P	
pinzetový úchop	33	0									
flexe lokte	33	0									
abdukce ramene	33	0									
dorsální flexe	33	0									
extenze kolene	33	0									
flexe v kyčli	33	0									
<b>Modified Ashworth scale</b>	nejlepší	nejhorší	L	P	L	P	L	P	L	P	
flexory lokte	0	4									
pronátory lokte	0	4									
supinátory lokte	0	4									
flexory zápěstí	0	4									
flexory prstů	0	4									
adduktory kyčle	0	4									
extenzory kolen	0	4									
flexory kolen	0	4									
plantární flexory	0	4									

<b>Berg Balance scale</b>	nejlepší	nejhorší	L	P	L	P	L	P	L	P
Vstávání ze sedu do stoje	4	0								
Samostatný stoj	4	0								
Samostatný sed	4	0								
Posazování ze stoje	4	0								
Přesuny	4	0								
Stoj se zavřenýma očima	4	0								
Stoj o úzké bazi	4	0								
Napřážení dopředu	4	0								
Zvedání předmětu z podlahy do stoje	4	0								
Otočení se ve stoji dozadu přes levé a pravé rameno	4	0								
Otočení o 360 stupňů vlevo a vpravo	4	0								
Střídavé umístění nohy na schod či stoličku	4	0								
Stoj bez opory levou a pravou nohou vpřed	4	0								
Stoj na jedné noze										
<b>třes</b>	nejlepší	nejhorší	L	P	L	P	L	P	L	P
klidový HK	0	4								
klidový DK	0	4								
posturální HK	0	4								
posturální DK	0	4								
akční HK	0	4								
akční DK	0	4								
<b>dysdiadochokineza</b>	nejlepší	nejhorší	L	P	L	P	L	P	L	P
klepání prsty	0	4								
Pohyby rukou	0	4								
Rychlé alternující pohyby HK	0	4								
pohyby nohou	0	4								

<b>ataxie</b>	nejlepší	nejhorší	L	P	L	P	L	P	L	P	
HK	0	4									
DK	0	4									
<b>vzpřimovací a rovnovážné a reakce</b>	nejlepší	nejhorší	L	P	L	P	L	P	L	P	
sed – vytažení	3	0									
stoj – postrk vpřed	3	0									
stoj – postrk vzad	3	0									
stoj – postrk nastranu	3	0									
nárok – postrk vpřed	3	0									
nárok – postrk vzad	3	0									
úkrok – postrk	3	0									
	Nejlepší	nejhorší	L	P	L	P	L	P	L	P	
<b>Kolenní zámeček</b>	0	6									
<b>Nine Hole Peg Test (sekundy)</b>	nejlepší	nejhorší									
Dominantní končetina, zakroužkuj LHK, PHK	Rychleji										
Dominantní poprvé											
Dominantní podruhé											
Nedominantní poprvé											
Nedominantní podruhé											
<b>Timed 25 – Foot Walk</b>	nejlepší	nejhorší									
Chůze tam	Rychleji										
Chůze zpět											
<b>PASAT</b>	nejlepší	nejhorší									
Zakroužkuj test	60	0	A, B		A, B		A, B		A, B		

