Vliv traumatické míšní léze v krční oblasti na kardiovaskulární zdatnost

Influence of cervical spinal cord lesion on cardiovascular fitness

Škola:	Univerzita Karlova v Praze,
	Fakulta tělesné výchovy a sportu
Obor:	Kinantropologie
Autor:	Mgr. Stanislav Machač
Školitel:	Prof. PaedDr. Pavel Kolář, Ph.D.
Odborní konzultanti:	Doc. MUDr. Jiří Kříž, Ph.D.
	Doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.

Disertační práce, 2016

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité prameny a literaturu.

V Praze dne Mgr. Stanislav Machač

Evidenční list

Souhlasím se zapůjčením své disertační práce ke studijním účelům. Uživatel svým podpisem stvrzuje, že tuto disertační práci použil ke studiu a prohlašuje, že ji uvede mezi použitými prameny.

Jméno a příjmení:	Pracoviště:	Datum vypůjčení:	Podpis:

Poděkování

Mé díky patří zesnulému prof. Miroslavu Kučerovi za to, že do toho se mnou šel. Profesoru Pavlu Kolářovi za to, že vedení mé práce laskavě převzal. Obrovský dík za dlouholetou pomoc a spolehlivou podporu si zaslouží celý tým Oddělení tělovýchovného lékařství při Klinice rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF a FN Motol. Docentu Jiřímu Radvanskému vděčím za vytvoření liberálního prostředí, ve kterém se mi dobře pracovalo po lidské i odborné stránce. Docent Jiří Kříž, šéf Spinální jednotky v Motole, byl nejlepším průvodcem problematikou spinálních pacientů, jakého jsem mohl mít. Děkuji mu za iniciaci výzkumného záměru a za spolupráci, bez které by tato práce nemohla vzniknout. Doktoru Lubomíru Štěpánkovi vděčím za pomoc se statistickou analýzou poměrně velkého objemu dat. Práce by nemohla být realizována ani bez zapojení desítek dobrovolníků, kteří podstoupili zátěžové testy a časově náročná vyšetření. Doktorce Radce Kočkové z IKEM nezapomenu, že se laskavě stala prvním čtenářem mého rodícího se textu. Zároveň děkuju všem blízkým, kteří nepřestali doufat, že jednou práci dokončím a rozvolním svůj vztah k počítači.

Abstrakt

Úrazové poškození krční míchy má zásadní dopad na determinanty kardiovaskulární zdatnosti. V rámci tetraplegie se vedle radikálního snížení aktivně využívané svalové hmoty typicky objevuje také výrazná dysfunkce autonomního nervového systému a s tím spojená porucha řízení katecholaminů. Nezřídka se rozvíjí dlouhodobá inaktivita, kdy nejsou dostatečně využity ani zachované pohybové možnosti, což ve zvýšené míře přispívá k rozvoji běžných civilizačních onemocnění. Tato práce si klade za cíl vyhodnotit kardiovaskulární funkci, resp. zdatnost mužů s traumaticky přerušenou krční míchou na úrovni C5-C7 (n=20) za referenčního srovnání zdravých mužů (n=27), kteří podstoupili shodný zátěžový test na ručním ergometru. Hlavními sledovanými ukazateli byla odezva arteriálního tlaku krve na tělesnou zátěž, vrcholová spotřeba kyslíku a chronotropní reakce srdce. V první části studie byly provedeny zátěžové testy do subjektivního maxima pro mezi-skupinové porovnání hodnot spojených s vrcholovou zátěží. Jelikož se vrcholový výkon u jedinců se zraněnou krční míchou od zdravých probandů značně liší, stává se tento fakt omezením bližší komparace odezvy sledovaných ukazatelů. Z toho důvodu byla provedena druhá část výzkumu, v rámci níž byly opakovány zátěžové testy zdravých probandů – tentokrát ne do subjektivního maxima, nýbrž se srovnatelným zátěžovým protokolem skupiny tetraplegiků, včetně plánovaného ukončení zátěže při dosažení průměrného vrcholového výkonu tetraplegiků. Opět s monitorováním totožných veličin.

Tato práce prokázala, že u zdravých jedinců se v reakci na tělesnou zátěž na ručním ergometru systolický tlak krve významně zvyšuje, což platí pro zátěž subjektivně vrcholového charakteru i pro simulaci zátěžového protokolu tetraplegiků. U probandů se zraněním krční míchy k tomuto navýšení nedocházelo a někteří jedinci se naopak ocitali v riziku výrazné hypotenze paradoxně indukované pohybovou aktivitou. Patologická arteriální hypotenze a s ní spojené symptomy se tak ukazují býti pravděpodobným faktorem limitujícím navýšení intenzity fyzické zátěže u jedinců s tetraplegií. Vrcholová spotřeba kyslíku ($ml \cdot kg \cdot min^{-1}$) tetraplegiků činila 59% vrcholových hodnot zdravých jedinců testovaných rovněž na ručním ergometru. Vrcholová srdeční frekvence přitom dosahovala 73%. V diskuzní části práce jsou zmíněny některé principy, které mají

potenciál poruchu kardiovaskulárního řízení alespoň částečně kompenzovat. Obecným principem je facilitace krevního toku směrem z dolních končetin a splanchnické oblasti. Práce rovněž poukazuje na fakt, že klinické hodnocení míšní léze dle běžně užívaných mezinárodních standardů příliš nekoreluje se zachováním autonomních funkcí.

Klíčová slova: míšní léze, tetraplegie, autonomní nervový systém, zdatnost, krevní tlak

Bibliografický záznam

Machač, S. (2016). *Vliv traumatické míšní léze v krční oblasti na kardiovaskulární zdatnost*. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, Fakulta tělesné výchovy a sportu, Praha. 137 stran. Školitel: prof. Pavel Kolář

Summary

Traumatic damage to the cervical spinal cord has a dramatic impact on determinants affecting cardiovascular fitness. In tetraplegia, in addition to diminished skeletal muscle function, impaired sympathetic cardiovascular innervation together with a dysfunction of catecholamine release is typically present. Individuals with tetraplegia are at a high risk of long-term inactivity, which increasingly contributes to the development of common civilization diseases. The aim of the current dissertation project is to investigate the cardiovascular fitness in males with cervical spinal cord injury (n=20) as compared to able-bodied males (n=27). Both groups completed exercise testing on an arm-crank ergometer. Arterial blood pressure response to exercise, peak oxygen consumption and peak heart rate were the primary outcome variables. In the first part of the study, a graded maximal arm-crank ergometer test to the subjective exhaustion was performed for the inter-group peak exercise comparison. The peak power dramatically differs between the groups and could be an important confounding factor limiting the evaluation of a physiologic response related to the equivalent physical loading. Therefore, in the second part of the study, individuals of the control group completed a second graded arm-crank ergometer test matched to the average workload protocol previously completed by individuals with tetraplegia. During the second part of the study, the same physiologic measures were recorded.

Arterial blood pressure did not increase following peak arm crank exercise in males with cervical spinal cord injury whereas the systolic blood pressure in the control group significantly increased in response to the peak exercise and after the completion of the tetraplegic's workload protocol. Some males with tetraplegia appeared to be at risk of severe hypotension following high intensity exercise, potentially limiting the ability to progressively increase and maintain high intensity exercise. The peak oxygen consumption in individuals with tetraplegia was 59% and the peak heart rate was 73% of the control group values, respectively. Some techniques to compensate for the cardiovascular impairments are discussed with a general aim to mobilize blood from the lower extremities and the splanchnic area. The study also highlights the limitation of

current clinical examination of individuals with spinal cord lesion in assessing autonomic function preservation.

Key words: spinal cord lesion, tetraplegia, autonomic nervous system, cardiovascular fitness, blood pressure

Bibliographic identification

Machač, S. (2016). *Influence of cervical spinal cord lesion on cardiovascular fitness.* Dissertation thesis. Charles University in Prague, Faculty of Physical Education and Sport, Prague. 137 pages. Supervisor: prof. Pavel Kolář

Seznam zkratek

AD	autonomní dysreflexie
ADH	antidiuretický hormon
AIS	*ASIA Impairment Scale* (= stupeň kompletnosti míšní léze)
ANS	autonomní nervový systém
ASIA	*American Spinal Injury Association* (= Americká společnost pro míšní úrazy)
ATP	adenosintrifosfát
C	krční úroveň páteřní míchy
CNS	centrální nervový systém
CRP	C-reaktivní protein
Df	*Degrees of freedom* (= počet stupňů volnosti)
diff	hodnota rozdílu
DK	dolní končetina
DKK	dolní končetiny
DTK	diastolický tlak krve
DTK_{klid}	klidová hodnota diastolického tlaku krve
DTK_{post}	hodnota diastolického tlaku krve měřená 1 minutu po fyzické zátěži
EKG	elektrokardiografie
EMG	elektromyografie
F value	hodnota F vycházející z Fisherova-Snedecorova rozdělení
FES	funkční elektrická stimulace
HF	*high frequencies* (= vysoké frekvence)
HF_{STK}	složka vysokých frekvencí variability systolického tlaku krve
HK	horní končetina
HKK	horní končetiny
IL-10	interleukin 10
IL-6	interleukin 6

ISAFSCI	*International Standards to document remaining Autonomic Function after Spinal Cord Injury* (= Mezinárodní standardy pro dokumentování zachovaných autonomních funkcí po míšním zranění)
ISNCSCI	*International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury* (=Mezinárodní standardy pro neurologickou klasifikaci míšního zranění)
K^+	draselný kationt
L	bederní úroveň páteřní míchy
LF	*low frequencies* (=nízké frekvence)
LF_{STK}	složka nízkých frekvencí variability systolického tlaku krve
LTPAQ-SCI	*Leisure Time Physical Activity Questionnaire for People with Spinal Cord Injury* (dotazník volnočasových pohybových aktivit pro jedince s míšním zraněním)
lwr	spodní hodnota rozmezí 95% *confidence* intervalu
N/A	*Not Applicable* (= neaplikovatelné)
Mean Sq	*Mean Square* (= korekce na „průměrný čtverec“)
NK	*Natural Killer* buňky (= tzv. přirození zabíječi)
NO	oxid dusnatý
O_2	kyslík
p.adj	adjustovaná p hodnota dle metody Tukey HSD
Pr	ekvivalent p hodnoty určující hladinu významnosti
RER	*Respiratory Exchange Ratio* (=poměr mezi produkcí oxidu uhličitého a příjmem kyslíku)
RPE	*Ratio of Perceived Exertion* = úroveň vnímaného úsilí dle Borga
rpm	*revolutions per minute* = opakování za minutu
SF	srdeční frekvence
SF_{klid}	klidová hodnota srdeční frekvence

SF_{peak}	vrcholová hodnota srdeční frekvence
SFV	variabilita srdeční frekvence
SRN	Spolková republika Německo
STK	systolický tlak krve
STK_{klid}	klidová hodnota systolického tlaku krve
STK_{post}	hodnota systolického tlaku krve měřená 1 minutu po fyzické zátěži
Sum Sq	*Sum of Squares* (=součet druhých mocnin hodnot)
Th	hrudní úroveň páteřní míchy
TK	tlak krve
TK_{klid}	klidová hodnota tlaku krve
TKV	variabilita tlaku krve
VB	Velká Británie
TNF-α	tumor nekrotizující faktor α
upr	horní hodnota rozmezí 95% *confidence* intervalu
VO_{2max}	maximální spotřeba kyslíku
VO_{2peak}	vrcholová spotřeba kyslíku
W	watt

Obsah

1 ÚVOD 4
2 TEORETICKÁ VÝCHODISKA 6
2.1 Základní informace k míšním úrazům 6
2.2 Standardní vyšetření jedinců s míšním zraněním 9
2.3 Morbidita a mortalita jedinců s tetraplegií 11
2.4 Význam pohybové aktivity 14
2.5 Poznatky o funkci autonomního nervového systému u pacientů s tetraplegií 17
2.5.1 Autonomní dysreflexie a problematika tzv. boostingu 20
2.5.2 Změny cirkadiánní rytmicity 23
2.6 Řízení krevního průtoku kosterním svalem za fyziologického stavu 25
2.6.1 Postupné zapojování řídících mechanismů 25
2.6.2 Otázka existence rychlé, neurálně zprostředkované aktivní vazodilatace 29
2.6.3 Periferní stimul pro navýšení arteriálního tlaku krve – *„Exercise pressor reflex“* 31
2.6.4 Fyziologická pozátěžová hypotenze 31
2.6.5 Horní versus dolní končetiny 32
2.7 Změny v řízení hemodynamiky po poškození integrity krční míchy 34
2.7.1 Pravděpodobné postižení jednotlivých determinantů krevního průtoku 34
2.7.2 Nefyziologické řízení arteriálního tlaku krve v reakci na pohybovou aktivitu 35
2.7.3 Strukturální změny periferního vaskulárního řečiště 36
2.8 Specifické faktory limitující fyzickou zátěž u pacientů s tetraplegií 40
2.9 Vliv poškození krční míchy na ukazatele tělesné zátěže 43
2.10 Specifika zátěžového testu u jedinců s tetraplegií 45
3 CÍL PRÁCE 46
3.1 Hypotézy 47
3.1.1 Hypotézy vztahující se k porovnání zátěže subjektivně vrcholové intenzity obou skupin 47
3.1.2 Hypotézy vztahující se k zátěži subjektivně vrcholové intenzity tetraplegiků s objektivně srovnatelnou zátěží zdravých jedinců ($W \cdot kg^{-1}$) 47
3.1.3 Doplňkové hypotézy vztahující se k hodnocení vlivu úrovně a kompletnosti míšní léze vyšetřované dle ISNCSCI na sledované fyziologické ukazatele 48

4 METODIKA 49
4.1 Měření klidových hodnot 53
4.2 Zátěžový test 54
4.3 Simulace zátěžového protokolu Tetra skupiny probandy kontrolní skupiny 56
4.4 Monitorování fyziologických ukazatelů během zátěžového testu a po jeho skončení 57
4.5 Statistická analýza 58
4.6 Souhlas etických komisí 59
5 VÝSLEDKY 60
5.1 Klidové kardiovaskulární ukazatele 61
5.2 Fyziologické ukazatele vrcholové zátěže 63
5.3 Zátěžový protokol skupiny Tetra aplikovaný na kontrolní skupinu 67
5.4 Hodnoty poměru dýchacích plynů – „*Respiratory Exchange Ratio* (RER)“ 69
5.5 Spojitost neurologicky stanovené úrovně a kompletnosti míšního zranění se zátěžovými ukazateli 70
5.6 Dotazníky pohybové aktivity 71
6 Výsledky ve vztahu k jednotlivým hypotézám 72
6.1.1 Hypotézy vztahující se k porovnání zátěže subjektivně vrcholové intenzity obou skupin 73
6.1.2 Hypotézy vztahující se k zátěži subjektivně vrcholové intenzity tetraplegiků s objektivně srovnatelnou zátěží zdravých jedinců ($W \cdot kg^{-1}$) 80
6.1.3 Doplňkové hypotézy vztahující se k hodnocení vlivu úrovně a kompletnosti míšní léze vyšetřované dle ISNCSCI na sledované fyziologické ukazatele 88
7 DISKUZE 97
7.1.1 Klidové kardiovaskulární ukazatele 97
7.1.2 Odezva arteriálního tlaku krve a srdeční frekvence na fyzickou zátěž 98
7.1.3 Vrcholová spotřeba kyslíku 103
7.1.4 Poměr dýchacích plynů – *„Respiratory Exchange Ratio“* (RER) 105
7.1.5 Vliv úrovně a kompletnosti míšní léze na kardiovaskulární funkce 106
7.1.6 Simulace zátěžového protokolu skupiny Tetra probandy kontrolní skupiny 108
7.1.7 Dotazníky pohybové aktivity 110
7.1.8 Potenciální modifikace kondičního tréninku 111
7.1.9 Limitace 113
8 ZÁVĚR 115

9 Přílohy 117
10 Literatura 129

1 ÚVOD

Poranění krční míchy patří ke zraněním s nejzávažnějšími následky pro tělesné funkce, současně způsobující extrémně náročnou duševní zkoušku. U některých jedinců se rozvíjí dlouhodobá inaktivita a depresivita. Tetraplegie neznamená jen zásadní deficity motoriky a čití pod úrovní léze, nýbrž i klinicky závažnou dysbalanci autonomního nervového systému (ANS).(Krassioukov *et al.*, 2012; West *et al.*, 2012) Energetická bilance člověka s tetraplegií bývá zřetelně znevýhodněná jak ve své příjmové složce, tak zejména ve své výdejové složce. V příjmové proto, že požitek z jídla často hraje roli náhražky aktivit, které byl daný jedinec zvyklý vykonávat před úrazem. Ve výdejové složce proto, že radikální snížení objemu aktivní svalové hmoty vede k adekvátně nižšímu energetickému výdeji pohybovou aktivitou (PA). To jde ruku v ruce se zvýšenou prevalencí většiny symptomů tzv. metabolického syndromu a dalšími faktory rozvoje civilizačních onemocnění.(Imai *et al.*, 1996; Kocina, 1997; Warburton *et al.*, 2007; Wong *et al.*, 2013) Z důvodu přerušení supraspinálního řízení sympatiku však nebývá pro jedince s tetraplegií typická dlouhodobá přítomnost arteriální hypertenze, jinak klasického rizikového faktoru kardiovaskulárních chorob. Nicméně i přesto jsou u jedinců s tetraplegií ve zvýšené míře vyjádřeny dysfunkce endotelu a drobných arterií.(West *et al.*, 2013a; Wong *et al.*, 2013)

Z hlediska celého kardiovaskulárního systému je dysfunkce sympatiku manifestována chronickou klidovou hypotenzí a výrazně omezenou chronotropií a inotropií srdce během PA.(Ravensbergen *et al.*, 2014; Schmid *et al.*, 1998) Deficit základních funkcí, které podmiňují srdeční výdej, je u tetraplegických pacientů umocněn omezeným žilním návratem. Důvodem omezeného žilního návratu je stáza krve v dolní polovině těla, ke které dochází jak vyřazením mechanismu periferní pumpy kosterních svalů, tak přerušením sympatické vazokonstrikce drobných arterií oblasti splanchniku a dolních končetin. (Krassioukov, 2012; Krassioukov & Claydon, 2006) Některé studie poukazují na fakt, že dysbalance ANS je potenciálním faktorem přispívajícím ke snížení intenzity maximální tělesné zátěže vyjádřené vrcholovou spotřebou kyslíku (VO_{2peak}).(Coutts *et al.*, 1983; Schmid *et al.*, 1998) Empiricky je známo, že jedinci s lézí krční míchy trpí ve zvýšené

míře nauzeou a slabostí, které se dostavují v souvislosti s intenzivní PA. Tyto zkušenosti asociované s PA mohou tyto jedince odrazovat od pravidelné tělesné zátěže, případně bránit potřebnému navýšení intenzity PA. Uvedené vjemy bývají kvalitativně popisovány jako symptomy, které mohou odpovídat výraznému poklesu arteriálního TK. Případná arteriální hypotenze doprovázející fyzickou zátěž přitom nemusí být vždy subjektivně vnímána. I pokud vnímána není, může hypoteticky přispět ke snížení perfuzního tlaku krevního řečiště aktivních svalů HK a stát se tak faktorem limitujícím zvýšení intenzity pohybové zátěže. Reakce TK na intenzivní PA u jedinců s lézí krční míchy je přitom popsána ve velmi omezené míře. (Claydon *et al.*, 2006a; Dela *et al.*, 2003) Referenční porovnání se skupinou zdravých jedinců podstoupivších shodný protokol stupňované volní zátěže chybí. Z toho důvodu byla studie naplánována tak, aby vedle sledování dalších parametrů tělesné zátěže kvantifikovala i reakci arteriálního TK. Komplexní znalost parametrů tělesné zátěže u jedinců s tetraplegií považujeme za užitečnou zejména pro řízení a modifikaci kondičních pohybových intervencí.

2 TEORETICKÁ VÝCHODISKA

2.1 Základní informace k míšním úrazům

Mícha je nezbytná část centrálního nervového systému (CNS) sloužící přenosu motorických, senzorických a autonomních informací mezi mozkem a zbytkem těla. Obsahuje podélně orientované svazky axonů (tzv. bílou hmotu) obklopující centrální oblast, ve které je uložena většina těl míšních nervových buněk.(Druga & Petrovický, 2011) Šedá hmota je uspořádána v segmentech zahrnující senzorické a motorické neurony a na torakolumbální úrovni v zóně *nuclus intermediolateralis* také těla nervových buněk sympatického oddílu ANS. Neurony parasympatiku jsou uložena v jádrech mozkového kmene a v oblasti *nucleus intermediolateralis* některých sakrálních segmentů. Axony spinálních senzorických neuronů vstupují do míchy a axony motorických nervových neuronů opouštějí míchu cestou segmentálních nervů a nervových kořenů. Pregangliová vlákna sympatiku opouštějí míchu spolu s motorickými axony cestou předních míšních kořenů a dále již samostatně vstupují prostřednictvím *rami comunicantes albi* do párového *truncus sympaticus*.(Druga & Petrovický, 2011; Kirshblum *et al.*, 2011)

V krční míše je osm nervových kořenů. Nervové kořeny C1-C7 dostaly název podle obratle, nad nímž se nacházejí. Kořen C8 je umístěn mezi posledním krčním obratlem (C7) a prvním hrudním obratlem (Th1). Každý nervový kořen přijímá senzorické informace z určitého povrchu kůže zvaného dermatom. Na stejném segmentálním principu každý kořen inervuje skupinu svalů nazývanou myotom. Dermatomy tak zpravidla představují úzkou kontinuální kožní zónu. Většina kořenů inervuje více než jeden sval a většina svalů je inervována více než jedním nervovým kořenem. (Druga & Petrovický, 2011; Kirshblum *et al.*, 2011) Detailní znalost dermatomů a myotomů je podstatná pro neurologické vyšetření pacienta po zranění míchy a sledování jeho stavu v čase.(Kirshblum *et al.*, 2011; Kříž & Chvostová, 2009)

Úrazy dlouhodobě zůstávají hlavní příčinou poškození míšních struktur. Absolutní počet míšních zranění se v rozvinutých zemích pohybuje v rozmezí 15-40 případů na milion

obyvatel/rok.(Sekhon & Fehlings, 2001) Dle České společnosti pro míšní léze recentní data platná pro Českou republiku demonstrují incidenci 200-300/rok. V posledním desetiletí jako příčina převažují úrazy při pádu nad dopravními nehodami. V sestupném pořadí jsou to pády, autonehody a motonehody, sportovní úrazy a úrazy ve vodě. Mírně převažují zranění krční míchy (40-50%) následované hrudní míchou (cca 40%) a konečně bederní míchou (cca 15%).(Česká společnost pro míšní léze, 2013)

Nutno podotknout, že míšní segmenty u dospělého člověka přímo nekorelují s úrovní stejně označených obratlů. Důvodem je rychlejší růst páteře než samotné míchy v dětském věku. Zatímco v embryonálním období má mícha stejnou délku jako páteřní kanál, od 4. měsíce postnatálně roste páteř rychleji než mícha a ta se tedy relativně zkracuje. Kaudální konec míchy, *conus medullaris*, se tak u dospělého muže nalézá na úrovni meziobratlové destičky L1-L2 a u dospělé ženy zhruba na úrovni obratlového těla L2.(Dylevský *et al.*, 2000) Úrazy bederní páteře proto představují menší riziko pro úrazy samotné míchy, ohroženy jsou však periferní nervy formované do tzv. *cauda equina*.

V pohledu na rozvoj zranění je obecně přijímaným modelem dvoufázový proces zahrnující tzv. primární a sekundární mechanismy.(Sekhon & Fehlings, 2001; Tator & Fehlings, 1991) **Primárními mechanismy** jsou iniciální mechanická zranění. Nejčastěji jde bohužel o kompresi míchy kostním fragmentem při fraktuře či luxaci obratle. V oblasti krční páteře může k iniciálnímu poškození míchy výjimečně vést i hyperextenzní zranění typu „whiplash“, při kterém nemusí dojít přímo k porušení kostních struktur. V příznivějších, avšak vzácnějších případech se jedná pouze o tzv. komoci míchy. V takovém případě by měl neurologický deficit odeznít do 72 hodin.(Nesnídal *et al.*, 2012) **Sekundární mechanismy** jsou považovány za srovnatelně nepříznivé. Byla popsána pestrá paleta systémových, vaskulárních, edematických, zánětlivých, apoptických, elektrolytických, biochemických a dalších změn s potenciálem prohlubovat primární úrazový deficit.(Sekhon & Fehlings, 2001)

Bezprostředně po přerušení descendentních supraspinálních drah nastávají symptomy tzv. **míšního šoku**. Míšní šok je definován výpadkem motorických, senzitivních a

autonomních funkcí s areflexií či hyporeflexií a hypotonií pod úrovní míšní léze.(Háková & Kříž, 2015) Časová délka míšního šoku vykazuje výraznou inter-individuální variabilitu, řádově trvá hodiny až týdny. Míšní šok bývá na základě klinického průběhu a patofyziologických mechanismů charakterizován několika fázemi.(Háková & Kříž, 2015) Jako účelné se jeví rozdělení na fáze tři:

1) Areflexie/hyporeflexie: hyperpolarizace neuronů se snížením jejich excitability; klinicky zřejmé snížení až vymizení míšních reflexů

2) Fáze návratu reflexů: hlavním mechanismem je zde denervační hypersenzitivita patrně na podkladě tzv. up-regulace, tedy zvýšenou syntézou a pomalým odstraňováním receptorů; klinicky patrný postupný návrat míšních reflexů

3) Fáze hyperreflexie: nastává patrně na podkladě tvorby nových synapsí; novotvorba synapsí aferentních míšních neuronů s motoneurony, které ztratily supraspinální kontrolu, může přispět projevům budoucí spasticity

Přestože tato práce zahrnuje pacienty výhradě s míšní lézí traumatického původu, je vhodné zmínit další možné příčiny míšního poškození vedoucí ke srovnatelným klinickým obtížím. Může jimi být ischémie či krvácení do míchy neúrazové etiologie, nádorové, infekční či zánětlivé onemocnění.

Porucha či ztráta funkce vztahující se k poškození krčních míšních segmentů se označuje jako **tetraplegie -** dnes již preferované označení oproti dříve užívanému pojmu „kvadruplegie“.(Kirshblum *et al.*, 2011) Tetraplegie typicky představuje závažnou ztrátu funkce horních končetin (HKK), těla, dolních končetin (DKK) a některých vnitřních orgánů. Pojem tetraplegie nezahrnuje poškození brachiálního plexu či periferních nervů mimo míšní kanál.(Kirshblum *et al.*, 2011) Obvyklým přidruženým problémem u jedinců s tetraplegií, a podobně i u jedinců s lézemi horní hrudní míchy, je poškození míšních sympatických drah inervujících srdce a vaskulaturu dolního trupu a DKK.

2.2 Standardní vyšetření jedinců s míšním zraněním

Vedle základních vyšetření, která jsou užívána obecně u všech pacientů se závažnými úrazy, hraje v případě jedinců s míšním poraněním klíčovou úlohu vyšetření neurologické. Na to zpravidla navazuje vyšetření funkční. Z důvodu ověřené validity a lepší komunikace mezi specialisty je mezinárodně rozšířeno standardizované vyšetření dle International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, běžně zkracované **ISNCSCI,** dříve označované dle American Spinal Injury Association (ASIA).(Kirshblum *et al.*, 2011; Kříž *et al.*, 2014) Kvalitně provedené vyšetření umožňuje sledovat vývoj stavu pacienta v různých stadiích míšního poranění, zhodnotit reziduální funkční kapacitu svalů a zvolit adekvátní a individuální léčebný rehabilitační postup.(Kříž & Chvostová, 2009) Stěžejní součástí klasifikace neurologických deficitů dle ISNCSCI je stanovení úrovně a rozsahu míšní léze. To se zakládá na systematickém vyšetřování senzorických a motorických funkcí pomocí dermatomů a myotomů. Využívají se definované klíčové kožní body a klíčové svalové skupiny s předpokládanou hlavní inervací z určité míšní úrovně.

Na základě vyšetření je určena tzv. **senzitivní úroveň**, která je definovaná jako nejnižší segment s plně zachovalým taktilním i diskriminačním čitím pro pravou i levou stranu. **Motorická úroveň** léze je určena míšním segmentem, v jehož myotomu je síla klíčového svalu nejméně na stupni 3 (dle Jandy). Síla klíčového svalu nad ním však musí být 5. V segmentech C1-C4, Th2-L1 a S2-S5 se motorická hranice určuje pouze čitím. **Neurologická úroveň** míšního poranění je potom určena jako nejnižší segment míchy s normální motorickou a senzitivní funkcí.(Kirshblum *et al.*, 2011; Kříž *et al.*, 2014) Rozsah neboli kompletnost míšního poranění je určena pomocí ASIA Impairment Scale (AIS) písmeny A-E, kde:

- A- Kompletní léze. Žádná motorická aktivita ani čití není přítomno v sakrálních segmentech S4-S5.
- B- Senzitivně nekompletní. Senzitivní, ale ne motorická funkce je zachována pod neurologickou úrovní včetně segmentů S4-S5. Zároveň není zachována

žádná motorická funkce více než 3 úrovně pod motorickou úrovní ani vpravo, ani vlevo.

C- Motoricky nekompletní. Motorická funkce je zachována pod neurologickou úrovní a přitom více než polovina klíčových svalů pod neurologickou úrovní má sílu 0-2.

D- Motoricky nekompletní. Motorická funkce je zachována pod neurologickou úrovní a alespoň polovina nebo více klíčových svalů pod neurologickou úrovní má sílu ≥3

E- Normální. Pokud je motorická i senzitivní funkce vyšetřovaná dle ISNCSCI normální ve všech segmentech a pacient měl přitom předchozí deficity. Jedinci bez předchozího poranění míchy písmenem E klasifikováni nejsou.

Detailnější pokyny pro určení rozsahu míšní léze jsou uvedeny v příslušné literatuře.(Kirshblum *et al.*, 2011) V návaznosti na základní vyšetření ISNCSCI bývají prováděna neurofyziologická vyšetření, vyšetření nezávislosti pacienta a rozmanité funkční testy.(Kříž & Chvostová, 2009) Jako doplněk k vyšetření ISNCSCI se v klinické praxi doporučuje sledování funkce ANS na základě Mezinárodních standardů dokumentujících zachované autonomní funkce po míšním zranění (ISAFSCI).(Krassioukov *et al.*, 2012)

2.3 Morbidita a mortalita jedinců s tetraplegií

Pokroky v léčebných postupech posledních dekád výrazně přispěly k dlouhodobému dožití většiny jedinců se zraněním míchy. Zdravotním specifikem spinálních pacientů však stále zůstává např. vysoká prevalence infekcí močového traktu. V dlouhodobém horizontu lze říci, že tetraplegici a paraplegici jsou náchylní ke stejným civilizačním chorobám jako většinová populace. Nicméně i z pohledu rozvoje civilizačních onemocnění trpí některými specifickými znevýhodněními, která jsou zejména následkem nízkého energetického výdeje.

Míšní zranění má mimořádně nepříznivý vliv na pravidelnou PA, spolu s tím na tělesné složení a poddajnost drobných arterií.(Imai *et al.*, 1996; Kocina, 1997; Wong *et al.*, 2013) Ve vyšší míře predisponuje zraněné jedince k inzulinové rezistenci. Častěji se projevuje vaskulární dysfunkce, jež je asociována s horším lipoproteinovým a glukózovým profilem, vyšším podílem tělesného tuku, celkově vyšší tendencí organismu k zánětu, zvýšeným rizikem hluboké žilní trombózy a zhoršenou tělesnou zdatností.(Warburton *et al.*, 2007) Důsledkem těchto změn je rozvoj dobře popsaného civilizačního onemocnění, které nazýváme metabolický syndrom, neboli syndrom inzulínové rezistence. V běžné populaci se k metabolickému syndromu řadí také arteriální hypertenze, která se vzhledem k výše popsaným mechanismům u pacientů s tetraplegií typicky nevyskytuje a běžně se setkáváme naopak s dlouhodobou hypotenzí.(Ravensbergen *et al.*, 2014) V rozvoji kardiovaskulárních onemocnění jedinců s tetraplegií se zdá být nepříznivým faktorem i porušená dynamická stabilizace TK prostřednictvím baroreflexu.(A. A. Phillips *et al.*, 2012) V souladu s ostatními symptomy syndromu inzulinové rezistence se ukazuje, že lidé s míšním zraněním se nachází ve výraznějším riziku morbidity a mortality spojenými s civilizačními kardiovaskulárními onemocněními a začátek těchto onemocnění u nich nastává dříve.(Garshick *et al.*, 2005; Warburton *et al.*, 2007) Metabolický syndrom způsobuje předčasnou aterosklerózu tepen organismu, jejímž závažným projevem jsou nejrůznější cévní příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, apod.).

Souvisejícím aspektem jsou strukturální a metabolické změny kosterních svalů, ke kterým po míšním úrazu v řádu několika měsíců dochází. Jedná se především o velkou hmotu kosterních svalů, které ztratily inervaci a tím pozbyly aktivní funkce. Tyto změny zahrnují snížení obsahu proteinů, vyšší zastoupení těžkých izoforem myozinu, menší průřezovou plochu svalových vláken, sníženou sílu a zvýšenou unavitelnost během elektrické stimulace.(J. Myers *et al.*, 2012) I zastoupení svalových vláken se mění ve prospěch více unavitelného typu IIb na úkor IIa. Následkem těchto změn je snížení oxidativního metabolismu na úrovni mitochondrií s celkově nižším klidovým energetickým výdejem a vyšší inzulinovou rezistencí. Míšní zranění rovněž přispívá ke slabosti respiračních svalů a ke změnám poddajnosti hrudníku a plic.(Estenne *et al.*, 1983; Scanlon *et al.*, 1989)

Mezi hlavní nezávislá rizika **mortality** těchto jedinců se řadí diabetes, srdeční onemocnění, nízká úroveň plicních funkcí a kouření.(Garshick *et al.*, 2005) Podle prospektivní studie Garshika et al., do které bylo zařazeno 361 mužů s odstupem alespoň 1 rok po úrazu, nebyla mortalita asociována s úrovní míšního zranění, kompletností zranění, ani věkem při úraze.(Garshick *et al.*, 2005) Onemocnění oběhového systému bylo jako hlavní nebo přispívající příčina identifikováno u 40,5% úmrtí. Studie neprokázala, že by kardiovaskulární choroby či diabetes byly četnějšími příčinami úmrtí u spinálních pacientů ve srovnání s populačním průměrem. Retrospektivní práce nizozemských autorů však poukazuje na fakt, že u skupiny jedinců, kteří se dožili 10 a více let po úrazu, je tetraplegie asociována s kratší délkou dožití než paraplegie.(Thietje *et al.*, 2011) Zmíněná studie jako hlavní příčiny úmrtí tetraplegiků identifikovala v sestupném pořadí: septické stavy, chřipku a pneumonie, ischemickou chorobu srdeční, sebevraždy (zejména v prvních letech po úraze) a nádory. Recentní práce však už vyzdvihují význam kardiovaskulárních onemocnění, která se stala ještě podstatnějším terapeutickým cílem po úspěšných výsledcích léčby renálních a pulmonálních infekcí.(Hagen *et al.*, 2010; J. Myers *et al.*, 2012)

Podobně jako u většinové populace je tedy morbidita a mortalita jedinců s míšním zraněním z velké části podmíněna faktory, které je možno pozitivně ovlivnit. Lidé s míšní lézí však s těmito faktory svádějí náročnější boj než většinová populace. Jednoduše

řečeno, i zde stojí na jedné straně zvýšený energetický příjem za současně velmi nízkého energetického výdeje. Jak známo, energetický příjem je u lidí s míšním zraněním, zejména pak u tetraplegiků, vysoký už proto, že jídlo vedle kouření hraje roli kompenzace některých volnočasových aktivit, které mohou být vykonávány jen ve velmi omezené míře. Z toho důvodu každé, byť i malé zlepšení dostupnosti či metodiky řízené PA znamená pro mnoho jedinců potenciál skokového zlepšení zdravotního stavu.

2.4 Význam pohybové aktivity

Zcela obecně lze říci, že genetický program člověka je více než pro současný způsob života stále nastaven na období pravěkých lovců a sběračů. Pohybová inaktivita a nadměrný příjem energie vede k akumulaci tukových zásob nejen v podkoží, nýbrž i ve viscerální oblasti. Nadměrná depozita tuku se často nachází v játrech, v kosterních svalech i ve svalu srdečním. Pohybová inaktivita je spojena s inzulinovou rezistencí, endoteliální dysfunkcí, mitochodriální dysfunkcí, nadměrným oxidativním stresem, nízkou poddajností drobných arterií a chronickým zánětlivým stavem organismu. Tyto patofyziologické mechanismy a jejich interakce jsou podkladem mnoha civilizačních, zejména metabolických a kardiovaskulárních chorob.(Burtscher, 2015; Wong *et al.*, 2013) Habituální i řízená PA tedy příznivě působí proti rozvoji pestré škály civilizačních onemocnění, kde hraje klíčovou roli v primární i sekundární prevenci. Nejčastěji je zmiňován pozitivní efekt v prevenci a léčbě dysfunkcí spojených s inzulinovou rezistencí a blahodárný vliv na kardiovaskulární zdraví.

Energetická bilance člověka s tetraplegií bývá zřetelně znevýhodněná ve své příjmové i výdejové složce. V příjmové proto, že požitek z jídla často hraje roli náhražky aktivit, které byl daný jedinec zvyklý vykonávat před úrazem. Mnohem výraznější znevýhodnění však tkví ve výdejové složce. Hlavním důvodem je fakt, že aktivní PA je v případě jedince s tetraplegií omezena na práci jen některých svalů HKK, což znamená nižší zatížení zejména oběhového systému s adekvátně menší adaptací prospěšnou pro zdraví. Nicméně i po úrazu krční míchy hraje habituální a řízená PA nenahraditelnou roli pro tělesné a duševní zdraví. Studie publikovaná v roce 2006 bohužel uvádí, že lidé s míšním zraněním tráví PA méně než 2% svého volného času.(Latimer *et al.*, 2006)

Obecná doporučení pro dospělé pacienty se zraněním míchy, která jsou založena na důvěryhodných datech, stanovují věnovat se dvakrát týdně minimálně (1) 20 minut aerobní PA alespoň střední intenzity a rovněž dvakrát týdně (2) posilování hlavních svalových skupin ve 3 sériích s 8-10 opakováními.(Ginis *et al.*, 2011) Nicméně nejen řízená, nýbrž i habituální PA je nepřímo úměrná rizikům kardiovaskulárních

onemocnění.(W. T. Phillips *et al.*, 1998) Ještě vhodnějším se však jeví „přísnější“ doporučení, tj. celkově 5-7 dnů/týden s PA v délce 30 minut.(J. Myers *et al.*, 2012)

Bylo prokázáno, že řízené programy cvičení HKK v délce několika týdnů u osob s míšním zraněním mají za následek zvýšení HDL v rozsahu 10-20%.(J. Myers *et al.*, 2012) Tetraplegici jsou však z důvodu menšího množství aktivní svalové hmoty pochopitelně znevýhodněni oproti jedincům s paraplegií. Bauman a Spungen také ukázali, že tělesná zdatnost paraplegiků a tetraplegiků je větším determinantem inzulinové senzitivity než obsah tělesného tuku.(Bauman & Spungen, 1994) Dalším povzbudivým příkladem je studie Buchholze et al., která zaznamenala nejnižší hodnoty systémového zánětu (CRP) u těch jedinců s tetra- i paraplegií, kteří byli nejvíce pohybově aktivní.(Buchholz *et al.*, 2009) Neposledním a důležitým příznivým efektem dlouhodobé vytrvalostní PA je účinek na zvýšení *compliance* drobných arterií.(Wong *et al.*, 2013)

Příznivé aspekty habituální i řízené PA se vedle stavu kardiovaskulárního systému prakticky projevují v lepších schopnostech vykonávat činnosti všedního dne. Zde hraje roli zejména svalová síla, rozsah funkčních pohybů v kloubech a koordinace.

Jako jedna z nejvýhodnějších možností kondičního tréninku tetraplegiků se jeví **jízda na handbiku**. Ta je šetrnější pro ramenní pletenec než opakované propulze prováděné na invalidním vozíku a je spojena s menší prevalencí degenerativních změn. (Arnet *et al.*, 2012; van der Woude *et al.*, 2001) Stabilita trupu jedinců s tetraplegií je během jízdy na handbiku zajištěna širokým trupovým pásem upevněným v oblasti břicha. Přesto však není stabilita trupu srovnatelná se zdravými jedinci nebo s paraplegiky, u kterých přetrvává určitá funkce trupového svalstva. Síla HKK tetraplegiků je také nižší a proto je praktické aktivitu obou HKK kumulovat. To jsou pravděpodobně hlavní důvody, proč je při jízdě na handbiku u tetraplegiků výhodnější soupažná práce HKK než ta protipažná.(Dallmeijer *et al.*, 2004) Důležitým aspektem je také možnost praktického řízení hanbiku v terénních podmínkách právě při použití soupažného módu.

Aktivita svalů DKK u jedinců s para- a tetraplegií může být částečně nahrazena cvičením pomocí elektrod provádějících **funkční elektrickou stimulaci (FES)** DKK. Pravidelné cvičení

pomocí FES přináší benefity v oblasti kardiorespirační zdatnosti, zvýšené aktivity specifických enzymů a hormonů, růstu objemu svalové hmoty, průměru svalových vláken a dle některých prací i zlepšení minerální denzity kostí.(Davis *et al.*, 2008) Funkční elektrická stimulace má potenciál přispět k redukci zánětlivých markerů jako je C-reaktivní protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) a *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) a tím ke snížení prevalence kardiovaskulárních chorob.(Griffin *et al.*, 2009) Automatická FES aplikovaná na svalové skupiny břišní stěny vede ke zvýšení dechového objemu a zvýšení vrcholového proudu vzduchu při kašli, což může přispět ke snížení respiračních komplikací.(Gollee *et al.*, 2008) Pro významné zlepšení zdatnosti je možno doporučit cvičení pomocí FES v trvání 30 minut 3x týdně(Griffin *et al.*, 2009), vždy však v kombinaci se cvičením svalů pod volní kontrolou.

Z východních technik se osvědčilo **modifikované Tai Či**, které má dle pilotní práce autorů Shem et al. příznivý vliv na percepci bolesti, pocit tělesné a duševní pohody, pozornost i duchovní rozpoložení.(Shem *et al.*, 2016)

Komplexní výčet možností PA zde neuvádíme. Chtěli bychom však zdůraznit, že sportovní činnost obecně představuje pro jedince s tetraplegií také významný přínos z pohledu psychického a sociálního.

2.5 Poznatky o funkci autonomního nervového systému u pacientů s tetraplegií

Z důvodu zásadního klinického významu a lepší možnosti kvantifikace deficitu se publikované práce zaměřují především na poruchu v oblasti kardiovaskulárního systému. (Bunten *et al.*, 1998; Ditor *et al.*, 2005; Furlan & Fehlings, 2008; Krassioukov *et al.*, 2009a; Munakata *et al.*, 2001; Otsuka *et al.*, 2008; Theisen *et al.*, 2000; West *et al.*, 2012) Dobře zdokumentované jsou zejména stavy ortostatické hypotenze a autonomní dysreflexie. (Krassioukov, 2012; Krassioukov & Claydon, 2006; Krassioukov *et al.*, 2009a; Krassioukov *et al.*, 2009b) Hraničním segmentem míchy, při lézi nad jehož úrovní se významně zvyšuje riziko těchto projevů, je Th6.(Furlan & Fehlings, 2008) Pro řízení přiměřené dynamiky SF a TK jak v klidu, tak i během posturální a fyzické zátěže, je zásadní dvojí inervace srdce vagem i sympatikem a sympatická inervace hladké svaloviny periferních cév. Parasympatická vlákna vagu pochází z jader prodloužené míchy (*ncl. dorsalis nervi vagi* a *ncl. ambiguus*). Takto jsou inervovány síně, sinoatriální uzel, atrioventrikulární uzel a Purkyňova vlákna. Vagová aktivita snižuje SF, kontraktilitu srdeční svaloviny a rychlost vedení vzruchu. Snižuje tedy srdeční výdej. Bylo prokázáno, že i cévy v mozku a plicích mají určitou inervaci parasympatikem.(Suzuki & Hardebo, 1993) Nicméně cévy horní poloviny těla a srdce jsou převážně inervovány sympatickými postgangliovými neurony opouštějícími míchu na úrovni Th1-Th5 (Krassioukov & Claydon, 2006), přičemž pro řízení funkce srdce zejména Th3-Th4.(W. T. Phillips *et al.*, 1998) Sympatický oddíl působí obecně tonizačně – zvyšuje srdeční výdej působením na SF, kontraktilitu a rychlost vedení vzruchu. Supraspinální kontrola vychází z medulárního kardiovaskulárního centra. Pro řízení arteriálního TK je důležitá kontrola bohatého cévního zásobení dutiny břišní (zejména jater, sleziny a střev). Zde se v klidovém stavu nachází hlavní objemová krevní rezerva, kterou je nutné během tělesné zátěže redistribuovat. Tato oblast je inervována neurony Th5-L2.(Krassioukov & Claydon, 2006) Segmentální organizace ANS a duální inervace srdce vysvětluje vliv neurologické výše léze na kardiovaskulární funkce.(West *et al.*, 2012) Posttraumatický obraz pacienta po poškození krční míchy bývá charakteristický zachováním parasympatických vláken inervujících srdce vagovou cestou. V závislosti na

kompletnosti a výši léze je potom nápadné poškození funkce sympatiku. V případě nekompletní léze lze předpokládat, že sympatické funkce budou porušeny, pouze pokud budou topicky poškozeny tomu odpovídající míšní struktury, tj. *ncl. intermediolateralis* či descendentní cesty zajišťující supraspinální kontrolu.(West *et al.*, 2013b) Nervová descendentní pregangliová vlákna vycházející z meduly jsou lokalizována dorzolaterálně v bílé hmotě přiléhající k zadnímu rohu šedé hmoty a jejich vliv, resp. vliv jejich poškození se částečně potvrdil.(Furlan *et al.*, 2003) Klinicky se poškození sympatiku projevuje nižší klidovou SF, klidovým TK a menší schopností zvyšovat srdeční výdej během tělesné zátěže.(Leicht *et al.*, 2011)

Pokud pomineme prosté měření SF a TK v časové doméně, přístrojové techniky prokazují léze sympatiku u tetraplegických pacientů na základě snížené variability SF či TK během ortostatické zátěže (Munakata *et al.*, 2001; Otsuka *et al.*, 2008), statické respirační zátěže (Brown & Macefield, 2008), prosté monitorace delších časových úseků (Bunten *et al.*, 1998) či v časových odstupech.(Ditor *et al.*, 2005; La Fountaine *et al.*, 2010) Snížené až vymizelé ovládání sudomotoriky pod úrovní léze je prokázáno snímáním odporu kůže pro galvanický proud za současné aktivace centrálních okruhů sympatiku aferentní cestou, kdy chybí adekvátní eferentní odezva.(Grangeon *et al.*, 2012)

Munakata et al. publikovali studii zaměřenou na variabilitu SF a TK během pasivní vertikalizace z lehu do 60°.(Munakata *et al.*, 2001) Účastnilo se 26 pacientů s míšním úrazem v rozsahu C4-Th12 a 15 kontrolních probandů. Studie měla za cíl nalézt hraniční segment míchy, při lézi v jehož úrovni či nad ní dochází k zásadní poruše supraspinální kontroly kardiovaskulárního systému. Jako hlavní ukazatel aktivity sympatiku byly zvoleny tzv. Mayerovy vlny v oscilacích TK, který byl měřen tep od tepu prstní manžetou. Mayerovy vlny byly jako kvantitativní marker vasomotorické aktivity sympatiku potvrzeny již dříve a projevují se jako rytmus o frekvenci zhruba 0,1 Hz.(Malliani *et al.*, 1991) Předností jmenované studie bylo právě vyšetření v částečné ortostáze, jelikož studie limitované na pozici vleže nepřinášely stejnorodé výsledky ve spektrálním výkonu popsaných oscilací u tetraplegiků ve srovnání se zdravou populací. Důvodem je patrně fakt, že i u zdravých jedinců je intenzita Mayerových vln vleže nízká a akcentuje se až v

ortostáze.(Munakata *et al.*, 2001) Závěrem studie bylo, že kardiovaskulární odezva na vertikalizaci 60° je zásadně změněna při úrazu na úrovni Th3 a vyšší. Z praktického hlediska je poloha v ortostáze ≥60° významná pro realizaci většiny denních činností.

Ač je variabilita SF a TK (SFV; TKV) vnímána jako zlatý standart mezi metodami vyšetření ANS, stále živá je otázka její reproducibility. Na reproducibilitu SFV a TKV u tetraplegiků se zaměřilo jen nemnoho prací.(Ditor *et al.*, 2005; La Fountaine *et al.*, 2010) Kanadští autoři (Ditor *et al.*, 2005) testovali korelaci dvou klidových desetiminutových záznamů SFV a TKV v poloze vleže ve dvoutýdenním odstupu. Vysoce reproducibilní byly shledány hodnoty SF ($r=0,88$; $p<0,05$), spektrálního výkonu nízkých frekvencí (LF) ($r=0,82$; $p<0,05$) a poměru spektrálního výkonu LF a vysokých frekvencí (HF) - tzv. LF/HF poměr ($r=0,82$, $p<0,05$). Složka HF vykazovala reproducibilitu nižší ($r=0,66$). Nejvyšší korelace mezi měřeními dosahovala variabilita STK, konkrétně LF_{STK} ($r=0,93$, $p<0,05$) a HF_{STK} ($r=0,94$, $p<0,94$). Nutno poznamenat, že studie se účastnilo pouze šest tetraplegiků. Druhé citované studie (La Fountaine *et al.*, 2010) se účastnilo 7 tetraplegiků, přinesla obecně méně uspokojivou korelaci hodnot spektrálních výkonů s lepší reliabilitou složky HF ($r=0,66$) oproti LF ($r=0,44$) mezi prvním a druhým měřením. V této studii autoři neuvádí konstantní čas mezi prvním, druhým a třetím měřením. Mimo to i poměrně nízké korelace spektrálních výkonů během jedné návštěvy měřené 5x v 60 minutových odstupech poukazují na potřebu podmínky vyšetření velmi striktně standardizovat. Autoři se v této studii vůbec nezabývali variabilitou TK, kde bychom předpokládali korelace vyšší.

Otsuka et al.(Otsuka *et al.*, 2008) se zabývali vlivem tréninku na ortostatickou (60°) odezvu variability TK a SF u tetraplegiků. Účastnilo se 10 trénovaných tetraplegiků, 10 netrénovaných tetraplegiků a 10 netrénovaných zdravých osob. Po vertikalizaci do sedu byl u netrénovaných tetraplegiků zaznamenán menší pokles poměru výkonů HF/TF oscilací délek R-R intervalů oproti zbylým dvěma skupinám, tento rozdíl však nebyl příliš významný. Zajímavým zjištěním oproti zbylým skupinám byl zhruba dvakrát vyšší spektrální výkon v pásmu LF_{STK} během sedu a srovnatelné hodnoty tohoto parametru vleže. V té souvislosti bylo u obou skupin tetraplegiků evidentní zvýšení SF v průměru o 7 tepů, což autoři vysvětlují nutností udržet srdeční výdej při sníženém venózním návratu.

Není zcela objasněno, jakými cestami je SF během vertikalizace zvyšována a co je důvodem tak výrazného růstu LF_{STK} složky u netrénovaných tetraplegiků. Dle vyšetření ISNCSCI se studie účastnili pacienti s kompletní míšní lézí, avšak na úrovni C6-C7. Lze tedy předpokládat možné, ačkoliv hraniční zachování supraspinální sympatické kontroly.

V klinických podmínkách lze hodnotit funkci ANS na základě činnosti srdce dle SF, autonomní kontroly TK, hypo- či hyperfunkce potních žláz, regulace teploty těla, funkce bronchopulmonálního, urogenitálního či trávicího systému.(Krassioukov *et al.*, 2012)

2.5.1 Autonomní dysreflexie a problematika tzv. boostingu

Autonomní dysreflexie byla poprvé písemně zmíněna patrně Hiltonem 1860 a později popsána Headem a Riddochem.(Head & Riddoch, 1917) Stejně jako ortostatická hypotenze se projevuje u jedinců, kteří mají míšní lézi nad odstupem hlavního sympatického zásobení břišní oblasti, tedy při úrazech míchy nad úrovní Th6.(Karlsson, 1999) U pacientů s vysokou krční lézí jsou projevy a rizika AD výraznější. Typickým spouštěcím mechanismem jsou distenze močového měchýře nebo střeva, manipulace s katétrem či infekce močového traktu. Nicméně může jím být prakticky jakýkoliv nociceptivní podnět pod úrovní míšní léze. Etiopatogeneze AD pravděpodobně zahrnuje:

1) hypersenzitivitu receptorů sympatiku na úrovni míchy, ganglií i periferie vznikající jako následek denervace
2) ztrátu supraspinální inhibiční kontroly
3) abnormální funkční spojení na podkladě axonálního *resproutingu*

Nociceptivní podnět pod úrovní míšní léze vyvolá spinální reflex, který je procesován v oblasti míšního sympatického traktu. Sympatická jádra se nachází na úrovni Th1-L2. Za fyziologických okolností jsou takové reflexy tlumeny descendentními drahami z mozku. Tyto dráhy jsou však z důvodu míšního zranění přerušeny. Důsledkem toho se uvolňuje nepřiměřeně velké množství adrenalinu a noradrenalinu s působením zejména na oblast splanchniku.

Autonomní dysreflexie se projevuje piloerekcí a vasokonstrikcí, třesem a bledostí distálně od místa léze spolu s dramatickým zvýšením arteriálního TK. Vysokým TK jsou stimulovány karotické a aortické baroreceptory, což aferentně aktivuje vazomotorické centrum v mozkovém kmeni a spustí se kompenzatorní reakce ANS proximálně od úrovně léze. Tyto eferentní impulzy vycházející z prodloužené míchy jsou však účinné pouze nad úrovní léze, což není pro zpětnovazebnou regulaci TK dostatečné. Projevy kompenzační snahy ANS proximálně od léze, zejména jeho parasympatické části, jsou patrné jako vasodilatace v obličeji, pulzující bolest hlavy s úzkostí a bradykardie. Vzhledem k poměrně malé oblasti těla, kde má kompenzatorní reakce efekt, má tento mechanizmus velmi omezenou možnost vrátit TK do normálních hodnot. Zvýšený arteriální TK v případě AD ohrožuje jedince zejména rizikem mozkového krvácení a srdečními arytmiemi někdy až s fatálními důsledky.(Karlsson, 1999) Základním, někdy život zachraňujícím manévrem, je člověka s podezřením na AD posadit, případně odstranit těsné kusy oblečení a zkontrolovat močový katétr nebo jiné potenciální příčiny nocicepce. Opakované stavy AD s dramatickým zvýšením arteriálního TK jsou rizikem pro vznik kumulativních mikrozranění arteriálního endotelu prohlubující jeho dysfunkci.

Boosting je definován jako úmyslné navození autonomní dysreflexie (AD) za účelem zlepšení sportovního výkonu u jedinců s míšní lézí na úrovni Th6 a výše.(Blauwet *et al.*, 2013; Krassioukov, 2012) K vyvolání AD jsou užívány prakticky jakékoliv nociceptivní podněty pod úrovní léze. Nejčastěji jde o distenzi močového měchýře, poškození tkáně hýždí či DKK ostrým nebo špičatým předmětem. Někdy utažení těsné pásky na způsob škrtidla kolem DK. Zmiňovány jsou i případy elektrických výbojů v oblasti DKK či genitálií nebo úmyslné zlomeniny prstců. Tyto techniky bývají vykonávány 1-2 hodiny před plánovaným výkonem.

Wheeler et al. potvrdili, že umělé vyvolání AD zvyšuje hladinu noradrenalinu a zlepšuje čas simulovaného závodu na 7,5 km u elitních sportovců s tetraplegií o 9,7%.(Wheeler *et al.*, 1994) Vliv na hladinu testosteronu, volných mastných kyselin, glukózy ani laktátu během PA prokázán nebyl. Prokázaná vyšší spotřeba VO_2 v této studii byla spojena především s vyšší hodnotou arteriovenózní diference – patrně jde tedy o vyšší extrakci

kyslíku periferními tkáněmi. Některé studie popisují v návaznosti na AD vyšší hladiny uvolňovaných katecholaminů – adrenalinu i noradrenalinu.(Mathias *et al.*, 1976; Schmid *et al.*, 2001)

Je zajímavé, že některé práce, např. Blauwet et al., citují studii Burnhama et al. z roku 1994.(Blauwet *et al.*, 2013) Z té vyplývá, že navození stavu AD zvyšuje VO_{2peak} o zhruba 20%. Původní práci Burnhama et al. se nám však nepodařilo dohledat. A to ani v příslušných databázích, ani přímo v análech časopisu Clinical Journal of Sport Medicine, který je v citacích uváděn. Je tudíž možné, že publikace byla z nějakého důvodu retrahována. Zmíněné studie se údajně účastnili stejní jedinci, jako v publikovaném výzkumu Wheeler et al. (Wheeler *et al.*, 1994) Tito sportovci vyplnili dotazník týkající se užití boostingu. Z dotazníku vyplynulo, že při užití boostingu mají pocit větší síly a vytrvalosti, menší tuhost paží, jsou bystřejší a agresivnější. Většina účastníků přitom uvedla, že následek technik boostingu není dobře předvídatelný. Všichni tito dotázaní považovali boosting za běžnou součást života závodních sportovců s prevalencí 90-100%. Nutno poznamenat, že tato studie byla provedena v roce 1994. Dotazníková studie mapující povědomí o boostingu během paralympiády v Pekingu v roce 2008 zahrnovala 99 účastníků.(Bhambhani *et al.*, 2010) Jen 10% sportovců přiznalo, že v minulosti využili AD pro zlepšení výkonu, přičemž většina z nich byli ragbisté.

Díky úmyslnému navozování AD byl postaven Mezinárodní paralympijský výbor před rozhodnutí, zda boosting považovat za formu dopingu. Protiargumentem byl fakt, že techniky boostingu zcela nenaplňovaly definici dopingu aplikovanou v 90. letech a také zjištění, že epizody AD mohou být nepříliš vzácnou součástí mnoha sportovců s tetraplegií. Nicméně aspekt *fair play* a aspekt zdravotního rizika nekontrolované hypertenze převážil a boosting byl Mezinárodním paralympijským výborem zakázán. Screening pro přítomnost AD před soutěží byl poprvé aplikován na paralympijských hrách v Atlantě v r. 1996 a je praktikován dosud. Sportovcům není umožněn start, pokud je u nich před startem naměřen systolický TK ≥180 mmHg. Pokud se tak stane, dostane sportovec časový prostor a možnost nechat si TK přeměřit. Metody, o kterých se uvažuje pro budoucí využití ve

screeningu AD, zahrnují sledování hladin katecholaminů v krvi či moči nebo měření kožních, sympatikem zprostředkovaných reflexů.(Blauwet *et al.*, 2013)

2.5.2 Změny cirkadiánní rytmicity

Nepříliš známou problematikou jedinců s lézí krční míchy, běžně zastíněnou zřetelnějšími deficity, je porucha cirkadiánní rytmicity. Ta vzniká poměrně jasnými patofyziologickými mechanismy a projevuje zejména noční polyurií a poruchami spánku spojenými s vymizelým fyziologickým kolísáním teploty tělesného jádra.(Thijssen *et al.*, 2011)

U zdravých jedinců přirozeně dochází ke vzestupu plasmatické hladiny antidiuretického hormonu (ADH) v nočních hodinách. Tento vzestup je vázán na snížení TK v horizontální poloze během spánku. U tetraplegiků bylo jasně prokázáno, že produkce moči je nižší vsedě oproti pozici vleže.(Kooner *et al.*, 1988) Tento fakt pravděpodobně reflektuje odezvu na hypotenzi přítomnou během sedu. Během polohy vleže dochází k redistribuci extracelulární tekutiny, zvýšení objemu krve v oběhu, zvýšení TK a tím k poklesu sekrece ADH. Tento mechanismus zapříčiňuje noční polyurii typickou pro jedince s míšní lézí.(Kilinc *et al.*, 1999) Distenze močového měchýře s sebou nese i riziko spuštění AD.

Zatímco k dysfunkci cirkadiánní variability ADH může docházet u jedinců s paraplegií i tetraplegií, pouze u tetraplegiků je typická porucha spánku vázaná na dysfunkci řízení melatoninu. V případě normální sekrece melatonin navozuje spánek spojený s fyziologickou hypotermií.(Atkinson *et al.*, 2003; Waterhouse *et al.*, 2005) Uvolňování melatoninu je řízeno na základě střídání světla a tmy ze suprachiasmatického jádra hypotalamu, které leží v těsné topografické blízkosti zrakových drah. Z hypothalamu vedou nervové vzruchy do šišinky, kde k vlastní sekreci melatoninu dochází. Tato nervová cesta však nevede anatomicky nejkratší trasou, nýbrž je vedena krční míchou, z jejíhož ciliospinálního centra na úrovni C8-Th2 putují vlákna přes horní krční ganglion.(Claustrat *et al.*, 2005; Pandi-Perumal *et al.*, 2007) Právě tento průběh krčním sympatickým oddílem bývá typicky přerušen spolu s úrazovým poškozením krční míchy. Důsledkem jsou poruchy fyziologického navození spánku, což bylo potvrzeno ve studii Verheggena et al, ve které poruchy spánku uvedlo 83% jedinců s tetraplegií.(Verheggen *et al.*, 2012)

Naopak nadměrné cirkadiánní kolísání bylo zjištěno u plasmatických hladin leptinu, jednoho z významných adiponektinů. Toto kolísání je patrně způsobeno rovněž sympatickou denervací a následnou poruchou regulace jeho tvorby. V plasmě tetraplegiků se leptinu nachází zřetelně vyšší množství než u zdravých jedinců. Předpokládá se, že vysoké hladiny leptinu a jejich výraznější kolísání mohou mít nepříznivý vliv na energetický metabolismus a kostní denzitu.(Hjeltnes *et al.*, 2005)

2.6 Řízení krevního průtoku kosterním svalem za fyziologického stavu

Z 18. století pochází pozorování skotského chirurga Huntera, který konstatoval, že „krev teče tam, kde je třeba“.(Rowell, 2004) Průtok krve kosterním svalem je úzce svázán s momentálními, lokálně specifickými metabolickými potřebami.(Joyner & Casey, 2015) Úzký vztah mezi průtokem a lokálními metabolickými nároky svědčí pro existenci sofistikovaných mechanismů řízení krevního toku do místa potřeby. V kontextu této práce je vhodné upozornit, že řízení dodávky krve kosternímu svalu je výsledkem vzájemné interakce a **spolupráce lokálních faktorů s těmi centrálními**. Tedy působků vznikajících přímo na úrovni kosterního svalu a determinantů, které mají celotělový efekt. Účelem integrace lokálních a centrálních řídících mechanismů je nutnost současně udržet střední arteriální TK na úrovni zajišťující dostatečné prokrvení všech životně důležitých orgánů včetně mozku a zároveň umožnit zvýšenou extrakci kyslíku v momentálně pracujících svalech prostřednictvím aktivní vazodilatace.(Joyner & Casey, 2015; Mitchell, 1990)

Dle klasického pojetí dle Saltina mají okamžitě po zahájení práce kosterních svalů přímý vliv na krevní průtok lokální **mechanické faktory** následované lokálně indukovanou, **aktivní vazodilatací** a později **aktivita sympatiku** se zvýšením srdečního výdeje a s obecně vazokonstrikčním efektem v oblasti kosterního svalstva.(Saltin *et al.*, 1998) Vazokonstrikční účinek sympatiku je v pracujících svalech lokálně blokován mechanismem označovaným jako **funkční sympatolýza.**(Remensnyder *et al.*, 1962; Saltin *et al.*, 1998) Tyto procesy se zapojují postupně, působí současně, interagují a jsou závislé na délce a intenzitě PA. Recentní práce ukazují, že souhra periferních faktorů je více komplexní a méně přehledná než se dříve předpokládalo.(Joyner & Casey, 2015) Na centrální úrovni je zásadním determinantem srdeční výdej, tedy násobek SF a tepového objemu. Srdeční výdej je ovlivněn zejména aktivitou ANS a srdečním preloadem.

2.6.1 Postupné zapojování řídících mechanismů

Na samotném **začátku PA** nastává rapidní zvýšení krevního průtoku, jehož fluktuace je značně synchronizovaná se svalovými kontrakcemi. Např. u extenzorů kolene bylo

v závislosti na intenzitě PA pozorováno i více než 30násobné zvýšení perfuze během 10 sekund.(Radegran, 1997) Na základě sledování aktivity svalů stehna se situace jeví tak, že zcela první iniciální kontrakce krevní průtok zpravidla přerušuje. Nicméně následná relaxace svalu se změnou intramuskulárního tlaku způsobuje navýšení průtoku krve o cca 60%.(Saltin *et al.*, 1998) Absolutní navýšení průtoku je přibližně rovno objemu kapilárního řečiště a sběrných venul daného svalu. První kontrakcí se krev z tohoto prostoru mechanicky vytlačí, což zvýší tlakový gradient mezi koncem arteriálního a začátkem venózního řečiště. Zvýšený tlakový gradient je potom velmi pravděpodobnou příčinou značného zrychlení průtoku během 1-3s po první kontrakci i bez současné vazodilatace. I během prvních sekund po svalové kontrakci však byla pozorována aktivní vazodilatace, jejímž podkladem se zdá být aktivita K^+ kanálů hladké svaloviny cév. Tato vazodilatace může být dle některých prací umocněna dočasnou ztrátou tonu sympatiku.(Joyner & Casey, 2015)

V **další fázi**, kdy ještě není arteriální TK zvýšen a nezměněná zůstává i hodnota TK v samotném kosterním svalu, je podmínkou pro další akcentaci průtoku stupňovaná aktivní vazodilatace. Diskutovaným mechanismem, který může v této fázi iniciovat uvolnění vazoaktivních substancí, jsou třecí síly na endotelu způsobené prvotním navýšením průtoku. Po dlouhou dobu byl uvažovanou látkou, která se takto uvolňuje, oxid dusnatý (NO). Pokud je však syntéza NO experimentálně blokována, snižuje se krevní průtok během klidu a v zotavení, ale během PA nebyl pozorován žádný účinek blokování jeho syntézy – ani během iniciální fáze PA, během rovnovážného stavu a ani během vysoké intenzity PA. Za jednu z klíčových látek s vazodilatačním účinkem však může být považován adenosin.(Hellsten *et al.*, 1998) Bylo dokázáno, že pokud je adenosin podán infúzně, způsobuje změnu krevního průtoku, která je v čase a intenzitě podobná průtoku za začátku PA. Mikrodializační techniky navíc prokázaly, že během PA se zvyšuje jeho koncentrace v intersticiálním prostoru na úroveň, která vazodilataci indukuje. Adenosin je během PA produkován a akumulován v intersticiu v takovém množství, které má patrně fyziologický efekt ve smyslu vazodilatace. Jeho množství v intersticiu je do značné míry závislé na intenzitě PA. Adenosin tak může být důležité médium mezi svalovou kontrakcí,

vazodilatací a metabolickým obratem.(Saltin *et al.*, 1998) Nicméně na základě nových prací se ukazuje, že ani adenosin jako samostatná substance nemůže být zodpovědný za většinu aktivní vazodilatace a jako pravděpodobná se zde jeví souhra mnoha dalších chemických a metabolických faktorů.(Joyner & Casey, 2015)

Řádově desítky sekund po zahájení PA nastává **zvýšení aktivity sympatiku**. Přímými sledováními aktivity nervových vláken sympatiku bylo prokázáno, že jeho aktivita se v kosterním svalu zvyšuje postupně s narůstající fyzickou zátěží.(Ray *et al.*, 1993) Aktivitu sympatiku je možné nepřímo kvantifikovat i stanovením hladiny noradrenalinu. Fyzická aktivita je totiž zodpovědná za naprostou většinu noradrenalinu v plasmě.(Savard *et al.*, 1989) Řádově jde o 90% i více. Role sympatiku je zásadní pro **omezení průtoku krve do neaktivních svalů**. Během PA u zdravého člověka nastává sympatikem zprostředkovaná vasokonstrikce, která má za účel přesměrovat srdeční výdej směrem od neaktivních svalů, splanchnické a renální oblasti ke svalům aktivním.(Thomas & Segal, 2004) Zatímco v klidu je sympatická aktivita zpětnovazebně snižována baroreflexem a reflexem zprostředkovaným kardiopulmonárními receptory, po zahájení PA se tato zpětnovazebná regulace prakticky deaktivuje. Na úrovni srdce zvyšuje aktivita sympatiku srdeční výdej, a to zejména svým chronotropním a inotropním působením. Součástí sympatoadrenálního systému je i dřeň nadledvin. Dřeň nadledvin je fylogeneticky modifikované sympatické ganglium, po mozku jde o první orgán, který reaguje na stresovou reakci. Zatímco noradrenalin se kromě dřeně nadledvin vyplavuje i lokálně ve většině orgánů inervovaných sympatikem, adrenalin je produkován pouze zde. Oba katecholaminy se váží na adrenergní receptory v různých tkáních a způsobují okamžitou reakci spočívající ve zvýšení TK, srdečního výdeje, glykogenolýzy a lipolýzy.

Modifikace srdečního výdeje je však možná i negativně chronotropním vlivem cestou **parasympatiku**. Tyto regulace jsou rychlejší než působení sympatiku a i v klidu se jedná zejména o rychlé změny SF spojené s aktivitou dechových center. Běžně jde o rychlé, krátce trvající zvýšení SF způsobené okamžitým útlumem parasympatiku spojené typicky s dechovým cyklem, které je více vyjádřené např. forsírovaným nádechem, leknutím či smíchem. Vlastní frekvence výbojů vycházející ze sinoatriálního uzlu, uvažovaná bez

jakýchkoliv vlivů sympatiku či parasympatiku, je přibližně 100 Hz. Parasympatický nervový systém spontánní depolarizaci zpomaluje a vede tak ke snížení SF. Pokud je klidová aktivita parasympatiku farmakologicky blokována, je jen tímto mechanismem zvýšen rytmus sinoatriálního uzlu na 100-130.(Sethi *et al.*, 1984)

Ve studii, kde bylo sledováno uvolňování noradrenalinu spolu s průtokem krve končetinami a postupně se do PA zapojovalo více svalových skupin, bylo sledováno postupné zvyšování VO_2, vzestup noradrenalinu, ale významný vazokonstrikční efekt sympatické aktivity (nepřímo stanovené hladinou noradrenalinu) na krevní průtok v oblasti DKK pozorován nebyl.(Savard *et al.*, 1989) Tento fenomén se již v 60. letech 20. století začal nazývat **funkční sympatolýza**, tedy blokování vazokonstrikční aktivity sympatiku na lokální úrovni.(Remensnyder *et al.*, 1962) Pravděpodobným podkladem funkční sympatolýzy jsou látky uvolňované kontrahovaným svalem, které inhibují efekt noradrenalinu na α-receptor hladké svaloviny arteriol. Neuplatňuje se pouze efekt jednotlivých působků, nýbrž jde komplexní interakci vasokonstrikčních a vazodilatačních mediátorů uvolňovaných na úrovni svalových vláken a endotelu, které inhibují jinak vasokonstrikční efekt noradrenalinu sekretovaného ze sympatické terminály. (Remensnyder *et al.*, 1962; Thomas & Segal, 2004) Ve studii Hansena et al. byly provedeny záznamy oxygenace svalu paprskem blízkým infračervenému světlu a současně přímé monitorování sympatické aktivity během rytmické kontrakce svalů předloktí.(Hansen *et al.*, 1996) Nebyl zjištěn žádný vliv sympatiku na tuto oxygenaci. Ve studii je diskutováno, že látky produkované svalovou kontrakcí aktivují prostřednictvím metaboreceptorů aferentní dráhy, které reflexně zvyšují působení sympatiku na aktivní i relaxované svaly. Hlavním zjištěním bylo, že působení sympatiku na snížení svalové oxygenace je účinně inhibováno, pokud daný sval pracuje na více než 10% své maximální volní kontrakce. Vazokonstrikční vliv sympatiku na kosterní svaly se tedy zdá být účinně modulován metabolity na periferní úrovni už při kontrakcích nízké intenzity. Tak si kosterní svaly patrně zabezpečují dostatečný přívod O_2 během PA.

Celkový průtok krve svalem je tedy determinován srdečním výdejem, vlivem vazoaktivních působků uvolňovaných lokálně a vazokonstrikční aktivity zprostředkované

sympatikem. Saltin et al. popisují kooperaci lokálního a centrálního řízení tak, že na jednom konci spektra je situace se zapojením celkově malé svalové hmoty, kde dominuje vliv lokálních vazodilatačních působků a přesto že PA může být poměrně intenzivní, vliv sympatiku je malý.(Saltin *et al.*, 1998) Důvodem je patrně dostatečná dodávka O_2 arteriálním řečištěm.(Pedersen *et al.*, 1999) Na druhém konci spektra je intenzivní PA se zapojením maximálního počtu svalových skupin, kdy lokální faktory působí hyperemii, ale jejich vazodilatační efekt je snížený a naopak značný je vazokonstrikční vliv zprostředkovaný sympatikem.(Saltin *et al.*, 1998)

2.6.2 Otázka existence rychlé, neurálně zprostředkované aktivní vazodilatace

Zatímco vazokonstrikční působení sympatiku v periferních tkáních je podloženo mnoha přímými sledováními, nervově zprostředkovaná rychlá vazodilatace na úrovni kosterních svalů zůstává spíše teoretickou hypotézou. V některých pramenech se objevují indicie, že by tato funkce mohla být, podobně jako u jiných živočišných druhů, zachována i u člověka.(Dietz *et al.*, 1997; Joyner & Casey, 2015) Vedle přímého dilatačního působení sympatických vláken se v některých pramenech diskutuje o možné vazodilataci evokované motorickými neurony. V obou případech by se nervově zprostředkovaná vazodilatace mohla jevit jako atraktivní hypotéza, která dokáže vysvětlit okamžité zvýšení průtoku krve pracujícím svalem a v případě motorických vláken i úzký vztah mezi průtokem a motorickou aktivitou.

Podobně jako u mnoha živočišných druhů, funguje podle práce Dietzeho et al. i u člověka cholinergní systém, který zprostředkovává vazodilataci kosterních svalů. Podle těchto autorů je součástí takového systému stimulace vaskulárního endotelu, který následně uvolňuje NO.(Dietz *et al.*, 1997) Zatímco u některých savců je k dispozici jasná histochemická evidence pro existenci sympatických vláken s přímou vazodilatační funkcí v kosterních svalech, u člověka tato vlákna prokázána nebyla. Vedle acetylcholinu je diskutována možná role histaminu, NO a odezva β_2-receptorů na adrenalin. U trénovaných koček bylo prokázáno, že aktivita sympatického vazodilatačního systému může při zahájení kontrakcí kosterních svalů rychlé zvýšení krevního průtoku způsobovat.(Komine *et al.*, 2003; Komine *et al.*, 2008) Bylo provedeno i několik humánních studií popisujících

rychlou aktivní vazodilataci, ke které došlo v oblasti HK během opakovaných kontrakcí druhostrannou HK. V některých z nich byla vazodilatace úspěšně blokována podáním atropinu do brachiální arterie. To bylo považováno za důkaz funkčního, neurálně vedeného vazodilatačního systému spouštěného na samém začátku PA.(Sanders *et al.*, 1989) Později však převážil názor, že pozorovaná vazodilatace je následkem jemných, nezřetelných kontrakcí svalových vláken v kontralaterální, zdánlivě pasivní HK. Tento názor byl podepřen pozorováním, že vazodilatace není přítomna za situace, kdy není v „neaktivní" končetině detekována žádná svalová aktivita pomocí EMG.(Cotzias & Marshall, 1993)

Pro vyloučení faktoru svalové kontrakce byla provedena série sledování zaměřená na stav emočního stresu bez současné PA. Za zmínku stojí studie, která byla provedena před přijetím moderních etických pravidel.(Blair *et al.*, 1959) V této studii byl probandům zaveden katétr do brachiální arterie sledující průtok krve předloktím. V návaznosti na neočekávané emoční stresory, mezi kterými nechybělo neadekvátně přísné zkoušení studentů z fyziologie či zavedení jehly do podkoží, bylo pozorováno významné zvýšení krevního průtoku HK. V některých případech šlo o více než desetinásobné navýšení. V některých případech byla popsaná reakce významně ztlumena atropinem. Podobně byla tato reakce snížena či zcela blokována u jedinců, kteří byli do studie zařazeni z důvodu předchozí chirurgické sympatektomie. Rovněž tento výzkum byl považován za důkaz existence rychlé, neurálně zprostředkované aktivní vazodilatace u člověka. Nicméně i v tomto případě byly později publikovány alternativní, „jiné než neurální", interpretace podobných sledování. Možným, ač jen částečným, vysvětlením je fakt, že v některých studiích byla vazodilatace končetin asociována naopak s přechodně sníženým tonem sympatiku. Mohlo by jít tedy o krátce trvající regulaci na principu snížení klidové aktivity sympatických vláken.(Joyner & Casey, 2015) Nicméně podstatnějším se zdá být efekt adrenalinu na β_2-adrenergní receptory. Ty jsou přítomny jak na vaskulárním endotelu, kde způsobují uvolnění NO, tak v hladké cévní muskulatuře, kde působí přes mechanismy zprostředkované cAMP, jež vedou k vazodilataci rovněž.(Vanhoutte, 2001) Působení adrenalinu jako hlavního vazodilatačního působku během emočního stresu podporují i

pozdější práce.(Joyner & Dietz, 2003) Pravděpodobná interpretace říká, že iniciální zvýšení TK způsobuje mechanickou distenzi vaskulárního endotelu a také aktivaci lokálních cholinergních mechanismů. Oba děje vedou k uvolnění NO. Tyto procesy se odehrávají v součinnosti s vazodilatací způsobenou cirkulujícím adrenalinem, která je rovněž zčásti zprostředkovaná NO.

Existence efektivního, rychlého neurálního systému vazodilatace kosterních svalů u člověka se tak na základně uvedených zdrojů nejeví jako pravděpodobná.

2.6.3 Periferní stimul pro navýšení arteriálního tlaku krve – *„Exercise pressor reflex“*

Během PA fyziologicky dochází ke zvýšení středního arteriálního TK. V tomto procesu hraje zásadní roli sympatický oddíl ANS. Co je však pro zvýšení tonu sympatiku hlavním podnětem? Vzhledem k tomu, že jeho aktivace vychází ze supraspinálních center ANS, mohl by jím být stimul „centrálního komandu“, který může začít působit už během psychické přípravy na PA. Jako významnější pro spuštění sympatické odezvy se však jeví zpětné informace ze svalů, které již zahájily svou činnost. Konkrétním stimulem z kontrahovaných svalů může být svalová ischémie nebo nahromadění určitých metabolitů (H^+, ATP, laktát, …).(N. H. Secher & Amann, 2012) Mechanické i chemické stimuly spojené se svalovými kontrakcemi aktivují receptory tenkých myelinizovaných vláken III. typu a nemyelinizovaných vláken IV. typu. Zvýšená frekvence vzruchů těchto aferentních vláken vysílá přes zadní míšní roh informaci do neurálních okruhů *nucleus tragus solitarii* a ventrolaterální části prodloužené míchy. Reflexní odpovědí CNS je zvýšení objemu ventilace a krve cirkulující v cévním řečišti (↑SF, ↑TK).(Kaufman, 2012) Tento děj jde ruku v ruce s „resetováním“ zpětnovazebného vlivu arteriálních baroreceptorů.(N. H. Secher & Amann, 2012) V zahraniční literatuře se popsaná reflexní reakce označuje jako *exercise pressor reflex*.

2.6.4 Fyziologická pozátěžová hypotenze

Po konci dynamické PA střední arteriální TK klesá. Fyziologický pokles TK je dán spoluprací mezi „nervovou“ a „humorální“ komponentou: vasokonstrikční sympatická aktivita klesá, v závislosti na charakteru PA, zhruba o 30%. To je doprovázeno sníženou

lokální odpovědí hladké svaloviny na vlastní vliv sympatiku, která je modulována lokálními vazodilatačními faktory (adenosin, ATP, prostaglandiny, oxid dusnatý, K^+, ...).(Fadel, 2015; Halliwill *et al.*, 1996; Patil *et al.*, 1993) Rezistence různých svalových skupin klesá po konci PA paralelně s celkovou cévní rezistencí, a to v závislosti na charakteru PA zhruba o 30%. Vazodilatace podmiňující pokles TK po zátěži se tedy neobjevuje jen v pracujících svalech, ale i ve vzdálené muskulatuře.(Halliwill, 2001) Po dynamické PA střední intenzity a trvání v rozsahu 20-60 minut se doba pozátěžové hypotenze odhaduje řádově na několik hodin. Některé práce však uvádí i 12 hodin a více.(Kenney & Seals, 1993) V návaznosti na hodinu PA v intenzitě 60% VO_{2peak} dosahuje hodnota arteriálního TK svého minima zhruba 45 minut po skončení PA.(Wilkins *et al.*, 2004) Tato reaktivní redukce TK je zřejmá zejména u jedinců s hypertenzí, u nichž je v období po submaximální zátěži STK nižší až o 20mmHg, zatímco u normotenzních jedinců až o 10mmHg. V případě DTK se uvádí menší, zhruba poloviční snížení hodnoty oproti STK.(Kenney & Seals, 1993) Jedním z účelů fyziologické hypotenze po PA se zdá být obnova celkového množství krevní plasmy. Pokud je hypotenze po dynamické zátěži 90 minut experimentálně blokována sympatomimetiky, obnovuje se množství krevní plasmy o méně než 50 %.(Hayes *et al.*, 2000) Zásadní roli v obnově množství krevní plasmy hraje albumin, který v případě nižšího intravaskulárního tlaku účinně působí osmolárním tlakem na přesun tekutin z extravaskulárního prostoru. Fyziologická pozátěžová hypotenze v návaznosti na 60 min PA submaximální intenzity (60% VO_{2peak}) není ovlivněna změněným průtokem splanchnickou ani renální oblastí, nýbrž téměř výhradně zvýšeným průtokem v oblasti končetin s méně významným příspěvkem zvýšeného prokrvení kůže, které se za termoneutrálních podmínek vrací k normálu do 50 minut po PA.(Pricher *et al.*, 2004; Wilkins *et al.*, 2004) Fyziologická pozátěžová hypotenze zpravidla vykazuje pozvolný nástup a nezpůsobuje subjektivně vnímané symptomy ve smyslu presynkop a synkop.

2.6.5 Horní versus dolní končetiny

Při porovnání perfuze HKK a DKK provádějících stejnou zátěž bylo zjištěno, že krevní průtok HKK je nižší.(Ahlborg & Jensen-Urstad, 1991) To bylo prokázáno u jedinců, kteří nevykonávali specifické cvičení HKK – toto pozorování tedy nemusí platit u paraplegiků a

tetraplegiků. V určitém rozporu s výše uvedeným tvrzením(Ahlborg & Jensen-Urstad, 1991) se zdá být zajímavé pozorování, jež bylo učiněno u elitních běžkařů. Tedy u sportovců s vysoce trénovanými HKK i DKK. Během maximální i submaximální zátěže a při využití různých běžkařských technik, byla vždy evidentní vyšší procentuální extrakce O_2 v DKK v porovnání s HKK.(Calbet *et al.*, 2005) Pro určitou dodávku O_2 tkáním tedy HKK vyžadovaly vyšší průtok. Důvodem může být větší heterogenita cévního řečiště v HKK, kratší tranzitní doba, celkově menší difúzní plocha a relativně větší difúzní vzdálenost u HKK. Horší extrakční kapacita HKK byla popsána rovněž u netrénovaných jedinců. Specifický trénink HKK navíc neměl za následek výrazné zlepšení tohoto ukazatele.(Rasmussen *et al.*, 1975)

Bylo také prokázáno, že PA HKK je spojena s výraznějším zvýšením systémového TK. Pro výraznou, fyziologickou odpověď sympatiku při práci HKK svědčí i fakt, že hladina noradrenalinu fyziologicky uvolňovaná při práci zapojující HKK i DKK je více než dvojnásobná oproti PA prováděné čistě jen DKK.(N. H Secher & Saltin, 1997)

2.7 Změny v řízení hemodynamiky po poškození integrity krční míchy

V teoretickém modelu stavu po přerušení krční míchy předpokládáme zachované funkce většiny procesů řízených na lokální úrovni a současně ztrátu funkcí zprostředkované míšními drahami pod úrovní léze. Spolupráce lokálních a centrálních dějů řízení krevního průtoku je tedy vážně poškozena.

2.7.1 Pravděpodobné postižení jednotlivých determinantů krevního průtoku

V začátku PA lze považovat za funkční mechanismus navýšení krevního průtoku aktivních svalů **mechanický faktor**, tedy efekt svalových kontrakcí popsaný v předchozí kapitole.(Saltin *et al.*, 1998) Tento princip však může mít pouze částečnou účinnost vzhledem ke značné hmotě paralyzované muskulatury v sousedství svalů aktivních, kde kontrakce neprobíhají a může sem být tok krve během kontrakcí částečně přesměrován.

Pokud by za fyziologického stavu fungoval hypotetický princip **nervově řízené aktivní vazodilatace** pracujících svalů popsaný v kapitole 2.6.1 Postupné zapojování řídících mechanismů, jeho účinnost by byla podmíněna tím, jaká vlákna jsou do tohoto řízení u daného jedince zapojena. V případě sympatických vazomotorických vláken by záleželo na jejich integritě, která po úrazu nemusí zcela korelovat s integritou či zachováním vláken motorických. Nicméně účinnost tohoto principu je i za fyziologického stavu, jak je popsáno v kapitole 2.6.2 Otázka existence rychlé, neurálně zprostředkované aktivní vazodilatace, velmi sporná. V případě aktivní **vazodilatace** v pracujících svalech **indukované lokálními působky** předpokládáme, že by neměla být významně postižena.

Ačkoliv účinnost **funkční sympatolýzy** rovněž není samozřejmostí a může být dysfunkční např. u hypertenzních jedinců (Thomas, 2015), nemáme podložený důvod domnívat se, že by tento mechanismus měl být významně porušen u jedinců s tetraplegií. Za předpokladu zachované sympatické inervace aktivní svaloviny by během PA na pracující muskulaturu tedy neměl převážit sympatický vazokonstrikční efekt.

Výrazně postiženým determinantem hemodynamiky je však **sympatická denervace** pod úrovní léze, resp. odpojení části míchy od supraspinálních sympatických center. To vede

k podstatnému omezení vazomotorické kontroly nad podstatnou částí krevního řečiště a suspektně i nad srdečním výdejem, viz 2.8 Specifické faktory limitující fyzickou zátěž u pacientů s tetraplegií. U jedinců s tetraplegií nebývá postižena inervace srdce **parasympatikem**, jehož vlákna probíhají mimo míchu cestou n. vagus. Tím je možno vysvětlit částečnou regulaci SF, včetně zvýšení SF na podkladě snížení frekvence parasympatických výbojů. Nicméně podstatným principem kardiovaskulární zdatnosti, který je po poškození krční míchy nefunkční, je pravděpodobně přiměřená odezva arteriálního TK a srdečního výdeje na aktuální požadavky tělesné zátěže.

2.7.2 Nefyziologické řízení arteriálního tlaku krve v reakci na pohybovou aktivitu

U jedinců se závažným poraněním krční míchy předpokládáme výrazný potenciál nefyziologické reakce arteriálního TK na fyzickou zátěž ve smyslu stagnace až rychle se rozvíjející hypotenze. Zatímco u zdravých jedinců je PA doprovázená aktivitou sympatiku zajišťující vazokonstrikci krevního řečiště neaktivních svalových skupin, v případě selhání ANS tento mechanismus chybí, což je typické např. i pro stavy funkčního selhání označované jako *autonomic failure*.(Krediet *et al.*, 2004; Low *et al.*, 2012) Vedle patologické vazodilatace v oblasti DKK a splanchniku je navíc evidentní deficit mechanismu periferní svalové pumpy. Vedle teoretického patofyziologického modelu je důvodem k podezření na patologickou reakci arteriálního TK také empirická znalost poměrně vysoké incidence presynkopálních, v některých případech až synkopálních stavů spojených s PA u jedinců s tetraplegií. K pocitům výrazného diskomfortu může docházet již během PA, což může být následek hypotenze vznikající přímo během fyzické zátěže. Podobná reakce byla za pomoci přímého měření TK v radiální arterii demonstrována u staršího jedince s neporušenou krční míchou, který však vykazoval známky ortostatické hypotenze a obecně symptomy *autonomic failure*.(Krediet *et al.*, 2004) Typičtějším rizikovým momentem u tetraplegiků je však náhlé přerušení intenzivní PA, kdy není přítomna vazokonstrikce velké masy neaktivních svalů, celková vazodilatace je pravděpodobně vyšší než za klidových podmínek před PA a přitom začíná klesat srdeční výdej. Tato situace splňuje podmínky pro nefyziologický pokles arteriálního TK s rizikem výrazného diskomfortu.(Halliwill, 2001; Krediet *et al.*, 2004) Ačkoliv subjektivní diskomfort

přeroste v synkopu spíše zřídka a jedná se ve vyšší míře o stavy presynkopické, stává se tento faktor negativní zkušeností spojenou s PA potenciálně snižující adherenci jedinců s tetraplegií ke cvičení vyšší intenzity. S ohledem na vyšší odolnost tetraplegiků subjektivně vnímat, resp. nevnímat určitý pokles arteriálního TK(Claydon *et al.*, 2006b), může být aspektem hypotenze nikoliv jen subjektivní diskomfort, nýbrž i hypoperfuze svalových vláken se zachovanou funkcí limitující výkon během PA.

Vyhodnocení rozsahu patologické reakce arteriálního TK na PA si klademe za jeden z hlavních cílů této práce. V této otázce navazujeme na dvě studie blíže přiblížené v diskuzní části.(Claydon *et al.*, 2006a; Dela *et al.*, 2003)

2.7.3 Strukturální změny periferního vaskulárního řečiště

Na úvod kapitoly uvedeme několik obecných poznámek ke stavbě krevního řečiště. Krev čerpaná ze srdce do periferních tkání prochází nejprve velkými elastickými arteriemi, dále menšími arteriemi a arteriolami s výrazným zastoupením hladké svaloviny až do tenkostěnných kapilár, kde probíhá výměna živin, plynů a jiných metabolitů. Stěna arterií a arteriol se skládá ze tří hlavních vrstev: tunica intima, tunica media a tunica adventitia. Vnitřní tunica intima je tvořena jednou vrstvu endoteliálních buněk. Tunica media je formována svazky hladké svaloviny, jež se prolínají s elastickými vlákny. Tunica adventitia je tvořena nepravidelně formovanými kolagenními vlákny. Ačkoliv arterie a arterioly mají shodnou základní strukturu, konkrétní stavba té které cévy se liší v závislosti na její specifické úloze. Například velké tepny s výrazným průtokem mají tlustší střední vrstvu s větším zastoupením hladkých svalů. Zároveň je pro ně typické větší množství kolagenu a elastinu v tunica adventitia. Taková struktura umožňuje, na základě tzv. Windkesselova principu, plynulý proud krve namísto pulzujícího průtoku s každou systolou.(West *et al.*, 2013a) Naopak stěna malých arteriol, které jsou v krevním řečišti místem největšího odporu, sestává pouze z několika vrstev hladké svaloviny. Za fyziologickým okolností je právě úroveň drobných arteriol primární úrovní dynamické regulace TK s aktivní redistribucí krve do aktivní muskulatury.

Napětí arteriol, tedy rezistenčních cév, je determinován vlivem **vnitřních** a **zevních faktorů**. Z vnitřních vlivů jde o endoteliální metabolity, lokální chemické a hormonální látky či o produkty hypoxie. Hlavním zevním faktorem je, za fyziologických okolností, inervace sympatikem. Tonus zprostředkovaný neurogenní cestou, tedy vliv na hladké svaly pocházející ze supraspinálních center sympatiku, je po zranění krční míchy výrazně snížen nebo zcela ztracen. Určitý myogenní tonus hladkých svalů je díky lokálním faktorům a vlastnímu napětí hladké svaloviny zachován, ale ten sám o sobě není schopen zajistit přiměřenou arteriální rezistenci.(West *et al.*, 2013a) Samotné myogenní napětí bez spojení s CNS navíc neplní funkci dynamické regulace TK adekvátně reagující na vlivy ortostatických změn nebo potřeby PA.

Po přerušení krční míchy dochází k funkčním i strukturálním změnám periferní vaskulatury.

Rychle vznikající strukturální změny jsou zejména výsledkem ztráty vlivu sympatiku. Na pozadí denervace sympatikem a pohybové inaktivity pak vznikají dlouhodobě se rozvíjející, **chronické strukturální adaptace**. Ty jsou způsobeny změnami krevního průtoku a TK, což mění i třecí síly působící na cévní stěnu. K chronickým strukturálním změnám paralyzovaných končetin dochází řádově několik týdnů po úrazu. V tomto časovém rozmezí je podstatně redukován celkový objem krve s následnou remodelací arteriální stěny směrem dovnitř.(De Groot *et al.*, 2006; Houtman *et al.*, 2000) Vaskulární remodelace se zdá být v těsné úměře s hypotrofií kosterní svaloviny.(Olive *et al.*, 2003) Průměr femorální tepny se zmenšuje zhruba o 30-50% a průtok krve DKK v klidu je oproti zdravým jedincům snížen zhruba o 30-40%. Tyto změny se netýkají svalů HKK se zachovanou funkcí. Výrazný rozdíl mezi jedinci s míšním zraněním a zdravými jedinci v průměru karotické nebo brachiální tepny zaznamenán nebyl.(West *et al.*, 2013a) Je možné, že opakované stavy AD se skokově vysokými hodnotami arteriálního TK mohou způsobit mikroskopická zranění cévního endotelu. K tomu dochází díky nadměrným smykovým silám na cévní výstelku působícím. Taková drobná, ale mnohočetná poškození zvyšují riziko budoucích kardiovaskulárních onemocnění.

Také **funkční** adaptace periferního řečiště jsou úzce vázány na změny třecích sil proudící krve oproti endotelu. Vaskulární endotel je jednovrstevná buněčná výstelka, která si za fyziologických okolností zachovává antikoagulační vlastnosti, potlačuje proliferaci hladké svaloviny, moduluje vaskulární permeabilitu a umožňuje jemnou kontrolu vaskulárního průměru. Obecně řečeno, třecí síly rostou s viskozitou krve a rychlostí krevního proudu, přičemž jsou nepřímo úměrné čtverci průměru dané cévy. Třecí síly jsou považovány za klíčový faktor endoteliální funkce, resp. dysfunkce. Přesto, že systémový objem krve a její průtok je po míšním úrazu významně snížen, endotel je třecími silami po určité době zatížen cca o 50-100% více než u zdravých jedinců.(Boot *et al.*, 2002; De Groot *et al.*, 2003; Schmidt-Trucksass *et al.*, 2000) Nadměrné zatížení endotelu třecími silami je pravděpodobně způsobeno zmenšením průměru tepen paralyzovaných končetin, jelikož zátěž endotelu stoupá se snižujícím se průměrem na druhou. Velmi podstatné je zjištění, že zvýšená zátěž cévního endotelu primárně **není** konsekvencí sympatické denervace. U tetraplegiků i paraplegiků byla na základě stanovení viskozity krve, krevního průtoku a průměru femorální arterie, zjištěna nadměrná zátěž endotelu třecími silami.(Boot *et al.*, 2002) Jelikož u paraplegiků předpokládáme významně vyšší míru sympatické inervace DKK a třecí síly působící na endotel jsou přitom srovnatelné jako u tetraplegiků, zdá se velmi pravděpodobné, že primární příčinou zátěže endotelu je pohybová inaktivita.

Rovněž u zdravých lidí bylo prokázáno, že pohybová inaktivita má za následek zmenšení průměru cév a krevního průtoku, zhoršenou funkci endotelu a zvýšené třecí síly působící na cévní stěnu.(Bleeker *et al.*, 2005) Tyto nepříznivé efekty však bývají úspěšně odvráceny pravidelnou PA, jejíž vliv je v tomto ohledu patrný už v řádu dnů či týdnů. Ve studiích hodnotících vliv PA u jedinců s míšní lézí je často využit model hybridního cvičení zahrnující aktivní cvičení HKK a cvičení DKK za pomoci funkční elektrické stimulace (FES). Tyto studie většinou zahrnují pouze malý počet jedinců. Nicméně existuje evidence pro tvrzení, že hybridní cvičení pomocí FES zvyšuje klidový i vrcholový průtok femorální tepnou, přičemž zlepšuje funkci femorální tepny i její průměr. I samotná FES má příznivý vliv na průtok, *compliance* drobných arterií, funkci endotelu a zmírňuje vaskulární rezistenci v DKK.(West *et al.*, 2013a) Tyto adaptace jsou však závislé na pravidelném

cvičení. Pokud je cvičení přerušeno, během 1-6 týdnů se tyto příznivé efekty ztrácí.(Thijssen *et al.*, 2006)

2.8 Specifické faktory limitující fyzickou zátěž u pacientů s tetraplegií

Reziduální funkce po míšní lézi jsou obecně determinovány její úrovní a kompletností. Zásadní omezení motorické kontroly kosterních svalů, sympatické inervace hladkých svalů cévního řečiště pod úrovní léze, významně snížená schopnost akcelerace srdečního výdeje, případně sekundární kardiovaskulární a respirační onemocnění, dlouhodobá inaktivita a depresivita jsou hlavními faktory zhoršené fyzické zdatnosti. (Figoni, 1993; Haisma *et al.*, 2006; Hooker *et al.*, 1993)

Nejzřejmějším omezením je **paralýza kosterních svalů** pod úrovní léze. V případě tetraplegických pacientů je výsledkem volní kontrola pouze části kosterních svalů HKK, což oproti zdravým lidem představuje dramatickou redukci svalové hmoty, kterou je možno během cvičení aktivovat. To představuje adekvátně nižší stimul pro utilizaci cukrů a O_2 a spolu s tím významně nižší srdeční výdej. Dlouhodobě a stabilně nízký srdeční výdej tak sekundárně způsobuje hypotrofii myokardu. Přidruženými elementy sekundární dekondice jsou rovněž snížená kloubní mobilita, demineralizace kostí, hypo- až atrofie kosterních svalů a změny v tělesném složení ve smyslu snížení poměru tukuprosté hmoty, krevního objemu a naopak zvýšeného zastoupení tukové tkáně.(Claus-Walker & Halstead, 1981) Během stupňovaného zátěžového testu je pravděpodobné, že se únava periferie dostaví dříve než kardiovaskulární systém dosáhne svého limitu čerpat do oblasti HKK dostatečné množství krve.(Figoni, 1993) Z toho důvodu označujeme dosaženou hodnotu spotřeby O_2 během zátěže subjektivně vrcholové intenzity nikoliv jako VO_{2max}, nýbrž jako VO_{2peak}. Z tohoto pohledu se tedy zdá zřejmé, že během vrcholové intenzity PA poptávka kosterních svalů po O_2 nepřesáhne jeho dodávku zprostředkovanou krevním oběhem. To by však beze zbytku platilo, pokud by intenzivní PA byla doprovázena i fyziologickým zvýšením středního TK. V situaci, kdy nedojde během PA nedojde k adekvátnímu fyziologickému zvýšení TK, je možno předpokládat, že i přes objemově dostatečnou dodávku krve velkými cévami, část aktivních svalových vláken zůstane nedostatečně perfundována. V případě jedinců s tetraplegií hrají roli dva zásadní faktory, které suspektně brání adekvátnímu zvýšení a udržení TK. Těmito faktory jsou 1) již zmíněná

paralýza kosterních svalů DKK a břišní stěny neumožňující fyziologické fungování mechanismů tzv. periferní svalové pumpy a 2) **ztráta supraspinální kontroly kardiovaskulárního systému** vedoucí k redukci až vymizení dynamické regulace napětí hladké svaloviny cév oblasti splanchniku a DKK, přerušení spinálních drah zabezpečujících komunikaci mozkových center s dření nadledvin a zpravidla i sympatických drah regulujících inotropii a chronotropii myokardu. Z důvodu přerušení aferentní a rovněž eferentní větve reflexního děje popsaného v kapitole 2.6.3 Periferní stimul pro navýšení arteriálního tlaku krve – „Exercise pressor reflex“, je tento mechanismus prakticky nefunkční. Ačkoliv byla prokázána zvýšená aktivita osy renin-angiotenzin (Claydon *et al.*, 2006b), nemůže tato kompenzace nahradit rychlé, dynamické řízení arteriálního TK na podkladě sympatikem zprostředkované vazokonstrikce v odezvě na PA nebo aktivitu baroreflexu.

Z hlediska aerobní zdatnosti se zdá být primárně významnější deficit v oblasti regulace krevního objemu na periferii než deficit regulace funkce myokardu.(Hopman *et al.*, 1998) Nadměrný objem krve pasivně stagnující na periferii vede k nevýhodnému poměru aktivně cirkulující krve. Snížený žilní návrat sekundárně snižuje *preload* pravého srdce, čímž se redukuje i plnění levé komory. Tento deficit nemůže být dostatečně kompenzován centrálním stimulem navozujícím přiměřenou chronotropii a inotropii. To suspektně vede k nízkému tepovému objemu a tedy i ke sníženému srdečnímu výdeji s hypotenzí. Tento stav hypoteticky vede k patologicky nízké perfuzi zbývajících práceschopných svalů během intenzivní PA. Popsaná dysfunkční redistribuce krve je během PA také doprovázená **poruchou regulace teploty tělesného jádra**, jelikož sudomotorika pod úrovní míšní léze je postižena rovněž.(Krassioukov *et al.*, 2012) U paraplegiků bylo prokázáno, že zvýšení teploty jádra je asociováno s menšími změnami průtoku povrchové vaskulatury než u zdravých jedinců.(Freund *et al.*, 1984)

Významným deficitem zátěžové reakce tetraplegiků je také **porucha řízení hormonů tělesné zátěže**. Dřeň nadledvin (*medulla glandulae suprarenalis)* je svým původem modifikované sympatické ganglium vycházející přímo z nervové soustavy. Zde produkované katecholaminy (adrenalin a noradrenalin) jsou hlavními hormony akutní

zátěžové reakce.(Marešová, 2011) Dřeň nadledvin je inervovaná cholinergními preganglionovými sympatickými neurony vycházejícími z oblasti Th_3-L_3 s hlavní porcí vláken z úrovně Th_5 až Th_9.(Landsberg & Young, 1996) Tato míšní úroveň je po zranění krčního úseku míchy zpravidla zbavena supraspinální kontroly s následnou ztrátou schopnosti zvýšit hladiny katecholaminů ve spojitosti s PA. Při porovnání se zdravými probandy a s paraplegiky, jedinci s tetraplegií vykazují nižší plasmatické hladiny katecholaminů už v klidu a nápadná je téměř žádná reakce těchto hladin na intenzivní PA.(Schmid *et al.*, 1998) Naopak klidová hladina testosteronu i jeho plazmatická koncentrace po intenzivní tělesné zátěži se ukazuje být normální. To však neplatí v situaci tzv. boostingu, kdy je plazmatická koncentrace testosteronu patrně negativně ovlivněna zvýšenou hladinou noradrenalinu.(Wheeler *et al.*, 1994)

Integrita sympatického okruhu se zdá být důležitá i pro zátěžovou/pozátěžovou sekreci některých cytokinů. Ve studii kolektivu Paulson et al., do které bylo zařazeno 8 elitních sportovců s míšní lézí na úrovni C6-C7, bylo prokázáno, že u jedinců s tetraplegií chybí zvýšení plasmatické koncentrace interleukinu-6 (IL-6), ke které by mělo v návaznosti na PA vysoké intenzity fyziologicky docházet.(Paulson *et al.*, 2013) Ve stejné práci bylo zaznamenáno zhruba pětinásobné zvýšení hladiny IL-6 u skupiny 10 paraplegiků s úrovní míšní léze Th6-L1 a rovněž pětinásobné u skupiny 8 zdravých kontrol. Hladiny interleukinu 10 (IL-10), antagonisty receptoru interleukinu 1 a tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) nebyly v odezvě na PA vrcholové intenzity alterovány u žádné ze sledovaných skupin. Nicméně u tetraplegiků i paraplegiků byla shledána obecně vyšší hladina IL-10. Růst hladiny kortizolu v odezvě na zátěž byla prokázána u všech sledovaných skupin včetně jedinců s tetraplegií.

Integrita sympatoadrenálního systému patrně hraje roli také v zátěžové reakci některých složek **imunitního systému**. Zatímco během elektricky stimulované PA v trvání 30 min se zvýšila plasmatická koncentrace leukocytů u jedinců s tetraplegií i u těch s paraplegií, pouze u paraplegiků došlo i ke zvýšení počtu NK (*natural killer*) buněk.(Klokker *et al.*, 1998)

2.9 Vliv poškození krční míchy na ukazatele tělesné zátěže

Nejčastěji udávanými parametry, v jejichž dynamice a dosažených hodnotách sledujeme výrazné snížení, jsou VO_{2peak} ($ml.min^{-1}kg^{-1}$) a maximální dosažený výkon (W).(Stewart *et al.*, 2000) Publikované hodnoty dosaženého výkonu na rumpálovém ergometru jsou v průměru 35-43W (Hopman *et al.*, 1996; Lasko-McCarthey & Davis, 1991) s variabilním VO_{2max}, resp. VO_{2peak}, od 7,4 (při 15,9W) do 14,2 $ml.min^{-1}kg^{-1}$ (při 49,9W)(Hopman *et al.*, 1996) a v závislosti na metodice(Lasko-McCarthey & Davis, 1991) a výběru probandů ještě vyššími, blížícími se hodnotám kontrolní skupiny u nejnižších a nekompletních lézí.(W. T. Phillips *et al.*, 1998) Podle zkušeností z našeho pracoviště mají tetraplegičtí pacienti v průměru poloviční až třetinové hodnoty VO_{2peak} oproti zdravým probandům při použití totožného ergometru a srovnatelné metodice. V některých studiích bohužel není hodnota VO_{2peak} uvedena v přepočtu na hmotnost. Příkladem je jinak kvalitní práce německých autorů.(Schmid *et al.*, 1998) Výrazné snížení je pozorováno také v hodnotách SF_{peak}, která se pohybuje kolem hodnoty 106 (J. N. Myers *et al.*, 2010), 110(Schmid *et al.*, 1998) a v jiných studiích až zhruba 120 (Hopman *et al.*, 1998; Lasko-McCarthey & Davis, 1991). Podle našich zkušeností je zde výrazná inter-individuální variabilita, a to opět zejména v závislosti na úrovni, kompletnosti léze a věku. V některých případech SF_{peak} nepřekročí hodnotu 90. Zde je třeba upozornit na fakt, že hodnota SF_{peak} sama o sobě ukazatelem fyzické zdatnosti není.(Hopman *et al.*, 1998; Stewart *et al.*, 2000) Myers et al. se v recentní práci zaměřili na tvar decelerační křivky SF po ukončení tělesné zátěže u tetraplegiků, paraplegiků a zdravých probandů.(J. N. Myers *et al.*, 2010) Poukázali na sníženou schopnost decelerace u tetraplegické skupiny, kterou dávají do souvislosti s nižší SF_{peak} a vyšším stupněm dekondice. V tomto případě byla bohužel použita jiná metodika pro skupinu zdravých (běhací pás) a skupinu tetra- a paraplegiků (rumpálový ergometr). Výrazně vyšší SF zdravých osob dosažená na pásu potom patrně způsobí výraznější reaktivaci vagu.(Morgulec-Adamowicz, 2010)

V překvapivě malé míře je popsána reakce arteriálního TK na intenzivní PA. Hlavní práce, ze kterých vycházíme, jsou přiblíženy v diskuzní části.(Claydon *et al.*, 2006a; Dela *et al.*, 2003) Častým nedostatkem studií hodnotících reakci TK z našeho pohledu bývá zařazení

jen několika probandů, neexistence kontrolní skupiny zdravých jedinců či sledování reakce navozené elektrickou stimulací bez zátěžového testu na základě čistě volní motorické aktivity.

Vzhledem k tomu, že jedinci s míšní lézí bývají v klinickém prostředí rutinně charakterizováni zejména úrovní a kompletností léze stanovené dle ISNCSCI, spatřujeme nedostatek také v popisu možné spojitosti těchto charakteristik s ukazateli tělesné zátěže.

2.10 Specifika zátěžového testu u jedinců s tetraplegií

Kardiorespirační reakci většiny tetraplegiků je možno sledovat během zátěžového testu na modifikovaném rumpálovém ergometru či přímo na vozíku jízdou na elektronicky poháněném páse.(Devillard *et al.*, 2007; Heller *et al.*, 2013; W. T. Phillips *et al.*, 1998; Valent *et al.*, 2009) Rumpálový ergometr musí být vybaven speciálními úchopy pevně fixujícími předloktí, jelikož i tetraplegici s nejnižší úrovní léze na úrovni C7-C8 mají postiženy funkci flexorů prstů a zápěstí, což znemožňuje dostatečně pevný aktivní úchop rukojetě je nemožný. Specifikem je zpravidla poháněnί ergometru soupažně, což opakovaně ve stejný moment kumuluje svalovou aktivitu obou HKK s vyšší biomechanickou účinností ve srovnání s aktivitou protipažnou.(Dallmeijer *et al.*, 2004) Soupažná práce HKK v terénních podmínkách navíc umožňuje řízení hanbiku.

Tetraplegický pacient při testu nesedí zcela vertikálně, nýbrž v spíše pololehu/polosedu. Z hlediska kompromisu stability a umístění ergometru v komfortním dosahu se na našem pracovišti se osvědčila poloha 60° s podporou hlavy a s využitím stabilizačního trupového pásu. Předpokládáme, že tato poloha oproti poloze 90° taktéž umožňuje lepší žilní návrat.

Technický problém představuje měření arteriálního TK během zátěže, kdy jsou do aktivity zapojeny svaly HKK a přístup k DKK je omezen - nehledě na spornost měření TK v oblasti DKK u těchto jedinců. Jako praktické se jeví měření TK bezprostředně po konci či během přerušení tělesné zátěže se záznamem doby uplynuté od tohoto konce. Měření zpravidla standardizujeme v předem určeném odstupu - nejčastěji v trvání jedné minuty, což je s malou rezervou doba nutná pro aplikaci manžety tonometru a přípravě měření.

Po počátečním rozjezdu, ve kterém se proband zhruba během 2-4 minut dostane do metabolicky rovnovážného stavu, se osvědčuje zvolit rampový protokol se zátěží progredující o 4-6W/min (Lasko-McCarthey & Davis, 1991). Rampový protokol progredující o 8W/min a více zpravidla podhodnocuje hodnoty VO_{2max}, resp. VO_{2peak}.(Lasko-McCarthey & Davis, 1991) Optimální trvání testu se zdá být v délce 8-12 min při kadenci 60 rpm.(J. N. Myers *et al.*, 2010)

3 CÍL PRÁCE

Cílem studie je zhodnocení reakce kardiovaskulárního systému a spotřeby O_2 na vrcholovou fyzickou zátěž u mužů s tetraplegií za reference hodnot zdravých mužů se zachovanou integritou páteřní míchy. Cílem je jak mezi-skupinové porovnání fyziologických ukazatelů vztahujících se k tělesné zátěži subjektivně vrcholové intenzity obou skupin, tak porovnání odezvy sledovaných ukazatelů na zátěž subjektivně vrcholové intenzity tetraplegiků s objektivně srovnatelnou zátěží zdravých jedinců ($W \cdot kg^{-1}$).

Primární cíle jsou:

- u obou skupin zhodnotit reakci arteriálního TK na fyzickou zátěž vrcholové intenzity
- u obou skupin zhodnotit zátěžovou akceleraci sinoatriálního uzlu pomocí parametru SF_{peak}
- u obou skupin zhodnotit vrcholovou spotřebu O_2 pomocí parametru VO_{2peak}
- získané hodnoty skupiny pacientů s tetraplegií porovnat s hodnotami kontrolní skupiny
- po dokončení zátěžových testů všech jedinců skupiny tetraplegiků použít průměrné hodnoty zátěže zahřívací fáze a vrcholové intenzity ($W \cdot kg^{-1}$) a na základě těchto dat sestavit druhý, submaximální zátěžový test pro jedince kontrolní skupiny; cílem tohoto testu je simulace zátěžového protokolu skupiny tetraplegiků
- výsledky zasadit do kontextu potenciálních modifikací tréninku jedinců s tetraplegií

Sekundární cíle jsou:

- zhodnotit spojitost kompletnosti a úrovně míšní léze vyšetřované dle ISNCSCI a sledovaných ukazatelů tělesné zátěže

3.1 Hypotézy

3.1.1 Hypotézy vztahující se k porovnání zátěže subjektivně vrcholové intenzity obou skupin

H_{1a}: Hodnota STK v reakci na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity je u jedinců s tetraplegií významně nižší než u zdravých jedinců.

H_{2a}: Hodnota DTK v reakci na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity je u jedinců s tetraplegií významně nižší než u zdravých jedinců.

H_{3a}: Reakce SF na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity je u jedinců s tetraplegií významně nižší než u zdravých jedinců.

H_{4a}: Vrcholová spotřeba kyslíku je u jedinců s tetraplegií během fyzické zátěže subjektivně vrcholové intenzity významně nižší než VO_{2peak} zdravých jedinců testovaných rovněž na ručním ergometru.

3.1.2 Hypotézy vztahující se k zátěži subjektivně vrcholové intenzity tetraplegiků s objektivně srovnatelnou zátěží zdravých jedinců ($W \cdot kg^{-1}$)

H_{1b}: Hodnota STK v reakci na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity jedinců s tetraplegií je významně nižší než STK zdravých jedinců po objektivně srovnatelné zátěži ($W \cdot kg^{-1}$).

H_{2b}: Hodnota DTK v reakci na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity jedinců s tetraplegií je významně nižší než DTK zdravých jedinců po objektivně srovnatelné zátěži ($W \cdot kg^{-1}$).

H_{3b}: Reakce SF na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity jedinců s tetraplegií je významně nižší než reakce SF zdravých jedinců na objektivně srovnatelnou zátěž ($W \cdot kg^{-1}$).

H_{4b}: Vrcholová spotřeba kyslíku jedinců s tetraplegií je během fyzické zátěže subjektivně vrcholové intenzity srovnatelná s VO_{2peak} zdravých jedinců při objektivně srovnatelné zátěži ($W \cdot kg^{-1}$).

3.1.3 Doplňkové hypotézy vztahující se k hodnocení vlivu úrovně a kompletnosti míšní léze vyšetřované dle ISNCSCI na sledované fyziologické ukazatele

H_{1c}: Zvýšení STK u jedinců s tetraplegií v reakci na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity je výraznější u jedinců s nižší úrovní léze a u těch s nekompletním míšním zraněním dle ISNCSCI.

H_{2c}: Reakce SF jedinců s tetraplegií během zátěže subjektivně vrcholové intenzity je výraznější u jedinců s nižší úrovní léze a u těch s nekompletním míšním zraněním dle ISNCSCI.

H_{3c}: Vrcholová spotřeba kyslíku jedinců s tetraplegií během zátěže subjektivně vrcholové intenzity vykazuje trend k vyšším hodnotám u jedinců s nižší úrovní léze a u těch s nekompletním míšním zraněním dle ISNCSCI.

Pozn.: V případě průkazu hypotéz H_{1c}-H_{3c} je posuzována pouze přítomnost statistického trendu, který je pro tento účel určen hodnotou $p<0,2$ a hodnotou Cohenova $d \geq 0,25$.

4 METODIKA

Do výzkumného souboru bylo zařazeno celkem 47 mužů. Z toho 20 mužů s poraněním krční míchy (skupina Tetra) a 27 obecně zdravých mužů ve skupině kontrolní. Probandi skupiny Tetra byli ambulantní pacienti Spinální jednotky při Klinice rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. lékařské fakulty a FN Motol. Charakteristiku jednotlivých probandů skupiny Tetra a průměr základních antropometrických hodnot kontrolní skupiny poskytuje Tabulka 1. Antropometrické charakteristiky jednotlivých probandů kontrolní skupiny jsou uvedeny v Příloze 3.

Skupina Tetra (n=20)

Úroveň míšní léze	Kompletnost léze dle AIS	Doba od zranění (roky)	Zkušenost s autonomní dysreflexií	AD v posledním roce	Věk (roky)	Hmonost (kg)	Výška (cm)	Tělesný tuk (%)
C5	B	4,1	ano	ano	35,5	75,0	175	19,2
C5	B	1,8	ano	ano	33,9	90,0	196	24,6
C5	A	12,8	ano	ano	33,0	50,0	184	21,0
C5	A	11,5	ano	ano	36,2	84,0	174	29,2
C5	B	4,8	ano	ano	19,6	68,0	186	14,1
C5	A	2,3	ano	ano	21,6	62,0	192	11,5
C6	A	11,0	ano	ano	31,0	80,0	183	13,2
C6	A	14,5	ano	ne	33,8	79,0	176	21,2
C6	A	3,0	ano	ano	24,9	90,0	190	13,6
C6	B	23,3	ano	ne	39,7	81,5	185	17,3
C6	A	8,3	ano	ne	30,1	95,0	185	23,6
C6	B	5,6	ano	ne	22,4	55,5	196	17,9
C6	A	11,5	ano	ano	31,1	90,0	189	31,1
C6	A	10,0	ano	ne	32,0	81,5	179	22,7
C6	A	3,7	ano	ne	27,5	77,0	185	16,4
C7	A	13,3	ano	ano	30,2	90,0	185	16,8
C7	A	7,5	ne	ne	34,3	70,0	173	22,3
C7	A	11,4	ano	ne	38,2	58,0	177	16,6
C7	C	2,1	ano	ano	37,3	88,0	178	23,6
C7	B	1,0	ano	ne	27,4	65,5	178	17,1
Průměr ± SD		**8,2±5,5**			**31,0±5,5**	**76,5±12,8**	**183,3±6,8**	**19,7±5,1**
Medián		**7,9**			**31,6**	**79,5**	**184,5**	**18,6**
Normální distribuce		ano			ano	ano	ano	ano

Kontrolní skupina (n= 27)				
Půměr ± SD	**30,9±8,1**	**82,7±9,1**	**181,2±8,2**	**15,9±6,7**
Medián	**27,8**	**80,0**	**183,0**	**14,8**
Normální distribuce	ano	ne	ano	ne

Tabulka 1 Charakteristika souboru

Kritéria vylučující účast ve výzkumu byla:

- kardiovaskulární nebo jiné závažné onemocnění (které není přímým důsledkem míšní léze)
- úraz HK potenciálně ovlivňující výkon na rumpálovém ergometru
- užívání léků ovlivňující činnost ANS
- jakékoliv akutní onemocnění
- v případě skupiny Tetra odstup menší než 1 rok po úrazu

Všichni probandi skupiny Tetra byli vyšetřeni dle standardů ISNCSCI.(Kirshblum *et al.*, 2011) Výška u Tetra skupiny byla měřena vleže, u kontrolní skupiny vestoje. Tělesné složení bylo hodnoceno celotělovým měřením systémem Bodystat Quad Scan 4000 (Bodystat Ltd., VB). Probandi skupiny Tetra byli dotázáni na přítomnost či nepřítomnost symptomů autonomní dysreflexie po úrazu a specificky také v posledním roce. Popis souboru byl doplněn o subjektivní zhodnocení trénovanosti pomocí české verze dotazníku Leisure Time Physical Activity Questionnaire for People with Spinal Cord Injury (LTPAQ-SCI).(Martin Ginis *et al.*, 2012) Tento dotazník užívá srovnatelnou strukturu a znění otázek jako dotazníky určené pro běžnou populaci. Proto byly stejné dotazy na subjektivní intenzitu a trvání PA použity i pro kontrolní skupinu. Všichni probandi byli při vyplnění dotazníku LTPAQ-SCI požádáni o zhodnocení jejich současného stavu. Vedle toho byli

stejným způsobem požádáni o zhodnocení jejich typického týdne v průběhu předchozích šesti měsíců. Data z dotazníku LTPAQ-SCI byla užita čistě pro popis souboru. Účelem sběru dat z dotazníků LTPAQ-SCI tedy nebyla analýza primárně se vztahující k cílům výzkumu.

4.1 Měření klidových hodnot

Před samotným zátěžovým testem byla měřena klidová SF pomocí 12-svodového elektrokardiografu (BTL-08, BTL, VB) a klidový arteriální TK manuálním tonometrem s adekvátně volenou manžetou (Chirana injecta, Slovensko). Klidové hodnoty byly měřeny v tiché místnosti 1) po 5 minutách vleže a 2) po 5 minutách vsedě s oporou trupu v úhlu 60°.

4.2 Zátěžový test

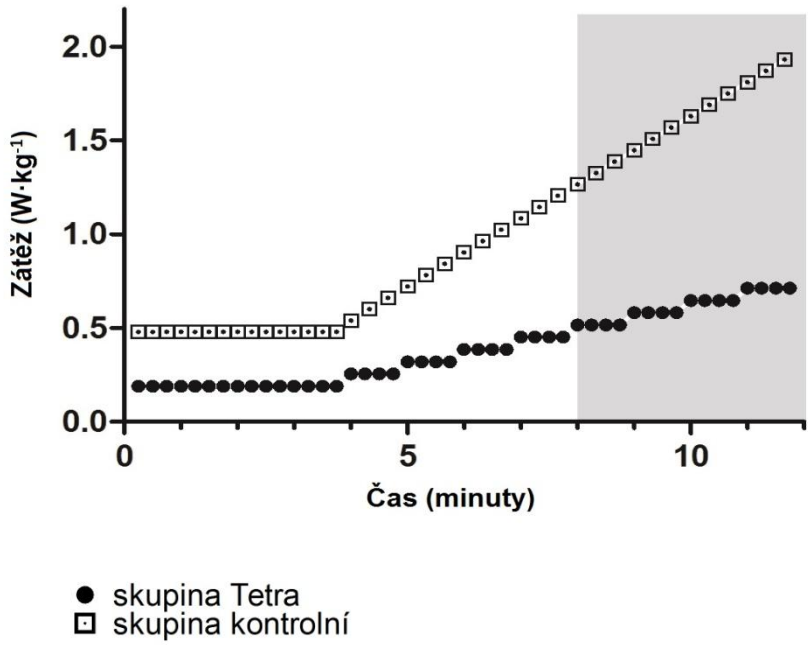
Zátěžový test spočíval v cyklické práci na elektronicky brzděném, ručním rumpálovém ergometru (Ergometrics 900, Ergoline, SRN). Kliky byly nastaveny v soupažné poloze. Z důvodu nedostatečného úchopu ruky u probandů s tetraplegií byly kliky ergometru doplněny o ortézové nástavce s objímkami pevně fixujícími obě předloktí. Aby byly podmínky upevnění HKK srovnatelné, stejné nástavce byly použity i pro kontrolní skupinu. Během zátěžového testu seděli probandi na sedačce tzv. handbiku. Opěradlo sedačky bylo nastaveno do polohy 60°. Trup byl k sedačce fixován širokým pásem umístěným přes abdominální oblast. Tento pás byl použit u všech probandů bez rozdílu skupiny.

Zátěžový protokol obsahoval čtyřminutovou zahřívací fázi následovanou stupňovanou zátěží do subjektivního maxima. Nastavená zátěž byla korigována na základě individuálního pretestu, kdy byla volena intenzita zahřívací fáze a individuálně testována komfortnost nastavení klik a jejich upevnění na HKK. Cílem bylo udržet subjektivně vnímanou intenzitu 9-11 RPE dle Borga(Borg, 1982) během celé doby zahřívací fáze a dosáhnout subjektivního maxima mezi 8. a 12. minutou. Probandi byli vyzváni udržovat kadenci v rozmezí 50-70 min^{-1}. V případě pokračujícího růstu VO_2 bylo v poslední minutě zátěžového testu tolerováno snížení dolní hranice rozmezí kadence na 30 min^{-1}. U skupiny Tetra byla po konci zahřívací fáze zátěž stupňována o 5W·min^{-1} . V případě kontrolní skupiny byly voleny adekvátně vyšší přírůstky zátěže tak, aby probandi dosáhli subjektivního maxima ve srovnatelný čas jako probandi skupiny Tetra. Stupňování zátěže bylo individuálně voleno na základě pilotního testu simulujícího zátěž zahřívací fáze, posouzení somatotypu a trénovanosti vyšetřovaného, a to v rozmezí 5-10W za 15-30 sekund. Pokud byl zátěžový test ukončen mimo časové pásmo 8-12 minut od začátku testu, data z takového měření nebyla použita a probandovi bylo nabídnuto opakování testu v jiný den s upravením zátěžového protokolu. Průměrný zátěžový protokol je graficky znázorněn na Grafu 1. Důvodem ukončení vlastního testu bylo:

- dosažení subjektivního maxima
- kadence <30

- přesáhnutí stanoveného časového intervalu testu
- indikace ukončení testu pro subjektivně udávané známky patologie či závažný patologický nález na EKG

Kontrolní skupina podstoupila s hodinovým odstupem od testu na rumpálovém ergometru rovněž zátěžový test na ergometru bicyklovém (Ergoselect 400, Ergoline, SRN). Tento test měl paralelní strukturu jako test na rumpálovém ergometru, tedy čtyřminutovou zahřívací fázi následovanou stupňovanou zátěží s ukončením mezi 8. a 12. minutou. Hodnoty zátěžového protokolu, tedy zátěž zahřívací fáze a stupňování zátěže, odpovídaly 2,5 násobku zátěže na rumpálovém ergometru. Test na bicyklovém ergometru byl proveden mimo rámec vlastních cílů výzkumu. Jeho účelem bylo zhodnocení kardiovaskulární zdatnosti kontrolní skupiny běžně využívanou metodou, zařazení průměrné hodnoty VO_{2max} do kontextu populačních norem a obohatit tak popis výzkumného souboru.



Graf 1 Zátěžový protokol – šedá zóna vyznačuje rozmezí, ve kterém je dosaženo subjektivně vrcholové intenzity, tj. konce zátěžového testu

4.3 Simulace zátěžového protokolu Tetra skupiny probandy kontrolní skupiny

Za účelem zhodnocení fyziologické odezvy na absolutní zátěž, která odpovídá stupňovanému testu do subjektivního maxima u probandů skupiny Tetra, byla provedena simulace zátěžového protokolu skupiny Tetra skupinou kontrolní. Série těchto testů byla zahájena poté, co všichni probandi skupiny Tetra dokončili zátěžový test. Poté byly zprůměrovány hodnoty zátěže v zahřívací fázi, celková dosažená zátěž ($W \cdot kg^{-1}$) a trvání vrcholové zátěže (s). S použitím stejných hodnot včetně hodnot přírůstků během stupňování byl definován zátěžový protokol pro simulování zátěže kontrolní skupinou. Po stanovení tohoto protokolu byli probandi kontrolní skupiny požádáni o druhou návštěvu a podstoupení tohoto zátěžového protokolu. Jelikož se nejednalo o test stupňovaný do subjektivního maxima, byl test ukončen na slovní pokyn poté, co byla dosažena daná zátěž ($W \cdot kg^{-1}$) a proband strávil v dané zátěži průměrný čas jako probandi skupiny Tetra (s). Trvání, struktura a nastavení zátěže celého testu tedy přesně odpovídalo průměru již provedených testů skupinou Tetra. Primárním cílem tohoto testu bylo zhodnotit rozdíl reakce arteriálního TK, VO_{peak} a SF_{peak} na stejný zátěžový protokol mezi skupinou Tetra a skupinou kontrolní.

4.4 Monitorování fyziologických ukazatelů během zátěžového testu a po jeho skončení

Dýchací plyny byly od začátku testu a 5 minut po jeho skončení monitorovány systémem Jaeger Oxycon Pro (Viasys, SRN), který byl opětovně kalibrován před každým novým zátěžovým testem. Dýchací plyny byly snímány pomocí obličejové masky, která kontinuálně umožňovala komunikaci probanda se zdravotnických personálem. Paralelně se záznamem dýchacích plynů bylo prováděno monitorování EKG pomocí 6 hrudních a 4 končetinových elektrod. Z důvodu snížení počtu artefaktů na záznamu EKG během zátěžového testu byly elektrody odpovídající HKK umístněny na oblast lopatek a elektrody odpovídající DKK na horní gluteální oblast. Tlak krve byl měřen přesně 1 minutu po ukončení zátěže.

Vrcholová spotřeba kyslíku, VO_{2peak}, byla určena jako 30 sekundový průměr nejvyšších zaznamenaných hodnot. Průměr tří po sobě jdoucích nejkratších R-R intervalů s vyloučením případných arytmií na EKG záznamu byl použit pro stanovení SF_{peak}.

4.5 Statistická analýza

V rámci popisné statistiky dat byla určena hodnota průměru, mediánu a směrodatné odchylky. Normalita distribuce dat byla hodnocena s použitím D'Agostino-Pearson omnibus testu se standardní úrovní α=0,05 (viz hodnocení ano/ne v tabulkách) a vizuálně s využitím normativních histogramů. Pro prvotní přehledovou analýzu byl použit nepárový t-test v případě mezi-skupinového porovnání dat s normálním rozdělením. V případě dat, která nesplnila test normality, byl použit Mann-Whitney test. Párový t-test byl aplikován pro případy porovnání opakovaně měřených hodnot v rámci jedné skupiny. Hodnota p=0,05 byla přejata jako standardní hranice významnosti. Cohenovo d bylo stanoveno jako míra věcné významnosti rozdílů.(Cohen, 1988) Prvotní přehledová analýza dat byla provedena v programu *Graph Pad Prism 5*.

Pokročilá analýza dat byla provedena ve výpočetním programu *R*. V rámci této analýzy byla provedena testování pomocí *Repeated Measures ANOVA* (rANOVA) a v případě hodnocení vlivu výše míšní léze a její kompletnosti na VO_{2peak} testování Two-way ANOVA, neboli dvoucestné ANOVA. Mnohonásobné porovnání výsledků ANOVA bylo provedeno *post hoc* metodou Tukey HSD. Hranice významnosti byla ponechána na hladině p=0,05. Vzhledem k robustnosti metody ANOVA byla tímto způsobem byla analyzována i data vykazující odchylku od normálního rozdělení dle konzervativního D'Agostino-Pearson omnibus testu. Rozložení dat bylo zároveň sledováno distribučními histogramy. V případech významných odchylek od normálního rozdělení bylo hodnocení hypotéz dle ANOVA doplněno dalšími statistickými testy uvedenými v kapitole 6 Výsledky ve vztahu k jednotlivým hypotézám.

Data testována metodou ANOVA byla současně vizualizována prostřednictvím grafů typu *box plot*, neboli krabicových diagramů. Zobrazení grafů odpovídá standardizované metodice dle Tuckeyho.

4.6 Souhlas etických komisí

Výzkumný projekt byl schválen Etickou komisí Fakulty tělesné výchovy a sportu Univerzity Karlovy v Praze (viz Příloha 1) a Etickou komisí Fakultní nemocnice Motol. Všichni probandi podepsali informovaný souhlas, jehož znění je k dispozici v Příloze 2.

5 VÝSLEDKY

Dle standardizovaného klinického vyšetření ISNCSCI se studie zúčastnilo 13 jedinců s kompletním a 7 jedinců s nekompletním míšním zraněním. Všechna data popisující výzkumný soubor v Tabulce 1 jsou na základě D'Agostino-Pearson omnibus testu (α=0,05) normálně distribuovaná, a to s výjimkou hmotnosti a tělesného tuku u kontrolní skupiny a dobou od úrazu u podskupiny AIS B. Bližší analýza prokázala, že tyto odchylky od normálního rozdělení dat jsou způsobeny pouze singulárními odlehlými hodnotami. Druhé části studie, kdy byli účastníci kontrolní skupiny požádáni o podstoupení zátěžového testu se zátěžovým protokolem odpovídajícím skupině Tetra, se zúčastnilo 17 z původního počtu 27 jedinců kontrolní skupiny.

V rámci výzkumu bylo provedeno celkem 91 zátěžových testů validních pro statistickou analýzu. Z toho na rumpálovém ergometru 20 zátěžových testů do subjektivního maxima ve skupině Tetra, 27 zátěžových testů do subjektivního maxima a 17 submaximálních testů v kontrolní skupině. Všichni jedinci kontrolní skupiny zároveň podstoupili zátěžový test do subjektivního maxima na bicyklovém ergometru.

5.1 Klidové kardiovaskulární ukazatele

Tabulka 2 shrnuje základní kardiovaskulární ukazatele všech probandů měřené 1) po 5 minutách klidu vleže na zádech a 2) po pěti 5 minutách v klidu vsedě s podepřením trupu v úhlu 60° od roviny země. Obecně lze shrnout, že hodnoty klidového arteriálního STK a DTK byly nižší u skupiny Tetra. Dvanáct jedinců ve skupině Tetra mělo nižší STK vsedě oproti lehu. Celkově tento rozdíl však není signifikantní ($d=0,46$, $p>0.05$). V Přílohách 4 a 5 jsou uvedeny hodnoty jednotlivých probandů. V přílohách jsou vždy uvedeny rovněž případy a důvod chybějících hodnot.

	SF_{klid} (bpm)	STK_{klid} (mmHg)	DTK_{klid} (mmHg)
	Po 5 min vleže na zádech		
Skupina Tetra (n=20)			
Průměr± SD	**55,1±9,2**	**109,0±11,1**	**67,5±19,8**
Medián	56	110	75
Normální distribuce	ano	ano	ne
Kontrolní skupina (n=27)			
Průměr± SD	**62,0±8,6**	**125,0±9,8**	**76,5±11,8**
Medián	62	130	80
Normální distribuce	ano	ano	ne
Skupina Tetra vs. kontrolní skupina			
|Cohenovo d|	0,8	1,5	0,6
p	*	***	
	Po 5 min vsedě s trupem opřeným v úhlu 60°		
Tetra group (n=20)			
Průměr± SD	**59,9±9,9**	**102,8±15,3**	**62,3±20.0**
Medián	59	100	60
Normální distribuce	ano	ano	ne
Kontrolní skupina (n=27)			
Průměr± SD	**64,7±9,1**	**125,4±12,9**	**80,9±9,0**
Medián	63.5	125	80
Normální distribuce	ano	ano	ano
Skupina Tetra vs. kontrolní skupina			
|Cohenovo d|	0,5	1,6	1,2
p		***	***

*	p <0,05
**	p<0,01
***	P<0,001

Tabulka 2 Klidové kardiovaskulární ukazatele

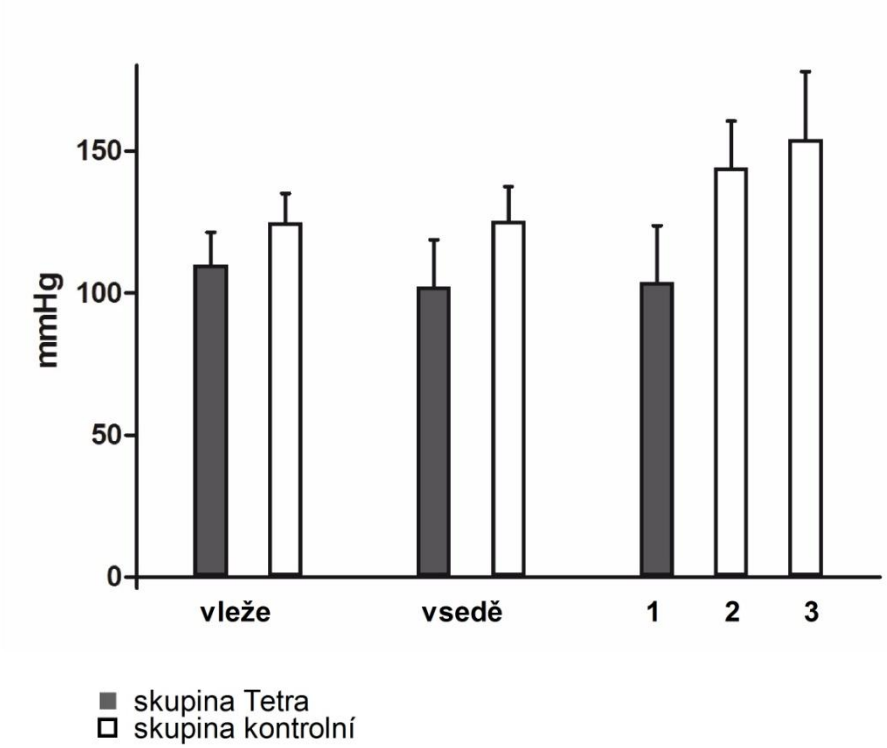
5.2 Fyziologické ukazatele vrcholové zátěže

Tabulka 3 prezentuje sledované ukazatele spojené se zátěžovým testem na rumpálovém ergometru. Graf 2 poskytuje srovnání STK měřeného po pěti minutách vleže na zádech, po pěti minutách vsedě s podepřením trupu v úhlu 60° a 1 minutu po dokončení zátěžového testu u obou skupin. V návaznosti na zátěžový test na rumpálovém ergometru se významně zvýšil STK kontrolní skupiny na 123 ± 16% hodnot měřených před zahájením zátěžového testu po 5 minutách vsedě, což hodnotíme jako významnou změnu oproti STK_{klid} měřenému vsedě před testem ($p < 0.0001$; $d = 1.5$). Systolický TK u skupiny Tetra však po dokončení zátěžového testu významnou změnu oproti klidovému stavu nevykazoval ($p > 0.05$; $d = 0.06$). U 6 probandů skupiny Tetra bylo po zátěžovém testu zaznamenáno snížení STK. U 3 probandů skupiny Tetra nebyl TK po zátěžovém testu detekován ve smyslu nulové slyšitelnosti Korotkových fenoménů. Jejich klidové hodnoty STK vsedě na hanbikové sedačce byly před zahájením zátěžového testu 90/60, 95/50 a 95/60. V Přílohách 6 a7 jsou uvedeny hodnoty jednotlivých probandů.

	VO_{2peak}	VE_{peak}	SF_{peak}	Vrcholová zátěž	RPE_{peak}	STK_{post}	DTK_{post}
	($ml \cdot min^{-1}.kg^{-1}$)	($l \cdot min^{-1}$)	(bpm)	(W)		(mmHg)	(mmHg)
Skupina Tetra (n=20)							
Průměr± SD	**14,2±4,8**	**41,4±23,1**	**112,4±13,6**	**52,8±15,0**	**18.0±1.0**	**103,8±19,3**	**60,9±20,3**
Medián	13,0	33,5	110	52,5	18	100	60
Norm. distribuce	ne	ne	ano	ano	ano	ano	ne
Kontrolní skupina (n=27)							
Průměr± SD	**24,2±4,4**	**81,2±27.4**	**154,1±14,5**	**117,9±22,6**	**18,0±1,0**	**154,0±23,3**	**65,8±23,8**
Medián	24,3	73,0	155	115	18	150	60
Norm. distribuce	ano	ne	ano	ano	ano	ano	ne
Skupina Tetra vs. kontrolní skupina							
|Cohenovo d|	2,2	1,6	3,0	3,4	0.0	2,9	0,2
p	***	***	***	***		***	

* p <0,05
** p <0,01
*** p <0,001

Tabulka 3 Zátěžové ukazatele vztahující se k testu na ručním ergometru



Graf 2 Systolický TK (STK) po 5 minutách vleže na zádech, po 5 minutách vsedě s oporou trupu v úhlu 60° a 1 minutu po skončení fyzické aktivity subjektivně vrcholové intenzity na rumpálovém ergometru (+SD)

1 - STK_{post} skupiny Tetra 1 minutu po subjektivně vrcholové zátěži (0.7 $W \cdot kg^{-1}$)

2 - STK_{post} 17 jedinců kontrolní skupiny 1 minutu po ukončení simulace zátěžového protokolu skupiny Tetra (0.7 $W \cdot kg^{-1}$)

3 - STK_{post} kontrolní skupiny 1 minutu po subjektivně vrcholové zátěži (1.4 $W \cdot kg^{-1}$)

Poznámka: Tři jedinci skupiny Tetra, u nichž nebyl STK_{post} detekovatelný, nejsou do tohoto statistického znázornění zařazeni.

Tabulka 4 shrnuje hodnoty fyziologických ukazatelů, které se vztahují k zátěžovému testu do subjektivního maxima na bicyklovém ergometru u kontrolní skupiny.

	VO_{2peak} ($ml \cdot min^{-1}.kg^{-1}$)	VE_{peak} ($l \cdot min^{-1}$)	SF_{peak} (bpm)	Vrcholová zátěž (W)	RPE_{peak}
Kontrolní skupina (n=27)					
Průměr± SD	**43,9±7,9**	**130,3±28,1**	**184,2±11,2**	**317,4±53,5**	**18,6±0,8**
Medián	9,8	135,0	185	310	18,5
Normální distribuce	ano	ano	ano	ano	ano

Tabulka 4 Zátěžové ukazatele kontrolní skupiny vztahující se k testu na bicyklovém ergometru

5.3 Zátěžový protokol skupiny Tetra aplikovaný na kontrolní skupinu

Průměrná zátěž zahřívací fáze testu skupiny Tetra byla 0,19 ± 0,0,9 $W \cdot kg^{-1}$. Průměrná vrcholová zátěž skupiny Tetra byla 0.71 ± 0,24 $W \cdot kg^{-1}$. Tyto hodnoty ustanovily zátěžový protokol pro simulaci zátěžového testu skupiny Tetra probandy skupiny kontrolní. Této, druhé fáze výzkumu, se účastnilo 17 probandů z původně většího souboru účastníků kontrolní skupiny. Hodnoty fyziologických ukazatelů vztahující se k tomuto testu jsou uvedeny v Tabulce 5. Z těchto dat je zřejmé, že VO_{2peak} a SF_{peak} dosahují prakticky totožných hodnot jako u vrcholové zátěže skupiny Tetra. Subjektivně vnímané úsilí vyjádřené jako RPE je výrazně nižší a STK měřený 1 minutu po zátěži se, na rozdíl od skupiny Tetra, významně zvýšil oproti klidovým hodnotám před zátěží ($114 \pm 11\%$; $p < 0.0001$; $d = 1{,}3$). V Příloze 8 jsou uvedeny hodnoty jednotlivých probandů kontrolní skupiny, kteří se účastnili této části studie.

	VO_{2peak} (ml·min^{-1}.kg^{-1})	VE_{peak} (l·min^{-1})	SF_{peak} (bpm)	RPE_{peak}	STK_{post} (mmHg)	DTK_{post} (mmHg)
Kontrolní skupina submax (n=17)						
Průměr± SD	**15,0±1,5**	**36,5±7,9**	**112,4±13,9**	**13,0±0,6**	**144,1±15,9**	**83,8±15,3**
Medián	14,8	34,4	114	13	150	80
Normální distribuce	ano	ano	ano	ano	ne	ne
Skupina Tetra vs. kontrolní skupina submax						
|Cohenovo d|	0,2	0,3	0,0	6,0	2,3	1,3
p				***	***	***

* p <0,05
** p <0,01
*** p <0,001

Tabulka 5 Zátěžové ukazatele probandů kontrolní skupiny při simulaci zátěžového protokolu skupiny Tetra

5.4 Hodnoty poměru dýchacích plynů – „*Respiratory Exchange Ratio* (RER)“

	Vrcholová zátěž rumpál	Simulace zátěžového protokolu skupiny Tetra (n=17)	Maximální zátěž bicyklový ergometr
Skupina Tetra			
Průměr± SD	0,94±0,12		
Medián	0,99		
Normální distribuce	ano		
Kontrolní skupina			
Průměr± SD	1,18±0,13	1,06±0,10	1,16±0,07
Medián	1,22	1,09	1,16
Normální distribuce	ne	ano	ano

Tabulka 6 Hodnoty respiratory exchange ratio (RER)

5.5 Spojitost neurologicky stanovené úrovně a kompletnosti míšního zranění se zátěžovými ukazateli

Na základě klinického vyšetření dle standardů ISNCSCI bylo stanoveno, že studie se účastnilo 13 jedinců s kompletní míšní lézí, tedy se stupněm AIS A. Šest jedinců vykazovalo známky senzitivně nekompletní míšní léze, tedy stupeň AIS B. Pouze u jednoho jedince byly prokázány známky motoricky nekompletního míšního zranění, tedy AIS C. Vzhledem k pouze jedinému probandovi se stupněm AIS C byly vůči sobě porovnávány zátěžové reakce probandů se stupni AIS A a AIS B. Nutno poznamenat, že pozátěžový TK nebyl měřitelný u jednoho jedince se stupněm AIS A (úroveň léze C6) a u dvou jedinců se stupněm AIS B (úroveň léze C5) hodnoty těchto probandů nejsou zahrnuty do statistické analýzy. Dle vyšetření ISNCSCI bylo stanoveno, že výzkumu se účastnilo 6 jedinců s neurologickou úrovní míšní léze C5, 9 jedinců s úrovní C6 a 5 jedinců s úrovní C7.

Analýza možné spojitosti sledovaných zátěžových ukazatelů s úrovní a kompletností míšní léze dle AIS je prezentována v kapitole 6 Výsledky ve vztahu k jednotlivým hypotézám.

5.6 Dotazníky pohybové aktivity

Objem PA hodnocený dotazníkem LTPAQ-SCI vykazoval v obou skupinách vysokou intra-skupinovou variabilitu s rozdělením neodpovídajícím gaussovské distribuci. Z toho důvodu uvádíme mediány jako střední hodnoty celkové doby strávené PA dané subjektivní intenzity v průběhu jednoho týdne. V čase studie uváděli jedinci skupiny Tetra vyšší objem PA mírné (420 vs. 150 min/týden) a střední intenzity (255 vs. 120 min/týden) než kontrolní skupina. Objem PA vysoké intenzity byl srovnatelný (22,5 vs. 20 min/týden). Při hodnocení „typického týdne“ posledních 6 měsíců byly shledány podobné hodnoty, tj. 420 vs. 120 min/týden PA mírné intenzity a 255 vs. 120 min/ týden PA střední intenzity. Objem PA vysoké intenzity byl opět srovnatelný (37,5 min vs. 30 min/ týden). Jako „fyzicky náročné“ neoznačil své zaměstnání žádný proband skupiny Tetra a pouze jeden proband v kontrolní skupině. Diskrepance v objemu PA subjektivně nízké a střední intenzity mezi skupinou Tetra a skupinou kontrolní jsou komentovány v Diskuzi.

6 Výsledky ve vztahu k jednotlivým hypotézám

Zde přednostně uvádíme výstupy statistických testů ANOVA. V tabulkách je použito standardní názvosloví včetně zkratek anglosaského původu.

Df	*Degrees of freedom*, neboli počet stupňů volnosti
Sum Sq	*Sum of Squares,* neboli součet druhých mocnin hodnot dané proměnné, resp. součet „čtverců“ hodnot
Mean Sq	*Mean Square,* korekce na „průměrný čtverec“
F value	hodnota F vycházející z Fisherova-Snedecorova rozdělení
p	hladina významnosti (pozn.: ve výsledcích jsou uváděny hodnoty p v takových řádech, které odpovídají jejich matematické hodnotě. Pro interpretaci výsledků se však řídíme standardní hranicí významnosti p=0,05)
diff	hodnota rozdílu
lwr	spodní hodnota rozmezí 95% *confidence* intervalu
upr	horní hodnota rozmezí 95% *confidence* intervalu
p.adj	adjustovaná p hodnota dle metody Tukey HSD; rovněž možno porovnávat se standardní hladinou významnosti p= 0,05

6.1.1 Hypotézy vztahující se k porovnání zátěže subjektivně vrcholové intenzity obou skupin

H_{1a}: Hodnota STK v reakci na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity je u jedinců s tetraplegií významně nižší než u zdravých jedinců.

Pro celkový popis reakce STK byl použit test rANOVA. Byla hodnocena významnost příslušnosti ke skupině (skupina Tetra vs. skupina kontrolní; zkráceně Tetra vs. kontroly) a fáze (před zátěží vsedě v klidu vs. 1 min po zátěži subjektivně vrcholové intenzity; zkráceně pre vs. post).

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Skupina (Tetra vs. kontroly)	1	28816,7	28816,7	63,65914	$5{,}99 \cdot 10^{-10}$
Reziduály	42	19012,2	452,7	#N/A	#N/A

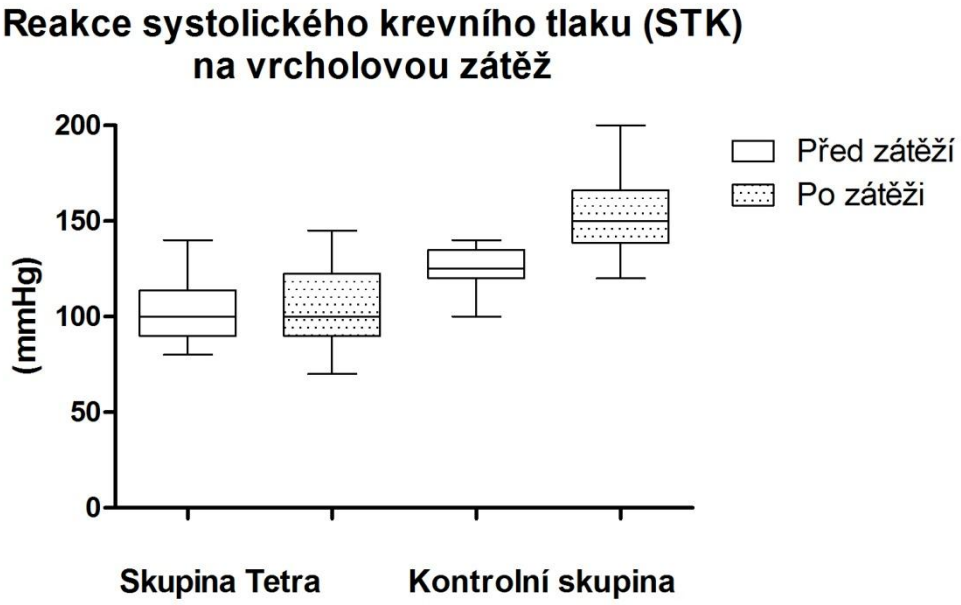
Tabulka 7 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině na STK metodou rANOVA (tzv. *between-subjects effects*)

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Fáze (pre vs. post)	1	5586,0	5586,0	27,1	$6{,}16 \cdot 10^{-06}$
Skupina vs. fáze	1	4077,4	4077,4	19,8	$6{,}77 \cdot 10^{-05}$
Reziduály	40	8249,0	206,2	#N/A	#N/A

Tabulka 8 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na STK metodou rANOVA (tzv. *within-subjects effects*)

	diff	**lwr**	**upr**	**p.adj**
Tetra:post-kontroly:post	-50,2	-65,2	-35,2	$1{,}59 \cdot 10^{-10}$
kontroly:pre-kontroly:post	-28,8	-42,3	-15,4	$1{,}5 \cdot 10^{-06}$
Tetra:pre-Tetra:post	-1,1	-16,9	14,8	0,998002
Tetra:pre-kontroly:pre	-22,5	-36,9	-8,0	0,000585

Tabulka 9 Mnohonásobné porovnání vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na hodnotu STK metodou Tukey HSD



Graf 3 Reakce STK na vrcholovou zátěž

Statisticky významný rozdíl je evidentní mezi skupinami ($p<6\cdot10^{-10}$) a rovněž mezi fázemi ($p<7\cdot10^{-6}$). Signifikantní je i interakce skupina vs. fáze ($p<7\cdot10^{-5}$), což prokazuje, že určitá kombinace skupiny a fáze vede k významně jiné hodnotě STK než ostatní. V tomto případě to znamená, že přítomnost probanda v kontrolní skupině určuje, že po zátěži subjektivně vrcholové intenzity má významně vyšší STK než probandi v jiných situacích. Statisticky významný je rozdíl hodnot STK_{post} mezi skupinami ($p.adj<2\cdot10^{-10}$). Věcná významnost rozdílu STK_{post} mezi skupinami je d=2,9. **Platnost hypotézy H_{1a} je potvrzena.**

H_{2a}: Hodnota DTK v reakci na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity je u jedinců s tetraplegií významně nižší než u zdravých jedinců.

Pro celkový popis reakce DTK byl použit test rANOVA. Byla hodnocena významnost příslušnosti ke skupině (skupina Tetra vs. skupina kontrolní) a fáze (před zátěží v klidu vs. 1 min po zátěži subjektivně vrcholové intenzity).

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Skupina (Tetra vs. kontroly)	1	2873,8	2873,8	7,1	0,010794
Reziduály	42	16955,7	403,7	#N/A	#N/A

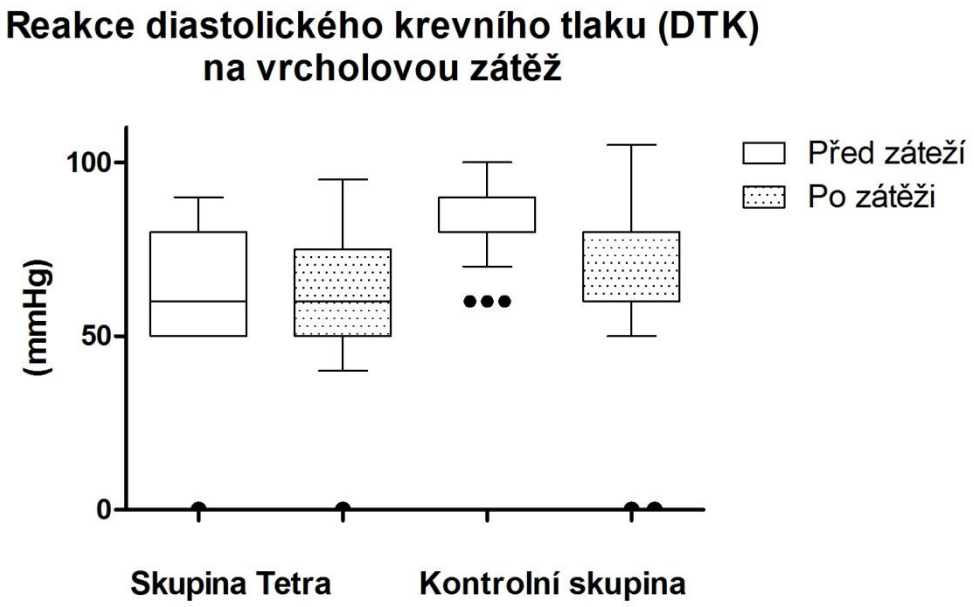
Tabulka 10 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině na DTK metodou rANOVA (tzv. *between-subjects effects*)

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Fáze (pre vs. post)	1	2519,0	2519,0	7,4	0,009495
Skupina vs. fáze	1	985,0	985,0	2,9	0,096157
Reziduály	40	13570,9	339,3	#N/A	#N/A

Tabulka 11 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na DTK metodou rANOVA (tzv. *within-subjects effects*)

	diff	lwr	upr	p.adj
Tetra:post-kontroly:post	-4,9	-20,7	11,0	0,850215
kontroly:pre-kontroly:post	15,4	1,2	29,7	0,028154
Tetra:pre-Tetra:post	1,6	-15,1	18,4	0,99427
Tetra:pre-kontroly:pre	-18,7	-33,9	-3,5	0,009766

Tabulka 12 Mnohonásobné porovnání vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na hodnotu DTK metodou Tukey HSD



Graf 4 Reakce DTK na vrcholovou zátěž

Pozn.: V případě kontrolní skupiny splývá vyznačení středních hodnot s dolní hranicí *boxu*.

Statisticky významný rozdíl je mezi skupinami ($p<0,02$) a rovněž mezi fázemi ($p<0,01$). Interakce skupina vs. fáze však není signifikantní ($p>0,09$). Rozdíl hodnot DTK_{post} mezi skupinami významný také není ($p.adj>0,8$), což bylo potvrzeno i Mann-Whitney testem ($p>0,05$). Věcná významnost rozdílu DTK_{post} mezi skupinami je $d=0,2$. Je zřetelný trend k poklesu DTK u kontrolní skupiny. **Platnost hypotézy H_{2a} potvrzena není**.

H_{3a}: Reakce SF na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity je u jedinců s tetraplegií významně nižší než u zdravých jedinců.

Pro ověření hypotézy byl použit test rANOVA. Byla hodnocena významnost příslušnosti ke skupině (skupina Tetra vs. skupina kontrolní) a fáze (před zátěží v klidu vs. během zátěže subjektivně vrcholové intenzity).

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Skupina (Tetra vs. kontroly)	1	13220,8	13220,8	73,3	$6{,}41 \cdot 10^{-11}$
Reziduály	44	7937,2	180,4	#N/A	#N/A

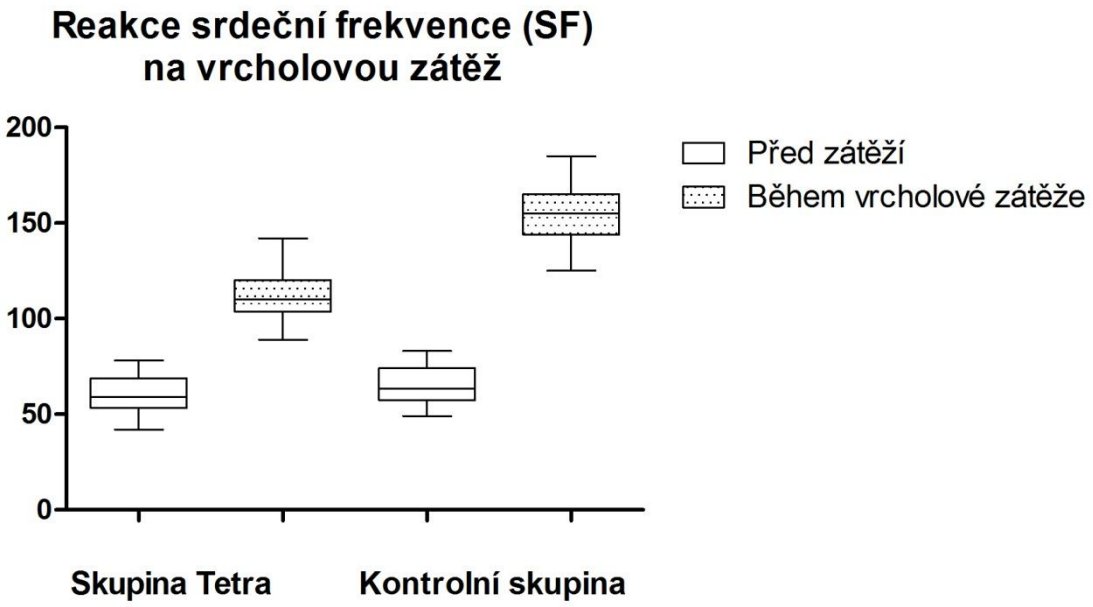
Tabulka 13 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině na SF metodou rANOVA (tzv. *between-subjects effects*)

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Fáze (pre vs. post)	1	124472,3	124472,3	953,6	$1{,}85 \cdot 10^{-31}$
Skupina vs. fáze	1	7888,2	7888,2	60,4	$8{,}55 \cdot 10^{-10}$
Reziduály	44	5743,5	130,5	#N/A	#N/A

Tabulka 14 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na SF metodou rANOVA (tzv. *within-subjects effects*)

	diff	lwr	upr	p.adj
Tetra:post-kontroly:post	-41,7	-51,3	-32,1	$3{,}99 \cdot 10^{-10}$
kontroly:pre-kontroly:post	-89,4	-98,4	-80,5	$3{,}99 \cdot 10^{-10}$
Tetra:pre-Tetra:post	-52,5	-62,8	-42,1	$3{,}99 \cdot 10^{-10}$
Tetra:pre-kontroly:pre	-4,8	-14,4	4,9	0,57533

Tabulka 15 Mnohonásobné porovnání vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na hodnotu SF metodou Tukey HSD



Graf 5 Reakce SF na vrcholovou zátěž

Statisticky významný rozdíl je mezi skupinami ($p<7\cdot10^{-11}$) a rovněž mezi fázemi ($p<2\cdot10^{-31}$). Signifikantní je i interakce skupina vs. fáze ($p<9\cdot10^{-10}$), což v tomto případě znamená, že příslušnost probanda ke kontrolní skupině znamená, že během zátěže subjektivně vrcholové intenzity bude mít významně vyšší SF než probandi v jiných situacích. Věcná významnost rozdílu SF_{peak} je d= 3,0 . **Platnost hypotézy H_{3a} je potvrzena.**

H_{4a}: Vrcholová spotřeba kyslíku je u jedinců s tetraplegií během fyzické zátěže subjektivně vrcholové intenzity významně nižší než VO_{2peak} zdravých jedinců testovaných rovněž na ručním ergometru.

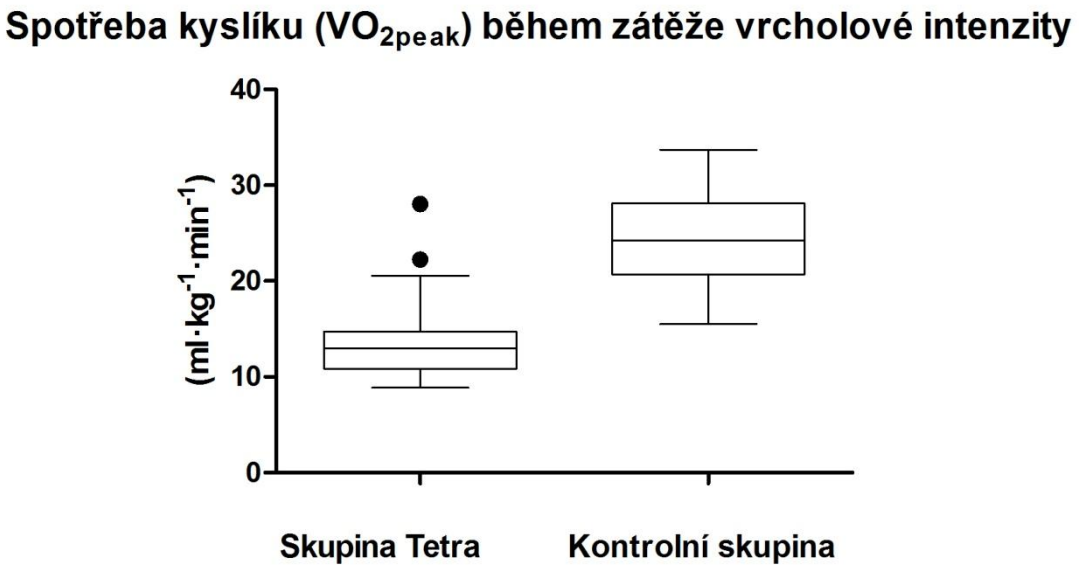
Pro ověření hypotézy byl použit nepárový dvouvýběrový Welchův test, tedy t-test pro neshodné rozptyly.

VO_{2peak} skupiny Tetra vs. VO_{2peak} kontrolní skupiny = 14.18 vs. 24.21

t = -7,19

p= $1{,}207 \cdot 10^{-08}$

95% *confidence interval*: (-12,84; -7,20)



Graf 6 Vrcholová spotřeba kyslíku obou skupin

Mezi oběma skupinami je statisticky výzmamný rozdíl v hodnotě VO_{2peak}, $p<2 \cdot 10^{-8}$. Věcná významnost tohoto rozdílu je d=2,2. Statisticky významný rozdíl byl prokázán i při použití Mann-Whitneyho testu. **Platnost hypotézy H_{4a} je potvrzena.**

6.1.2 Hypotézy vztahující se k zátěži subjektivně vrcholové intenzity tetraplegiků s objektivně srovnatelnou zátěží zdravých jedinců (W·kg^{-1})

H_{1b}: Hodnota STK v reakci na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity jedinců s tetraplegií je významně nižší než STK zdravých jedinců po objektivně srovnatelné zátěži (W·kg^{-1}).

Pro celkový popis reakce STK byl použit test rANOVA. Byla hodnocena významnost příslušnosti ke skupině (skupina Tetra vs. skupina kontrolní) a fáze, tzn. hodnota STK před zátěží v klidu vs. hodnota STK 1 min po zátěži subjektivně vrcholové intenzity skupiny Tetra a objektivně srovnatelné zátěže 17 jedinců kontrolní skupiny.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Skupina (Tetra vs. kontroly)	1	18098,2	18098,2	51,4	$3{,}26 \cdot 10^{-08}$
Reziduály	33	11626,9	352,3	#N/A	#N/A

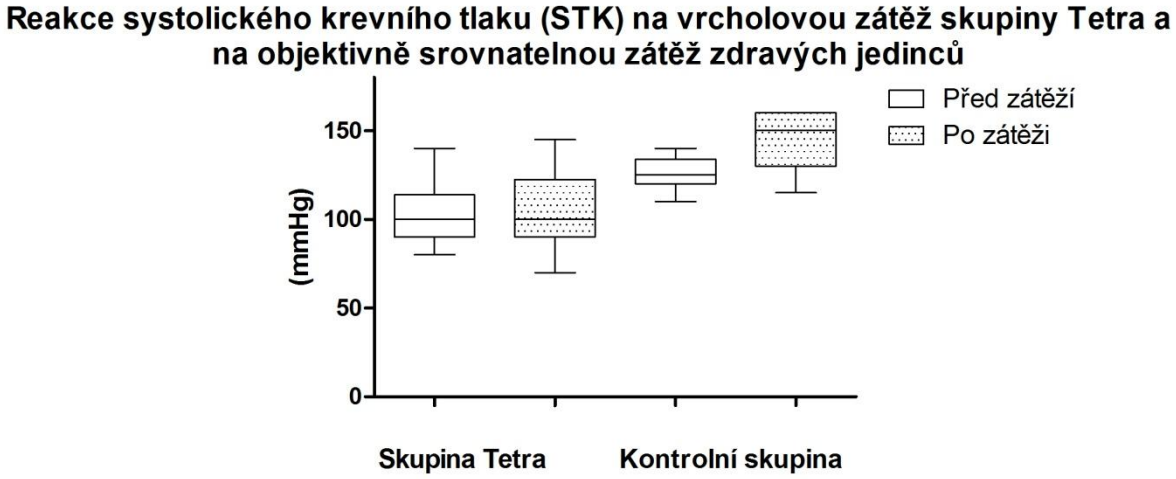
Tabulka 16 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině na STK metodou rANOVA (tzv. *between-subjects effects*)

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Fáze (pre vs. post)	1	1064,0	1064,0	7,3	0,011104
Skupina vs. fáze	1	1302,2	1302,2	8,9	0,005451
Reziduály	31	4521,3	145,8	#N/A	#N/A

Tabulka 17 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na STK metodou rANOVA (tzv. *within-subjects effects*)

	diff	lwr	upr	p.adj
Tetra:post-kontroly:post	-40,3	-54,6	-26,0	$1{,}79 \cdot 10^{-09}$
kontroly:pre-kontroly:post	-17,9	-32,4	-3,3	0,010007
Tetra:pre-Tetra:post	-1,1	-14,9	12,7	0,996909
Tetra:pre-kontroly:pre	-23,5	-37,5	-9,5	0,000217

Tabulka 18 Mnohonásobné porovnání vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na hodnotu STK metodou Tukey HSD



Graf 7 Reakce STK na vrcholovou zátěž skupiny Tetra a při simulaci shodného zátěžového protokolu kontrolní skupinou

Statisticky významný rozdíl je mezi skupinami ($p<4\cdot10^{-8}$) rovněž mezi fázemi „před“ a „po“ zátěži ($p<0,012$). Signifikantní je i interakce skupina vs. fáze ($p<0,006$), což značí, že příslušnost probanda ke kontrolní skupině je spojena s významně vyšším STK než u probandů v jiných situacích. Věcná významnost rozdílu STK_{post} mezi skupinou Tetra a skupinou kontrolní je d=2,3. **Platnost hypotézy H_{1b} je potvrzena.**

H_{2b}: Hodnota DTK v reakci na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity jedinců s tetraplegií je významně nižší než DTK zdravých jedinců po objektivně srovnatelné zátěži ($W \cdot kg^{-1}$).

Pro celkový popis reakce DTK byl použit test rANOVA. Byla hodnocena významnost příslušnosti ke skupině (skupina Tetra vs. skupina kontrolní) a fáze, tzn. hodnota DTK před zátěží v klidu vs. hodnota DTK 1 min po zátěži subjektivně vrcholové intenzity skupiny Tetra a objektivně srovnatelné zátěže 17 jedinců kontrolní skupiny.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Skupina (Tetra vs. kontroly)	1	7894,0	7894,0	22,8	$3{,}54 \cdot 10^{-05}$
Reziduály	33	11410,6	345,8	#N/A	#N/A

Tabulka 19 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině na DTK metodou rANOVA (tzv. *between-subjects effects*)

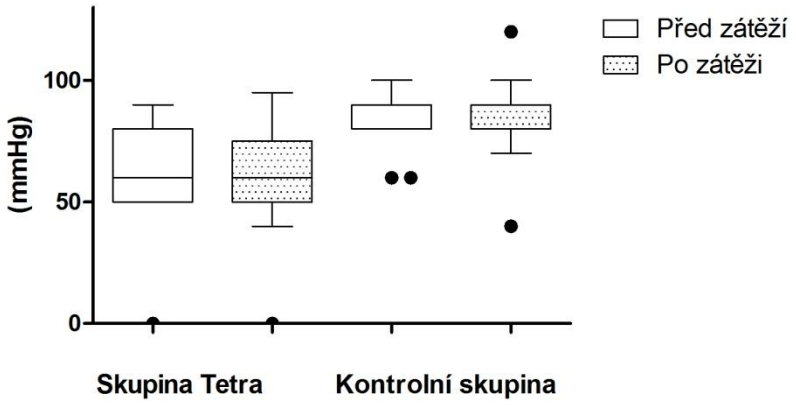
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Fáze (pre vs. post)	1	9,5	9,5	0,0	0,852841
Skupina vs. fáze	1	62,6	62,6	0,2	0,633978
Reziduály	31	8390,4	270,7	#N/A	#N/A

Tabulka 20 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na DTK metodou rANOVA (tzv. *within-subjects effects*)

	diff	lwr	upr	p.adj
Tetra:post-kontroly:post	-22,94	-38,66	-7,22	0,00152
kontroly:pre-kontroly:post	-1,64	-17,60	14,33	0,99305
Tetra:pre-Tetra:post	1,62	-13,50	16,74	0,99211
Tetra:pre-kontroly:pre	-19,69	-35,06	-4,31	0,00664

Tabulka 21 Mnohonásobné porovnání vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na hodnotu DTK metodou Tukey HSD

Reakce diastolického krevního tlaku (DTK) na vrcholovou zátěž skupiny Tetra a na objektivně srovnatelnou zátěž zdravých jedinců



Graf 8 Reakce DTK na vrcholovou zátěž skupiny Tetra a při simulaci shodného zátěžového protokolu kontrolní skupinou

Pozn.: V případě kontrolní skupiny splývá vyznačení středních hodnot s dolní hranicí *boxu*.

Statisticky významný rozdíl je mezi skupinami ($p<4\cdot10^{-5}$). Mezi fázemi statisticky významný rozdíl není ($p>0,8$). Interakce skupina vs. fáze rovněž signifikantní není ($p>0,6$). Rozdíl hodnot DTK_{post} mezi skupinami významný je ($p.adj<0,002$). Věcná významnost rozdílu DTK_{post} mezi skupinami je $d=1,3$. **Platnost hypotézy H_{2a} potvrzena**.

H_{3b}: Reakce SF na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity jedinců s tetraplegií je významně nižší než reakce SF zdravých jedinců na objektivně srovnatelnou zátěž ($W \cdot kg^{-1}$).

Pro ověření hypotézy byl použit test rANOVA. Byla hodnocena významnost příslušnosti ke skupině (skupina Tetra vs. skupina kontrolní) a fáze, tzn. hodnota SF před zátěží v klidu vs. hodnota SF_{peak} během zátěže subjektivně vrcholové intenzity skupiny Tetra a objektivně srovnatelné zátěže 17 jedinců kontrolní skupiny.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Skupina (Tetra vs. kontroly)	1	125,3	125,3	0,7	0,415592
Reziduály	34	6272,9	184,5	#N/A	#N/A

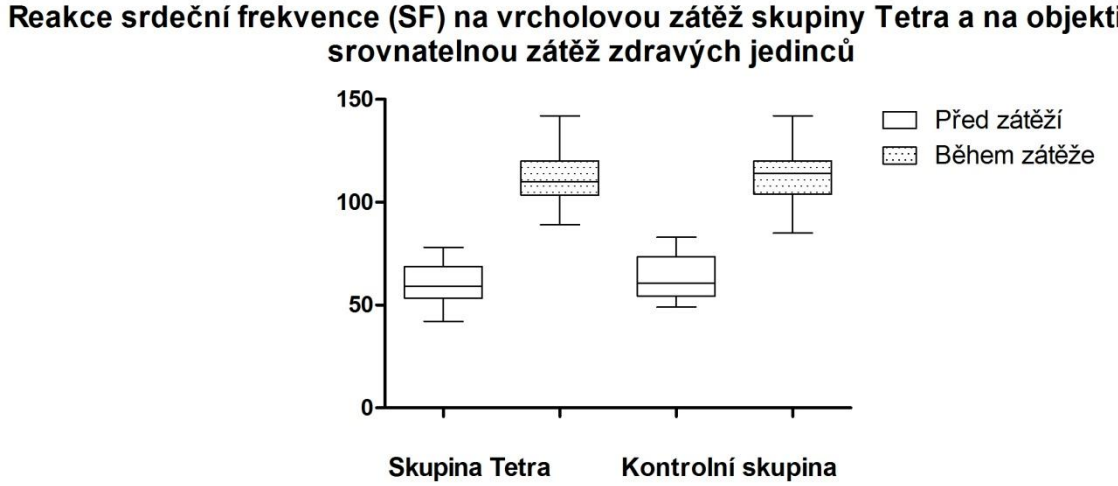
Tabulka 22 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině na SF metodou rANOVA (tzv. *between-subjects effects*)

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Fáze (pre vs. post)	1	46767,0	46767,0	354,7	$1{,}46 \cdot 10^{-19}$
Skupina vs. fáze	1	49,1	49,1	0,4	0,545634
Reziduály	34	4483,4	131,9	#N/A	#N/A

Tabulka 23 Analýza vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na SF_{peak} metodou rANOVA (tzv. *within-subjects effects*)

	diff	lwr	upr	p.adj
Tetra:post-kontroly:post	0,0	-10,9	10,9	1
kontroly:pre-kontroly:post	-48,7	-60,1	-37,2	0
Tetra:pre-Tetra:post	-52,5	-62,9	-42,0	0
Tetra:pre-kontroly:pre	-3,8	-14,8	7,3	0,803782

Tabulka 24 Mnohonásobné porovnání vlivu příslušnosti ke skupině a vlivu fáze na hodnotu SF metodou Tukey HSD



Graf 9 Reakce SF na vrcholovou zátěž skupiny Tetra a při simulaci shodného zátěžového protokolu kontrolní skupinou

Statisticky významný rozdíl mezi skupinami není ($p>0,4$). Mezi fázemi signifikantní rozdíl je ($p<2\cdot10^{-19}$). Interakce skupina vs. fáze významná tentokrát není ($p>0,5$). Probandi skupiny Tetra a kontrolní skupiny tedy mají srovnatelnou SF_{klid} a $SF_{peak.}$ Věcná významnost hodnoty SF_{peak} mezi skupinami je $d=0,0$. **Hypotéza H_{3b} je vyvrácena.**

H_{4b}: Vrcholová spotřeba kyslíku jedinců s tetraplegií je během fyzické zátěže subjektivně vrcholové intenzity srovnatelná s VO_{2peak} zdravých jedinců při objektivně srovnatelné zátěži ($W \cdot kg^{-1}$).

Pro ověření hypotézy byl použit nepárový dvouvýběrový Welchův test, tedy t-test pro neshodné rozptyly. Rozdíl rozptylu vizuálně nápadný z příslušného grafu, byl hodnocen F testem.

t-test

VO_{2peak} skupiny Tetra vs. VO_{2peak} kontrolní podskupiny „submax“ = 14.18 vs. 14.96

t = -0,67

p = 0,5106

95% *confidence interval*: (-3,17; 1,62)

F-test

F = 10,76

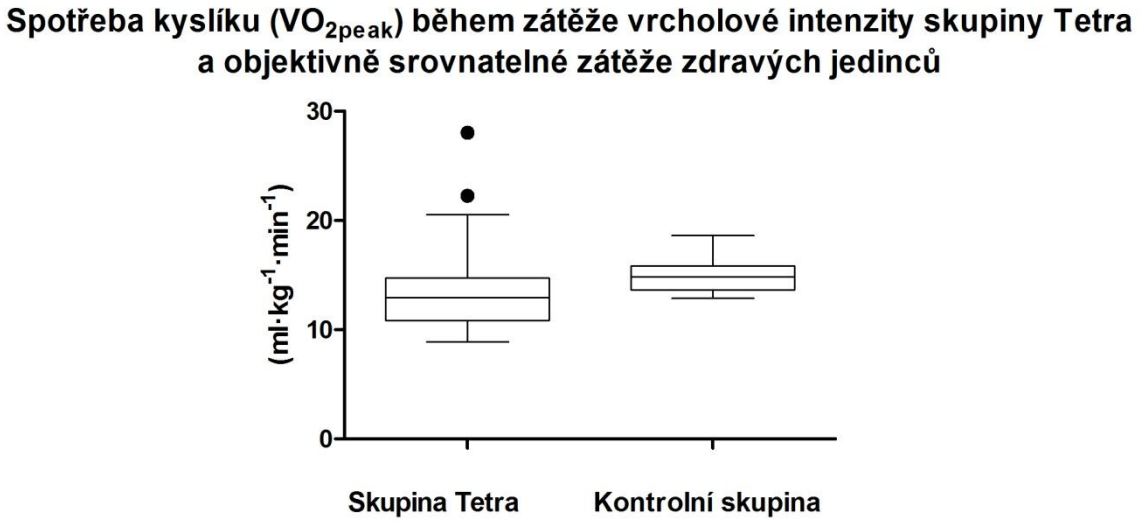
numerator df = 19

denominator df = 15

p= $2.698 \cdot 10^{-5}$

95% *confidence interval*: (3,88; 28,15)

Poměr variace: 10.76



Graf 10 Spotřeba kyslíku při vrcholové zátěži skupiny Tetra a při simulaci shodného zátěžového protokolu kontrolní skupinou

Mezi oběma skupinami není statisticky významný rozdíl v hodnotě $VO_{2peak.}$ Věcná významnost rozdílu je d=0,2. Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen ani při použití Mann-Whitneyho testu. **Hypotéza H_{4b} je potvrzena.**

F test provedený na základě vizuální suspekce prokázal statisticky významný v rozdíl v rozptylu hodnot mezi skupinou Tetra a skupinou kontrolní ($p<3\cdot10^{-5}$).

6.1.3 Doplňkové hypotézy vztahující se k hodnocení vlivu úrovně a kompletnosti míšní léze vyšetřované dle ISNCSCI na sledované fyziologické ukazatele

K hodnocení vlivu klinické kompletnosti míšní léze je třeba poznamenat, že porovnání jednotlivých stupňů AIS je omezeno faktem, že se studie zúčastnil pouze jeden jedinec se stupněm AIS C. Těžiště hodnocení vlivu kompletnosti léze na reakci sledovaných ukazatelů je tedy v porovnání mezi stupni AIS A a AIS B.

H_{1c}: Zvýšení STK u jedinců s tetraplegií v reakci na fyzickou zátěž subjektivně vrcholové intenzity je výraznější u jedinců s nižší úrovní léze a u těch s nekompletním míšním zraněním dle ISNCSCI.

Asociace klinické výše a kompletnosti míšního zranění dle ISNCSCI s reakcí STK na zátěž byla hodnocena testem rANOVA. Vzájemné interakce jednotlivých kombinací výše a kompletnosti (stupně AIS) jsou uvedeny v Příloze 9. Nutno poznamenat, že pozátěžový TK nebyl měřitelný u jednoho jedince se stupněm AIS A (úroveň léze C6) a u dvou jedinců se stupněm AIS B (úroveň léze C5). Hodnoty těchto probandů nejsou zahrnuty do statistické analýzy. Neměřitelnost však suspektně indikuje výraznou hypotenzi, která není při použití popsané techniky kvantifikována. Tento fakt při interpretaci výsledků bereme v úvahu.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Úroveň léze	2	445,8	222,9	0,8	**0,46**
Kompletnost léze	2	2408,1	1204,0	4,3	**0,02**
Úroveň vs. kompletnost	2	89,2	44,6	0,2	0,85
Reziduály	29	8057,1	277,8	#N/A	#N/A

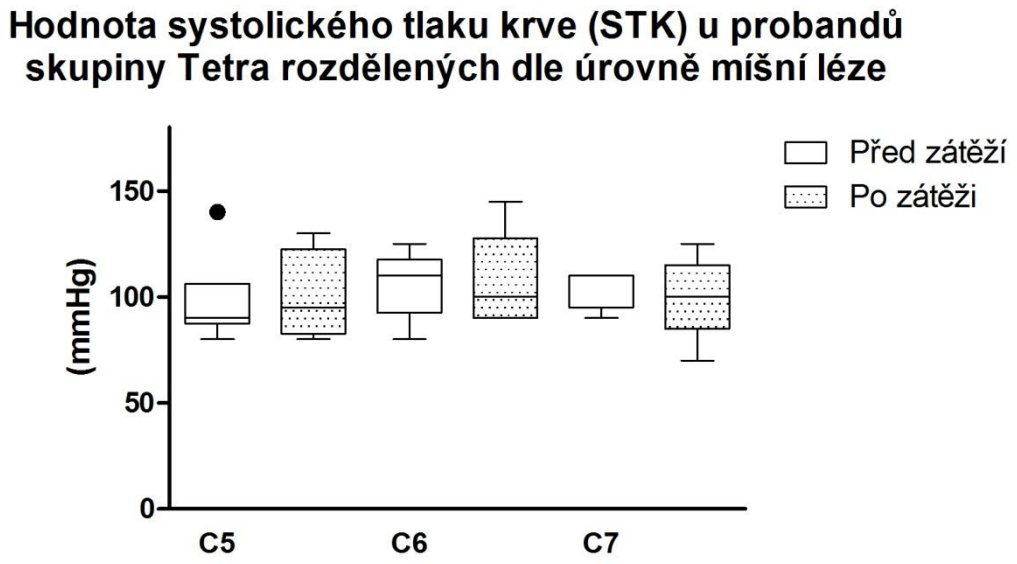
Tabulka 25 Analýza vlivu úrovně a kompletnosti míšní léze metodou rANOVA (tzv. *within-subject effect*)

	diff	lwr	upr	p.adj	|Cohenovo d|
C6-C5	8,3	-7,8	24,4	0,43	0,42
C7-C5	3,5	-14,6	21,6	0,88	0,00
C7-C6	-4,8	-20,9	11,3	0,75	0,44

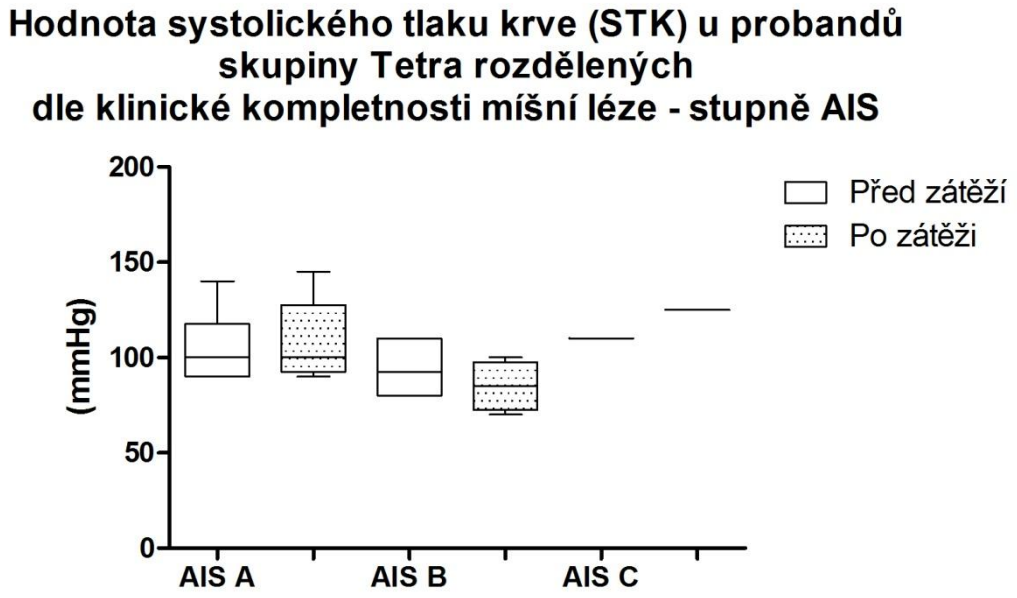
Tabulka 26 Mnohonásobné porovnání vlivu úrovně léze na reakci STK metodou Tukey HSD s uvedením absolutní hodnoty Cohenova d rozdílů STK_{post}

	diff	lwr	upr	p.adj	|Cohenovo d|
B-A	-15,6	-30,7	-0,5	**0,04**	1,58
C-A	11,9	-17,8	41,6	0,59	
C-B	27,5	-3,8	58,8	0,09	

Tabulka 27 Mnohonásobné porovnání vlivu kompletnosti léze (stupně AIS) na reakci STK metodou Tukey HSD s uvedením absolutní hodnoty Cohenova d rozdílu STK_{post}



Graf 11 Klidová hodnota STK a jeho reakce na zátěž vrcholové intenzity u probandů skupiny Tetra rozdělených dle neurologicky stanovené úrovně míšní léze



Graf 12 Klidová hodnota STK a jeho reakce na zátěž vrcholové intenzity u probandů skupiny Tetra rozdělených dle neurologicky stanovené kompletnosti míšní léze – stupně AIS

Statisticky významný rozdíl mezi úrovněmi míšní léze C5-C6-C7 není ($p>0,45$). Statisticky významný rozdíl mezi stupni AIS A-B-C prokázán byl ($p<0,025$). Z mnohonásobného porovnání je patrný nižší STK_{post} u jedinců se stupněm AIS B oproti jedincům AIS A (diff=-15,6 mmHg; $p<0,05$), což odpovídá věcné významnosti $d=1,58$. Znamená to opak hypotézy $H_{1c.}$ **Hypotéza H_{1c} je vyvrácena.**

H_{2c}: Reakce SF jedinců s tetraplegií během zátěže subjektivně vrcholové intenzity je výraznější u jedinců s nižší úrovní léze a u těch s nekompletním míšním zraněním dle ISNCSCI.

Asociace klinické úrovně a kompletnosti míšního zranění dle ISNCSCI s reakcí SF na zátěž byla hodnocena testem rANOVA. Vzájemné interakce jednotlivých kombinací výše a kompletnosti (stupně AIS) jsou uvedeny v Příloze 10.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Úroveň léze	2	124,3	62,1	0,4	0,69
Kompletnost léze	2	127,3	63,6	0,4	0,69
Úroveň vs. kompletnost	2	45,6	22,8	0,1	0,87
Reziduály	32	5347,2	167,1	#N/A	#N/A

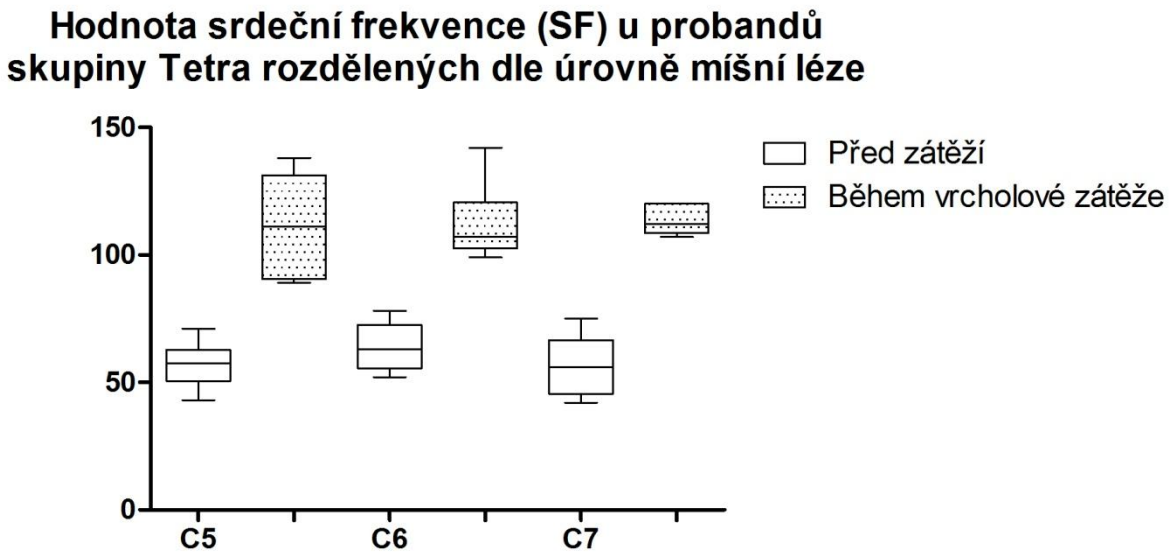
Tabulka 28 Analýza vlivu úrovně a kompletnosti míšní léze na SF metodou rANOVA (tzv. *within-subject effects*)

	diff	lwr	upr	p.adj	|Cohenovo d|
C6-C5	3,8	-25,1	32,7	0,94	0,04
C7-C5	0,7	-32,5	33,8	1,00	0,17
C7-C6	-3,2	-33,7	27,4	0,97	0,17

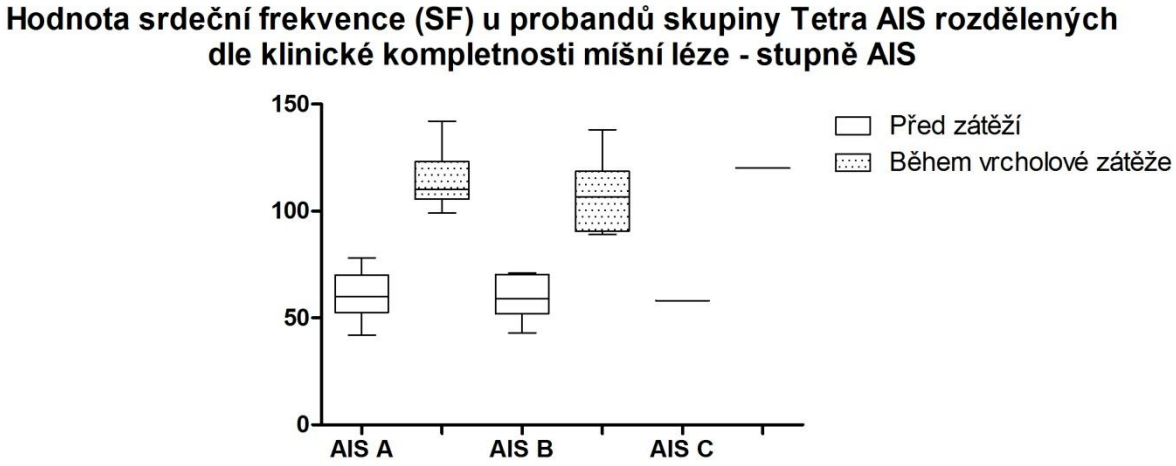
Tabulka 29 Mnohonásobné porovnání vlivu úrovně léze na reakci SF metodou Tukey HSD s uvedením absolutní hodnoty Cohenova d rozdílů SF_{peak}

	diff	lwr	upr	p.adj	|Cohenovo d|
B-A	-3,0	-30,1	24,0	0,96	0,49
C-A	3,4	-53,5	60,2	0,99	
C-B	6,4	-52,7	65,5	0,96	

Tabulka 30 Mnohonásobné porovnání vlivu kompletnosti léze (stupně AIS) na reakci SF metodou Tukey HSD s uvedením absolutní hodnoty Cohenova d rozdílu SF_{peak}



Graf 13 Klidová hodnota SF a její reakce na zátěž vrcholové intenzity u probandů skupiny Tetra rozdělených dle neurologicky stanovené úrovně míšní léze



Graf 14 Klidová hodnota SF a její reakce na zátěž vrcholové intenzity u probandů skupiny Tetra rozdělených dle neurologicky stanovené úrovně míšní léze – stupně AIS

Statisticky významný rozdíl v příslušnosti k různým skupinám dle úrovně léze C5-C6-C7, kompletnosti léze AIS A-B-C a různých kombinací těchto klinických charakteristik na reakci SF prokázán nebyl (vždy p>>0,05). **Hypotéza H_{2c} je tímto vyvrácena.**

H_{3c}: Vrcholová spotřeba kyslíku jedinců s tetraplegií během zátěže subjektivně vrcholové intenzity vykazuje trend k vyšším hodnotám u jedinců s nižší úrovní léze a u těch s nekompletním míšním zraněním dle ISNCSCI.

Na rozdíl od předešlých dvou hypotéz, do tohoto hodnocení nevstupuje klidová hodnota testovaného ukazatele. Asociace klinické výše a kompletnosti míšního zranění dle ISNCSCI na VO_{2peak} byla proto testována metodou *two-way* ANOVA, tedy dvoucestným testem ANOVA. Vzájemné interakce jednotlivých kombinací výše a kompletnosti (stupně AIS) jsou uvedeny v Příloze 11.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	P(>F)
Úroveň léze	2	13,9	6,9	0,2	0,81
Kompletnost léze	2	2,7	1,3	0,0	0,96
Úroveň vs. kompletnost	2	10,3	5,2	0,2	0,86
Reziduály	13	429,7	33,1	#N/A	#N/A

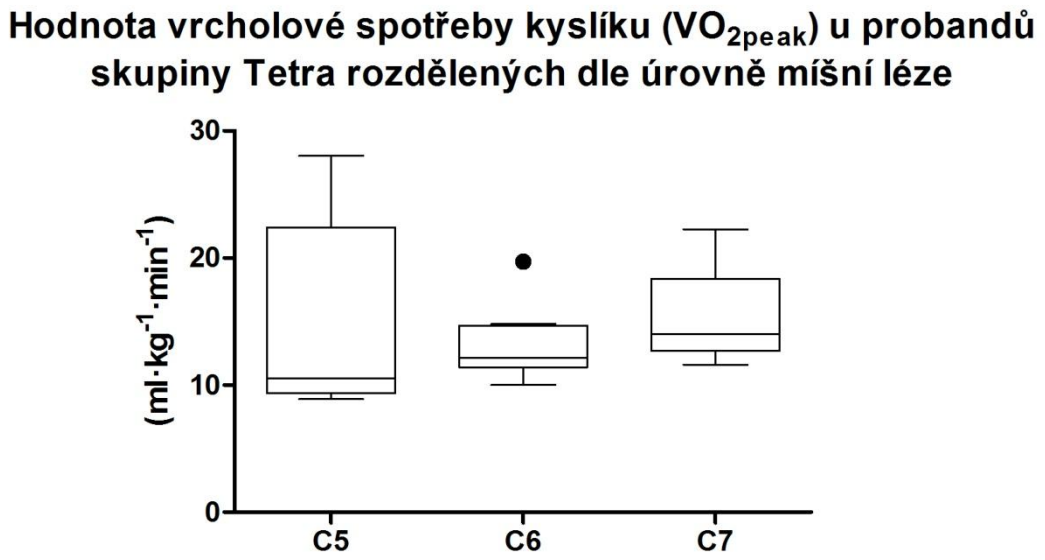
Tabulka 31 Analýza vlivu úrovně a kompletnosti míšní léze na VO_{2peak} metodou *two-way* ANOVA (tzv. *within-subject effects*)

	diff	lwr	upr	p.adj	|Cohenovo d|
C6-C5	-1,4	-9,4	6,6	0,89	0,25
C7-C5	0,5	-8,6	9,7	0,99	0,09
C7-C6	1,9	-6,5	10,4	0,82	0,59

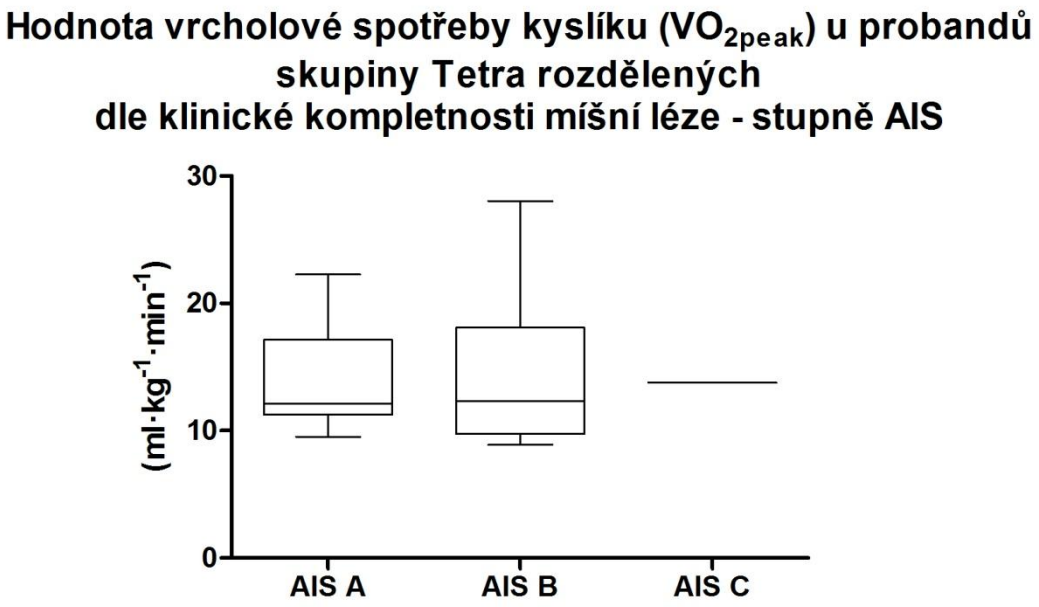
Tabulka 32 Mnohonásobné porovnání vlivu úrovně léze na VO_{2peak} metodou Tukey HSD s uvedením absolutní hodnoty Cohenova d

	diff	lwr	upr	p.adj	|Cohenovo d|
B-A	0,0	-7,5	7,5	1,00	0,05
C-A	-1,5	-17,3	14,2	0,96	
C-B	-1,6	-18,0	14,8	0,97	

Tabulka 33 Mnohonásobné porovnání vlivu kompletnosti léze (stupně AIS) na reakci VO_{2peak} metodou Tukey HSD s uvedením absolutní hodnoty Cohenova d



Graf 15 Vrcholová spotřeba kyslíku a její reakce na zátěž vrcholové intenzity u probandů skupiny Tetra rozdělených dle neurologicky stanovené úrovně míšní léze



Graf 16 Vrcholová spotřeba kyslíku a její reakce na zátěž vrcholové intenzity u probandů skupiny Tetra rozdělených dle neurologicky stanovené kompletnosti míšní léze – stupně AIS

Statisticky významný rozdíl v příslušnosti k různým skupinám dle úrovně léze C5-C6-C7, kompletnosti léze AIS A-B-C a různých kombinací těchto klinických charakteristik na VO_{2peak} prokázán nebyl (vždy p>>0,05). **Hypotéza H_{3c} je tímto vyvrácena.**

7 DISKUZE

Do tohoto výzkumu byli zařazeni probandi s neurologickou úrovní míšní léze C5-C7. Poranění míchy na této úrovni je úzce spojeno s porušením ascendentních i descendentních sympatických drah s následnou dysfunkcí autonomních funkcí včetně dynamické kardiovaskulární kontroly. Neurony sympatiku inervující arterie horní části trupu včetně srdce opouští míchu na úrovni Th1-6 a neurony zásobující oblast splanchniku na úrovni Th5-L2.(Bonica, 1968; Krassioukov & Claydon, 2006) Fakt, že jsou sympatické dráhy vážně poškozeny u většiny jedinců s míšní lézí v krční oblasti, byl v tomto výzkumu potvrzen retrospektivním záznamem vlastní zkušenosti s AD u 19 z 20 jedinců s tetraplegií. Devět z těchto probandů uvedli, že v posledním roce žádné symptomy autonomní dysreflexie nezaznamenali. To na základě rozhovorů s tetraplegickými pacienty dáváme do souvislosti s dobře nastavenými režimovými opatřeními, tedy s úspěšnou prevencí spouštěcích faktorů AD. Jde zejména o správnou péči o močový katétr, neužívání příliš těsného oblečení, prevenci drobných zranění apod. Ukazatele velmi častého poškození integrity ANS jsou ve shodě s nálezy Claydon et al., kteří v rámci jejich výzkumu objevili stopové známky pozitivity „*sympathetic skin response*“ (SSR) pouze u 1 z 10 testovaných jedinců s tetraplegií.(Claydon *et al.*, 2006a)

V případě zahrnutí kontrolní skupiny do *designu* studie jsme považovali za nutné nastavit podmínky zátěžového testu tak, aby byly prakticky totožné u obou skupin, resp. všech podskupin. Z toho důvodu prováděli probandi kontrolní skupiny našeho výzkumu zátěžový test, stejně jako probandi skupiny Tetra, na rumpálovém ergometru za stejných podmínek.

7.1.1 Klidové kardiovaskulární ukazatele

Obecně nižší hodnoty SF_{klid}, STK_{klid} a DTK_{klid} jsou ve shodě s již citovanými studiemi prokazujícími dysbalanci ANS. Mírné zvýšení SF_{klid} po změně polohy z lehu do sedu s opřením trupu v úhlu 60°, je v souladu s pozorováním Otsuka et al.(Otsuka *et al.*, 2008) Toto chronotropní navýšení, jež je více vyjádřeno u skupiny Tetra, patrně znamená

kompenzatorní reakci pro udržení stálého srdečního výdeje, kdy je během vertikálnější polohy gravitačně přesunuto více krve zejména do řečiště DKK, kde je řízení vazomotoriky neaktivní. To má negativní dopad na žilní návrat, tedy i na plnění levé síně a komory a na výsledný tepový objem. Toto navýšení řádově o několik *bpm* může být teoreticky i při úplném přerušení sympatické inervace srdce řízeno snížením aktivity parasympatiku.

Hodnota STK_{klid} u skupiny Tetra byla významně nižší než u kontrolní skupiny jak v poloze vleže na zádech, tak i vsedě. Mírné snížení STK_{klid} během změny polohy do sedu u skupiny Tetra je ve shodě se sledováním West et al.(West *et al.*, 2012) Ve jmenované studii byl pozorován rozdíl (STK_{klid} leh vs. sed) 15 mmHg a v naší práci jen o málo více než 6 mmHg. Menší rozdíl zjištěný v naší práci si vysvětlujeme úhlem opory trupu 60° namísto totální vertikály ve studii West et al. Během změny polohy do sedu se rovněž stává významným meziskupinový rozdíl DTK_{klid} (skupina Tetra vs. kontrolní skupina), což považujeme za opět za ukazatel insuficientního řízení periferní cévní rezistence u skupiny Tetra.

7.1.2 Odezva arteriálního tlaku krve a srdeční frekvence na fyzickou zátěž

Účelem naší práce bylo provést navazující studii, která na rozdíl od předešlých prací zahrne v hodnocení reakce arteriálního TK i referenční skupinu zcela zdravých probandů a zároveň bude testovat výhradně volní PA bez artificiální elektrické stimulace paralyzovaných svalů.(Claydon *et al.*, 2006a; Dela *et al.*, 2003)

Zmínky o patologické reakci arteriálního TK na PA u tetraplegiků se objevily již v dřívější literatuře. S určitými připomínkami považujeme za přínosné zejména studie autorských týmů Claydon et al. a Dela et al., jejichž práce daly důležitá východiska našemu výzkumu.(Claydon *et al.*, 2006a; Dela *et al.*, 2003)' Claydon et al. popsali přechodnou hypotenzi, která se pravidelně objevovala u jedinců s tetraplegií, ale ne u jedinců s paraplegií. Kontrolní skupina zdravých jedinců však do studie zahrnuta nebyla, což limituje interpretaci výsledků. Předností druhé stěžejní práce, studie autorů Dela et al., bylo intravaskulární měření arteriálního TK během elektricky indukované aktivity DKK.(Dela *et al.*, 2003) Studie Dela et al. demonstrovala nestabilitu arteriálního TK během zátěže submaximální intenzity u jedinců s tetraplegií. Tato práce však byla založena na

pozorování pouze několika jedinců (6 tetraplegiků, 4 paraplegiků a 6 zdravých kontrol) a nezabývala se otázkou odezvy kardiovaskulárních parametrů na volní intenzivní PA bez použití elektrické stimulace.

U skupiny Tetra v naší studii nebylo, na rozdíl od skupiny kontrolní, pozorováno žádné zvýšení TK v odezvě na subjektivně vrcholovou PA. U 6 jedinců byl STK_{post} dokonce nižší než před zátěží a u 3 jedinců nebyl TK s použitím manuálního rtuťového tonometru zkušeným zdravotnickým personálem dokonce vůbec měřitelný. Neměřitelnost, tedy absenci Korotkových fenoménů slyšitelných fonendoskopem, suspektně přičítáme velmi nízkým hodnotám arteriálního TK. Pro toto tvrzení však nemáme pevné důkazy. Po zranění krční míchy je podstatně redukován počet práceschopných svalů a zároveň je porušena integrita reflexního sympatického okruhu.(Bunten *et al.*, 1998; Furlan & Fehlings, 2008) Na rozdíl od zdravých jedinců není nervový systém jedinců s tetraplegií již schopen kontrolovat krevní objem v DKK a splanchnické oblasti. Během PA není periferní vazodilatace pracujících svalů HKK doprovázena vazokonstrikcí neaktivních svalů a suspektně ani adekvátním zvýšením srdečního výdeje. Brzy po skončení PA se srdeční výdej ještě snižuje, což opět není doprovázeno adekvátní vazokonstrikcí periferie. To považujeme za hlavní princip patologické reakce arteriálního TK ve srovnání s referenční skupinou zdravých probandů, u kterých bylo 1 minutu po vrcholové zátěži pozorováno výrazné zvýšení arteriálního TK. Ve shodě se zmíněnou studií Dela et al. je evidentní dysfunkce tzv. *exercise pressor* reflexu, jehož mechanismus je popsán v teoretické části práce.(Kaufman, 2012; Mitchell *et al.*, 1983; N. H. Secher & Amann, 2012) V této souvislosti můžeme uvést původní práci Alama a Smirka, kteří demonstrovali příklad pacienta s Brownovým-Séquardovým syndromem, tedy s příčným poškozením poloviny míchy. Zatímco na straně se zachovanou citlivostí byl zachován i reaktivní nárůst arteriálního TK v odezvě na svalovou ischémii, na druhostranné končetině byla tato odezva ztracena.(Alam & Smirk, 1938) Příznačné je, že hypotenzní reakci na PA mohou způsobovat dysfunkce ANS různé etiologie. Vedle poškození sympatiku spojeného s tetraplegií to mohou být také neurodegenerativní onemocnění, některé typy parkinsonských syndromů či stavy nespecificky označované jako *autonomic*

failure.(Krediet *et al.*, 2004; Low *et al.*, 2012). Jak již bylo zdůvodněno, dobu krátce po skončení intenzivní PA považujeme za rizikovou ve smyslu rozvoje patologické hypotenze s možností rozvoje presynkopálních až synkopálních symptomů. Podobně jako u ortostatické hypotenze se zdá být důležitým faktorem rozvoje a vnímání těchto symptomů kompenzatorní adaptace na úrovni cerebrální autoregulace krevního průtoku, angiogeneze v CNS či jiná adaptace cév.(Ondrušová & Nováková, 2014)

Claydon et al. popsali přítomnost hypotenze detekované těsně po vrcholové zátěži tetraplegiků v návaznosti na zátěžový test srovnatelný s testem použitým v této práci.(Claydon *et al.*, 2006a) Naše výsledky skupiny Tetra však ukazují průměr hodnoty TK_{post} prakticky totožný s předzátěžovou hodnotou $TK_{klid.}$ Tuto diskrepanci si vysvětlujeme drobným rozdílem v metodice měření. V naší práci jsme zvolili standardizovaný odstup 1 minuty od dosažení subjektivního maxima, zatímco Claydon et al. měřili TK bezprostředně po skončení testu. Dalším faktorem je fakt, že u 3 probandů skupiny Tetra nebyly při měření TK_{post} slyšitelné Korotkovy fenomény a tyto hodnoty nemohly být předmětem statistické analýzy. Přitom se však velmi suspektně jednalo o jedince s patologicky nízkou hodnotou TK_{post}. Claydon et al. v rámci stejné studie zároveň popsali, že patologicky nízká hodnota arteriálního TK má tendenci se velmi brzy vracet k normálu a řádově během několika minut se prakticky vyrovnává s klidovou hodnotou před zátěží. Tento úkaz považujme vzhledem k radikální autonomní dysfunkci za dosti zajímavý. Podkladem rychlého vyrovnání arteriálního TK může být efektivní kompenzace funkce cévního řečiště na lokální úrovni. Zmiňovaní autoři uvažují rovněž o zvýšené citlivosti α-receptorů a zvýšenému uvolňování vazopresinu v reakci na hypotenzní stavy. Poslední zmiňovaný mechanismus však vzhledem k řádově pomalejšímu nástupu nepovažujeme v rychlém návratu TK za příliš uplatnitelný. Claydon et al. ve své práci poukazují na problém významně rozdílné zátěže dosažené skupinou tetraplegiků a paraplegiků a na vliv této diskrepance (ilustrované rozdílným VO_{2peak}) na další sledované ukazatele. Tento problém jsme se pokusili v našem výzkumu vyřešit simulací zátěžového protokolu skupiny Tetra jedinci kontrolní skupiny.

Srdeční frekvence spojená s fyzickou zátěží subjektivně vrcholové intenzity u skupiny Tetra (112,4±13,6) odpovídala hodnotě, které je možné dosáhnout i bez pozitivního chronotropního působení sympatiku, a to negativně chronotropním vlivem parasympatiku.(Sethi *et al.*, 1984) Poměrně překvapivé bylo zjištění, že SF_{peak} dosažená skupinou Tetra a probandy kontrolní skupiny při simulaci zátěže tetraplegiků, se shodovala (112,4±13,6 vs. 112,6±15,0). Tento fakt značí, že deficit v oblasti chronotropie srdce není patrně v limitaci intenzivní PA tak významný, jak jsme původně předpokládali. To je ve shodě s pozorováním, že významný rozdíl v SF_{peak} mezi tetraplegiky s vyšší a nižší úrovní léze není.(McLean *et al.*, 1995) Veličinou, kterou jsme v našem výzkumu nepostihli, je tepový objem. Neznáme tedy reálný srdeční výdej. Nicméně v situaci, kdy je SF při stejné zátěži u obou skupin shodná, je srovnatelný i VO_{2peak} a naopak není zřetelný žádný růst a u některých jedinců vidíme dokonce až pokles TK v reakci na PA, se jeví jako velmi pravděpodobné, že patologická regulace TK se **stázou krve** v DKK a splanchniku je ve spojení s drasticky sníženým objemem aktivní muskulatury faktorem podstatněji limitující pohybový výkon než deficity v řízení samotného srdce. Tomu odpovídá zjištění, že STK_{post} probandů kontrolní skupiny byl, v porovnání se skupinou Tetra, významně vyšší nejen v reakci na vrcholovou zátěž, nýbrž i v reakci na simulaci zátěžového protokolu skupiny Tetra. Toto tvrzení neplatí pro DTK_{post}, kde nebyl zjištěn významný rozdíl při mezi-skupinovém porovnání testů do vrcholové zátěže (60,9±20,3 vs. 65,8±23,8 mmHg), ale byl rozdílný při porovnání vrcholových hodnot tetraplegiků se simulací jejich zátěžového protokolu probandy kontrolní skupiny (83,8±15,3 mmHg). Tento fakt si vysvětlujeme tím, že teprve vrcholová intenzita, na rozdíl od simulace zátěže tetraplegiků, způsobila u jedinců kontrolní skupiny výraznější snížení rezistence periferního arteriálního řečiště.

Význam stázy krve v neaktivním periferním řečišti ilustruje i pozorování, které u 5 jedinců s tetraplegií učinil Hopman et al.(Hopman *et al.*, 1998) Ve zmíněné studii prokázali, že významně vyššího VO_{2peak} bylo dosaženo během zátěžového testu provedeného vleže na zádech oproti poloze vsedě. Ve starší práci jiného týmu vedeného rovněž Hopmanem byla prezentována změna krevní dynamiky vázaná na použití antigravitačního obleku u paraplegiků (vyšší úrovně léze v rozmezí Th6-Th12) během zátěže submaximální

intenzity.(Hopman *et al.*, 1992) Evidentní byla už vyšší hodnota klidového TK před samotným zahájením zátěžového testu, a to právě při použití antigravitačního obleku (117 vs. 127 mmHg). Při zátěži odpovídající 40% a 60% maximální intenzity bylo prokázáno významné snížení SF (o 5.7% a 10.6%) při stejném srdečním výdeji. Tento úkaz svědčí pro pozitivní vliv antigravitačního obleku, obecně řečeno vliv zmírnění krevní stázy v neaktivních periferních tkání, na zvýšení tepového objemu srdce během fyzické zátěže. Omezení stázy krve na periferii s následnou lepší perfuzí pracujících svalů a vyšší hodnotou **arteriovenózní diference** během PA považujeme za hlavní princip zakázaných technik tzv. *boostingu*, které jsou popsány v kapitole 2.5.1 Autonomní dysreflexie a problematika tzv. boostingu.(Wheeler *et al.*, 1994)

Patologické řízení periferní vazomotoriky rovněž považujeme za podstatný příčinný faktor subjektivního diskomfortu, „ztráty síly a energie“ a nauzey, což jsou symptomy vázané na intenzivní PA často udávané jedinci s tetraplegií. Ve vyšší míře jsou u jedinců s tetraplegií hlášeny presynkopální, někdy až synkopální stavy. Během našeho výzkumu jsme se nesetkali se ztrátou vědomí u žádného probanda. V případě výrazných presynkopálních symptomů u probanda č. 10 skupiny Tetra byl zátěžový test ukončen a opakován v jiný termín.

Jak bylo opakovaně zmíněno, patologicky nízký TK_{post} zjištěný v této práci reflektuje dysfunkci v navýšení arteriálního TK během tělesné zátěže. Existuje velká pravděpodobnost, že patologicky nízký arteriální TK doprovázející intenzivní fyzickou zátěž snižuje **perfuzní tlak** krevního řečiště pracujících kosterních svalů HKK. Na animálních i humánních experimentech bylo prokázáno, že nízký perfuzní tlak kosterních svalů je asociován s poklesem svalové síly a rychlejším nástupem svalové únavy.(Hobbs & McCloskey, 1987; Wright *et al.*, 1999) Za fyziologických okolností vede nízká hodnota perfuzního tlaku během PA ke zpětnovazebnému zvýšení tlaku arteriálního a při potřebě udržet konstantní výkon pracujících svalů také k náboru dalších motorických jednotek. Navýšení arteriálního TK je vzhledem k popsané dysfunkci ANS u tetraplegiků výrazně porušeno a nábor dalších motorických jednotek je vzhledem k redukované hmotě aktivních svalových vláken HK také výrazně limitován. Popsané principy pokládáme za

důležitý faktor sníženého fyzického výkonu jedinců s tetraplegií, který může a nemusí být sdružen se subjektivně vnímaným diskomfortem.

Zásadní problematiku spatřujeme v tom, že opakovaná negativní zkušenost s intenzivní PA odrazuje některé jedince s tetraplegií od dalšího navýšení intenzity či objemu řízené i habituální PA. Někteří jedinci na pravidelnou intenzivní PA zanevřou zcela. V dlouhodobé perspektivě tak dochází k nevyužití mnoha příznivých aspektů PA popsaných v teoretické části této práce. S pohybovou inaktivitou významně roste nejen riziko kardiovaskulárního onemocnění či následků inzulinové rezistence, nýbrž se snižuje také kvalita života, případně i omezuje soběstačnost.

V této souvislosti je vhodné zmínit hypotézu raženou některými autory, že zachování či nezachování autonomních drah po míšním úrazu znamená zásadní predispozici pro budoucí účast na sportovních aktivitách. Tento předpoklad byl testován ve studii Currie et al., kde byly porovnávány výsledky SSR, SF_{peak} a odolnost k ortostatické hypotenzi u dvou skupin tetraplegiků: mužů sportovců a mužů nesportovců.(Currie *et al.*, 2015) Všechny sledované parametry byly dle očekávání výrazně příznivější u sportujících tetraplegiků. K této studii však máme zásadní výhrady. Skupina sportovců byla v průměru významně mladší (37±8 vs. 47±9 let), byli do ní zařazeni jedinci s nižšími úrovněmi léze (C5-C8 vs. C4-C7) a pro každou skupinu byl dokonce použit jiný způsob zátěžového testování, resp. sportovně-specifické testování u skupiny sportovců. Zmíněné porovnání navíc příliš neodpovídá na otázku, zda jsou dané nálezy více příčinou či následkem sportovní aktivity.

7.1.3 Vrcholová spotřeba kyslíku

Maximální spotřeba O_2 je úzce asociována s maximálním srdečním výdejem a je obecně považována za parametr nejlépe vypovídající o vytrvalostní zdatnosti.(McArdle *et al.*, 2009) Jelikož však přednostním limitujícím faktorem stupňované zátěže na rumpálovém ergometru, a to zejména u skupiny Tetra, nebyl primárně oběhový ani pulmonální systém, nýbrž svalová síla HKK, nejvyšší dosažené hodnoty VO_2 označujeme nikoliv jako $VO_{2max,}$ nýbrž $\mathbf{VO_{2peak}}$. V naší práci dosahovali hodnoty skupiny Tetra 59% hodnot VO_{2peak} kontrolní skupiny na rumpálovém ergometru, resp. 32% pokud uvažujeme hodnoty VO_{2max}

kontrolní skupiny na ergometru bicyklovém. Po přepočtu VO_{2peak} skupiny Tetra na metabolický ekvivalent násobků klidového energetického výdeje dospějeme ke zjištění, že okamžitá vrcholová spotřeba O_2 tetraplegiků je srovnatelná zhruba se 4 *Metabolic Equivalents of Task* (METs), což je rovno přibližně energetickému výdeji klidné chůze zdravého člověka. Je třeba zdůraznit, že takto srovnáváme vrcholový ukazatel stupňované zátěže s ukazatelem rovnovážného stavu. Proto je zřejmé, že průměrná intenzita PA jedinců s tetraplegií je nižší než 4 METs, což je spojeno s poměrně malým metabolickým stimulem, který může jen v omezené míře způsobovat příznivé metabolické adaptace snižující riziko kardiovaskulární morbidity.

Hodnota VO_{2peak} stejně jako SF_{peak} naměřené v této práci, jsou velmi podobné hodnotám publikovaným ve studii autorů Schmid et al.(Schmid *et al.*, 1998) Do této studie bylo zahrnuto 25 jedinců s tetraplegií, kteří absolvovali zátěžový test do subjektivního maxima přímo na vozíku. Hodnota spotřeby O_2 v této práci sice není normalizována na tělesnou hmotnost, pokud však vydělíme publikovanou hodnotu průměrnou hmotností jejich probandů, dospějeme k hodnotě VO_{2peak} 13,7 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$, tedy srovnatelnému výsledku s naší prací. Je zajímavé, že vrcholových hodnot bylo v uvedené práci autorů Schmid et al. dosaženo při zátěži (W), která představovala 53% hodnot referenční skupiny zdravých dobrovolníků (resp. 52% po přepočtu na kg tělesné hmotnosti). Zatímco v naší práci vrcholový výkon představoval 45% (resp. 48% kg^{-1}) hodnot kontrolní skupiny. Mírně příznivější poměr z pohledu tetraplegiků ve studii německých autorů přičítáme faktu, že tito lidé jsou, na rozdíl od zdravých jedinců, zvyklí pohybovat se na invalidním vozíku prakticky denně. Dochází tak patrně k adaptaci na úrovni motorické koordinace, což v takové míře neplatí pro handbike, resp. rumpálový ergometr. Nicméně v absolutních hodnotách představuje jízda na hanbiku, resp. rumpálovém ergometru, výhodu vyšší biomechanické účinnosti oproti propulzím při pohánění invalidního vozíku.(van der Woude *et al.*, 2001) To můžeme rovněž prezentovat na srovnání naší studie a práce kolektivu Schmid et al. Zatímco při prakticky stejné hodnotě VO_{2peak} jako v naší studii dosáhli jejich probandi s tetraplegií ve jmenované práci (33.1±9.3 W), v našem výzkumu to bylo (52.8±3.5 W). Po přepočtu na tělesnou hmotnost 0,44$W \cdot kg^{-1}$ ve studii Schmid et al.

a 0,69W·kg^{-1} v naší práci. Hlavní příčinou tohoto rozdílu je patrně vyšší biomechanická účinnost při práci na rumpálovém ergometru. Výhodou PA na rumpálovém ergometru je rovněž příznivější biomechanika ve smyslu šetrnějšího zatížení ramenních pletenců.(Arnet *et al.*, 2012)

Z důvodu velmi limitované intenzity PA je opodstatněné navýšit trvání PA a tak zvýšit celkový energetický výdej spojený s příznivými adaptacemi uvedenými v teoretické části práce. Pro celkové zvýšení objemu PA jedinců s tetraplegií je nutná jejich soustavná psychická a sociální podpora a z praktického hlediska zejména podpora dostupnosti technologií, domácích zařízení a center vhodných pro řízenou PA. Z důvodu výhodnější biomechanické zátěže s nižším rizikem chronického přetížení ramenního pletence ve srovnání s kondiční jízdnou na běžném invalidním vozíku, je vhodné doporučit trénink na stacionárním či pojízdném handbiku.

Již byl zdůrazněn nepříznivý efekt zapojení malého objemu svalové hmoty do PA u jedinců s tetraplegií. Dalším, už ale zdaleka méně významným nepříznivým aspektem pro kondiční trénink vykonávaný HKK se zdá být fakt, že svaly HKK v přepočtu na hmotu jsou schopny utilizovat méně O_2 než svaly DKK. (Calbet *et al.*, 2005) Tento fenomén byl však popsán u elitních běžců na lyžích a přenositelnost tohoto zjištění na běžnou populaci či na lidi v chronické fázi tetraplegie může být zpochybněna.

7.1.4 Poměr dýchacích plynů – *„Respiratory Exchange Ratio“* (RER)

Uvedených hodnot VO_{2peak} bylo dosaženo při podstatně nižším **RER** u skupiny Tetra oproti skupině kontrolní (0,94±0,12 vs. 1,18±0,13), což reflektuje výraznější ventilační kompenzaci metabolické acidózy u kontrolní skupiny, logicky spojenou s vyšší mírou zapojení aktivní svalové hmoty. V naší studii jsme u skupiny tetraplegiků dosáhli nižšího průměrného RER než Heller et al. (0,94±0,12 vs. 1,03 ± 0,06).(Heller *et al.*, 2013) Tuto diskrepanci si vysvětlujeme rozdílem výzkumného souboru. Ve studii Heller et al. byli do skupiny tetraplegiků zařazeni jedinci s poněkud nižší úrovní míšních lézí než v našem výzkumu (C5-Th1 vs. C5-C7) a všichni tito jedinci se věnovali rekreačně až výkonnostně sportovním aktivitám jednou až třikrát týdně, což v našem výzkumu kritériem pro zařazení

do studie nebylo. Předpokládáme, že probandi jmenované studie byli celkově zdatnější a současně využívali vyšší objem svalové hmoty, čemuž odpovídá vyšší hodnota VO_{2peak} (18,6 ± 7,1 $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$). Výraznější zapojení svalové hmoty bylo patrně spojeno s vyšší mírou metabolické acidózy, ventilačně kompenzovanou prostřednictvím RER, resp. prostřednictvím vyššího objemu vydechovaného CO_2. Zajímavým zjištěním naší studie je poměrně vysoká hodnota RER u probandů kontrolní skupiny při práci na rumpálovém ergometru v porovnání s jízdou na ergometru bicyklovém. Vysvětlujícím faktorem u zdravých lidí může být novost, resp. nezvyk práce na rumpálovém ergometru, který mohl zapříčinit určitou míru psychicky generované hyperventilace se zvýšeným uvolňováním CO_2 přes membránu plicních alveolů.

7.1.5 Vliv úrovně a kompletnosti míšní léze na kardiovaskulární funkce

V naší studii jsme se pokusili vysledovat vztah mezi klinicky určenou neurologickou charakteristikou míšní léze a kardiovaskulárními funkcemi. Spojitost mezi výší míšní léze a kardiovaskulárními funkcemi byla již ve světové literatuře popsána.(West *et al.*, 2012) Naproti tomu vztah mezi klinicky stanovenou kompletností míšní léze a kardiovaskulárními funkcemi, resp. funkcemi ANS zůstává nejasná.

Ve shodě s výše uvedenou meta-analýzou vlivu neurologicky stanovené **úrovně** míšní léze na klidové kardiovaskulární funkce můžeme konstatovat, že jedinci skupiny Tetra vykazovali zřetelnou tendenci k poklesu TK při změně polohy z lehu do sedu s opřením trupu v úhlu 60°. Toto zjištění již bylo diskutováno v kapitole 7.1.1 Klidové kardiovaskulární ukazatele. Na základě výsledků naší studie jsme dospěli k názoru, že mezi vlivem jednotlivých úrovní léze zúčastněných probandů (C5-C6-C7) na sledované zátěžové ukazatele (TK_{post}, SF_{peak}, VO_{2peak}) není v rámci těchto třech úrovní statisticky významný rozdíl a není zde zpravidla ani zřetelný trend k „fyziologičtějším“ hodnotám se snižující se úrovní léze (p vždy >0,4). V tomto kontextu je vhodné připomenout, že neurologicky stanovená úroveň míšního poranění je určena jako nejnižší segment míchy s normální motorickou i senzitivní funkcí.(Kirshblum *et al.*, 2011; Kříž & Chvostová, 2009) Rozdíl mezi jednotlivými úrovněmi, resp. rozdíl mezi zátěžovými ukazateli těchto probandů, může být částečně eliminován tím, že za „neurologickou úroveň“ je u některých jedinců více zodpovědná senzitivní komponenta a u jiných komponenta motorická. Komponenta zachování drah ANS v rámci stanovení neurologické úrovně reflektována není. Drobný trend rostoucích hodnot se

snižující se úrovní léze lze sledovat na Grafu 15 ilustrujícím hodnoty VO_{2peak}. Nicméně tento trend je statisticky značně nevýznamný. Pro významné rozdíly sledovaných zátěžových ukazatelů by jistě bylo třeba zařadit probandy s výraznějšími rozdíly v úrovni míšních lézí, což není primárním účelem této práce. V rámci hodnocení vlivu úrovně léze na zátěžovou reakci arteriálního TK je však třeba poznamenat, že TK_{post} nebyl měřitelný u dvou probandů s úrovní léze C5 a u jednoho s úrovní léze C6. Tyto hodnoty tak nemohly být začleněny do statistické analýzy. Předpokládáme, že v těchto případech byla neslyšitelnost Korotkových fenoménů způsobena velmi nízkými hodnotami arteriálního TK. Existuje možnost, že po zařazení těchto neznámých, suspektně však nízkých hodnot (zvláště u dvou probandů s úrovní C5), by došlo k prohloubení mezi-skupinového rozdílu STK_{post} mezi probandy C5-C6, příp. i rozdílu C5-C7. Je však zajímavé, že data, která máme k dispozici, neukazují žádný rozdíl STK_{post} mezi skupinami C5-C7. To si vysvětlujeme výše uvedenými faktory.

V otázce neurologicky stanovené **kompletnosti** jsme předpokládali vyšší pravděpodobnost zachování autonomních drah u lézí klinicky nekompletních oproti těm kompletním. A to i s vědomím faktu, že standardizované vyšetření dle ISNCSCI primárně cílí na jiné modality – motoriku a senzitivní funkce. Výsledky však indikují nepříliš těsný, skoro však paradoxní vztah mezi stupněm dle AIS a kardiovaskulární odezvou na intenzivní PA. Probandi, kteří byli klinicky vyhodnoceni jako pacienti se stupněm AIS B, tedy klinicky senzitivně „nekompletní“ míšní lézí, vykazovali trend k výraznějšímu poklesu arteriálního TK během změny pozice z lehu do sedu než ti se stupněm AIS A, tedy lézí „kompletní“. Jako opačný případ můžeme uvést příklad muže, který byl rovněž vyhodnocen jako jedinec s kompletní lézí AIS A na úrovni C6 a přesto dosáhl bezkonkurenčně nejvyšší SF_{peak} ve skupině Tetra (142). Oproti našemu očekávání jsme zjistili rovněž „paradoxní“ reakci STK, kdy byl zaznamenán významný pokles STK u probandů se s nekompletním míšním zraněním - stupněm AIS B, zatímco u jedinců s kompletní senzorimotorickou lézí – stupněm AIS A, byl STK v reakci na zátěž prakticky nezměněn. Tento úkaz přičítáme faktu, že zachování části míšních drah zajišťujících senzorické funkce u jedinců podskupiny AIS B zcela nekoreluje se zachováním autonomních drah hrajících vazomotorickou úlohu. Limitem statistické analýzy, která by mohla důsledněji odpovědět na otázku porovnání kardiovaskulárních funkcí probandů AIS A a AIS B, je v naší práci zejména malý počet probandů se stupněm AIS B (n=6). Proband se stupněm AIS C byl dokonce pouze jeden. Tento poměr reflektuje počet takto zraněných mladých mužů v populaci. Dalším limitujícím faktorem je nehomogenní výše léze jednotlivých probandů s daným stupněm AIS.

Rovněž další studie poukazují na to, senzomotorický deficit vyhodnocený standardy ISNCSCI(Kirshblum *et al.*, 2011) nekoresponduje s integritou autonomních drah. Claydon a Krassioukov uvávají velmi špatnou korelaci stupně kompletnosti léze AIS dle ISNCSCI a nálezy vyšetření *sympathetic skin response,* známé jako SSR. V této studii vykazovalo 40% tetraplegiků se stupněm AIS A, tedy klinicky kompletní míšní lézí, reziduální funkci centrální kontroly sympatiku. (Claydon & Krassioukov, 2006) Ve stejné studii vykazovalo 30% tetraplegiků stupně AIS B-D totální autonomní lézi. Důvodem je patrně rozdílná topografická příslušnost vyšetřovaných nervových drah. Zatímco ISNCSCI(Kirshblum *et al.*, 2011) klinicky hodnotí integritu kortikospinální, spinotalamické dráhy a dorzálního míšního traktu, tak autonomní vlákna s vazomotorickou funkcí jsou lokalizována v jiných dorzolaterálních částech míchy.(West *et al.*, 2013b) Na tomto místě je třeba upozornit na fakt, že nervová vlákna testována vyšetřením SSR jsou primárně autonomní vlákna řídící sudomotoriku. Ačkoliv vlákna nesoucí sudomotorickou a vazomotorickou funkci jsou na průřezu míchy v těsné topografické blízkosti (Nathan & Smith, 1987), integrita sudomotorických vláken nemusí po míšním zranění nutně korelovat se zachováním vláken nesoucích vazomotorickou a chronotropní funkci. Tato diskrepance může být demonstrována na jedincích s vymizelou reakcí při SSR a současně vykazujících vysokou SF_{peak} v recentně publikované studii.(Currie *et al.*, 2015) Dalším, zde nepostiženým aspektem je určitá možnost regulace SF cestou snížení klidové aktivity parasympatiku. Proto je, v případě potřeby exaktněji stanovit integritu ANS u pacientů s míšní lézí, vhodné zvolit multimodální přístup. Tím může být např. kombinace vyšetřování variability TK („tep od tepu“), SSR a kvantifikace rozdílu STK při změně polohy (leh-sed).

7.1.6 Simulace zátěžového protokolu skupiny Tetra probandy kontrolní skupiny

Během rešerše literatury v přípravné části projektu jsme narazili na obecný nedostatek studií hodnotících zátěžovou reakci jedinců s míšním zraněním. Problém tkví v nepříliš častém zahrnutí referenční skupiny zdravých osob do *designu* studie. Porovnání paralelně *designovaných* zátěžových testů do subjektivního maxima pro skupinu tetraplegiků a zdravé jedince však samo o sobě nese podstatný faktor, který je třeba reflektovat. Tímto způsobem jsme schopni dosáhnout srovnání vrcholové VO_2 ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$), dosažené zátěže (W; $W \cdot kg^{-1}$), SF_{peak}, a odezvy TK na zátěž subjektivně vrcholové intenzity obou skupin. Nicméně jedinci s tetraplegií využívají při zátěžovém testu radikálně nižší objem

svalové hmoty, což je hlavním faktorem omezujícím hodnotu vrcholové zátěže (W; W·kg^{-1}). Konkrétně v této práci se vrcholový výkon Tetra skupiny (W) rovnal 45% dosažené zátěže kontrolní skupiny na rumpálovém ergometru, což odpovídá 48% po přepočtu na tělesnou hmotnost (W·kg^{-1}). Jelikož nás zajímala rovněž metabolická, resp. kardiovaskulární odezva na srovnatelnou zátěž, studii jsme doplnili o sérii zátěžových testů, během nichž probandi kontrolní skupiny podstoupili zátěžový protokol odpovídající skupině Tetra. Jelikož nešlo v případě zdravých probandů o zátěž do subjektivního maxima, cílem série těchto testů nebylo porovnání vrcholových fyziologických ukazatelů, nýbrž snaha o porovnání kardiovaskulární odezvy s omezením *confounding* faktoru ve formě dramatických rozdílů v objemu funkční muskulatury.

V našem výzkumu jsme tedy demonstrovali, že zvýšení zejména STK bylo jako reakce na PA pravidelně přítomno u zdravých probandů. Co je podstatné zdůraznit, zvýšení TK bylo u zdravých probandů prokázáno i při simulaci zátěžového testu tetraplegiků. Tím jsme prokázali, že významné zvýšení arteriálního TK měřeného v odstupu jedné minuty po PA na rumpálovém ergometru není - za fyziologických okolností - vázáno pouze na vrcholové intenzity zátěže HKK, nýbrž i na zátěž hluboko pod subjektivním maximem, tedy 48% vrcholové zátěže (W·kg^{-1}), resp. 58% VO_{2peak} stupňovaného testu do maxima na rumpálovém ergometru.

Vzhledem k tomu, že hodnoty absolutní zátěže (W·kg^{-1}) i VO_{2peak} byly v případě zátěžového testu skupiny Tetra a po aplikaci stejného zátěžového protokolu na probandy kontrolní skupiny prakticky bez rozdílu, můžeme absolutní (ne však subjektivní) zátěž i metabolické nároky takové fyzické zátěže považovat za srovnatelné. Z důvodu téměř shodné VO_{2peak} (14,2±4,8 vs. 15,0±1,5 ml·min^{-1}·kg^{-1}) při stejné absolutní zátěži (W·kg^{-1}) u obou skupin, považujeme potenciální rozdíl v biomechanické účinnosti mezi probandy skupiny Tetra a skupiny kontrolní za nepříliš významný. Vyšší rozptyl hodnot VO_{2peak} u skupiny Tetra oproti kontrolní skupině prokázaný v rámci hypotézy **H_{4b}** si vysvětlujeme vyšší variabilitou dosažené zátěže (W·kg^{-1}) u skupiny Tetra. Tato variabilita byla podstatně redukována tím, že dosažená zátěž kontrolní skupiny byla pevně nastavena na pevnou hodnotu odpovídající průměru skupiny Tetra. Nález shodné SF_{peak} při objektivně

srovnatelné zátěži obou skupin je diskutován v kapitole 7.1.2 Odezva srdeční frekvence a arteriálního tlaku krve na fyzickou zátěž.

7.1.7 Dotazníky pohybové aktivity

Skupina Tetra uvedla v celkovém průměru vyšší objem volnočasových PA subjektivně mírné a střední intenzity než skupina kontrolní, zatímco objem PA vysoké intenzity byl podobný mezi oběma skupinami. Účelem tohoto dotazníkového hodnocení bylo pouze rozšířit informace určené popisu výzkumného souboru. Tato data nebyla použita k výpočtům týkajících se vlastních cílů a hypotéz. Měl by být zdůrazněn faktor subjektivity provázející toto a podobná dotazníková šetření. Při osobní znalosti některých probandů byla nám, vyšetřujícím, zřejmá určitá diskrepance mezi subjektivně uváděným objemem PA a PA, kterou považujeme za reálnou. Tato diskrepance byla znatelná zejména u skupiny Tetra. Výrazně aktivní jedinci v některých případech svou reálnou PA pravděpodobně v dotazníku značně podcenili a naopak. Tato dotazníková metoda samozřejmě neumožňuje precizně porovnat energetický výdej PA mezi skupinou Tetra a skupinou kontrolní a jejím účelem to ani není. Subjektivní rozdíly ve vnímání náročnosti PA mezi skupinami můžeme demonstrovat i tak, že naprosto stejné vrcholové RPE u obou skupin (18,0±1,0) bylo spojeno s výrazně jinými energetickými nároky. Stejně tak při napodobení zátěžového protokolu skupiny Tetra jedinci z kontrolní skupiny byly stejné energetické nároky spojeny s výrazně jiným RPE než u skupiny Tetra (18,0±1,0 vs. 13,0±0,6). I přes uvedené limity považujeme dotazník LTPAQ-SCI a paralelní strukturu otázek pro zdravé jedince za užitečný nástroj orientačního mapování běžně prováděné PA, nejspíše validnější pro porovnání objemu a intenzity PA v použití longitudinálně intra-individuálním než inter-individuálním.

U skupiny kontrolní jsme měli snahu vybírat jedince tak, aby jejich složení reprezentovalo běžnou populační normu. Z toho důvodu jsme testovali zdatnost probandů kontrolní skupiny rovněž obecně rozšířeným stupňovaným testem na bicyklovém ergometru tak, abychom pohlídali skupinový průměr VO_{2max}, resp. případnou, významnou výchylku skupinového průměru z v českých podmínkách používaných populačních norem, které vzešly z mezinárodního biologického programu.(Máček & Vávra, 1988) Můžeme

konstatovat, že naměřený VO_{2max} (43,9±7,9 ml.min^{-1}.kg^{-1}) kontrolní skupiny na bicyklovém ergometru pro daný věk nevykazoval významný rozdíl od normativní hodnoty pro průměrný věk kontrolní skupiny 31 let (41,3±6,3 ml.min^{-1}.kg^{-1}).

7.1.8 Potenciální modifikace kondičního tréninku

V naší práci jsme zdůraznili zásadní patofyziologický význam stázy krve v neaktivním cévním řečišti během PA vysoké intenzity u jedinců s tetraplegií. Zde bychom rádi prezentovali možnosti, které mohou tento deficit alespoň částečně kompenzovat. Určitý potenciál pro zvýšení intenzity zdravotně orientovaného kondičního tréninku mají obecně ty metody, jejichž principem je omezení stázy krve v DKK a splanchnicku. Jelikož je vazokonstrikční aktivita těchto oblastí vázána na funkci sympatiku, nepředpokládáme v chronické fázi po úrazu míchy významné zlepšení této schopnosti na podkladě neuroplasticity. To samé platí pro aktivní svalovou pumpu DKK. Z toho důvodu se zdá být vhodné stázu krve omezit jinými prostředky/metodami. Během tréninku pomocí HKK tak můžeme hrubě napodobit, resp. částečně kompenzovat sympatickou aktivitu, která by za fyziologických okolností způsobila vasokonstrikci arteriálního řečiště. Tím je možno zvýšit objem cirkulující krve, podpořit žilní návrat, stabilizovat arteriální TK, zmírnit symptomy patologické hypotenze vázané na PA, zvýšit perfuzní tlak v krevním řečišti aktivních svalů a přispět k udržitelnému zvýšení intenzity řízené PA.

Zevní stažení DKK pomocí návleku má potenciál omezit stázu krve v žilním řečišti. Nicméně příliš těsná komprese DK, tedy taková, jež může být nociceptivním podnětem a vyvolat autonomní dysreflexii, je považována za *boosting* a není tedy dovolena v závodním sportu.(Blauwet *et al.*, 2013) Na principu zevního stažení může fungovat i běžně používaný břišní pás. Ten je standardně, stejně jako v této studii, využíván primárně jako fixační pomůcka přispívající k insuficientní stabilitě trupu během PA HKK. Nicméně i účinek zevního tlaku na viscerální oblast s určitým omezením stázy krve by neměl být podceňován. Další možností s podobným efektem, kterou je možno kombinovat se zevní kompresí, je částečná **elevace DKK** nebo zešikmená, více **horizontální poloha trupu** během PA vykonávané HKK. Hopman et al. prokázali významné zvýšení VO_{2peak} u jedinců s tetraplegií, kteří absolvovali zátěžový test vleže na zádech oproti klasické poloze

vsedě.(Hopman *et al.*, 1998) Poloha zcela vleže však pro PA není příliš praktická. Neumožňuje ji většina rumpálových ergometrů či trenažérů, nese riziko přetížení ramenních kloubů (Arnet *et al.*, 2014) a může být spojena s nezvykle vysokým TK v oblasti hlavy. Nevýhodou je i přílišná odlišnost oproti sedu, ve kterém člověk s tetraplegií tráví většinu dne. Pohybová aktivita ve zcela horizontální poloze tedy postrádá aspekt pohybové přípravy jedince na aktivitu běžného dne. Z praktických důvodů může být kondiční trénink v horizontálnější poloze těla vykonáván spíše na stacionárním ergometru, kdy není vyžadována pečlivá vizuální kontrola okolního prostředí. Rozumným kompromisem při PA vykonávané HKK se proto zdá být alespoň částečné sklopení opěradla sedačky a částečná elevace DKK.

Jako velmi praktické se jeví spojení aktivního cvičení pomocí HKK se současnými, cyklicky prováděnými **pasivními pohyby DKK.** Dela et al. demonstrovali pomocí přímého intravaskulárního měření TK, že samotné, přístrojově vedené pasivní pohyby DKK u tetraplegiků během 3 minut způsobí prakticky dorovnání středního TK na úroveň zdravých jedinců či jedinců s paraplegií.(Dela *et al.*, 2003) Tento princip je v rehabilitačních zařízeních využíván při cvičení na přístrojích typu Motomed. Význam takového cvičení v kardiovaskulárním tréninku jedinců s tetraplegií však není zcela doceněn.

Funkční elektrická stimulace DKK, známá jako FES, je možností jak přímo navýšit energetický výdej. Elektrickou stimulací dochází k cyklické práci jinak neaktivní svaloviny DKK oproti práci pouze HKK se zvyšuje celková metabolická odezva a stahy kosterních svalů DKK účinkují jako periferní svalová pumpa. Příznivé efekty cvičení pomocí FES byly prokázány v aspektech aerobní zdatnosti, objemu kosterních svalů, svalové morfologie a psychosociálního profilu.(Davis *et al.*, 2008) Griffin et al. verifikovali účinnost FES vykonávané 30 minut 2-3x týdně po dobu 10 týdnů. Významných pozitivních změn bylo dosaženo ve výkonu, pracovní kapacitě a tělesném složení.(Griffin *et al.*, 2009)

Pilotní práce kolektivu Nieshoff et al. demonstrovala potenciál **farmakologických prostředků** v substituční aktivaci ANS během PA.(Nieshoff *et al.*, 2004) V této dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii ověřili účinek midodrinu, tj. α-

sympatomimetického agents. Studie se účastnili 4 jedinci s tetraplegií. U 3 z nich byl prokazatelně zvýšen arteriální TK během PA subjektivně vrcholové intenzity, u 2 z nich nižší RPE dle Borga a vyšší VO_{2peak}. Dle našeho názoru lze uvažovat o dalších agents, která jsou uváděna ve zvládání ortostatické hypotenze. Jde např. o kofein, inhibitory NO syntázy nebo selektivní venokonstrikční látky. (Ondrušová & Nováková, 2014) V případě některých látek s vazokonstrikčním účinkem však může hrozit nežádoucí efekt vazokonstrikce cévního řečiště pracujících svalů se zachovanou funkcí. Hypoteticky by, za předpokladu zachování mechanismu funkční postsynaptické sympatolýzy v oblasti aktivních svalů, k tomuto nežádoucímu účinku nemělo u látek s α-sympatomimetickým účinkem docházet.

Určitý potenciál pro facilitaci žilního návratu se zvýšením srdečního výdeje mohou mít některé techniky **respiračního tréninku**, které podněcují forsírovanou aktivitu bránice. Příznivým aspektem takového tréninku může teoreticky být prohloubení podtlaku v hrudní dutině během nádechu se současným zvýšením tlakového gradientu pro facilitaci žilního návratu z DKK a dolní části trupu.

7.1.9 Limitace

Zde bychom rádi prezentovali specifická omezení spojená s výzkumem, která mohla limitovat bližší vhled do studovaného tématu. Technickou problematikou, kterou jsme se během plánování studie zabývali, bylo měření arteriálního TK během PA vykonávané HKK na rumpálovém ergometru. Za pomoci rešeršní práce a pilotních experimentů jsme se snažili najít vhodný postup, jak reakci TK objektivizovat. Je zřejmé, že monitorování TK manžetou umístěnou na HK není během pohybu HKK z praktických důvodů možné provádět, případně provádět s dostatečnou přesností a opakovatelností. Pilotně jsme za pomoci široké manžety, ručního tonometru a fonendoskopu, testovali možnost měření TK na DK během cyklického pohybu HKK v synchronním režimu na ručním ergometru. Testování probíhalo na několika úrovních DKK. Bohužel jsme se na několika zdravých jedincích a zejména na jedincích s tetraplegií ujistili, že takové měření nepřináší relevantní data. Ve většině případů nebyly Korotkovy fenomény vůbec slyšitelné. Další hypotetickou možností bylo přímé měření TK invazivně, tedy senzorem zavedeným intravaskulárně

např. do femorální arterie podobně jako ve studii kolektivu Dela et al.(Dela *et al.*, 2003) Tato metoda však přesahovala naše možnosti ve smyslu technického zázemí a ekonomických aspektů. Patrně právě z těchto důvodů bývají tímto způsobem vyšetřovány jen skupiny v počtu řádově několika jedinců. (Dela *et al.*, 2003) Zavedení katétru pro přímé, intravaskulární měření však samo o sobě nese riziko ovlivnění výsledků navozením reaktivní hypotenze popsané u zdravých jedinců.(Stevens, 1966) U jedinců s tetraplegií by tento postup, v závislosti na místě zavedení katétru, naopak mohl nést riziko navození AD.

Z výše uvedených důvodů jsme se rozhodli pro hodnocení odezvy TK v krátkém intervalu po konci PA subjektivně maximální intenzity. Tento interval byl určen na 1 minutu. Tato doba s drobnou rezervou odpovídá času nutnému pro připravení manžety, fonendoskopu a připojení rtuťového tonometru. Všechna měření byla prováděna zkušeným zdravotnickým personálem. U 3 probandů skupiny Tetra nebyl TK po zátěžovém testu detekován ve smyslu chybějící slyšitelnosti jakéhokoliv Korotkova fenoménu, což suspektně přičítáme velmi nízkým hodnotám arteriálního TK.

Limitací pro bližší analýzu vlivu kompletnosti míšní léze, resp. stupně AIS, na sledované ukazovatele, byl nevyrovnaný počet jedinců ve skupinách AIS A, AIS B a AIS C. Tato nevyrovnanost reflektuje poměr takto zraněných mladých jedinců. Analýza vlivu jednotlivých krčních úrovní a kompletnosti míšní léze však nebyla primárním cílem výzkumu.

8 ZÁVĚR

Náplní výzkumu bylo porovnání kardiovaskulární funkce jedinců se závažným zraněním krční míchy oproti referenčnímu měření zdravých probandů v odezvě na tělesnou zátěž subjektivně maximální, resp. vrcholové intenzity. Hodnoceny byly ukazatele běžně využívané ve fyziologii tělesné zátěže. Za výrazně postiženou funkci u jedinců s tetraplegií považujeme reakci arteriálního TK. Této dysfunkci jsme věnovali výraznější pozornost z toho důvodu, že se u těchto jedinců může stát limitem progresivního navýšení zátěže během kondičního tréninku se sekundárním následkem adekvátně menších zdraví prospěšných adaptací. Zvýšená pozornost byla tlakové reakci u tetraplegiků věnována i proto, že je, na rozdíl od jiných zátěžových ukazatelů, až překvapivě málo popsána ve světovém písemnictví. To platí zejména pro reakci arteriálního TK na vrcholovou volní zátěž s referenčním srovnáním zdravých jedinců.

Můžeme konstatovat, že arteriální TK se u jedinců s tetraplegií v reakci na PA subjektivně vrcholové intenzity nezvýšil. Referenční zátěžové testování zdravých jedinců však prokazuje, že k navýšení STK by v reakci na fyzickou zátěž na rumpálovém ergometru fyziologicky dojít mělo a že by toto navýšení mělo být měřitelné i s odstupem 1 minuty po zátěži vrcholové intenzity. Důležité je, že významné zvýšení STK bylo u zdravých jedinců zjištěno nejen v návaznosti na zátěž vrcholové intenzity, která je v absolutních hodnotách ($W.kg^{-1}$) výrazně vyšší než u jedinců s tetraplegií, nýbrž i během simulace zátěžového protokolu tetraplegiků. U některých jedinců s tetraplegií se STK naopak výrazně snížil. Paradoxní hypotenzi v reakci na intenzivní PA dáváme do souvislosti s pocitem diskomfortu, náhlého snížení výkonnosti, někdy až nauzey či pocitů přicházející ztráty vědomí, což jsou osobní zkušenosti mnoha jedinců s tetraplegií spojené s intenzivní PA. Dysfunkční řízení kardiovaskulárního systému má tedy potenciál nejen snižovat výkonnost přímo, patrně na podkladě sníženého perfuzního tlaku pracujících svalů. Nýbrž i nepřímo, a to tím, že negativní zkušenosti s intenzivní PA vedou tyto jedince k obavám navýšit úroveň PA a některé jedince dokonce odrazují se pravidelné PA vůbec věnovat. Rozvíjející se inaktivita v dlouhodobé perspektivě zákonitě způsobuje další ztrátu výkonnosti.

Výsledky výzkumu v kontextu se staršími studiemi indikují, že přerušení sympatických drah patrně způsobuje významnější primární dysfunkci periferně, tj. v poruše řízení vazomotoriky arteriálního řečiště oblasti splanchniku a DKK, než centrálně, tedy myšleno v řízení funkce samotného srdce. V diskuzní části práce jsou navržena některá opatření, která mají potenciál stázu krve v DKK a dolní části trupu alespoň částečně kompenzovat.

Vrcholová intenzita zátěže tetraplegiků odpovídá zhruba 4 *METs*, přibližně tedy energetickému výdeji běžné chůze zdravého člověka. Je zřejmé, že udržitelná intenzita zátěže adekvátní pro rovnovážný stav odpovídá ještě nižšímu pohybovému výkonu. Toto srovnání ilustruje nutnost navýšení délky PA jedinců s tetraplegií tak, aby bylo dosaženo energetického výdeje spojeného s příznivými metabolickými adaptacemi a účinnou prevencí běžných civilizačních onemocnění, zejména těch s kardiovaskulární komponentou.

Práce rovněž poukazuje na fakt, že klinická charakteristika míšní léze vyšetřovaných jedinců dle běžně užívaných mezinárodních standardů ISNCSCI nekoreluje se zachováním autonomních funkcí, k čemuž tento algoritmus vyšetření ani nebyl vytvořen. Důvodem této diskrepance je patrně rozdílná topografická příslušnost vyšetřovaných nervových drah.

9 Přílohy

Příloha 1 Souhlas Etické komise FTVS UK v Praze

Příloha 2 Znění informovaného souhlasu

Příloha 3 Antropometrické ukazatele jednotlivých probandů kontrolní skupiny

Příloha 4 Klidové kardiovaskulární ukazatele jednotlivých probandů skupiny Tetra

Příloha 5 Klidové kardiovaskulární ukazatele jednotlivých probandů kontrolní skupiny

Příloha 6 Ukazatele subjektivně vrcholové zátěže jednotlivých probandů skupiny Tetra

Příloha 7 Ukazatele subjektivně vrcholové zátěže jednotlivých probandů kontrolní skupiny

Příloha 8 Ukazatele tělesné zátěže jednotlivých probandů kontrolní skupiny při simulaci zátěžového protokolu skupiny Tetra (tzv. kontrolní podskupina submax)

Příloha 9 Mnohonásobné porovnání spojitosti jednotlivých kombinací úrovně míšní léze a stupně AIS s reakcí systolického tlaku krve měřeného 1 minutu po zátěži subjektivně vrcholové intenzity

Příloha 10 Mnohonásobné porovnání spojitosti jednotlivých kombinací úrovně míšní léze a stupně AIS s reakcí srdeční frekvence během zátěže subjektivně vrcholové intenzity

Příloha 11 Mnohonásobné porovnání spojitosti jednotlivých kombinací úrovně míšní léze a stupně AIS s vrcholovou spotřebou kyslíku

SOUHLAS EK

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Vážený pane, byl jste osloven s žádostí o účast na studii hodnotící kardiovaskulární zdatnost jedinců s úrazovým poškozením míchy v krční oblasti. Studie má za účel zmapovat hodnoty základních parametrů tělesné zátěže, kterými jsou tepová frekvence, tlak krve a spotřeba kyslíku. Zátěžový test probíhá ve formě simulované jízdy na handbiku, která je prováděna v zátěžové laboratoři Kliniky rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. lékařské fakulty a FN Motol. Zátěžový test se skládá z iniciální, „zahřívací“, fáze trvající 4 minuty a následném pozvolném zvyšování zátěže až do subjektivního maxima, případně jakýchkoliv známek nevolnosti. Celková délka zátěžového vyšetření je maximálně 15 minut. Celou dobu je možné komunikovat s přítomným zdravotnickým personálem a kdykoliv z testu, případně z celé studie odstoupit. Před samotným testem je prováděno hodnocení tělesného složení tzv. bioimpedanční metodou, měření klidového krevního tlaku, tepové frekvence a základních dechových ukazatelů tzv. spirometrickým vyšetřením. Tři poslední jmenovaná vyšetření jsou po ukončení zátěžového testu zopakována.

Prohlašuji, že se dobrovolně studie účastním s vědomím možnosti kdykoliv v jejím průběhu od tohoto rozhodnutí odstoupit. Dále prohlašuji, že mi byl ponechán adekvátní prostor pro kladení otázek a tyto otázky byly zodpovězeny.

V Praze dne:

Jméno a příjmení:

Datum narození:

Podpis:

Děkujeme za Vaši účast !

Příloha 2 Znění informovaného souhlasu

Proband č.	**Věk** (roky)	**Hmonost** (kg)	**Výška** (cm)	**Tělesný tuk** (%)
1	30,0	78,0	190	7,6
2	21,9	74,0	178	13,2
3*	22,6	78,0	185	10,9
4	25,6	84,0	191	14,8
5*	42,0	64,5	161	14,7
6*	24,7	78,0	177	6,3
7*	42,8	84,0	176	31,2
8	36,2	90,5	184	17,9
9*	35,8	101,5	180	24,3
10	42,5	72,0	179	16,1
11*	36,5	87,0	187	15,6
12*	44,9	83,0	170	21,9
13*	48,9	80,0	173	16,5
14*	20,4	62,0	172	12,3
15*	26,4	68,0	188	8,5
16	23,2	96,0	180	20,9
17*	24,8	61,5	169	14,3
18*	23,0	69,5	185	4,3
19	27,8	88,5	193	16,3
20	26,4	144,0	183	38,1
21	27,4	81,0	183	15,6
22*	29,7	78,0	189	12,7
23*	34,2	93,0	182	18,3
24	30,4	111,5	192	25,3
25*	34,8	81,0	186	10,7
26*	27,7	74,0	185	8,6
27*	24,5	71,5	176	12,7
Průměr	30,9	82,7	181,2	15,9
SD	8,1	9,1	8,2	6,7
Medián	27,8	80,0	183,00	14,80

Příloha 3 Antropometrické ukazatele jednotlivých probandů kontrolní skupiny

Pozn.: symbolem * označeni jedinci, kteří se zúčastnili rovněž druhé části studie – simulace zátěžového protokolu skupiny Tetra (tzv. kontrolní podskupina submax)

Proband č.	SF_{klid} (bpm)	STK_{klid} (mmHg)	DTK_{klid} (mmHg)	SF_{klid} (bpm)	STK_{klid} (mmHg)	DTK_{klid} (mmHg)
1	62	110	80	71	90	60
2	38	95	50	55	95	60
3	55	130	90	60	140	80
4	57	105	55	53	90	60
5	39	90	60	43	80	50
6	63	100	0	60	90	0
7	52	100	50	63	95	50
8	47	120	80	52	125	90
9	57	125	90	65	120	80
10	59	125	80	62	110	80
11	66	120	80	75	115	80
12	60	100	80	70	80	60
13	72	105	65	78	90	50
14	51	105	70	57	100	60
15	59	115	80	54	115	75
16	70	90	55	75	100	60
17	45	110	60	49	90	50
18	46	110	65	42	110	50
19	55	110	80	58	110	80
20	48	115	80	56	110	75
Průměr	55,1	109,0	67,5	59,9	102,8	62,5
SD	9,2	11,1	19,8	9,9	15,3	19,1
Medián	56,0	110,0	75,0	59,0	100,0	60,0

Příloha 4 Klidové kardiovaskulární ukazatele jednotlivých probandů skupiny Tetra

Pozn.: zachováno stejné pořadí probandů jako v Tabulce 1

	Po 5 min vleže na zádech			Po 5 min vsedě s trupem opřeným v úhlu 60˚		
	SF_{klid}	**STK_{klid}**	**DTK_{klid}**	**SF_{klid}**	**STK_{klid}**	**DTK_{klid}**
Proband č.	(bpm)	(mmHg)	(mmHg)	(bpm)	(mmHg)	(mmHg)
1	50	130	75	51	110	80
2	79	140	60	72	*chybně provedené měření*	
3	79	130	70	83	140	60
4	65	110	60	62	100	80
5	57	140	90	58	140	90
6	55	130	80	54	135	90
7	58	115	60	55	115	80
8	64	130	80	65	130	70
9	60	120	90	65	120	80
10	68	125	60	74	140	80
11	62	110	80	70	120	90
12	70	130	90	72	130	90
13	52	130	90	50	130	80
14	70	120	70	74	120	60
15	50	105	80	60	120	85
16	59	135	70	60	130	80
17	78	140	90	83	130	80
18	68	120	60	75	110	80
19	68	125	80	75	120	80
20	65	130	90	67	140	95
21	71	135	60	75	135	90
22	50	130	90	58	140	100
23	56	110	80	61	125	80
24	57	125	60	61	105	60
25	66	130	90		*nebylo změřeno*	
26	48	120	90	49	125	90
27	50	110	70	52	120	80
Průměr	62,0	125,0	76,5	64,7	125,4	80,9
SD	8,6	9,8	11,8	9,1	12,9	9,0
Medián	62	130	80	63,5	125	80

Příloha 5 Klidové kardiovaskulární ukazatele jednotlivých probandů kontrolní skupiny

Proband č.	VO_{2peak} ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VE_{peak} ($l \cdot min^{-1}$)	RPE_{peak}	SF_{peak} (bpm)	STK_{post} (mmHg)	DTK_{post} (mmHg)	Vrcholová zátěž (W)
1	8,9	24	19	91	*neměřitelné*		40
2	10,2	36	20	89	*neměřitelné*		40
3	10,8	15		116	130	60	20
4	9,5	29	17	106	90	60	45
5	28,1	44	18	138	80	50	80
6	20,6	47	18	129	100	50	70
7	12,2	35	16,5	115	*neměřitelné*		50
8	11,8	32	18	102	90	0	45
9	19,7	60	19	107	130	60	85
10	10,0	28	17	110	90	60	45
11	11,8	28	17	105	145	95	45
12	14,8	25	19	103	100	80	45
13	13,9	45	18,5	126	100	70	55
14	11,0	121	16,5	99	120	80	35
15	14,6	76	18	142	90	70	60
16	11,6	32	19	120	100	70	55
17	14,0	22	18	107	100	60	60
18	22,3	53	18,5	110	105	50	70
19	13,8	49	17	120	125	80	55
20	14,5	28	17	112	70	40	55
Průměr	14,2	41,4	17,9	112,4	103,8	60,9	52,8
SD	4,8	23,1	1,0	13,6	19,3	20,3	15,0
Medián	13,0	33,5	18,0	110,0	100,0	60,0	52,5

Příloha 6 Ukazatele subjektivně vrcholové zátěže jednotlivých probandů skupiny Tetra

Pozn.: zachováno stejné pořadí probandů jako v Tabulce 1

Proband č.	VO_{2peak} ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VE_{peak} ($l \cdot min^{-1}$)	RPE_{peak}	SF_{peak} (bpm)	STK_{post} (mmHg)	DTK_{post} (mmHg)	Vrcholová zátěž (W)
1	28,1	115	19	164	140	50	140
2	25,2	67	17,5	167		*chyba záznamu*	
3	24,6	92	18	185	150	0	135
4	22,5	70	19,5	148	145	60	140
5	33,7	96	17	161	200	50	140
6	30,0	88	20	140	130	60	170
7	20,7	62	17	145	160	60	115
8	18,9	65	18	125	140	80	125
9	22,5	80	18	173	160	90	135
10	27,1	57	19	143	200	60	110
11	20,1	61	17	170	130	60	105
12	22,7	76	18	163	170	90	130
13	28,9	69	20	151	190	0	155
14	24,3	57	18,5	156	120	60	80
15	29,3	82	18	164	150	60	120
16	22,7	73	17	157	150	60	115
17	27,7	82	19	168	130	90	100
18	21,9	59	17,5	153	135	70	90
19	18,9	62	17	135	120	80	80
20	17,1	140	18	144	165	80	110
21	28,9	177	19	172	140	60	105
22	26,2	92	17	155	200	105	145
23	18,2	53	18,5	165	150	80	105
24	15,5	105	17	131	145	80	85
25	28,2	93	18	144	180	95	120
26	27,0	73	17	131	160	60	115
27	23,0	50	16	150	145	70	95
Průměr	24,2	81,2	18,0	154,1	154,0	65,8	117,9
SD	4,4	27,4	1,0	14,5	23,3	23,8	22,6
Medián	24,3	73,0	18,0	155,0	150,0	60,0	115,0

Příloha 7 Ukazatele subjektivně vrcholové zátěže jednotlivých probandů kontrolní skupiny

Proband č.	VO_{2peak} ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	VE_{peak} ($l \cdot min^{-1}$)	RPE_{peak}	SF_{peak} (bpm)	STK_{post} (mmHg)	DTK_{post} (mmHg)	Vrcholová zátěž (W)
1	14,2	33,0	12	142	160	80	55
2	14,6	29,0	13	110	160	80	45
3	15,5	31,6	13	120	160	85	55
4	14,5	39,0	13	103	160	80	60
5	15,1	48,0	13,5	120	150	100	75
6	15,3	45,3	13	126	155	80	60
7	13,5	56,9	12	92	140	90	55
8	13,5	35,9	13	114	150	90	60
9	12,9	25,7	13,5	115	115	40	45
10	*chyba senzoru*		13	105	115	70	50
11	16,0	27,6	13	130	140	90	45
12	15,2	35,2	14	112	120	80	50
13	16,0	31,1	13,5	85	160	120	50
14	13,3	33,2	13	120	130	80	55
15	17,1	38,6	13	105	155	90	55
16	14,4	39,7	14	94	150	90	50
17	18,6	33,5	12	117	130	80	50
Průměr	15,0	36,5	13,0	112,4	144,1	83,8	53,8
SD	1,5	7,9	0,6	13,9	15,9	15,3	7,2
Medián	14,8	34,4	13,0	114,0	150,0	80,0	55,0

Příloha 8 Ukazatele tělesné zátěže jednotlivých probandů kontrolní skupiny při simulaci zátěžového protokolu skupiny Tetra (tzv. kontrolní podskupina submax)

	diff	lwr	upr	p.adj
C5:B-C5:A	-20,42	-55,73	14,89	0,60
C5:B-C6:A	-24,13	-55,41	7,14	0,24
C5:B-C7:A	-14,58	-49,89	20,73	0,90
C5:C-C5:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C5:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C6:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C6:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C7:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C7:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:A-C5:A	3,72	-23,28	30,72	1,00
C6:B-C5:A	-11,67	-46,98	23,64	0,97
C6:B-C5:B	8,75	-29,93	47,43	1,00
C6:B-C6:A	-15,38	-46,66	15,89	0,77
C6:B-C7:A	-5,83	-41,14	29,48	1,00
C6:C-C5:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C5:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C5:C	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C6:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C6:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C7:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C7:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C7:A-C5:A	-5,83	-37,41	25,75	1,00
C7:A-C6:A	-9,55	-36,55	17,45	0,95
C7:B-C5:A	-16,67	-61,33	28,00	0,94
C7:B-C5:B	3,75	-43,62	51,12	1,00
C7:B-C6:A	-20,38	-61,93	21,16	0,78
C7:B-C6:B	-5,00	-52,37	42,37	1,00
C7:B-C7:A	-10,83	-55,50	33,83	1,00
C7:C-C5:A	10,83	-33,83	55,50	1,00
C7:C-C5:B	31,25	-16,12	78,62	0,43
C7:C-C5:C	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C7:C-C6:A	7,12	-34,43	48,66	1,00
C7:C-C6:B	22,50	-24,87	69,87	0,81
C7:C-C6:C	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C7:C-C7:A	16,67	-28,00	61,33	0,94
C7:C-C7:B	27,50	-27,20	82,20	0,75

Příloha 9 Mnohonásobné porovnání spojitosti jednotlivých kombinací úrovně míšní léze a stupně AIS s reakcí systolického tlaku krve měřeného 1 minutu po zátěži subjektivně vrcholové intenzity

	diff	lwr	upr	p.adj
C5:B-C5:A	-6,17	-66,57	54,23	1,00
C5:B-C6:A	-7,40	-58,45	43,64	1,00
C5:B-C7:A	-2,67	-63,07	57,73	1,00
C5:C-C5:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C5:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C6:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C6:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C7:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C7:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:A-C5:A	1,24	-49,81	52,29	1,00
C6:B-C5:A	-1,08	-68,61	66,45	1,00
C6:B-C5:B	5,08	-62,45	72,61	1,00
C6:B-C6:A	-2,32	-61,63	56,99	1,00
C6:B-C7:A	2,42	-65,11	69,95	1,00
C6:C-C5:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C5:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C5:C	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C6:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C6:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C7:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C7:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C7:A-C5:A	-3,50	-63,90	56,90	1,00
C7:A-C6:A	-4,74	-55,79	46,31	1,00
C7:B-C5:A	-3,33	-88,75	82,08	1,00
C7:B-C5:B	2,83	-82,58	88,25	1,00
C7:B-C6:A	-4,57	-83,65	74,51	1,00
C7:B-C6:B	-2,25	-92,85	88,35	1,00
C7:B-C7:A	0,17	-85,25	85,58	1,00
C7:C-C5:A	1,67	-83,75	87,08	1,00
C7:C-C5:B	7,83	-77,58	93,25	1,00
C7:C-C5:C	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C7:C-C6:A	0,43	-78,65	79,51	1,00
C7:C-C6:B	2,75	-87,85	93,35	1,00
C7:C-C6:C	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C7:C-C7:A	5,17	-80,25	90,58	1,00
C7:C-C7:B	5,00	-99,62	109,62	1,00

Příloha 10 Mnohonásobné porovnání spojitosti jednotlivých kombinací úrovně míšní léze a stupně AIS s reakcí srdeční frekvence během zátěže subjektivně vrcholové intenzity

	diff	lwr	upr	p.adj
C5:B-C5:A	2,10	-15,13	19,33	1,00
C5:B-C6:A	2,17	-12,39	16,74	1,00
C5:B-C7:A	-0,23	-17,47	17,00	1,00
C5:C-C5:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C5:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C6:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C6:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C7:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C5:C-C7:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:A-C5:A	-0,07	-14,64	14,49	1,00
C6:B-C5:A	-1,22	-20,48	18,05	1,00
C6:B-C5:B	-3,32	-22,58	15,95	1,00
C6:B-C6:A	-1,14	-18,07	15,78	1,00
C6:B-C7:A	-3,55	-22,82	15,72	1,00
C6:C-C5:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C5:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C5:C	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C6:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C6:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C7:A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C6:C-C7:B	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C7:A-C5:A	2,33	-14,90	19,57	1,00
C7:A-C6:A	2,41	-12,16	16,97	1,00
C7:B-C5:A	0,83	-23,54	25,20	1,00
C7:B-C5:B	-1,27	-25,64	23,10	1,00
C7:B-C6:A	0,91	-21,66	23,47	1,00
C7:B-C6:B	2,05	-23,80	27,90	1,00
C7:B-C7:A	-1,50	-25,87	22,87	1,00
C7:C-C5:A	0,13	-24,24	24,50	1,00
C7:C-C5:B	-1,97	-26,34	22,40	1,00
C7:C-C5:C	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
C7:C-C6:A	0,21	-22,36	22,77	1,00
C7:C-C6:B	1,35	-24,50	27,20	1,00
C7:C-C7:A	-2,20	-26,57	22,17	1,00
C7:C-C7:B	-0,70	-30,55	29,15	1,00
C7:C-C6:C	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A

Příloha 11 Mnohonásobné porovnání spojitosti jednotlivých kombinací úrovně míšní léze a stupně AIS s vrcholovou spotřebou kyslíku

10 Literatura

Ahlborg, G., & Jensen-Urstad, M. (1991). Metabolism in exercising arm vs. leg muscle. *Clin Physiol, 11*(5), 459-468.

Alam, M., & Smirk, F. H. (1938). Observations in man on a pulse-accelerating reflex from the voluntary muscles of the legs. *J Physiol, 92*(2), 167-177.

Arnet, U., van Drongelen, S., Scheel-Sailer, A., van der Woude, L. H., & Veeger, D. H. (2012). Shoulder load during synchronous handcycling and handrim wheelchair propulsion in persons with paraplegia. *J Rehabil Med, 44*(3), 222-228.

Arnet, U., van Drongelen, S., Schlussel, M., Lay, V., van der Woude, L. H., & Veeger, H. E. (2014). The effect of crank position and backrest inclination on shoulder load and mechanical efficiency during handcycling. *Scand J Med Sci Sports, 24*(2), 386-394.

Atkinson, G., Drust, B., Reilly, T., & Waterhouse, J. (2003). The relevance of melatonin to sports medicine and science. *Sports Med, 33*(11), 809-831.

Bauman, W. A., & Spungen, A. M. (1994). Disorders of carbohydrate and lipid metabolism in veterans with paraplegia or quadriplegia: a model of premature aging. *Metabolism, 43*(6), 749-756.

Bhambhani, Y., Mactavish, J., Warren, S., Thompson, W. R., Webborn, A., Bressan, E., . . . Vanlandewijck, Y. (2010). Boosting in athletes with high-level spinal cord injury: knowledge, incidence and attitudes of athletes in paralympic sport. *Disabil Rehabil, 32*(26), 2172-2190.

Blair, D. A., Glover, W. E., Greenfield, A. D., & Roddie, I. C. (1959). Excitation of cholinergic vasodilator nerves to human skeletal muscles during emotional stress. *J Physiol, 148*, 633-647.

Blauwet, C. A., Benjamin-Laing, H., Stomphorst, J., Van de Vliet, P., Pit-Grosheide, P., & Willick, S. E. (2013). Testing for boosting at the Paralympic games: policies, results and future directions. *Br J Sports Med, 47*(13), 832-837.

Bleeker, M. W., De Groot, P. C., Rongen, G. A., Rittweger, J., Felsenberg, D., Smits, P., & Hopman, M. T. (2005). Vascular adaptation to deconditioning and the effect of an exercise countermeasure: results of the Berlin Bed Rest study. *J Appl Physiol (1985), 99*(4), 1293-1300.

Bonica, J. J. (1968). Autonomic innervation of the viscera in relation to nerve block. *Anesthesiology, 29*(4), 793-813.

Boot, C. R., Groothuis, J. T., Van Langen, H., & Hopman, M. T. (2002). Shear stress levels in paralyzed legs of spinal cord-injured individuals with and without nerve degeneration. *J Appl Physiol (1985), 92*(6), 2335-2340.

Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc, 14*(5), 377-381.

Brown, R., & Macefield, V. G. (2008). Assessing the capacity of the sympathetic nervous system to respond to a cardiovascular challenge in human spinal cord injury. *Spinal Cord, 46*(10), 666-672.

Buchholz, A. C., Martin Ginis, K. A., Bray, S. R., Craven, B. C., Hicks, A. L., Hayes, K. C., . . . Wolfe, D. L. (2009). Greater daily leisure time physical activity is associated with lower chronic disease risk in adults with spinal cord injury. *Appl Physiol Nutr Metab, 34*(4), 640-647.

Bunten, D. C., Warner, A. L., Brunnemann, S. R., & Segal, J. L. (1998). Heart rate variability is altered following spinal cord injury. *Clin Auton Res, 8*(6), 329-334.

Burtscher, M. (2015). [Physical inactivity and chronic diseases]. *Ther Umsch, 72*(5), 293-301.
Calbet, J. A., Holmberg, H. C., Rosdahl, H., van Hall, G., Jensen-Urstad, M., & Saltin, B. (2005). Why do arms extract less oxygen than legs during exercise? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 289*(5), R1448-1458.
Claus-Walker, J., & Halstead, L. S. (1981). Metabolic and endocrine changes in spinal cord injury: I. The nervous system before and after transection of the spinal cord. *Arch Phys Med Rehabil, 62*(12), 595-601.
Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev, 9*(1), 11-24.
Claydon, V. E., Hol, A. T., Eng, J. J., & Krassioukov, A. V. (2006a). Cardiovascular responses and postexercise hypotension after arm cycling exercise in subjects with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil, 87*(8), 1106-1114.
Claydon, V. E., & Krassioukov, A. V. (2006). Orthostatic hypotension and autonomic pathways after spinal cord injury. *J Neurotrauma, 23*(12), 1713-1725.
Claydon, V. E., Steeves, J. D., & Krassioukov, A. (2006b). Orthostatic hypotension following spinal cord injury: understanding clinical pathophysiology. *Spinal Cord, 44*(6), 341-351.
Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd Edition)*. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
Cotzias, C., & Marshall, J. M. (1993). Vascular and electromyographic responses evoked in forearm muscle by isometric contraction of the contralateral forearm. *Clin Auton Res, 3*(1), 21-30.
Coutts, K. D., Rhodes, E. C., & McKenzie, D. C. (1983). Maximal exercise responses of tetraplegics and paraplegics. *J Appl Physiol, 55*(2), 479-482.
Currie, K. D., West, C. R., Hubli, M., Gee, C. M., & Krassioukov, A. V. (2015). Peak heart rates and sympathetic function in tetraplegic nonathletes and athletes. *Med Sci Sports Exerc, 47*(6), 1259-1264.
Česká společnost pro míšní léze. (2013). Statistika počtu pacientů na Spinálních rehabilitačních jednotkách za rok 2013. from http://www.spinalcord.cz/cz/statistiky
Dallmeijer, A. J., Ottjes, L., de Waardt, E., & van der Woude, L. H. (2004). A physiological comparison of synchronous and asynchronous hand cycling. *Int J Sports Med, 25*(8), 622-626.
Davis, G. M., Hamzaid, N. A., & Fornusek, C. (2008). Cardiorespiratory, metabolic, and biomechanical responses during functional electrical stimulation leg exercise: health and fitness benefits. *Artif Organs, 32*(8), 625-629.
De Groot, P. C., Bleeker, M. W., van Kuppevelt, D. H., van der Woude, L. H., & Hopman, M. T. (2006). Rapid and extensive arterial adaptations after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil, 87*(5), 688-696.
De Groot, P. C., Van Kuppevelt, D. H., Pons, C., Snoek, G., Van Der Woude, L. H., & Hopman, M. T. (2003). Time course of arterial vascular adaptations to inactivity and paralyses in humans. *Med Sci Sports Exerc, 35*(12), 1977-1985.
Dela, F., Mohr, T., Jensen, C. M., Haahr, H. L., Secher, N. H., Biering-Sorensen, F., & Kjaer, M. (2003). Cardiovascular control during exercise: insights from spinal cord-injured humans. *Circulation, 107*(16), 2127-2133.
Devillard, X., Rimaud, D., Roche, F., & Calmels, P. (2007). Effects of training programs for spinal cord injury. *Ann Readapt Med Phys, 50*(6), 490-498, 480-499.
Dietz, N. M., Engelke, K. A., Samuel, T. T., Fix, R. T., & Joyner, M. J. (1997). Evidence for nitric oxide-mediated sympathetic forearm vasodiolatation in humans. *J Physiol, 498 (Pt 2)*, 531-540.

Ditor, D. S., Kamath, M. V., Macdonald, M. J., Bugaresti, J., McCartney, N., & Hicks, A. L. (2005). Reproducibility of heart rate variability and blood pressure variability in individuals with spinal cord injury. *Clin Auton Res, 15*(6), 387-393.

Druga, R., & Petrovický, P. (2011). *Anatomie centrálního nervového systému*. Praha: Galén/Karolinum.

Dylevský, I., Druga, R., & Mrázková, O. (2000). *Funkční anatomie člověka* (Vol. 1.). Praha: Grada.

Estenne, M., Heilporn, A., Delhez, L., Yernault, J. C., & De Troyer, A. (1983). Chest wall stiffness in patients with chronic respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis, 128*(6), 1002-1007.

Fadel, P. J. (2015). Reflex control of the circulation during exercise. *Scand J Med Sci Sports, 25 Suppl 4*, 74-82.

Figoni, S. F. (1993). Exercise responses and quadriplegia. *Med Sci Sports Exerc, 25*(4), 433-441.

Freund, P. R., Brengelmann, G. L., Rowell, L. B., & Halar, E. (1984). Attenuated skin blood flow response to hyperthermia in paraplegic men. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 56*(4), 1104-1109.

Furlan, J. C., & Fehlings, M. G. (2008). Cardiovascular complications after acute spinal cord injury: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurosurg Focus, 25*(5), E13.

Furlan, J. C., Fehlings, M. G., Shannon, P., Norenberg, M. D., & Krassioukov, A. V. (2003). Descending vasomotor pathways in humans: correlation between axonal preservation and cardiovascular dysfunction after spinal cord injury. *J Neurotrauma, 20*(12), 1351-1363.

Garshick, E., Kelley, A., Cohen, S. A., Garrison, A., Tun, C. G., Gagnon, D., & Brown, R. (2005). A prospective assessment of mortality in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord, 43*(7), 408-416.

Ginis, K. A., Hicks, A. L., Latimer, A. E., Warburton, D. E., Bourne, C., Ditor, D. S., . . . Wolfe, D. L. (2011). The development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with spinal cord injury. *Spinal Cord, 49*(11), 1088-1096.

Gollee, H., Hunt, K. J., Allan, D. B., Fraser, M. H., & McLean, A. N. (2008). Automatic electrical stimulation of abdominal wall muscles increases tidal volume and cough peak flow in tetraplegia. *Technol Health Care, 16*(4), 273-281.

Grangeon, M., Charvier, K., Guillot, A., Rode, G., & Collet, C. (2012). Using sympathetic skin responses in individuals with spinal cord injury as a quantitative evaluation of motor imagery abilities. *Phys Ther, 92*(6), 831-840.

Griffin, L., Decker, M. J., Hwang, J. Y., Wang, B., Kitchen, K., Ding, Z., & Ivy, J. L. (2009). Functional electrical stimulation cycling improves body composition, metabolic and neural factors in persons with spinal cord injury. *J Electromyogr Kinesiol, 19*(4), 614-622.

Hagen, E. M., Lie, S. A., Rekand, T., Gilhus, N. E., & Gronning, M. (2010). Mortality after traumatic spinal cord injury: 50 years of follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 81*(4), 368-373.

Haisma, J. A., van der Woude, L. H., Stam, H. J., Bergen, M. P., Sluis, T. A., & Bussmann, J. B. (2006). Physical capacity in wheelchair-dependent persons with a spinal cord injury: a critical review of the literature. *Spinal Cord, 44*(11), 642-652.

Háková, R., & Kříž, J. (2015). Míšní šok – od patofyziologie ke klinickým projevům. *Cesk Slov Neurol N, 78*(111(3)), 263-267.

Halliwill, J. R. (2001). Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev, 29*(2), 65-70.

Halliwill, J. R., Taylor, J. A., & Eckberg, D. L. (1996). Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol, 495 (Pt 1)*, 279-288.

Hansen, J., Thomas, G. D., Harris, S. A., Parsons, W. J., & Victor, R. G. (1996). Differential sympathetic neural control of oxygenation in resting and exercising human skeletal muscle. *J Clin Invest, 98*(2), 584-596.

Hayes, P. M., Lucas, J. C., & Shi, X. (2000). Importance of post-exercise hypotension in plasma volume restoration. *Acta Physiol Scand, 169*(2), 115-124.

Head, H., & Riddoch, G. (1917). The autonomic bladder, excessive and some other reflex conditions in gross injuries of the spinal cord. *Brain, 40*(2-3), 188-263.

Heller, J., Vodička, P., Coufalová, K., & Chaloupková, E. (2013). Funkční profil u aktivních tetraplegiků a paraplegiků - mužů a žen - v závislosti na výši léze. *Česká kinantropologie, 17*(3), 91-102.

Hellsten, Y., Maclean, D., Radegran, G., Saltin, B., & Bangsbo, J. (1998). Adenosine concentrations in the interstitium of resting and contracting human skeletal muscle. *Circulation, 98*(1), 6-8.

Hjeltnes, N., De Groot, P., Birkeland, K. I., Falch, J. A., & Iversen, P. O. (2005). Tetraplegic subjects have hyperleptinaemia with marked circadian variation. *Clin Endocrinol (Oxf), 62*(2), 223-227.

Hobbs, S. F., & McCloskey, D. I. (1987). Effects of blood pressure on force production in cat and human muscle. *J Appl Physiol (1985), 63*(2), 834-839.

Hooker, S. P., Greenwood, J. D., Hatae, D. T., Husson, R. P., Matthiesen, T. L., & Waters, A. R. (1993). Oxygen uptake and heart rate relationship in persons with spinal cord injury. *Med Sci Sports Exerc, 25*(10), 1115-1119.

Hopman, M. T., Dallmeijer, A. J., Snoek, G., & van der Woude, L. H. (1996). The effect of training on cardiovascular responses to arm exercise in individuals with tetraplegia. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 74*(1-2), 172-179.

Hopman, M. T., Dueck, C., Monroe, M., Philips, W. T., & Skinner, J. S. (1998). Limits to maximal performance in individuals with spinal cord injury. *Int J Sports Med, 19*(2), 98-103.

Hopman, M. T., Oeseburg, B., & Binkhorst, R. A. (1992). The effect of an anti-G suit on cardiovascular responses to exercise in persons with paraplegia. *Med Sci Sports Exerc, 24*(9), 984-990.

Houtman, S., Oeseburg, B., & Hopman, M. T. (2000). Blood volume and hemoglobin after spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil, 79*(3), 260-265.

Imai, K., Kadowaki, T., Aizawa, Y., & Fukutomi, K. (1996). Problems in the health management of persons with spinal cord injury. *J Clin Epidemiol, 49*(5), 505-510.

Joyner, M. J., & Casey, D. P. (2015). Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev, 95*(2), 549-601.

Joyner, M. J., & Dietz, N. M. (2003). Sympathetic vasodilation in human muscle. *Acta Physiol Scand, 177*(3), 329-336.

Karlsson, A. K. (1999). Autonomic dysreflexia. *Spinal Cord, 37*(6), 383-391.

Kaufman, M. P. (2012). The exercise pressor reflex in animals. *Exp Physiol, 97*(1), 51-58.

Kenney, M. J., & Seals, D. R. (1993). Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension, 22*(5), 653-664.

Kilinc, S., Akman, M. N., Levendoglu, F., & Ozker, R. (1999). Diurnal variation of antidiuretic hormone and urinary output in spinal cord injury. *Spinal Cord, 37*(5), 332-335.

Kirshblum, S. C., Burns, S. P., Biering-Sorensen, F., Donovan, W., Graves, D. E., Jha, A., . . . Waring, W. (2011). International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med, 34*(6), 535-546.

Klokker, M., Mohr, T., Kjaer, M., Galbo, H., & Pedersen, B. K. (1998). The natural killer cell response to exercise in spinal cord injured individuals. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 79*(1), 106-109.

Kocina, P. (1997). Body composition of spinal cord injured adults. *Sports Med, 23*(1), 48-60.

Komine, H., Matsukawa, K., Murata, J., Tsuchimochi, H., & Shimizu, K. (2003). Forelimb vasodilatation induced by hypothalamic stimulation is greatly mediated with nitric oxide in anesthetized cats. *Jpn J Physiol, 53*(2), 97-103.

Komine, H., Matsukawa, K., Tsuchimochi, H., Nakamoto, T., & Murata, J. (2008). Sympathetic cholinergic nerve contributes to increased muscle blood flow at the onset of voluntary static exercise in conscious cats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 295*(4), R1251-1262.

Kooner, J. S., Frankel, H. L., Mirando, N., Peart, W. S., & Mathias, C. J. (1988). Haemodynamic, hormonal and urinary responses to postural change in tetraplegic and paraplegic man. *Paraplegia, 26*(4), 233-237.

Krassioukov, A. (2012). Autonomic dysreflexia: current evidence related to unstable arterial blood pressure control among athletes with spinal cord injury. *Clin J Sport Med, 22*(1), 39-45.

Krassioukov, A., Biering-Sorensen, F., Donovan, W., Kennelly, M., Kirshblum, S., Krogh, K., . . . Wecht, J. (2012). International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med, 35*(4), 202-211.

Krassioukov, A., & Claydon, V. E. (2006). The clinical problems in cardiovascular control following spinal cord injury: an overview. *Prog Brain Res, 152*, 223-229.

Krassioukov, A., Eng, J. J., Warburton, D. E., & Teasell, R. (2009a). A systematic review of the management of orthostatic hypotension after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil, 90*(5), 876-885.

Krassioukov, A., Warburton, D. E., Teasell, R., & Eng, J. J. (2009b). A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil, 90*(4), 682-695.

Krediet, C. T., Wilde, A. A., Wieling, W., & Halliwill, J. R. (2004). Exercise related syncope, when it's not the heart. *Clin Auton Res, 14 Suppl 1*, 25-36.

Kříž, J., Háková, R., Hyšperská, V., Hlinková, Z., Lukáš, R., & Andel, R. (2014). Mezinárodní standardy pro neurologickou klasifikaci míšního poranění – revize 2013. *Cesk Slov Neurol N*.

Kříž, J., & Chvostová, Š. (2009). Vyšetřovací a rehabilitační postupy u pacientů po míšní lézi. *Neurológia pre prax 10*(3).

La Fountaine, M. F., Wecht, J. M., Spungen, A. M., & Bauman, W. A. (2010). Intra-inter visit reproducibility of short-term linear and nonlinear measurement of heart rate variability in tetraplegia and neurologically intact controls. *Physiol Meas, 31*(3), 363-374.

Landsberg, L., & Young, J. B. (1996). Catecholamines and the adrenal medulla. In J. D. Wilson (Ed.), *Williams Textbook of Endocrinology* (pp. 621-705). Philadelphia, PA: Saunders.

Lasko-McCarthey, P., & Davis, J. A. (1991). Protocol dependency of VO2max during arm cycle ergometry in males with quadriplegia. *Med Sci Sports Exerc, 23*(9), 1097-1101.

Latimer, A. E., Ginis, K. A., Craven, B. C., & Hicks, A. L. (2006). The physical activity recall assessment for people with spinal cord injury: validity. *Med Sci Sports Exerc, 38*(2), 208-216.

Leicht, C. A., Bishop, N. C., & Goosey-Tolfrey, V. L. (2011). Submaximal exercise responses in tetraplegic, paraplegic and non spinal cord injured elite wheelchair athletes. *Scand J Med Sci Sports*.

Low, D. A., da Nobrega, A. C., & Mathias, C. J. (2012). Exercise-induced hypotension in autonomic disorders. *Auton Neurosci, 171*(1-2), 66-78.

Máček, M., & Vávra, J. (1988). Fyziologie a patofyziologie tělesné zátěže (pp. 353 p). Praha: Avicenum.

Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation, 84*(2), 482-492.

Marešová, D. (2011). Fyziologie žláz s vnitřní sekrecí. In S. Trojan (Ed.), *Lékařská fyziologie* (1. ed., pp. 800). Praha: Grada.

Martin Ginis, K. A., Phang, S. H., Latimer, A. E., & Arbour-Nicitopoulos, K. P. (2012). Reliability and validity tests of the leisure time physical activity questionnaire for people with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil, 93*(4), 677-682.

Mathias, C. J., Christensen, N. J., Corbett, J. L., Frankel, H. L., & Spalding, J. M. (1976). Plasma catecholamines during paroxysmal neurogenic hypertension in quadriplegic man. *Circ Res, 39*(2), 204-208.

McArdle, W. D., Katch, I. F., & Katch, L. V. (2009). Functional capacity of the cardiovascular system *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance* (Vol. 7.): Lippincott Williams & Wilkins.

McLean, K. P., Jones, P. P., & Skinner, J. S. (1995). Exercise prescription for sitting and supine exercise in subjects with quadriplegia. *Med Sci Sports Exerc, 27*(1), 15-21.

Mitchell, J. H. (1990). J.B. Wolffe memorial lecture. Neural control of the circulation during exercise. *Med Sci Sports Exerc, 22*(2), 141-154.

Mitchell, J. H., Kaufman, M. P., & Iwamoto, G. A. (1983). The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. *Annu Rev Physiol, 45*, 229-242.

Morgulec-Adamowicz, N. (2010). Editorial note on: post-exercise heart rate recovery in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord, 48*(8), 645.

Munakata, M., Kameyama, J., Nunokawa, T., Ito, N., & Yoshinaga, K. (2001). Altered Mayer wave and baroreflex profiles in high spinal cord injury. *Am J Hypertens, 14*(2), 141-148.

Myers, J., Kiratli, B. J., & Jaramillo, J. (2012). The Cardiometabolic Benefits of Routine Physical Activity in Persons Living with Spinal Cord Injury. *Curr Cardiovasc Risk Rep, 6*(4).

Myers, J. N., Hsu, L., Hadley, D., Lee, M. Y., & Kiratli, B. J. (2010). Post-exercise heart rate recovery in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord, 48*(8), 639-644.

Nathan, P. W., & Smith, M. C. (1987). The location of descending fibres to sympathetic preganglionic vasomotor and sudomotor neurons in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 50*(10), 1253-1262.

Nesnídal, P., Štulík, J., & M, B. (2012). Komoce míšní: retrospektivní studie 24 pacientů. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Čechoslovaca, 79*(2), 150 - 155.

Nieshoff, E. C., Birk, T. J., Birk, C. A., Hinderer, S. R., & Yavuzer, G. (2004). Double-blinded, placebo-controlled trial of midodrine for exercise performance enhancement in tetraplegia: a pilot study. *J Spinal Cord Med, 27*(3), 219-225.

Olive, J. L., Dudley, G. A., & McCully, K. K. (2003). Vascular remodeling after spinal cord injury. *Med Sci Sports Exerc, 35*(6), 901-907.

Ondrušová, K., & Nováková, M. (2014). Ortostatická hypotenze jako autonomní dysregulační porucha po poranění krční míchy. *Cesk Slov Neurol N, 77/110*(2), 174–179.

Otsuka, Y., Shima, N., Moritani, T., Okuda, K., & Yabe, K. (2008). Orthostatic influence on heart rate and blood pressure variability in trained persons with tetraplegia. *Eur J Appl Physiol, 104*(1), 75-78.

Pandi-Perumal, S. R., Smits, M., Spence, W., Srinivasan, V., Cardinali, D. P., Lowe, A. D., & Kayumov, L. (2007). Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 31*(1), 1-11.

Patil, R. D., DiCarlo, S. E., & Collins, H. L. (1993). Acute exercise enhances nitric oxide modulation of vascular response to phenylephrine. *Am J Physiol, 265*(4 Pt 2), H1184-1188.

Paulson, T. A., Goosey-Tolfrey, V. L., Lenton, J. P., Leicht, C. A., & Bishop, N. C. (2013). Spinal cord injury level and the circulating cytokine response to strenuous exercise. *Med Sci Sports Exerc, 45*(9), 1649-1655.

Pedersen, P. K., Kiens, B., & Saltin, B. (1999). Hyperoxia does not increase peak muscle oxygen uptake in small muscle group exercise. *Acta Physiol Scand, 166*(4), 309-318.

Phillips, A. A., Krassioukov, A. V., Ainslie, P. N., & Warburton, D. E. (2012). Baroreflex function after spinal cord injury. *J Neurotrauma, 29*(15), 2431-2445.

Phillips, W. T., Kiratli, B. J., Sarkarati, M., Weraarchakul, G., Myers, J., Franklin, B. A., . . . Froelicher, V. (1998). Effect of spinal cord injury on the heart and cardiovascular fitness. *Curr Probl Cardiol, 23*(11), 641-716.

Pricher, M. P., Holowatz, L. A., Williams, J. T., Lockwood, J. M., & Halliwill, J. R. (2004). Regional hemodynamics during postexercise hypotension. I. Splanchnic and renal circulations. *J Appl Physiol (1985), 97*(6), 2065-2070.

Radegran, G. (1997). Ultrasound Doppler estimates of femoral artery blood flow during dynamic knee extensor exercise in humans. *J Appl Physiol (1985), 83*(4), 1383-1388.

Rasmussen, B., Klausen, K., Clausen, J. P., & Trap-Jensen, J. (1975). Pulmonary ventilation, blood gases, and blood pH after training of the arms or the legs. *J Appl Physiol, 38*(2), 250-256.

Ravensbergen, H. J., de Groot, S., Post, M. W., Slootman, H. J., van der Woude, L. H., & Claydon, V. E. (2014). Cardiovascular function after spinal cord injury: prevalence and progression of dysfunction during inpatient rehabilitation and 5 years following discharge. *Neurorehabil Neural Repair, 28*(3), 219-229.

Ray, C. A., Rea, R. F., Clary, M. P., & Mark, A. L. (1993). Muscle sympathetic nerve responses to dynamic one-legged exercise: effect of body posture. *Am J Physiol, 264*(1 Pt 2), H1-7.

Remensnyder, J. P., Mitchell, J. H., & Sarnoff, S. J. (1962). Functional sympatholysis during muscular activity. Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake. *Circ Res, 11*, 370-380.

Rowell, L. B. (2004). Ideas about control of skeletal and cardiac muscle blood flow (1876-2003): cycles of revision and new vision. *J Appl Physiol (1985), 97*(1), 384-392.

Saltin, B., Radegran, G., Koskolou, M. D., & Roach, R. C. (1998). Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. *Acta Physiol Scand, 162*(3), 421-436.

Sanders, J. S., Mark, A. L., & Ferguson, D. W. (1989). Evidence for cholinergically mediated vasodilation at the beginning of isometric exercise in humans. *Circulation, 79*(4), 815-824.

Savard, G. K., Richter, E. A., Strange, S., Kiens, B., Christensen, N. J., & Saltin, B. (1989). Norepinephrine spillover from skeletal muscle during exercise in humans: role of muscle mass. *Am J Physiol, 257*(6 Pt 2), H1812-1818.

Scanlon, P. D., Loring, S. H., Pichurko, B. M., McCool, F. D., Slutsky, A. S., Sarkarati, M., & Brown, R. (1989). Respiratory mechanics in acute quadriplegia. Lung and chest wall compliance and dimensional changes during respiratory maneuvers. *Am Rev Respir Dis, 139*(3), 615-620.

Secher, N. H., & Amann, M. (2012). Human investigations into the exercise pressor reflex. *Exp Physiol, 97*(1), 59-69.

Secher, N. H., & Saltin, B. (1997). Blood flow regulation during exercise in man. In W. S. A. & S. J (Eds.), *The Physiology and Pathophysiology of Exercise Tolerance* (pp. 97-102). London: Plenum Press.

Sekhon, L. H., & Fehlings, M. G. (2001). Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976), 26*(24 Suppl), S2-12.

Sethi, K. K., Jaishankar, S., Balachander, J., Bahl, V. K., & Gupta, M. P. (1984). Sinus node function after autonomic blockade in normals and in sick sinus syndrome. *Int J Cardiol, 5*(6), 707-719.

Shem, K., Karasik, D., Carufel, P., Kao, M. C., & Zheng, P. (2016). Seated Tai Chi to alleviate pain and improve quality of life in individuals with spinal cord disorder. *J Spinal Cord Med*.

Schmid, A., Huonker, M., Barturen, J. M., Stahl, F., Schmidt-Trucksass, A., Konig, D., . . . Keul, J. (1998). Catecholamines, heart rate, and oxygen uptake during exercise in persons with spinal cord injury. *J Appl Physiol (1985), 85*(2), 635-641.

Schmid, A., Schmidt-Trucksass, A., Huonker, M., Konig, D., Eisenbarth, I., Sauerwein, H., . . . Keul, J. (2001). Catecholamines response of high performance wheelchair athletes at rest and during exercise with autonomic dysreflexia. *Int J Sports Med, 22*(1), 2-7.

Schmidt-Trucksass, A., Schmid, A., Brunner, C., Scherer, N., Zach, G., Keul, J., & Huonker, M. (2000). Arterial properties of the carotid and femoral artery in endurance-trained and paraplegic subjects. *J Appl Physiol (1985), 89*(5), 1956-1963.

Stevens, P. M. (1966). Cardiovascular dynamics during orthostasis and the influence of intravascular instrumentation. *Am J Cardiol, 17*(2), 211-218.

Stewart, M. W., Melton-Rogers, S. L., Morrison, S., & Figoni, S. F. (2000). The measurement properties of fitness measures and health status for persons with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil, 81*(4), 394-400.

Suzuki, N., & Hardebo, J. E. (1993). The cerebrovascular parasympathetic innervation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev, 5*(1), 33-46.

Tator, C. H., & Fehlings, M. G. (1991). Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg, 75*(1), 15-26.

Theisen, D., Vanlandewijck, Y., Sturbois, X., & Francaux, M. (2000). Blood distribution adaptations in paraplegics during posture changes: peripheral and central reflex responses. *Eur J Appl Physiol, 81*(6), 463-469.

Thietje, R., Pouw, M. H., Schulz, A. P., Kienast, B., & Hirschfeld, S. (2011). Mortality in patients with traumatic spinal cord injury: descriptive analysis of 62 deceased subjects. *J Spinal Cord Med, 34*(5), 482-487.

Thijssen, D. H., Eijsvogels, T. M., Hesse, M., Ballak, D. B., Atkinson, G., & Hopman, M. T. (2011). The effects of thoracic and cervical spinal cord lesions on the circadian rhythm of core body temperature. *Chronobiol Int, 28*(2), 146-154.

Thijssen, D. H., Ellenkamp, R., Smits, P., & Hopman, M. T. (2006). Rapid vascular adaptations to training and detraining in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil, 87*(4), 474-481.

Thomas, G. D. (2015). Functional sympatholysis in hypertension. *Auton Neurosci, 188*, 64-68.

Thomas, G. D., & Segal, S. S. (2004). Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol (1985), 97*(2), 731-738.

Valent, L. J., Dallmeijer, A. J., Houdijk, H., Slootman, H. J., Janssen, T. W., Post, M. W., & van der Woude, L. H. (2009). Effects of hand cycle training on physical capacity in individuals with tetraplegia: a clinical trial. *Phys Ther, 89*(10), 1051-1060.

van der Woude, L. H., Dallmeijer, A. J., Janssen, T. W., & Veeger, D. (2001). Alternative modes of manual wheelchair ambulation: an overview. *Am J Phys Med Rehabil, 80*(10), 765-777.

Vanhoutte, P. M. (2001). Endothelial adrenoceptors. *J Cardiovasc Pharmacol, 38*(5), 796-808.

Verheggen, R. J., Jones, H., Nyakayiru, J., Thompson, A., Groothuis, J. T., Atkinson, G., . . . Thijssen, D. H. (2012). Complete absence of evening melatonin increase in tetraplegics. *FASEB J, 26*(7), 3059-3064.

Warburton, D. E., Eng, J. J., Krassioukov, A., Sproule, S., & the, S. R. T. (2007). Cardiovascular Health and Exercise Rehabilitation in Spinal Cord Injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil, 13*(1), 98-122.

Waterhouse, J., Drust, B., Weinert, D., Edwards, B., Gregson, W., Atkinson, G., . . . Reilly, T. (2005). The circadian rhythm of core temperature: origin and some implications for exercise performance. *Chronobiol Int, 22*(2), 207-225.

West, C. R., Alyahya, A., Laher, I., & Krassioukov, A. (2013a). Peripheral vascular function in spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord, 51*(1), 10-19.

West, C. R., Bellantoni, A., & Krassioukov, A. V. (2013b). Cardiovascular function in individuals with incomplete spinal cord injury: a systematic review. *Top Spinal Cord Inj Rehabil, 19*(4), 267-278.

West, C. R., Mills, P., & Krassioukov, A. V. (2012). Influence of the neurological level of spinal cord injury on cardiovascular outcomes in humans: a meta-analysis. *Spinal Cord, 50*(7), 484-492.

Wheeler, G., Cumming, D., Burnham, R., Maclean, I., Sloley, B. D., Bhambhani, Y., & Steadward, R. D. (1994). Testosterone, cortisol and catecholamine responses to exercise stress and autonomic dysreflexia in elite quadriplegic athletes. *Paraplegia, 32*(5), 292-299.

Wilkins, B. W., Minson, C. T., & Halliwill, J. R. (2004). Regional hemodynamics during postexercise hypotension. II. Cutaneous circulation. *J Appl Physiol (1985), 97*(6), 2071-2076.

Wong, S. C., Bredin, S. S., Krassioukov, A. V., Taylor, A., & Warburton, D. E. (2013). Effects of training status on arterial compliance in able-bodied persons and persons with spinal cord injury. *Spinal Cord, 51*(4), 278-281.

Wright, J. R., McCloskey, D. I., & Fitzpatrick, R. C. (1999). Effects of muscle perfusion pressure on fatigue and systemic arterial pressure in human subjects. *J Appl Physiol (1985), 86*(3), 845-851.