

**UNIVERZITA KARLOVA**

**2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

**Vliv fyzioterapie na sílu respiračních svalů a funkční schopnosti u pacientů  
s amyotrofickou laterální sklerózou**

*diplomová práce*

Autor: Bc. Jiří Vítek, obor fyzioterapie

Vedoucí práce: prim. MUDr. Ondřej Horáček, Ph.D.

Praha 2017

Jméno a příjmení autora: Jiří Vítek

Název práce: Vliv fyzioterapie na sílu respiračních svalů a funkční schopnosti u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou

Vedoucí práce: prim. MUDr. Ondřej Horáček, Ph.D.

Oponent práce:.....

Rok obhajoby diplomové práce: 2017

## **Bibliografický záznam**

VÍTEK, Jiří. *Vliv fyzioterapie na sílu respiračních svalů a funkční schopnosti u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou*. Praha: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2017. 132 s. Vedoucí diplomové práce prim. MUDr. Ondřej Horáček, Ph.D.

### **Abstrakt**

#### **Cíl**

Cílem této diplomové práce bylo objasnit efekt intenzivní fyzioterapeutické péče u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS), s důrazem na objektivní měření plicních funkcí a zhodnocení funkčních dovedností.

#### **Metodika**

Do výzkumné práce bylo zahrnuto celkem 21 pacientů s ALS, kteří byli nenáhodně rozděleni do dvou skupin. První skupina (skupina R) absolvovala třítydenní pobyt v Rehabilitační nemocnici Beroun s intenzivním fyzioterapeutickým programem. Druhá skupina, kontrolní (skupina K), absolvovala cvičení v domácím prostředí. Pacienti z obou skupin podstoupili spirometrické vyšetření a zhodnocení funkčních dovedností pomocí dotazníku Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised (ALSFRS-R) v rozestupu 3 týdnů. Ze spirometrických parametrů byly k posouzení vybrány usilovná vitální kapacita (FVC) a sekundová vitální kapacita (FEV1), které jsou statisticky významně spojené se silou respiračních svalů a dobou dožití u pacientů s ALS.

#### **Výsledky**

V žádné ze vstupních naměřených hodnot a v žádném z demografických dat nebyl mezi oběma sledovanými skupinami statisticky významný rozdíl. Po intervenci bylo ze sledovaných parametrů zjištěno statisticky významné zlepšení pouze v hodnotě FVC u skupiny R (z 83,83 % ±13,9 na 91,67 % ±12, p = 0,004). V rámci hodnoty FEV1 u skupiny R bylo patrné zlepšení průměrné hodnoty (z 85,33 % ±10,3 na 90,92 % ±8,6), ale rozdíl nedosáhl stanovené hladiny významnosti (p = 0,056). Skóre na škále ALSFRS-R se změnilo pouze u jednoho z probandů z obou sledovaných skupin. Ve skupině K nedošlo u parametru FVC ani FEV1 ke statisticky významné změně.

#### **Závěr**

Intenzivní fyzioterapeutický program v délce tří týdnů má u pacientů s ALS pozitivní efekt na respirační funkce hodnocené parametrem FVC, v porovnání s domácím cvičením nižší intenzity.

### **Klíčová slova**

amyotrofická laterální skleróza, fyzioterapie, rehabilitace, respirační svaly

## **Bibliography**

VÍTEK, Jiří. *The effect of physiotherapy on respiratory muscle strength and functional ability in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Prague: Charles University, 2nd Faculty of Medicine, Department of Rehabilitation and Sports Medicine, 2017. 132 p. Supervisor prim. MUDr. Ondřej Horáček, Ph.D.

### **Abstract**

#### **Objectives**

To determine the effects of intensive physiotherapeutic care in patients with Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), with the focus on objective measurement of respiratory functions and functional status.

#### **Methods**

Patients with ALS (n = 21) were non-randomly assigned into two groups. First group (group R) received a 3-week in-patient rehabilitation programme in the Rehabilitation Hospital Beroun. Second group, control group (group K), received a home exercise programme. Patients from both groups underwent spirometry examination and evaluation of functional skills via the Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised questionnaire (ALSFERS-R) three weeks apart. Among the spirometry parameters, forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 second (FEV1) were selected for further evaluation. These parameters are significantly associated with respiratory muscle strength and survival in patients with ALS.

#### **Results**

There were no significant differences in demographic and other variables between the two patient groups. Results after intervention show significant improvement only in the value of FVC (from 83,83 % ±13,9 to 91,67 % ±12, p = 0,004) in group R. There was also an evident improvement in the FEV1 (from 85,33 ±10,3 to 90,92 % ±8,6) in group R, but the difference did not reach the stated level of significance (p = 0,056). The score on the ALSFRS-R scale changed only in the case of one subject in both patient groups. No significant difference was found both in FVC and FEV1 in group K after intervention.

#### **Conclusion**

The 3-week intensive physiotherapeutic programme has effectiveness in improving respiratory outcome, as measured by FVC, compared to low-intensity home exercise programme in patients with ALS.

### **Keywords**

amyotrophic lateral sclerosis, physiotherapy, physical therapy, rehabilitation, respiratory muscles

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci zpracoval samostatně pod odborným vedením prim. MUDr. Ondřeje Horáčka, Ph.D., řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu a dodržoval zásady vědecké etiky. Současně prohlašuji, že práce nebyla použita k získání stejného nebo jiného titulu. Souhlasím s tím, aby tato diplomová práce byla umístěna v Ústřední knihovně Univerzity Karlovy a používána ke studijním účelům.

V Praze 20. srpna 2017

Bc. Jiří Vítek

## **Poděkování**

Rád bych v první řadě poděkoval Danovi, svému prvnímu pacientovi s amyotrofickou laterální sklerózou, který ve mně probudil zájem o toto onemocnění a touhu pomáhat lidem, kteří jím trpí. Vzpomínám na tebe často, kamaráde. Dále bych rád poděkoval prim. MUDr. Ondřeji Horáčkovi, Ph.D., za milé, vstřícné a odborné vedení mé diplomové práce. Děkuji i všem ostatním, kteří mi pomáhali při psaní této diplomové práce.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AALS	Appelova škála pro pacienty s ALS
AD	Alzheimerova demence
ADL	běžné denní činnosti
ALS	amyotrofická laterální skleróza
ALSbi	amyotrofická laterální skleróza s poruchou chování
ALSci	amyotrofická laterální skleróza s kognitivním deficitem
ALSFRS	Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale
ALSFRS-R	Amyotrophic lateral sclerosis functional Rating scale revised
BDAE	Boston diagnostic aphasia examination
BIPAP	bifázická ventilace pozitivním přetlakem
CIDP	chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie
CNS	centrální nervový systém
CSF	mozkomíšní mok
CTE	chronická traumatická encefalopatie
DK	dolní končetina
DNS	dynamická neuromuskulární stabilizace
EMG	elektromyografie
fALS	dědičná forma ALS
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv ve Spojených státech amerických
FEV1	sekundová vitální kapacita
fMRI	funkční magnetická rezonance
FSS	stupnice závažnosti únavy
FTD	fronto-temporální demence
FVC	usilovná dechová kapacita
HK	horní končetina
HKK	horní končetiny
KDT	Kissing and dancing test
LMN	dolní motoneuron

m.	musculus
MG	myasthenia gravis
mm.	musculi
MMN	multifokální motorická neuropatie
MND	onemocnění motoneuronu
MRI	zobrazení pomocí magnetické rezonance
MVIC	maximální volní izometrická síla
NIV	neinvazivní ventilace
PBA	pseudobulbární afekt
PBP	progresivní bulbární paralýza
PD	Parkinsonova nemoc
PEG	perkutánní endoskopická gastrostomie
PIG	perorálně naváděná gastrostomie
PLS	primární laterální skleróza
PMA	progresivní muskulární atrofie
REM	rapid-eye movement
RIG	radiologicky naváděná gastrostomie
RNB	Rehabilitační nemocnice Beroun
RS	roztroušená skleróza
sALS	sporadická forma ALS
SD	směrodatná odchylka
SMA	spinální muskulární atrofie
TDP-43	TAR DNA spojující protein 43
TMS	transkraniální magnetická stimulace
TROG-2	Test for Reception of Grammar 2 <sup>nd</sup> edition
UMN	horní motoneuron
USA	Spojené státy americké
VFSS	videofluoroskopické vyšetření polykacího aktu
WFN	Světová neurologická federace



# OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	7
1 ÚVOD .....	12
2 AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA .....	13
2.1 Obecný úvod .....	13
2.2 Historie a pojmenování nemoci.....	13
2.2.1 Jean-Martin Charcot (1822–1893) .....	14
2.2.2 Henry Louis Gehrig (1903–1941).....	15
2.2.3 Kamil Henner (1895–1967) .....	16
2.3 Klinické příznaky .....	17
2.3.1 Příznaky postižení horního motoneuronu .....	17
2.3.2 Příznaky postižení dolního motoneuronu.....	19
2.3.3 Autonomní poruchy.....	22
2.3.4 Parkinsonismus a Brait-Fahn-Schwartzův syndrom .....	22
2.3.5 Senzorické symptomy .....	24
2.3.6 Bolest.....	25
2.3.7 Shrnutí nemotorických a extrapyramidových příznaků .....	26
2.4 Typy ALS.....	26
2.4.1 Rozdělení podle počátečních příznaků a průběhu nemoci .....	27
2.4.2 Typy ALS s převažujícím postižením LMN .....	29
2.4.3 Typy ALS s převažujícím postižením UMN.....	31
2.4.4 Zhodnocení rozdělení podle počátečních příznaků .....	32
2.4.5 Rozdělení podle genetického podkladu nemoci .....	33
2.4.6 Progrese onemocnění .....	35
2.5 Diagnostika.....	38
2.5.1 Diagnostická kritéria .....	38
2.5.2 Laboratorní testy .....	39
2.5.3 Elektromyografické vyšetření .....	39
2.5.4 Transkraniální magnetická stimulace .....	39
2.5.5 Diferenciální diagnostika .....	40
2.6 Kognitivní funkce a ALS .....	40
2.6.1 Historie .....	40
2.6.2 Klinické příznaky a vývoj nemoci u pacientů s FTD.....	41
2.6.3 Epidemiologie postižení kognice a změn chování u pacientů s ALS .....	41
2.6.4 Postižení verbálních schopností u pacientů s ALS.....	42
2.6.5 Pohybová kognice .....	45
2.6.6 Kontinuum fronto-temporální demence a amyotrofické laterální sklerózy .....	46

2.6.7	Shrnutí psychického postižení při ALS.....	47
2.7	Škály a biomarkery.....	47
2.7.1	Norrisova škála.....	47
2.7.2	Appelova ALS škála.....	48
2.7.3	Funkční škála pro ALS – revidovaná.....	48
2.7.4	Biomarkery.....	49
2.8	Epidemiologie ALS.....	50
2.9	Rizikové faktory.....	52
2.9.1	Vyšší věk.....	52
2.9.2	Zaměstnání.....	52
2.9.3	Cvičení, pohybová aktivita a úrazy hlavy.....	53
2.9.4	Kouření.....	55
2.9.5	Těžké kovy.....	55
2.9.6	Vojenská služba.....	55
2.9.7	Shrnutí rizikových faktorů.....	55
2.10	Patofyziologie ALS.....	56
2.10.1	Úloha mikroglíí.....	57
2.11	Patogeneze ALS.....	58
2.11.1	Hypotéza „dying-forward“.....	58
2.11.2	Hypotéza „dying-back“.....	58
2.11.3	Shrnutí patogeneze.....	59
2.12	Léčba a rehabilitace.....	61
2.12.1	Multidisciplinární tým a organizace péče.....	61
2.12.2	Symptomatická léčba.....	62
2.12.3	Ergoterapie a použití asistenčních zařízení.....	65
2.12.4	Výživa a polykání.....	68
2.12.5	Vyšetření a zajištění dechových funkcí.....	71
2.12.6	Rehabilitace a cvičení.....	75
2.12.7	Péče o nemocné na konci života.....	82
2.12.8	Shrnutí.....	83
3	CÍLE A HYPOTÉZY.....	84
4	METODIKA.....	85
4.1	Celkový přehled zkoumaného vzorku probandů.....	85
4.2	Nábor probandů do studie.....	85
4.3	Vyřazovací kritéria.....	85
4.4	Demografická a vstupní data zkoumaných skupin.....	85
4.5	Intervenční fyzioterapeutický program.....	86

4.6 Cvičební program kontrolní skupiny.....	87
4.7 Spirometrické vyšetření.....	88
4.8 Hodnocení funkčních schopností .....	89
4.9 Statistické zpracování.....	89
5 VÝSLEDKY .....	90
6 DISKUZE.....	96
6.1 Amyotrofická laterální skleróza .....	96
6.2 Možnosti ovlivnění progresu nemoci .....	96
6.3 Pohybová terapie u ALS .....	97
6.4 Diskuze k praktické části diplomové práce .....	98
6.4.1 První hypotéza.....	99
6.4.2 Druhá hypotéza .....	100
6.4.3 Třetí hypotéza.....	102
6.4.4 Limitace studie .....	103
6.5 Empirické poznatky a doporučení pro následný výzkum .....	103
7 ZÁVĚR.....	106
8 REFERENČNÍ SEZNAM.....	108
9 PŘÍLOHY.....	129

# 1 ÚVOD

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je neurologické onemocnění, které bylo popsáno poprvé již v 19. století (BELL, 1830; CHARCOT, 1874). I přesto, že je mezi odbornou veřejností dlouho známé, stále neexistuje žádná kauzální léčba. Zůstává pouze léčba symptomatická a paliativní. Názor na odporový trénink u pacientů s ALS byl do nedávna kontroverzní (FRANCIS; BACH; DELISA, 1999). Někteří odborníci se domnívali, že zvýšená pohybová aktivita by mohla uspišit progres onemocnění. Tato domněnka byla podpořena faktem, že během pohybu vzrůstá v organismu hladina volných kyslíkových radikálů, které mohou hrát v patofyziologii onemocnění významnou a negativní roli (BOZZO; MIRRA; CARRÌ, 2017).

V souvislosti s pravidelnou pohybovou aktivitou bývají také často zmiňované epidemiologické studie, které ukázaly zvýšený výskyt ALS u pacientů, jež měli výraznou pohybovou aktivitu před prvními příznaky nemoci (STRICKLAND et al., 1996; HUISMAN et al., 2013), i když jiné studie toto tvrzení naopak vyvrací (LONGSTRETH et al., 1998; ARMON et al., 1991).

I přes některé nejednotné názory na pohybovou aktivitu u pacientů s ALS, existuje řada studií, které dokazují, že pravidelný a správně dávkovaný pohyb vede u těchto pacientů k vícero pozitivním efektům. Může například snížit spasticitu, bolest a únavu nebo ovlivnit funkční schopnosti pacientů (DRORY et al., 2001). Podstatný je také psychologický efekt cvičení na pacienta a jeho aktivní spoluúčast v rehabilitačním přístupu k nemoci.

Vlivu cvičení na respirační funkce se doposavad nevěnovalo mnoho studií a efekt nebyl jasně stanoven (PLOWMAN et al., 2016). Je však potřeba zdůraznit, že snížená funkce dechových svalů může být jedním z prvních příznaků nemoci, významně ovlivňuje kvalitu života pacienta a respirační obtíže bývají nejčastější příčinou úmrtí (BORASIO; GELINAS; YANAGISAWA, 1998). Snížená respirační funkce může také sekundárně omezovat pohybovou aktivitu a významně přispívat k dekonkci (PINTO et al., 1999).

Na základě těchto skutečností, které dokládají důležitost respiračních funkcí, si tato diplomová práce klade za cíl objektivizovat efekt intenzivní fyzioterapeutické péče po dobu 3-týdenní hospitalizace u pacientů s ALS. Pro hodnocení bude využito spirometrické vyšetření a vyhodnocení dotazníku Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised (ALSFERS-R) v rozestupu 3 týdnů. Naměřené hodnoty budou porovnány s kontrolní skupinou, která bude po stejnou dobu provádět cvičení v domácím prostředí. Výsledky budou statisticky analyzovány a zaneseny do grafů.

## **2 AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA**

### **2.1 Obecný úvod**

Amyotrofická laterální skleróza je neurodegenerativní onemocnění, které primárně postihuje nervový systém ovládající pohyb, a to jak v centrálním nervovém systému (CNS), tak na periférii. Toto onemocnění je vytrvale progresivní, fatální a v současné době pro něj není dostupná kauzální léčba (RIVA et al., 2016).

### **2.2 Historie a pojmenování nemoci**

Amyotrofická laterální skleróza bývá někdy v anglické literatuře označována jako Lou Gherig's disease (česky Lou Gherigova nemoc) a ve francouzské literatuře jako maladie de Charcot (česky Charcotova nemoc) podle osobností, které se zapsaly do historie tohoto onemocnění.

V anglosaských zemích se někdy termín ALS nahrazuje termínem „Motor neuron disease“ (MND) (FORBES et al., 2004), zatímco ve Spojených státech amerických se pojmem MND častěji označuje skupina neurodegenerativních onemocnění, která primárně postihují motorický nervový systém (LIEWLUCK; SAPERSTEIN, 2015). Bohužel však mezi autory existuje značná nejednotnost v nomenklatuře a každý pod pojem MND zařazuje různě širokou paletu neurologických onemocnění. Panuje shoda, že do této kategorie patří progresivní muskulární atrofie (PMA), progresivní bulbární paralýza (PBP), primární laterální skleróza (PLS) a amyotrofická laterální skleróza (ALS), jak ve své sporadické (sALS), tak familiární (fALS) formě. Nicméně ne všichni autoři do MND například zahrnují také spinální muskulární atrofie (SMA) (SWASH; DESAI, 2000; DONAGHY, 1999; ROWLAND; SHNEIDER, 2001). V této diplomové práci nebudou nemoci ze skupiny SMA řazeny pod termín MND.

### 2.2.1 Jean-Martin Charcot (1822–1893)



**Obrázek 1. a 2. Jean-Martin Charcot (obrázek vlevo), jeho „Úterní přednáška“, pacient je podpírán Dr. Josephem Babinskim, vlevo na zdi je vyobrazen opistotonus. (obrázek vpravo) (AUTOR NEZNÁMÝ, 1893)**

Jean-Martin Charcot byl významný francouzský neurolog, psychiatr a anatom. Narodil se v Paříži v roce 1822 jako syn výrobce kočárů. V mládí se rozhodoval mezi studiem medicíny a umění, nakonec se rozhodl pro medicínu a v roce 1853 úspěšně promoval na Pařížské Univerzitě. Po studiích nastoupil na kliniku Salpêtrière, na které se mu podařilo založit mezinárodně uznávanou školu neurologie. Jeho úspěch tkvěl v pečlivém a dlouhodobém pozorování pacientů. Často si psal poznámky a kreslil skici svých pacientů (BOGOUSLAVSKY, 2004). Po jejich smrti prováděl pitvy, což mu umožnilo přiřazovat patologické nálezy ke klinickým symptomům. Právě tento klinicko-anatomický přístup jej velmi proslavil.

Během svého života popsal mnoho nemocí a symptomů. Odlišil například roztroušenou sklerózu od Parkinsonovy nemoci (CHARCOT, 1865), popsal komplikace spojené s tabes dorsalis a mozkovým aneurysmatem a spolu s Mariem a Toothem popsali hereditární neuropatii, která je po nich dodnes pojmenována (ROWLAND, 2001).

Jean-Martin Charcot bývá někdy pokládán za autora prvního popisu ALS (MEININGER, 2011). Ačkoliv úplně první popis pochází nejspíše z roku 1830 od britského anatoma a chirurga Sira Charlese Bella (BELL, 1830). Charcot znal popis od svých současníků Douchenna a Arana, kteří v roce 1850 popsali progresivní muskulární atrofii (PMA) a v roce 1860 progresivní bulbární paralýzu (PBP) (DUCHENNE, 1860; PEARCE, 1999), sám poté v roce 1869 popisuje primární laterální sklerózu (PLS). V roce 1874 v rámci tzv. „Úterních přednášek“, které Charcot pořádal u sebe doma a na kterých se scházelo mnoho pařížských

lékařských odborníků, definoval klinické a patologické souvislosti ALS a popsal základní charakteristiky tohoto onemocnění (CHARCOT, 1874).

### 2.2.2 Henry Louis Gehrig (1903–1941)

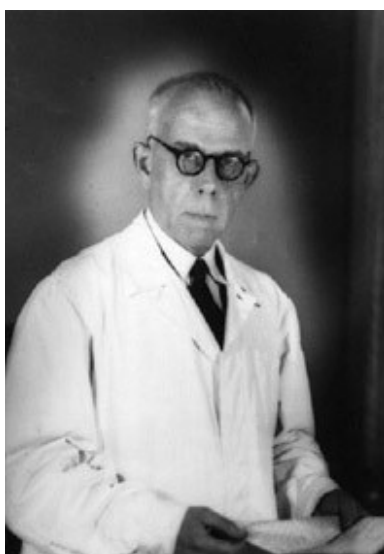


**Obrázek 3. a 4.: Henry Louis Gehrig v roce 1938 (obrázek vlevo) s normální trofickou levé ruky a v roce 1939 (obrázek vpravo) s již patrnými atrofiemi interosseálních prostorů (LEWIS; GORDON, 2007).**

Henry Luis Gehrig, zkráceně Lou Gehrig se narodil na Manhattanu v roce 1903. Jeho rodiče byli chudí němečtí přistěhovalci a otec často pil. K baseballu se Lou dostal již v mládí, při studiu na Kolumbijské Univerzitě, kde obdržel stipendium pro sportovce, a v roce 1923 vstoupil do baseballového klubu New York Yankees, kde setrval až do konce své výjimečné kariéry. Obdržel několik prestižních ocenění, byl dobrý jak v běhu, tak na odpalu a stal se držitelem několika rekordů. Byl například prvním hráčem Americké ligy, který odpálil 4 home-runy během jedné hry (BASEBALL ALMANAC, b.r.).

Lou Gehrig však bohužel nebyl znám pouze pro své obdivuhodné výkony v baseballu. Nejspíše v květnu roku 1938 se u něj začaly projevovat známky ALS a v roce 1939 ukončil svou sportovní kariéru. Na komplikace spojené s nehybností umírá 2. června 1941. Pro svůj statečný boj s nemocí se stává americkým národním hrdinou. Lou Gehrigova nemoc je jednou z mála, která nese jméno své oběti.

### 2.2.3 Kamil Henner (1895–1967)



**Obrázek 5. Prof. Dr. Kamil Henner (1. LF UK, b.r.)**

Prof. Dr. Kamil Henner pocházel z právnícké rodiny. I když jeho otec byl významným odborníkem v oblasti církevního práva, on sám se rozhodl pro lékařské povolání. Již od začátku studií se zajímal o neurologii, kterou později velmi rozvinul a stal se zakladatelem československé moderní neurologie. Vynikal především v klinické diagnostice, ale slavil i léčebné úspěchy.

V oboru rehabilitace jsou známí jeho následovníci a žáci Prof. MUDr. Václav Vojta, DrSc., Prof. MUDr. Karel Lewit, DrSc., Prof. MUDr. Vladimír Janda, DrSc., Doc. MUDr. Karel Obrda, CSc., Prof. MUDr. Jan Pfeiffer, DrSc. a Prof. MUDr. Jan Jirout, Dr. Všichni tito lékaři, kteří pocházeli z kliniky Prof. Dr. Kamila Hennera, se zasadili o rozvoj oboru rehabilitace v Československu a založení tzv. „Pražské školy“, jež zásadním způsobem posunula uvažování o funkci pohybové soustavy a doposud je ve světě uznávána. (LIEBENSON, b.r.)

První popis ALS od Prof. Hennera byl publikován již v roce 1938 v časopise Česká neurologie a psychiatrie (HENNER, 1938), ale bohužel se nedochoval žádný fyzický exemplář ani přepis tohoto článku. Známe však jeho popis této nemoci z knihy Speciální neurologie (1952). Uvedme alespoň krátkou ukázkou, ze které je patrné mistrné použití slov k výstižnému a stručnému popisu nemoci od legendárního českého neurologa.

„Etiologie a pathogenesa jsou neznámy. Průběh je různý. Vždy však jest onemocnění rychle progresivní, snad bez výjimky smrtelné. Nejakutnější případy zmírají i za půl roku. Většinou do několika let od prvních příznaků. Výjimečně je i dlouhé trvání. Smrt je nejčastěji pod obrazem bulbárním nebo pneumonií.“ (HENNER, 1952, str. 280)



## 2.3 Klinické příznaky

Klinické příznaky se u ALS mohou vyskytovat v různé kombinaci, intenzitě a mohou nastupovat v odlišeném pořadí. Jelikož neexistuje žádný biologický marker, je pro stanovení diagnózy ALS jejich rozpoznání a vyšetření naprosto zásadní. Diagnostika bude popsána v kapitole 2.5, v této kapitole budou rozebrány jednotlivé klinické příznaky, odvislé od lokalizace neurologického postižení.

### 2.3.1 Příznaky postižení horního motoneuronu

Typickým znakem ALS je kombinace příznaků postižení horního (UMN) a dolního (LMN) motoneuronu. Samotný obraz léze UMN však není u pacientů s ALS nijak specifický, kromě nástupu symptomů. Ty se obvykle zprvu projevují asymetricky na některé z končetin. Nejčastěji si pacienti v počátečních stádiích nemoci stěžují na slabost, křeče nebo rychlou únavnost během sportu. Někteří autoři uvádějí překvapivě častou nevýbavnost Babinského reflexu v úvodním stadiu nemoci (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014) a jiní potvrzují, že reflex může být výbavný až rok od začátku nemoci (MEININGER, 2011). Nicméně obvykle s postupnou progresí lze spatřovat všechny znaky typické pro postižení UMN.

Příznaky a symptomy postižení UMN dělíme na tzv. negativní a pozitivní. Mezi negativní řadíme svalovou slabost a zhoršení jemné a hrubé motoriky, pozitivní jsou naopak charakteristické nadměrnou svalovou aktivitou. Svalová slabost nastupuje u postižení UMN mnohem pomaleji než u postižení LMN. Také zhoršení zručnosti není skokové, ale dochází spíše k pozvolnému zpomalování provádění pohybů.

Mezi pozitivní příznaky řadíme zvýšené reflexy, a to jak myotatické, tak kožní (např. pyramidové jevy) a nociceptivní. Dále pak spasticitu, spastickou dystonii, asociované reakce, klonus a ko-kontrakce (SHEEAN, 2002). Je však třeba si uvědomit, že u pacientů s ALS bývají v kontextu kombinovaného postižení UMN a LMN pozitivní příznaky často vyjádřeny s nižší intenzitou, a naopak negativní s intenzitou vyšší.

Supranukleární postižení postranního smíšeného systému (hlavové nervy IX. – XII.) se označuje jako pseudobulbární syndrom, objevuje se u více jak 30% pacientů při začátku onemocnění a téměř u všech se rozvine s postupnou progresí nemoci (HAVERKAMP; APPEL; APPEL, 1995). V rámci tohoto syndromu dochází ke spastické dysarthrii. U pacientů s ALS je řeč zpomalená a zní charakteristicky namáhavě až lehce chraplavě. Dále se objevuje dysfagie, při které je zpomalené žvýkání a porušené polykání, jež může vést ke kašli či dušení.

Další častý symptom pseudobulbárního syndromu je pseudobulbární afekt (PBA). Ten se projevuje nepřiměřeným smíchem, pláčem nebo žvýkáním. Může se objevovat i jako jeden z prvních příznaků ALS. Pozorovaný afekt neodpovídá náladě pacienta, případně může být

spuštěn stimulem, který by obvykle takovouto odpověď nevyvolal. Pacienti také popisují obtíže se zastavením smíchu či pláče, pokud začnou. (MILLER; PRATT; SCHIFFER, 2011)

Postižení postranního smíšeného systému může také někdy vyústit v laryngospasmus. Jedná se o krátkodobý (obvykle <30 vteřin trvající) reflex, který uzavře laryng v reakci na aspiraci jídla, tekutin nebo slin. Pacienti to obvykle popisují jako pocit dušení se sevřením v hrdle, doprovázený obtížemi při nádechu a ztíženým mluvením. Může se také objevit slyšitelný stridor.

Přídavným symptomem pseudobulbárního syndromu může být zvýšené napětí ve žvýkacích svalech, převážně v m. masseter, které můžeme ozřejmit při vyšetření čelistového reflexu. Toto zvýšení svalového tonu pak působí obtíže při otevírání úst, a pokud je výrazné, může vyústit až v trismus s mimovolním žvýkáním stran jazyka a tváří (KÜHNLEIN et al., 2008).

Výše zmiňované příznaky jsou obrazem degenerace motoneuronů lokalizovaných v motorickém kortexu (Brodmanova area 4) a jejich axonů vybíhajících do corona radiata, capsula interna, pedunculi cerebri, pontinní baze, pyramid medully a laterální kortikospinální dráhy v míše. Při patologickém ohledání je dorzolaterální oblast míchy, kde leží laterální kortikospinální dráha, gliotická a tvrdá nebo sklerotická při palpaci. (HIRANO, 1996)



**Obrázek 6. Na fotografii pacienta s ALS (věk 36 let) je zachycen Siccardův fenomén, který řadíme mezi pyramidové jevy. Tento fenomén je charakterizován trvalou extenzí palců dolních končetin, bez zevního podráždění. (VÍTEK, 2016)**

### 2.3.2 Příznaky postižení dolního motoneuronu

Zánik dolních motoneuronů se projevuje slabostí, která bývá doprovázena svalovou atrofií a fascikulacemi. Svalové křeče jsou také častým jevem (CARESS et al., 2016).

Slabost postihuje různé svalové partie v závislosti na lokalizaci neurologické léze, pacienti tak mívají různorodé obtíže. Slabost horních končetin (HKK) způsobuje obtíže s manipulováním, uchopováním a nošením předmětů a také při psaní. Kořenová slabost HKK se projeví hlavně při oblékání, sebesycení a hygieně, kdy pacienti mívají obtíže zvednout ruce nad úroveň ramen. Slabost dolních končetin (DKK), která bývá někdy i prvním příznakem nemoci, způsobuje potíže při chůzi, jako jsou zakopávání, zkrácení délky kroku a tvrdé došlapy, a někdy může vyústit až v padání. Kořenová slabost DKK pak působí obtíže při vstávání ze židle, při chůzi z nebo do schodů a při vstávání ze země.

Dysartrie a dysfagie mohou být také způsobeny postižením LMN v rámci bulbárního syndromu. Dysartrie může být způsobena slabostí jazyka, rtů nebo měkkého patra. Při oslabení měkkého patra dochází i ke změně kvality řeči ve smyslu snížení nazální rezonance, a řeč je tak více huhňavá. Chraplavá řeč bývá spíše spojena s funkcí hlasivkových svalů. Dalším z klinických příznaků je snížení až vymizení dávivého reflexu. Dysfagie v důsledku postižení LMN je spojena se slabostí jazyka a porušením orální fáze polykání nebo se slabostí svěračů hltanu (mm. constrictores pharyngis) a porušením hltanové fáze polykání, případně s obojím. Slabost jazyka vede k hromadění sousta mezi tváří a dásní. Na jazyku lze také pozorovat ložiskové atrofie a fascikulace charakteristické pro ALS. Slabost svěračů hltanu se často projevuje kašláním a dušením jídlem, tekutinami nebo slinami, což může vyústit až v jejich aspiraci. Jelikož se u pacientů s ALS často vyskytuje kombinace bulbárního i pseudobulbárního syndromu, budou v této práci příznaky obou syndromů souborně řazeny pod termín bulbární symptomy.



**Obrázek 6. Na fotce jsou zachyceny atrofie jazyka u 47-letého pacienta s ALS s 1-letou historií progresivních svalových křečí a fascikulací v dolních končetinách. Pacient měl také obtíže při polykání tuhých i tekutých soust a jeho řeč byla setřelá a tichá. (TORO; REYES, 2014)**

K bulbárnímu syndromu se obvykle přiřazuje i léze jader n. V a n. VII., která vede k paréze mimických svalů. Snížená síla těchto svalů může vést k nekompletnímu uzavírání oční štěrbinu nebo nedokonalému sevření rtů, což může přispívat k vytékání slin (sialorea), obzvláště u pacientů, kteří mají i potíže s polykáním. Slabost m. masseter může oslabit stisk čelistí, případně až zapříčinit nemožnost úplného zavření úst. Oslabení mm. pterygoidei vede k obtížím s depresí dolní čelisti a s jejím latero-laterálním pohybem při rozměňování sousta. Pokročilá slabost m. masseter a mm. pterygoidei může také významně přispívat k disartikulaci temporomandibulárního kloubu (TOMIK; PROFESSOR, 2010).

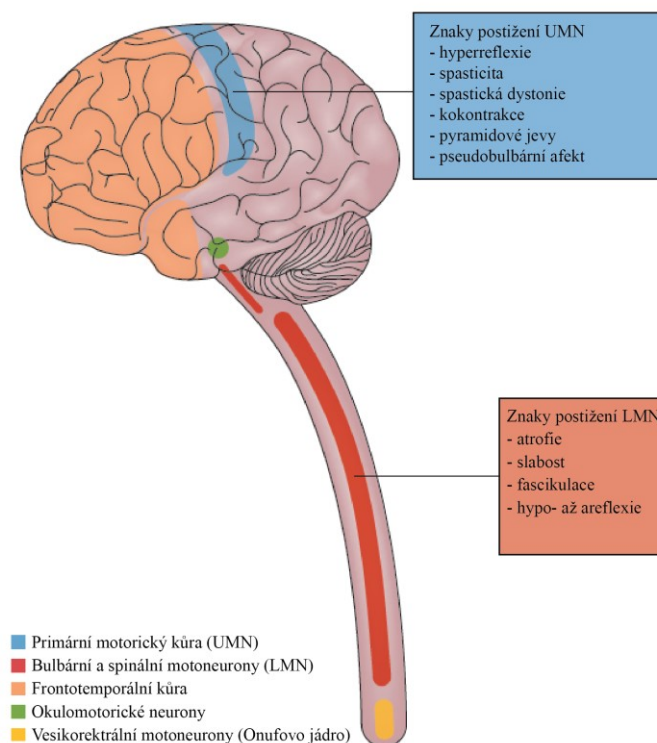
Periferní paréza svalstva trupu a epaxiálních svalů se může projevit potížemi s držním hlavy a zajištěním vzpřímené postury.

Oslabení bránice může postupně progredovat ze zátěžové dušnosti (dyspnoe) přes klidovou až k ortopnoi, při které má pacient obtíže s dýcháním v poloze vleže. Také se se sníženou funkcí bránice zhoršuje řeč, která bývá trhaná, předělovaná častějšími vdechy. Prvním příznakem zhoršení funkce bránice mohou být bolesti hlavy po probuzení, které jsou způsobené noční hypoxií nebo hyperkapnií. (TSARA et al., 2010)

Hlavové nervy, které motoricky zásobují okohybné svaly (n. III., IV. A VI.), bývají obvykle nepostiženy až do velmi pokročilých stadií nemoci. Důvod, proč tomu tak je, zůstává nepotvrzený, ale předpokládá se, že významnou roli hraje jiné zastoupení proteinů v těchto

neuronech. Motorické neurony okohybných svalů mají vyšší zastoupení GABA<sub>A</sub> receptoru  $\alpha 1$ , guanyl-cyklázové podjednotky alfa-3 a pravallbuminu, které zvyšují odolnost neuronů. Naopak zastoupení proteinů, které zvyšují vulnerabilitu neuronu, jako dynein, periferin a GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha 2$ , byly u těchto neuronů nižší (COMLEY et al., 2015). Postupné zhoršování funkce okohybných svalů až jejich úplná plegie, může vyústit v tzv. kompletní locked-in syndrom (nebo také syndrom uzamčení), který je charakterizován neschopností jakéhokoliv volního pohybu. Pacienti v tomto stavu mohou být při vědomí, ale nejsou schopní komunikace. (HAYASHI; KATO, 1989)

Jak bylo zmíněno výše, postižení LMN je spojeno i s atrofiemi a svalovými křečemi. Atrofie mívají při periferních parézách rychlejší průběh a mohou být u pacientů s ALS podpořeny i malnutricí z dysfagie. Křeče, které se vyvinou během onemocnění až u 95 % pacientů, mohou být umocněny kofeinem, který někteří pacienti užívají pro potlačení únavy. I přes značnou frekvenci výskytu neexistuje na křeče studiem podložená léčba (CARESS et al., 2016).



**Obrázek 7. Grafické znázornění kombinovaného postižení UMN a LMN. (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014)**

### **2.3.3 Autonomní poruchy**

Amyotrofická laterální skleróza je charakteristické onemocnění motorických nervů a v důsledku toho pohybového systému, nicméně i přesto existuje u tohoto onemocnění řada nemotorických příznaků.

Autonomní symptomy se mohou vyskytnout u pacientů s ALS v průběhu nemoci, nicméně obvykle nejsou přítomny v začátku projevu onemocnění. Zácpa se objevuje často a bývá způsobena multifaktoriálně. V souvislosti s ALS byla prokázána pomalejší motilita tlustého střeva, dále k zácpě může přispívat i dehydratace způsobená dysfagií a obavou z příjmu tekutin. Také vyprazdňování žaludku je zpomalené a zhoršuje se s progresí nemoci, což může způsobit předčasný pocit sytosti a nadýmání (M TOEPFER, 2000). Nucení na močení bez poruchy kontinence je také časté, avšak inkontinence je u této nemoci vzácná.

Někteří pacienti si stěžují na nadměrné pocení, ale zdali se pocení objevuje v souvislosti s ALS, zůstává nepodložené (MARIANA SANTOS-BENTO, 2001). Abnormální aktivita sympatiku s hyperhidrózou v brzkých stádiích ALS a následnou redukcí produkce potu s progresí onemocnění byla popsána v jedné studii, ale není obvyklá (BECK et al., 2002).

Byly popsány i další poruchy autonomních funkcí, vždy se však jednalo o izolované případy. Například u pacienta z Japonska s familiárním typem ALS (fALS) se objevily výrazné sensorické příznaky, poruchy močení a kolísání krevního tlaku v důsledku hyperaktivity sympatiku (KAWATA et al., 1997). U dalšího pacienta s ALS, který již měl rozvinutý kompletní locked-in syndrom, nastala zástava srdce v důsledku autonomního selhání. Neuropatologická pitva poté prokázala rozšíření neurodegenerace až do autonomních jader v prodloužené a páteřní míše. (SHIMIZU et al., 2000)

### **2.3.4 Parkinsonismus a Brait-Fahn-Schwartzův syndrom**

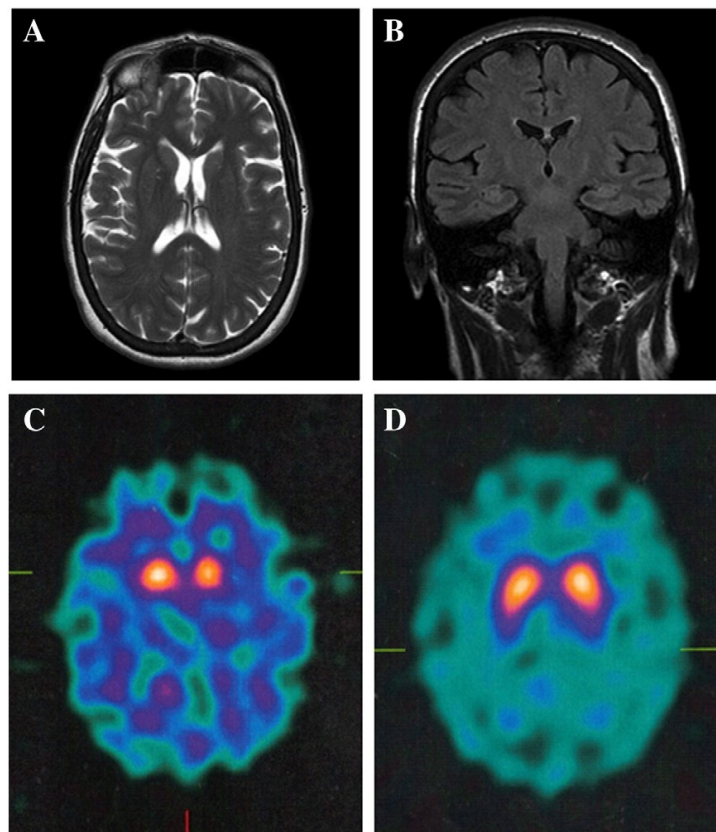
Mezi extrapyramidové příznaky, které se objevují v rámci Parkinsonova syndromu, řadíme například rigiditu, setřelou mimiku, klidový tremor, bradykinézu, hesitace, festinace kroku, posturální nestabilitu a kamptokormii.

Výše zmíněné extrapyramidové příznaky se, kromě endemicky se vyskytujícího ALS-Parkinsonského syndromu na ostrově Guam a na poloostrově Kii (STEELE; MCGEER, 2008; KAJI et al., 2012), objevují výjimečně i u pacientů se sporadickou formou ALS. ALS asociovaná s Parkinsonovou nemocí (PD) se označuje jako Brait-Fahn-Schwartzův syndrom nebo jako ALS-PD komplex a v této podobě je velmi vzácná (GILBERT et al., 2010). Parkinsonský syndrom se u těchto pacientů příliš neliší od toho při PD, včetně reakce na podání levodopy. Počátek příznaků postižení motoneuronů obvykle nastupuje s několikaletým zpožděním oproti extrapyramidovým příznakům (MANNO et al., 2013). Byly však popsány i

případy současného nástupu příznaků (PINKHARDT et al., 2009). Progrese onemocnění u těchto pacientů je stejná jako u pacientů s obvyklou sporadickou formou ALS. Předpokládá se, že se jedná o dvě samostatné nemoci.

Častěji než ALS-PD komplex se vyskytuje ALS-parkinsonismus, což je stav, kdy pacient má extrapyramidové příznaky, ale nereaguje na podání levodopy. Lehký parkinsonismus je přítomný u zhruba 5-15 % pacientů s ALS a je charakteristický posturální nestabilitou a pády dozadu. Byla publikována řada studií, které dokládají postižení funkce nigrostriatálního systému a úbytek neuronů v substantia nigra a globus pallidus u pacientů s ALS. (DESAI; SWASH, 1999; YOKOTA et al., 2006; FATHINIA et al., 2013)

Přesto, že výskyt extrapyramidových symptomů je u pacientů s ALS relativně vzácný a v iniciálních stádiích by měl vést ke zpochybnění diagnózy, přibývají důkazy, že s progresí nemoci dochází k postižení i bazálních ganglií. Dominantními příznaky parkinsonismu u pacientů s ALS pak nejčastěji bývají rigidita trupu a bradykinézie, které se nemění při farmakologickém podání levodopy.



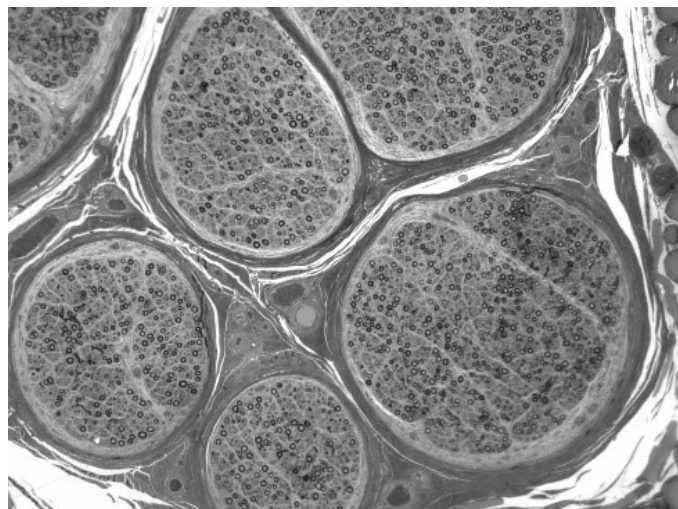
**Obrázek 8.** Snímek z magnetické rezonance (MRI) a SPECT vyšetření u 55-leté pacientky s ALS-PD komplexem. A) axiální T2-vážený snímek a B) FLAIR koronární snímek z MRI ukazují mírnou kortikální atrofii. Na snímku C) je patrná bilaterálně snížená striatální absorpce, snímek D) je zdravý, stejně starý jedinec pro porovnání. (MANNO et al., 2013)

### 2.3.5 Senzorické symptomy

Přítomnost senzorických příznaků nebo patologický nález při elektrofyziologickém vyšetření senzorických nervů vedou k zamítnutí diagnózy dle revidovaných kritérií El Escorial (BROOKS et al., 2000). V rozporu s těmito kritérii existuje řada studií dokazujících relativně časté postižení senzorických nervů v rámci ALS. Již ve 20. století autoři Bertrand a von Bogaert popsali u vláken senzorických nervů obdobnou ztrátu myelinu jako u vláken nervů motorických (VAN BOGAERT, 1925).

Senzorické příznaky bývají vyjádřeny obvykle v menším rozsahu než příznaky motorické. Dle kohortové studie u 103 pacientů z roku 2007 se subjektivní senzorické příznaky vyskytovaly zhruba u 32 % z nich a nebylo možné jim přisoudit jinou příčinu vzniku než ALS. Patologický nález při neuropatologickém vyšetření senzorického n. suralis byl přítomný u 91 % pacientů (20 z 22 vyšetřovaných), přičemž nejčastěji byla postižena silná myelinizovaná vlákna. Senzorické symptomy uvádělo celkem 23 ze 103 (22 %) pacientů. Nejvíce frekventovanými popisovanými subjektivními příznaky byly necitlivost (12 pacientů), neuropatická bolest (10 pacientů) a parestezie (5 pacientů). Většina uváděných příznaků se vyskytovala v tzv. ponožkových a rukavicových lokalizacích naznačujících proximo-distální odvislost patologického procesu. (HAMMAD et al., 2007)

Výsledky této studie byly v souladu s předchozími studii s menším počtem probandů a také histopatologickými studii senzorických nervů u myších modelů ALS. Důkazy o postižení senzorických nervů u části pacientů s ALS podtrhují různorodost fenotypového projevu nemoci a dokazují, že patologický proces není izolovaný pouze v motorických nervech centrální a periferní nervové soustavy.



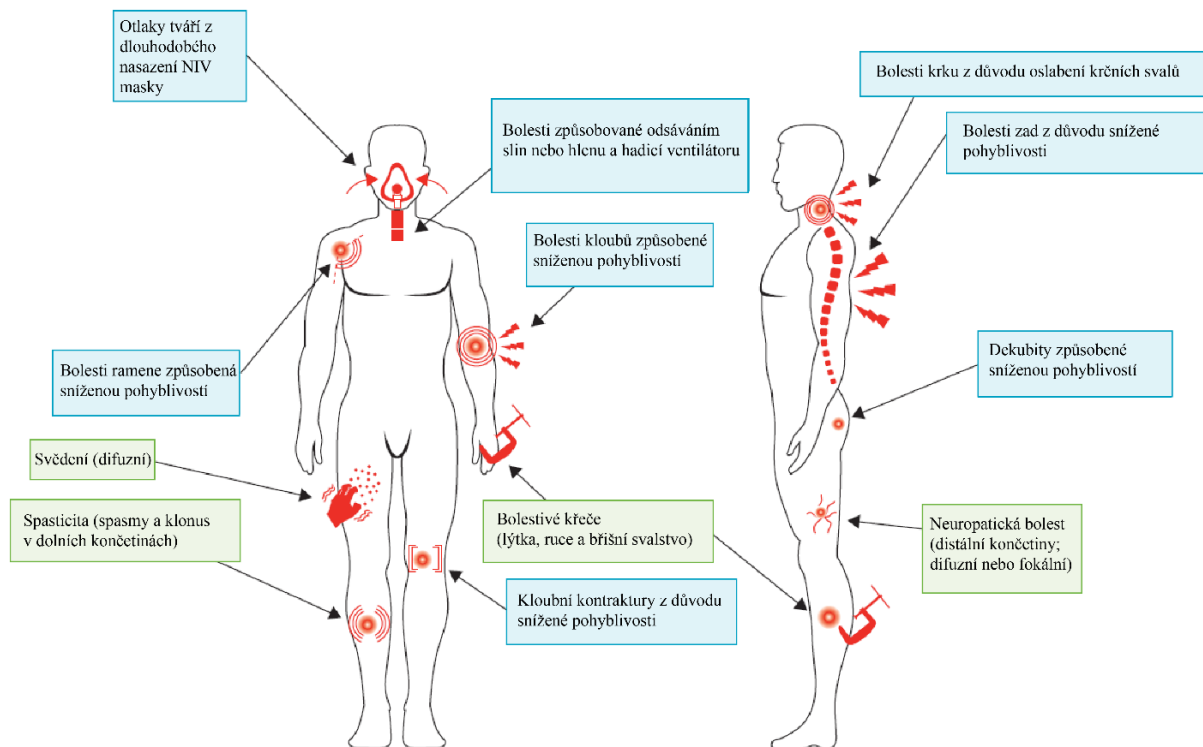
**Obrázek 9. Biopsie čistě senzorické ramus superficialis nervi radialis u 64-letého pacienta s ALS se ztrátou vibračního cití na periférii HKK. Biopsie ukázala mírnou až střední ztrátu vysoce myelinovaných vláken a nepřiměřenou tloušťku myelinové pochvy. (ISAACS et al., 2007)**



### 2.3.6 Bolest

Bolest u pacientů s ALS může vznikat z rozdílných příčin zahrnujících sníženou pohyblivost, kožní defekty, svalové křeče, svalovou spasticitu a jiné komorbidity (HANDY et al., 2011). Dechová podpora a intervence dále může vést k bolesti a diskomfortu z dlouhodobého používání neinvazivních ventilačních masek.

U některých pacientů se může objevit i neuropatická složka bolesti, jako jsou parestezie, allodynie a hyperalgesie. I když je obvykle bolest nízké až střední intenzity, může v pozdějších stádiích nemoci být natolik silná, že je nezbytné ji léčit analgetiky a sedativy. V systematickém přehledu publikovaném v roce 2017 byla zjištěna prevalence bolesti u pacientů s ALS v rozsahu od 15 do 85 %. Takto vysoký rozptyl lze nejspíše přičítat heterogenním metodám výzkumu a relativně malému počtu analyzovaných studií (CHIÒ; MORA; LAURIA, 2017).



**Obrázek 10. Druhy bolesti u ALS. Většina bolestí je původem sekundární (modrá barva), nicméně existují důkazy i o primárních formách bolesti (zelená barva), například neuropatická bolest, spasticita nebo svalové křeče. NIV = neinvazivní ventilace. (CHIÒ; MORA; LAURIA, 2017)**

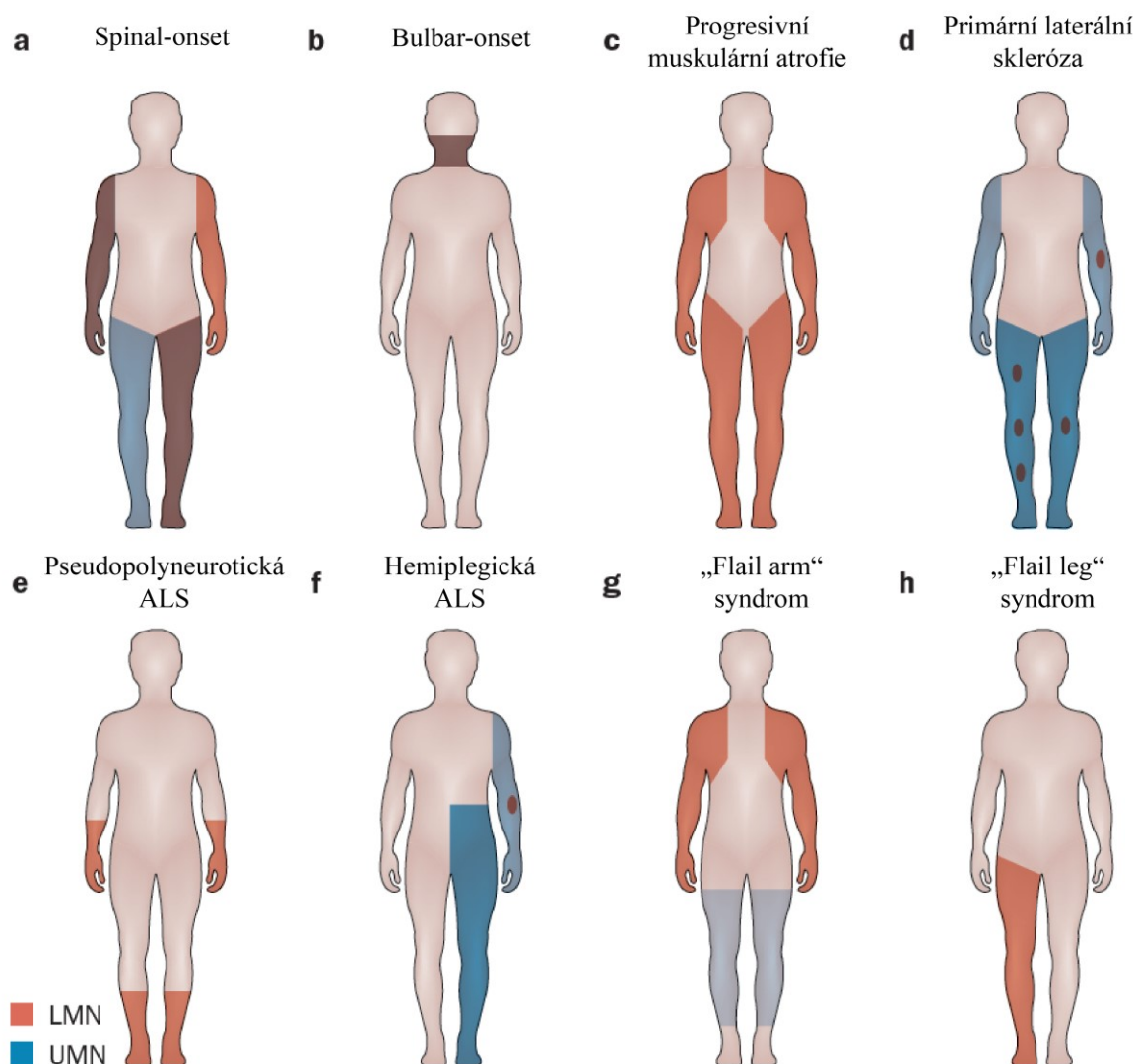
### **2.3.7 Shrnutí nemotorických a extrapyramidových příznaků**

Autonomní porucha, extrapyramidový příznak, senzorický deficit, bolest nebo třeba i nekoordinovaný pohyb by měly vždy zpochybnit diagnózu ALS a vést ke zvážení dalších možných příčin symptomů. I když se v poslední době přistupuje k ALS jako k multisystémovému onemocnění, je třeba pamatovat na to, že tyto příznaky bývají u ALS vyjádřeny výjimečně a když, tak obvykle v pokročilých stadiích. Stejně tak poruchy močení, či postižení okohybných svalů lze spatřovat pouze u pacientů s velmi dlouhou dobou přežití a v pokročilé fázi nemoci. Postižení těchto systémů má obvykle omezenou klinickou výpovědní hodnotu, poukazuje ale na heterogenitu forem ALS (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014).

## **2.4 Typy ALS**

Obecný popis neurologické symptomatiky ALS říká, že při onemocnění je postižen jak horní motoneuron (UMN), tak dolní motoneuron (LMN), což zahrnuje celou šíři symptomů. Avšak tyto symptomy bývají vyjádřeny u různých pacientů v různé kombinaci a s různě silnou intenzitou. Někdy může být postižen zejména dolní motoneuron, pak toto onemocnění označujeme jako progresivní muskulární atrofii (PMA), jindy například výrazně převažuje postižení horního motoneuronu a takové onemocnění pak označujeme jako primární laterální sklerózu (PLS).

Dříve byly tyto typy ALS řazeny jako samostatné nozologické jednotky do kategorie MND, nicméně za posledních 35 let se toto řazení dramaticky změnilo (MITSUMOTO; PRZEDBORSKI; GORDON, 2006 str. 44). Zjistilo se, že formy ALS, jako jsou PMA a PLS, mají společnou patologii zahrnující například intracytoplazmatické inkluze (INCE; LOWE; SHAW, 1998). Tyto inkluze byly nalezeny také u některých pacientů s frontotemporální demencí (FTD) (AL-SARRAJ et al., 2011), u Guamského typu ALS (MATSUMOTO; HIRANO; GOTO, 1990) a u některých familiárních forem (KATO et al., 2000). Lze tedy předpokládat, že všechny tyto typy sdílejí společný patogenetický mechanismus nemoci a klinický fenotyp je odvozen od individuální anatomické lokalizace léze. Jednotlivé syndromy ze spektra ALS jsou níže rozděleny podle klinických příznaků a podle genetického podkladu.



**Obrázek 11. Grafické znázornění symptomů u jednotlivých forem ALS. Oranžová značí postižení LMN, modrá UMN. Tmavší odstín znázorňuje těžší postižení. A) Spinal-onset ALS; různorodé postižení ve všech končetinách, B) Bulbar-onset ALS; kombinace bulbárního a pseudobulbárního syndromu, C) Progressivní muskulární atrofie; postižení LMN na končetinách, s maximem proximálně, D) Primární laterální skleróza; postižení UMN na končetinách, později i postižení LMN, E) Pseudopolyneuropatická ALS; postižení LMN na končetinách, s maximem distálně, F) Hemiplegická ALS; unilaterální postižení UMN se zachovalou funkcí svalů obličeje, G) „Flail arm“ syndrom; postižení LMN na jedné HK, mohou být patrné i známky postižení UMN na DKK, H) „Flail leg“ syndrom; postižení LMN pouze na DKK, často asymetrické. (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014)**

#### 2.4.1 Rozdělení podle počátečních příznaků a průběhu nemoci

První příznaky se mohou u pacientů vyskytnout v odlišných svalových skupinách, v závislosti na umístění neurologické léze. Nejčastěji bývají jako první postiženy končetinové svaly (spinal-onset), dále pak svaly inervované bulbárními nervy (bulbar-onset) a nejméně často

respirační svaly (respiratory-onset) a axiální svalstvo. Začátek bývá obvykle fokální a v případě postižení končetin asymetrický (ROWLAND; SHNEIDER, 2001).

### **Spinal-onset ALS**

Nejčastější typ, někdy také nazývaný jako klasický Charcotův typ, je charakteristický kombinací postižení UMN a LMN. Ve většině případů začíná v 6. dekádě života asymetrickou, nebolestivou slabostí končetiny. I když se tento typ ALS označuje jako spinal-onset, mícha není nezbytně postižena jako první, příznaky může vyvolat postižení kortikospinálního traktu v jakémkoliv úseku. Klinické vyšetření většinou odhalí postupující svalovou atrofií a slabost, fascikulace a hyperreflexii (případně alespoň bryskní reflexy).

### **Progresivní bulbární paralýza, Bulbar-onset ALS**

U zhruba jedné třetiny pacientů s ALS se první známky onemocnění projevují slabostí svalů inervovaných postranním smíšeným systémem a tím pádem obtížemi při mluvení (dysartrie), polykání (dysfagie) a fascikulacemi jazyka. Tento typ je nejčastějším typem ALS u žen (CHIO et al., 2011). Přesnější termín pro bulbar-onset ALS by byl kortikobulbární ALS, jelikož u většiny pacientů je přítomna patologie z postižení horního i dolního motoneuronu. Masseterový reflex bývá zvýšený a může být přítomen i pseudobulbární afekt. Při postižení UMN lze také vybavit Chvostkův a nasopalpebrální reflex. Tyto reflexy bývají přítomné při zvýšené excitaci n.facialis vlivem centrální léze (VÉLE, 2012), v anglické literatuře ovšem nebývají zmiňovány v této souvislosti. Chvostkův reflex je zmiňován spíše v souvislosti s vyšší svalovou dráždivostí pod vlivem hypokalcémie (JESUS; LANDRY, 2012). Přítomnost hyperreflexie na končetině u tohoto typu ALS vypovídá již o progresi onemocnění (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014). U tohoto typu ALS dochází nejrychleji k progresi úbytku váhy, jelikož ke svalovým atrofiím na neurologickém podkladě často přispívají i potíže s polykáním a nedostatečný příjem potravy. Bulbar-onset typ ALS má tak horší prognózu než typ spinal-onset, průměrná doba přežití jsou dva roky a pouze 3 % pacientů se dožijí více jak 10 let od prvních příznaků. K horší prognóze také přispívá fakt, že u těchto pacientů dochází rychleji ke zhoršení dechové funkce vlivem rychlejšího postižení n. phrenicus. (PINTO et al., 2009)

Původně byl tento typ ALS řazen mimo ALS jako samostatná nozologická jednotka pojmenovaná progresivní bulbární paralýza (PBP) (DUCHENNE, 1860). Při diferenciální diagnostice je potřeba tento typ ALS odlišit od cévní mozkové příhody (CMP), myasthenia gravis (MG), Kennedyho nemoci (bulbospinální svalové atrofie) nebo Brown-Vialetto-Van laere syndromu.

## **Respiratory-onset ALS**

Někdy také označované jako dyspnea-onset. Postižení dechových svalů jako prvotní příznak je velmi vzácné a vyskytuje se pouze u 3–5 % pacientů. Zprvu se objevuje dyspnoe nebo ortopnoe v klidu nebo při zátěži, ostatní příznaky ALS bývají mírné nebo úplně chybí. Pacienti s tímto typem nemoci mají velmi špatnou prognózu, průměrná doba přežití je 1,4 roku a nejsou zaznamenány případy s dlouhou dobou (> 10 let) přežití. (CHIO et al., 2011)

### **2.4.2 Typy ALS s převažujícím postižením LMN**

Pro potvrzení diagnózy ALS je nezbytnou podmínkou postižení UMN i LMN, což bylo zařazeno i do tzv. El Escorial kritérií (BROOKS et al., 2000). Je však třeba poznamenat, že tato kritéria byla navržena pro zúžení fenotypické variability probandů v klinických studiích a nikoliv pro klinické rozhodování o strategii léčby pacienta (BELSH, 2000).

### **Progresivní muskulární atrofie**

PMA je vzácná, sporadická forma ALS, jejíž počátky se objevují v dospělém věku. Při tomto onemocnění dochází k degeneraci LMN v oblasti předních rohů míšních a v oblasti motorických jader mozkového kmene. Klinicky je přítomna progresivní chabá paréza, svalová atrofie, fascikulace a snížení nebo vymizení myotatických reflexů. Příznaky jsou zpočátku obvykle asymetrické, někdy s kořenovou, ale častěji s akrální převahou (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014). Pacienti s tímto typem ALS jsou obvykle mladšího věku (průměrný věk výskytu je 56.2 roku) a nejsou u nich patrné známky FTD ani v pozdějších stadiích nemoci. (CHIO et al., 2011)

Bylo zjištěno, že u značné části pacientů s iniciální diagnózou PMA se mohou časem rozvinout příznaky léze UMN, případně může být při pitvě zjištěna patologie v oblasti UMN i přes klinickou absenci příznaků během života (INCE et al., 2003). Subklinické léze v oblasti UMN v PMA potvrzují i nálezy z difuzního tenzního zobrazení na magnetické rezonanci (GRAAFF et al., 2011; SACH et al., 2004).

Pacienti s PMA mají lepší prognózu délky života než pacienti s klasickou formou ALS. Nicméně tento rozdíl se ukazuje být menší, než se předpokládalo dříve. Studie z roku 2009, ve které byly vyhodnoceny záznamy u 962 pacientů s nemocí ze spektra ALS, potvrdila určité rozdíly v prognóze mezi PMA a klasickou formou ALS.

Diagnostika tohoto onemocnění bývá někdy komplikovaná, jelikož záleží na interpretaci výbavnosti reflexů neurologem. Pro stanovení diagnózy ALS klasického Charcotova typu je dle kritérií nezbytná přítomnost léze i UMN a pro některé neurology je dostačující zachovalý reflex v jinak atrofovaném svalu. Naopak jiní stanoví lézi UMN pouze

při hyperreflexii. Může tak nastat situace, kdy jeden neurolog stanoví diagnózu klasického typu ALS a jiný jako PMA (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014).

PMA je také v diferenciální diagnostice potřeba odlišit od spinální muskulární atrofie (SMA). Rozdíly lze pozorovat v několika aspektech, PMA má obvykle asymetrický nástup, může mít distální nebo proximální začátek obtíží a progreduje rychleji než typy SMA, které postihují dospělé. (LUNN; WANG, 2008)

### **„Flail arm“ syndrom**

Tento typ ALS je charakterizován progresivní, predominantně proximální slabostí a atrofiemi na HKK. Postižení LMN je po dobu alespoň 12 měsíců limitováno na HKK, které mají významně zhoršenou funkci, zatímco DKK zůstávají nepostižené, případně jen s hyperreflexií nebo hypertonií (HU et al., 1998). Tento typ ALS se nazývá „flail arm“ syndrom, Vulpian-Bernart syndrom, syndrom visící ruky, syndrom „muže v sudu“ nebo také brachiální amyotrofická diplegie. Název syndrom „muže v sudu“ je odvozen od nemožnosti provést abdukcii HKK. Muži tímto syndromem trpí častěji v poměru 4:1 (HU et al., 1998). Po průměrně 20 měsících dochází k rozšíření symptomů i na ostatní části těla, avšak prognóza je oproti klasické formě příznivější. Průměrná doba přežití jsou 4 roky a podíl dlouhodobě přeživších je 17 %. (CHIÒ et al., 2011)

Kromě proximální slabosti a atrofie se u těchto pacientů také často vyskytuje tzv. „split hand“ syndrom, který je charakteristický atrofií prvního interosseálního prostoru a thenaru s relativně zachovalou trofikou svalů hypothenaru. Tento příznak je specifický pro ALS, nicméně jeho příčina není doposud plně objasněna. (KUWABARA et al., 2008)



**Obrázek 12. a 13. Na obrázku vlevo je patrná atrofie svalů v interosseálních prostorech u pacienta s ALS (54 let). Na obrázku vpravo vidíme i proximální atrofie, které u tohoto pacienta vyústily v nemožnost zvednutí rukou – syndrom „muže v barelu“. (VÍTEK, 2017; KIERNAN et al., 2011)**

### **„Flail leg“ syndrom a syndrom „padající hlavy“**

Syndrom „flail leg“ je ještě vzácnější než „flail arm“ syndrom a je charakterizován obvykle asymetrickou a primárně distální periferní parézou DKK po dobu minimálně 12 měsíců (WIJESEKERA et al., 2009). Mírné známky postižení UMN se obvykle objeví časem s progresí onemocnění a průměrně za 16 měsíců se projevují známky postižení HKK a bulbárního regionu. Progrese nemoci je o něco pomalejší než u klasické formy ALS (CHIÒ et al., 2011). Pokud je postižení končetin oboustranné s převahou příznaků periferní parézy, označuje se někdy jako „pseudopolyneurotická“ nebo „Marie-Patrikos“, případně „peroneální“ forma ALS. (WIJESEKERA et al., 2009; KOBAYASHI et al., 2010)

Taktéž velmi vzácně bývá nejprve postiženo axiální svalstvo, což se projeví slabostí trupu a někdy i obtížemi s držení hlavy ve vzpřímeném postavení. Tyto obtíže bývají běžné u pacientů s ALS až v pokročilých stádiích nemoci. Je vždy nezbytné tuto variantu ALS odlišit od MG nebo myopatie (typicky zánětlivé). (GOURIE-DEVI; NALINI; SANDHYA, 2003)



**Obrázek 14. 50-letý muž s ALS, u kterého se projevil syndrom „padající hlavy“ pět měsíců od začátku onemocnění. Na horních končetinách jsou patrné značné svalové atrofie. (GOURIE-DEVI; NALINI; SANDHYA, 2003)**

#### **2.4.3 Typy ALS s převažujícím postižením UMN**

U některých pacientů se rozvinou pouze příznaky postižení UMN, a tak nesplní standardní kritéria pro stanovení diagnózy ALS. Tito pacienti jsou pak diagnostikováni

s primární laterální sklerózou (PLS), ale i u těchto pacientů se obvykle s progresí nemoci objeví známky postižení LMN. (GORDON et al., 2006)

### **Primární laterální skleróza**

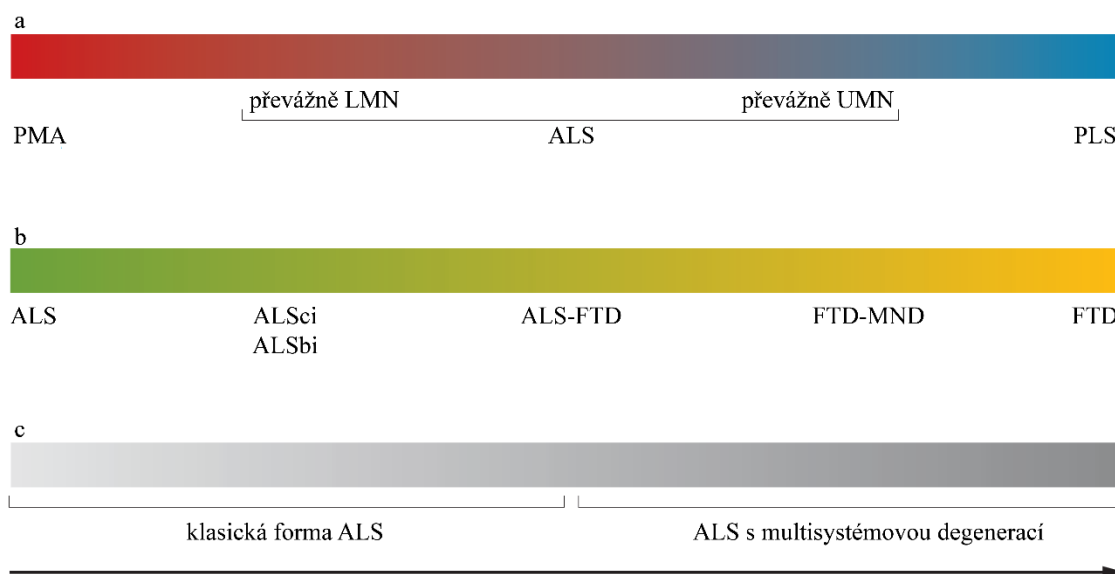
Pro správné stanovení diagnózy PLS je tedy nezbytné dlouhodobé pozorování, minimálně 4 roky. Po takto dlouhé době je totiž nepravděpodobné, že by se u pacienta rozvinuly příznaky postižení LMN (GORDON et al., 2006). PLS tvoří zhruba 5 % případů ze skupiny MND (D'AMICO et al., 2013). Toto onemocnění je charakterizováno pomalou progresí, déle zachovalými funkčními schopnostmi, méně omezenou respirační funkcí a pomalejším úbytkem hmotnosti než u běžného typu ALS (GORDON et al., 2009). I u pacientů s PLS je postižení LMN často potvrzeno při neuropatologickém ohledání (D'AMICO et al., 2013). To potvrzuje, že PLS není samostatnou nozologickou jednotkou, ale variantou ALS, která leží na jedné straně škály, přičemž na druhé straně je PMA.

Zajímavostí je, že postižení UMN může být asymetrické. V krajním případě může vytvářet obraz hemiplegické varianty, která se také nazývá Millsův syndrom nebo progresivní hemiplegie (RAJABALLY; HBAHBIH; ABBOTT, 2005). Tato forma obvykle začíná jednostranným postižením UMN na jedné dolní končetině, s pomalou progresí postihující ipsilaterální horní končetinu, s relativně zachovalou funkcí mimických svalů. Po nějaké době obvykle dochází k rozšíření postižení i na druhostrannou část těla. (GASTAUT; BARTOLOMEI, 1994)

#### **2.4.4 Zhodnocení rozdělení podle počátečních příznaků**

Závěrem je nutné zdůraznit, že existuje několik vědeckých podkladů, které dokládají, že PMA a PLS jsou pouze krajní varianty jednoho onemocnění. Jejich rozlišení je důležité z hlediska rozdílné prognózy onemocnění. Pacienti s dominantním postižením UMN nebo LMN mají lepší prognózu než pacienti s kombinovaným typem postižení. (CHIÒ et al., 2011)

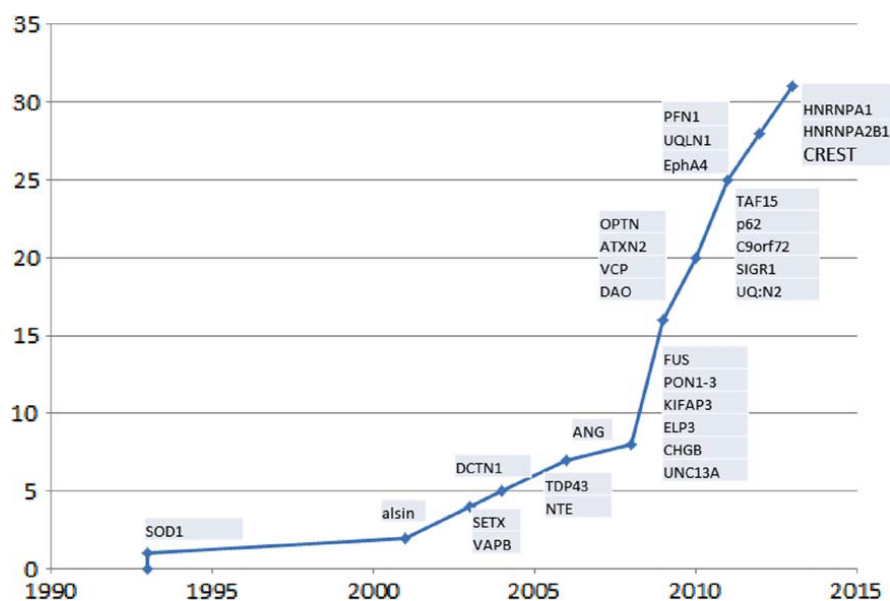




**Obrázek 15. Spektrum příznaků a symptomů v rámci ALS onemocnění. A) PMA a PLS jsou krajní případy na kontinuálním spektru postižení LMN a UMN, B) spektrum postižení kognitivních funkcí od snížené kognice (ALSci) a poruchy chování (ALSbi) až po čistě frontotemporální demenci (FTD), C) možná přítomnost nemotorických příznaků – od žádných u klasické formy až po multisystémovou degeneraci. (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014)**

#### 2.4.5 Rozdělení podle genetického podkladu nemoci

Obecné rozdělení nemoci podle genetické příčiny je na sporadickou formu ALS (sALS) a dědičnou neboli familiární (fALS). Označení fALS se používá u pacientů, kteří mají přímého příbuzného nemocného s ALS. Tato skupina pacientů tvoří zhruba 10 % všech případů. Bylo identifikováno více jak 20 genů, které úzce souvisejí se vznikem fALS a jejich počet stále stoupá (SREEDHARAN; BROWN, 2013). Většina těchto genů je autozomálně dominantně dědičná. Zajímavostí je, že totožné genetické mutace se mohou projevit rozdílným fenotypovým obrazem a vzhledem k různému zastoupení fenotypů u mužů a žen se předpokládá i vliv pohlavních hormonů. Tyto rozdíly v projevu onemocnění napovídají, že místo výskytu prvních obtíží nejspíše nebude pouze náhodným procesem (TURNER et al., 2010).



**Obrázek 16. Grafické znázornění postupného objevování genů spojených se vznikem ALS. Na svislé ose je znázorněn počet genů, na podélné rok objevení. (SREEDHARAN; BROWN, 2013)**

Z popsaných mutací genů u ALS je hexanukleotidová expanzní repetice genu *C9orf72* přítomna u 33,7 % známých případů fALS a u 5,1 % domnělých sporadických forem nemoci v Evropě (ZOU et al., 2017), v neevropských populacích je výskyt vzácný. Tato genová repetice je spojena s výrazným fenotypem nemoci s prominentním kognitivním deficitem, poruchami chování a bulbárním syndromem. U příbuzných těchto jedinců je také vyšší riziko vzniku neuropsychiatrických nemocí. Patogeneze onemocnění nebyla jasně potvrzena, ale předpokládá se aberantní transkripce ribonukleové kyseliny (RNA) s akumulací proteinů v cytoplasmě.

Mutaci v proteinu superoxid dismutáza 1 (SOD1) je připisováno 14,8 % fALS a 1,2 % domnělých sALS (ZOU et al., 2017). Stejně jako u genu *C9orf72* je tato mutace populačně specifická, s nízkým výskytem v Nizozemsku a Irsku a vysokým výskytem v Itálii a Spojených státech amerických. (HARDIMAN; KIERNAN; BERG, 2016)

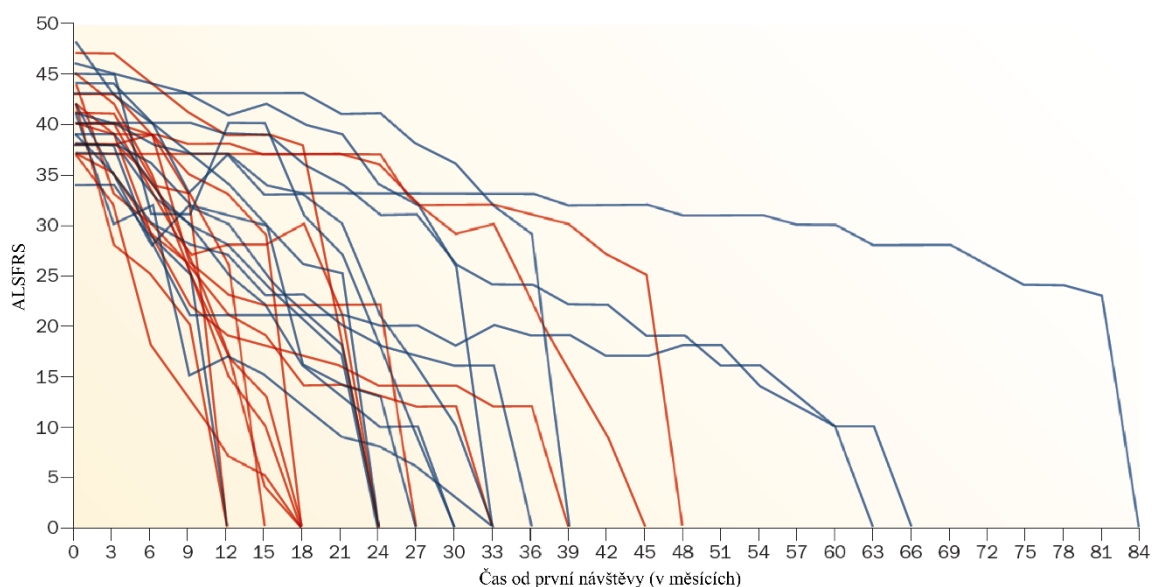
Mutaci ve dvou proteinech TDP-43 (TAR DNA spojující protein 43) a FUS/TLS, které spojují DNA a RNA, je přičítáno dalších 10-15 % případů fALS. TDP-43 i FUS jsou regulační proteiny, které mají vliv na genovou transkripci, spojování RNA, transport RNA a genovou translaci.

Ze všech doposud popsaných genů, které se mohou podílet na vzniku ALS se testuje pouze přítomnost mutace *C9orf72*, SOD1, TDP-43 a FUS, jelikož ostatní geny se v Evropské populaci vyskytují velmi vzácně (HARDIMAN; KIERNAN; BERG, 2016).

Příčina vzniku sALS zůstává neznámá, ale studie na dvojčatech potvrzují genetické predispozice pro vznik onemocnění, které v kombinaci s neznámými vlivy prostředí mohou vést k propuknutí nemoci. (AL-CHALABI; HARDIMAN, 2013)

#### 2.4.6 Progrese onemocnění

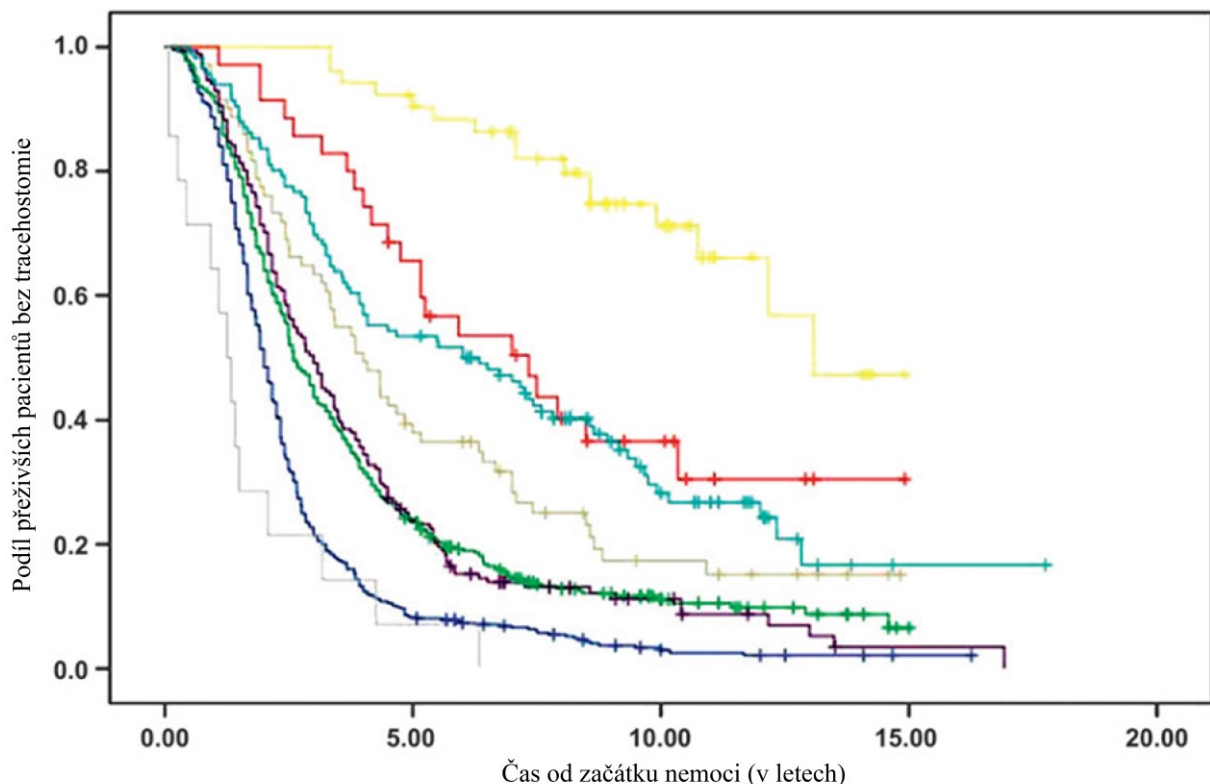
I přesto, že průměrná doba přežití u pacientů s ALS dosahuje obvykle 3 let, variabilita v tomto parametru je vysoká a odráží různorodost rychlosti progrese nemoci. Individuální rozdíly ve zhoršování funkčních schopností i u malé skupiny pacientů dokazují tuto variabilitu (obrázek 17). A i když progrese onemocnění má obvykle lineární průběh bez fáze remise nebo plató, nehomogenita v rychlosti progrese značně ztěžuje provádění klinických studií.



**Obrázek 17. Graficky znázorněná variabilita rychlosti progrese nemoci u 30 náhodně vybraných pacientů v nemocnici v belgické Lovani od první návštěvy do úmrtí. Pacienti s bulbar-onset ALS jsou znázorněni červeně, pacienti se spinal-onset modře. ALSFRS – Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale. (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014)**

Na jednom konci škály rozdílných rychlostí progrese nemoci je 10 % pacientů, kteří žijí déle než 10 let od počátku nemoci (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014). Některé studie uvádějí, že podíl pacientů, kteří se dožijí 10 let je pouze 5,4 % (PUPILLO; MESSINA; LOGROSCINO; et al., 2014), avšak jiné studie zmiňují až 28 % (WEIL et al., 2016). Při patologickém ohledání je však u těchto pacientů s pomalou progresí nemoci stejný nález jako u ostatních pacientů s ALS (IWANAGA et al., 1997).

Dlouhá doba přežití je častější u pacientů, kteří onemocněli v mladším věku (tzv. juvenilní ALS nebo young-onset) a u těch, kteří mají dominantní postižení UMN. Některé genetické formy nemoci jsou také spojovány s dlouhou dobou přežití, nicméně i v rodinách se stejnou genetickou mutací existuje velká variabilita v progresi nemoci. (PENCO et al., 2011)



**Obrázek 18. Grafické znázornění progresu onemocnění u různých forem ALS, od prvních příznaků až po zavedení tracheostomie, nebo úmrtí. Žlutá barva – PLS, červená PMA, světle modrá – převážně postižení UMN, šedivá – „flail arm“ syndrom, fialová – spinal-onset ALS, zelená – „flail leg“ syndrom, tmavě modrá – bulbar-onset ALS a tyrkysová respiratory-onset ALS. (CHIÒ et al., 2011)**

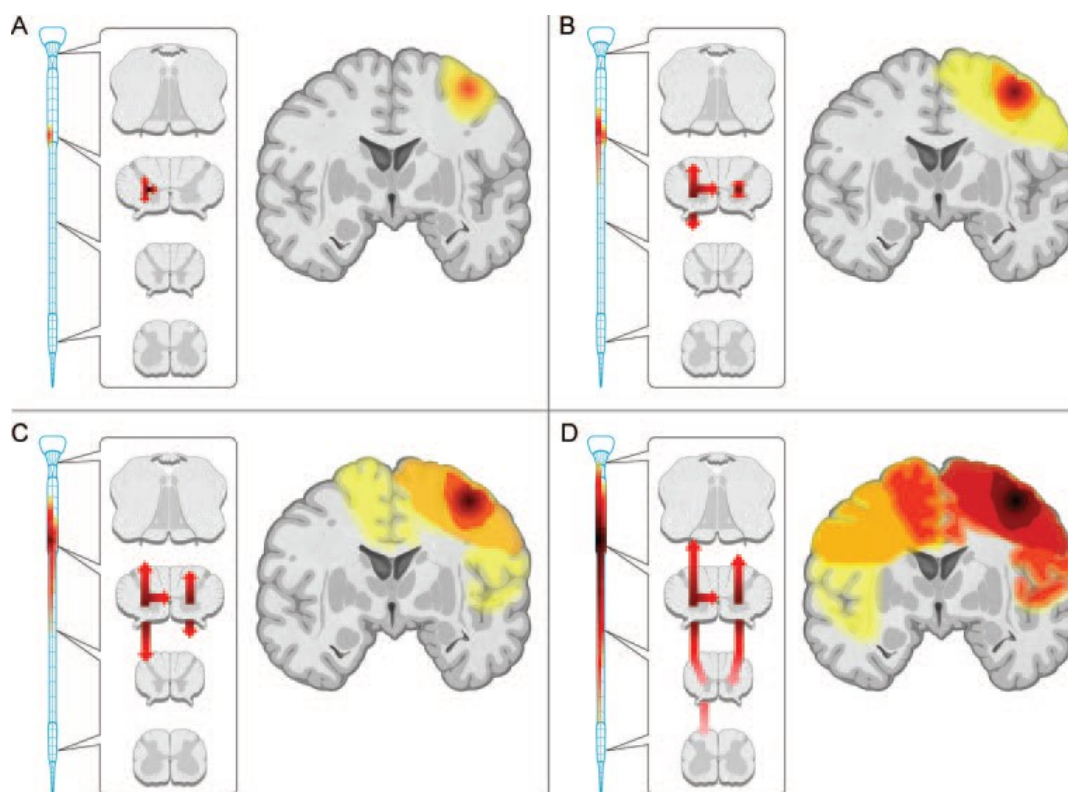
Nález o různorodosti rychlosti progresu u pacientů se stejnou genetickou mutací svědčí o ne zcela přímém vztahu mezi genotypem a fenotypem nemoci. Genetické faktory a vliv prostředí se spíše spolupodílejí na době propuknutí nemoci a jejím průběhu. Je důležité rozpoznat faktory, které mohou ovlivnit průběh nemoci, abychom se na ně mohli terapeuticky zaměřit a ovlivnit tak průběh nemoci, byť bez znalosti její konkrétní příčiny. (SWINNEN; ROBBERECHT, 2014)

Charakteristický rys ALS je unikátní šíření symptomů v rámci sousedních regionů těla v průběhu postupu nemoci. Tento jev byl dokázán v dlouhodobých i průřezových analýzách. (RAVITS; PAUL; JORG, 2007; PRADAS et al., 1993). Neurodegenerativní proces se obvykle šíří do okolí v úrovni UMN i LMN a s progresí onemocnění dochází postupně k překrytí a sumarizaci symptomů (obrázek 19). Symptomy postižení motoneuronů bývají u pacientů s ALS vyjádřeny symetricky s difúzní lokalizací. Zajímavostí je, že příznaky postižení UMN i LMN

se šíří do okolí s převahou kaudálního směru oproti rostrálnímu. Dalo by se tedy říci, že rozšíření příznaků má určitý charakteristický směr progresu. Například u pacienta s počátečními příznaky frontotemporální demence (FTD) následují často příznaky bulbárního syndromu a u pacienta s bulbar-onset ALS často následuje rozšíření symptomů na končetiny. (BAK; CHANDRAN, 2012). To naznačuje, že neurodegenerativní změny mají preferenční směr a nešíří se pouze radiálně nebo centrifugálně. Mohlo by to být způsobeno různou vulnerabilitou motorických neuronů, jak bylo již dříve předpokládáno. (BROOKS, 1991; SWASH, 1980)

Důležité je zdůraznit, že šíření degenerativních změn na úrovni UMN a LMN se projeví rozdílným rozšířením příznaků v důsledku odlišné somatotopické anatomie. Příznaky z obou úrovní se tak mohou šířit do jiných částí těla, nebo do stejných částí, ale v rozdílném čase.

Kupříkladu, jak je znázorněno na obrázku 19, při postižení HK na úrovni UMN i LMN dochází k odlišnému šíření symptomů. Na úrovni LMN se nejprve symptomy rozšíří na kontralaterální HK a až později na ipsilaterální DK, kvůli velké vzdálenosti skrz hrudní část míchy (zhruba 26 cm). Naproti tomu na úrovni UMN se příznaky rozšíří nejprve na ipsilaterální DK a až později na kontralaterální HK, z důvodu větší vzdálenosti (zhruba 3-6 cm). Tento příklad je však velmi zjednodušující, ve skutečnosti bývá tento děj mnohem komplexnější. (RAVITS; SPADA, 2009)



**Obrázek 19. Grafické znázornění příkladu šíření symptomů. A) Na začátku onemocnění je degenerace lokalizovaná na úrovni UMN i LMN v místě, které inervuje stejný periferní region. B) – D) Postupem času ale z důvodu rozdílné somatotopické anatomie dochází k inkongruentnímu šíření symptomů z obou úrovní. (RAVITS; SPADA, 2009)**

## 2.5 Diagnostika

Diagnostika ALS probíhá obvykle na základě klinického vyšetření s využitím mezinárodně uznávaných kritérií, po vyloučení nemocí, které mohou ALS napodobovat.

### 2.5.1 Diagnostická kritéria

El Escorial kritéria byla vyvinuta v roce 1994 Světovou neurologickou federací (WFN) pro klinické a výzkumné účely (BROOKS, 1994). Tato kritéria byla následně revidována ve světle poznání důležitosti laboratorního vyšetření a jsou pojmenována jako Airlie House kritéria nebo také jako El Escorial – revidovaná kritéria (BROOKS et al., 2000). Tato kritéria jsou založena na stupních jistoty diagnózy. Jednotlivé stupně jsou odvozeny z klinického vyšetření, které vyžaduje rozpoznání poškození UMN i LMN dohromady ve stejném topograficky-anatomickém regionu v mozkovém kmeni nebo krční, hrudní či bederní oblasti míchy. Definitivní diagnóza ALS vyžaduje následující: 1) identifikování postižení LMN při klinickém, elektrofyziologickém nebo neuropatologickém vyšetření, 2) důkaz postižení UMN při klinickém vyšetření a 3) progresy motorického postižení v rámci jednoho regionu nebo do dalších regionů. Dále je pro diagnózu ALS nezbytná absence elektrofyziologického nebo patologického důkazu jiné nemoci, která by mohla vysvětlit příznaky postižení UMN nebo

LMN, a také absence důkazu jiné nemoci v rámci zobrazovacích metod, která by mohla vysvětlit pozorované klinické a elektrofyziologické příznaky. (BROOKS et al., 2000)

I přesto, že tato kritéria nebyla formálně validována, série studií potvrdily inter-individuální reliabilitu mezi experty. (FORBES; COLVILLE; SWINGLER, 2001; BEGHI et al., 2002)

Nicméně kritéria nebyla vytvořena pro každodenní klinickou praxi a bývají kritizována jako příliš restriktivní, když se používají k zařazení pacientů do studie. Navíc kritéria byla vytvořena v době, kdy nebyly známy kognitivní poruchy u pacientů s ALS a proto budou muset být v budoucnu znovu přepracována.

### **2.5.2 Laboratorní testy**

Neexistuje definitivní diagnostický test pro ALS. Laboratorní testy a zobrazovací metody by měly být používány vždy v kontextu s klinickým vyšetřením k vyloučení ostatních diagnóz. Rutinní vyšetření pacienta s podezřením na ALS by mělo zahrnovat stanovení sedimentace erytrocytů, elektroforézu bílkovin v moči a séru, test funkce štítné žlázy, stanovení hladiny vápníku a fosfátů v séru a rozbor mozkomíšního moku. Měl by být proveden test na přítomnost těžkých kovů. Nedostatek  $\beta$ -hexosaminidázy (Tay-Sachsova choroba) je běžný u některých etnických skupin a může napodobovat ALS. Aktivita  $\beta$ -hexosaminidázové podjednotky  $\alpha$  a  $\beta$  by měla být testována u pacientů s původem aškenázských Židů. (HARDIMAN; VAN DEN BERG; KIERNAN, 2011)

### **2.5.3 Elektromyografické vyšetření**

Také vyšetření pomocí elektromyografie (EMG) by nemělo být využíváno jako izolovaný diagnostický test, mělo by pouze sloužit k podpoření diagnózy stanovené pomocí klinického obrazu. Vždy by mělo být EMG ve shodě s klinickým nálezem a mělo by vyloučit další onemocnění, která mohou napodobovat příznaky ALS, jako jsou chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP), multifokální motorická neuropatie (MMN) nebo Myasthenia gravis (MG). Nejčastějším abnormálním nálezem na EMG jsou fascikulace, spontánní denervační výboje (fibrilační potenciály a pozitivní ostré vlny) indikující probíhající ztrátu motoneuronů a polyfázické jednotky značící reinervaci. Fibrilační potenciály a pozitivní ostré vlny se nemusejí objevovat až do ztráty jedné třetiny motoneuronů, i když jejich přítomnost v jinak klinicky normálním svalu může podpořit včasnou diagnózu. (EISEN; SWASH, 2001)

### **2.5.4 Transkraniální magnetická stimulace**

Transkraniální magnetická stimulace (TMS), pokud je dostupná, může pomoci v rozpoznání pacienta se subklinickým postižením UMN (TRIGGS et al., 1999). Kortikální

inhibice krátkými a dlouhými intervaly může být užitečná při dokumentování přítomnosti patofyziologie ALS, ale běžně se v klinické praxi nevyužívá (VUCIC; KIERNAN, 2006).

### 2.5.5 Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostická rozvaha zahrnuje několik nemocí, které se dají rozdělit podle etiopatogeneze.

<b>Dědičné choroby</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Spinobulbární muskulární atrofie</li><li>- Hereditární spastická paraparéza</li><li>- Facioskapulohumerální svalová dystrofie</li><li>- Adrenomyeloneuropatie</li><li>- Huntigtonova choroba</li><li>- Nedostatek hexosaminidázy</li><li>- Pompeho nemoc</li></ul>	<b>Strukturální poruchy</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Spondylogenní cervikální myelopatie</li><li>- Syringomyelie nebo syringobulbie</li><li>- Postradiační myelopatie nebo plexopatie</li><li>- Nádor</li><li>- Cerebrovaskulární onemocnění</li></ul>
<b>Metabolické choroby a otravy</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hypertyreóza</li><li>- Hyperparatyreóza</li><li>- Otrava těžkými kovy</li><li>- Lathyrismus</li><li>- Otrava organofosfáty</li></ul>	<b>Ostatní neurodegenerativní nemoci</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kortikobazální degenerace</li><li>- Multisystémová atrofie</li><li>- Progresivní supranukleární obrna</li><li>- Parkinsonova nemoc</li></ul>
<b>Imunitní a zánětlivé choroby</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Multifokální motorická neuropatie</li><li>- Chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie</li><li>- Myasthenia gravis</li><li>- Lamberttonův-Eatonův myastenický syndrom</li><li>- Myositida s inkluzními tělísky</li><li>- Poylomyozitida</li><li>- Roztroušená skleróza</li><li>- Paraneoplastický syndrom</li></ul>	<b>Ostatní nemoci motoneuronu (MND)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Spinální muskulární atrofie</li><li>- Polyomyelitida nebo post-polio syndrom</li><li>- Neuromyotonie</li><li>- Hereditární motorická neuropatie</li><li>- Radikuloplexopatie</li><li>- Motoneuritis multiplex</li><li>- Hirayamova nemoc</li><li>- Syndrom benigních fascikulací</li></ul>

**Obrázek 20. Diferenciální rozvaha ALS. (KIERNAN et al., 2011; HARDIMAN; VAN DEN BERG; KIERNAN, 2011)**

## 2.6 Kognitivní funkce a ALS

Přestože ALS patří do kategorie Motor neuron disease a dominantně bývá postižen pohybový systém, u některých pacientů se vyskytuje i postižení kognitivních funkcí v různém rozsahu a intenzitě.

### 2.6.1 Historie

První zmínka o možném propojení ALS a frontotemporální demence (FTD) pochází z roku 1932 od von Braunmühla. Ten správně u pacientů s ALS odlišil příznaky demence od Alzheimerovy choroby a připodobnil je k obrazu Pickovy nemoci, což je starší název pro FTD (BRAUNMÜHL, 1932). Relativní četnost postižení kognitivních funkcí byla také popsána již v minulosti, a to na začátku 20. století. V roce 1905 Céstan a Raymond popsali „psychickou slabost“ u 9 z 18 pacientů (CÉSTAN; RAYMOND, 1905) a v roce 1925 Van Bogaert popsal



„psychickou alterací“ u 13 z 31 pacientů s ALS (VAN BOGAERT, 1925). Určitý stupeň kognitivní dysfunkce byl tedy pozorován u zhruba třetiny až poloviny pacientů, což pozoruhodně odpovídá i současným představám (RIPPON GA et al., 2006; ROBINSON et al., 2006).

### **2.6.2 Klinické příznaky a vývoj nemoci u pacientů s FTD**

U pacientů s příznaky FTD a ALS obvykle psychické symptomy předcházejí těm motorickým. V počátcích onemocnění se typicky prvně objevují změny v chování (emoční labilita, apatie a stereotypie), změny osobnosti (podezřívavost, umíněnost, patologické hromadění věcí) a postižení kognitivních funkcí (verbální poruchy, poruchy plánování a zapomnětlivost) (BAK; HODGES, 2001). Mohou se také objevit psychotické příznaky jako halucinace a bludy (BAK et al., 2001). S progresí onemocnění se obvykle zhoršují i kognitivní funkce, až do stadia zjevné demence, naopak psychotické symptomy často mizí i bez medikace (BAK, 2010). Neuropsychologické vyšetření poté často odhalí deficit ve frontálních-exekutivních funkcích, jako jsou snížená slovní plynulost, naopak schopnost prostorové orientace bývá zachována (NEARY et al., 1990).

Tyto psychiatrické a kognitivní poruchy bývají obvykle do jednoho až dvou let následovány klasickými příznaky ALS, jako jsou svalové atrofie, slabost a fascikulace. Motorické postižení bývá nejvýraznější v bulbárním regionu, projevuje se dysartrií až anartrií a dysfagií (BAK; HODGES, 2004).

### **2.6.3 Epidemiologie postižení kognice a změn chování u pacientů s ALS**

V roce 2016 byla provedena multicentrická studie zaměřená na postižení kognitivních funkcí a poruch chování u 274 pacientů s ALS, vyšetřených pomocí validovaných testů. Z hlediska kognitivních funkcí byla prevalence závažného postižení hodnoceného jako FTD 5,6 %, mírné a střední kognitivní postižení bylo zjištěno u 54,2 % pacientů a 39,2 % pacientů mělo výsledky testů v rozsahu normy. V rámci testování poruch chování se symptomy FTD projevíly u 16,5 % pacientů, dalších 14,1 % pacientů mělo mírnou až střední poruchu chování a 69,4 % pacientů bylo v rozsahu normy. Z poruch chování se nejčastěji vyskytovaly iritabilita, kognitivní rigidita a apatie. Při kombinovaném vyšetření poruch chování a kognitivního deficitu se na úrovni mírného a těžšího postižení projevil u více než třetiny pacientů, což je v souladu s ostatními epidemiologickými studiemi (MURPHY et al., 2016). Je nutné si uvědomit, že více jak polovina pacientů s ALS měla oba aspekty psychického postižení v normě, a psychické postižení tedy nelze považovat za univerzální součást ALS.

#### 2.6.4 Postižení verbálních schopností u pacientů s ALS

Mnoho pacientů s ALS má příznaky bulbárního syndromu, který se pojí s problémy s polykáním a s řečovými obtížemi na podkladě motorického postižení fonačních a artikulačních svalů. Z tohoto důvodu je někdy složité vyšetřit jiné příčiny postižení verbální komunikace, jakou může být například sensorická afázie. Navíc deficit v řečových dovednostech může být mylně přisuzován pouze hybnému postižení. Jedním z možných přístupů je testování řečových funkcí na základě psané formy odpovědi. Studie z roku 2001 zkoumala pomocí testů Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) a Test for Reception of Grammar 2 (TROG-2) schopnost použití sloves a popsání akce v psaném projevu a dále také porozumění řeči u 6 pacientů s elektrofyziologickou potvrzenou diagnózou ALS. U všech 6 pacientů bylo postižení řeči dominantním symptomem již v časném stadiu nemoci. (BAK et al., 2001).



Drawn water will go on,  
Down, with well well going to  
push within down, cookie jar to go  
with thong they water wast.  
with we they was will down down  
the will angola the preated.

pacient č. 1

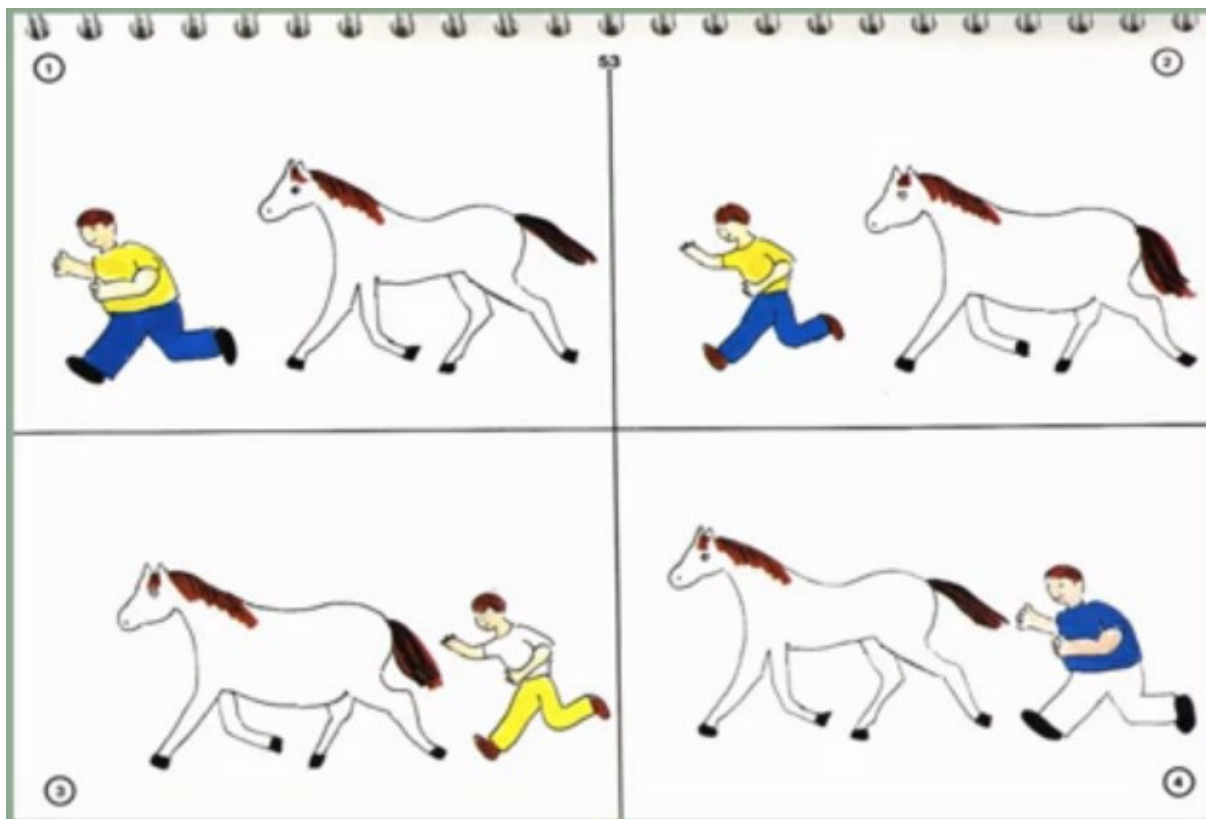
WASHING UP  
COOKIE JAR  
SINK FLOW  
LITTLE GIRL HAD A BISCUIT  
STOOL FALLING OWEN  
CURTAINS DRAWED  
WINDOW FAST GROWING

pacient č. 2

**Obrázek 21. BDAE - na obrázku nahoře je znázorněna situace s několika souběžnými ději. Pacienti mají za úkol tyto děje popsát, jejich odpovědi jsou zobrazeny na obrázku dole. (BAK et al., 2001)**

Na obrázku 21 je znázorněna odpověď dvou pacientů s ALS, kteří již nebyli schopni mluvit. Motorické schopnosti horních končetin měli ale relativně zachované, jak je patrné z jejich rukopisu. Na základě jejich psaného projevu byla stanovena porucha syntaxe řeči, byly přítomny i četné gramatické a mluvnické chyby a používání neologismů (BAK et al., 2001).

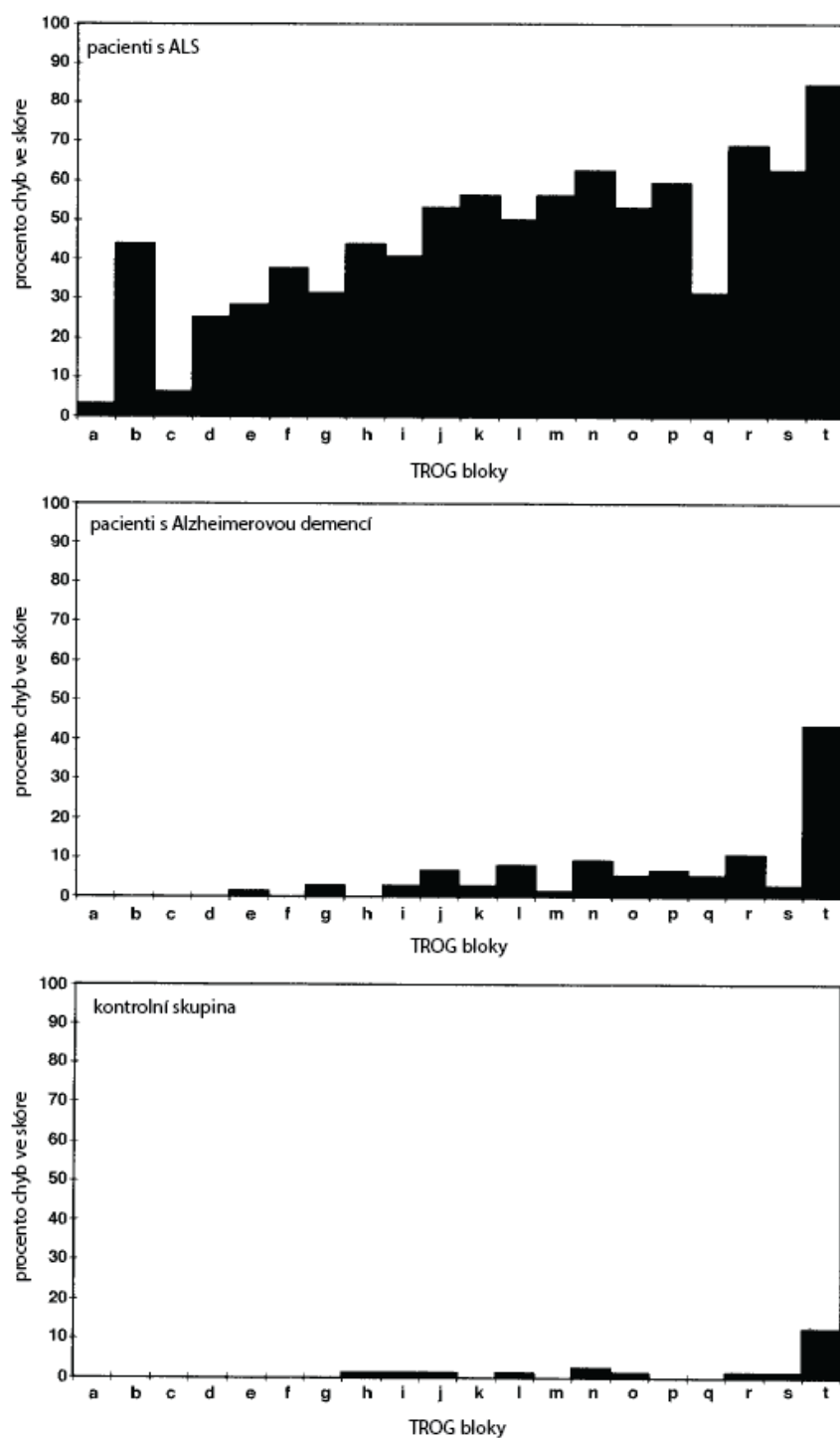
Další možností, jak vyšetřit verbální schopnosti, je testování porozumění řeči. Tímto způsobem lze testovat například pomocí Test for Reception of Grammar 2 (TROG-2), který je založen na základě přiřazení obrázku k psanému slovu, viz obrázek č. 22.



**Obrázek 22. TROG-2 - pacient musí vybrat jednu ze čtyř možností na obrázku a přiřadit ji k větě: „Chlapec, který honí koně, je tlustý“. (BISHOP, 2003)**

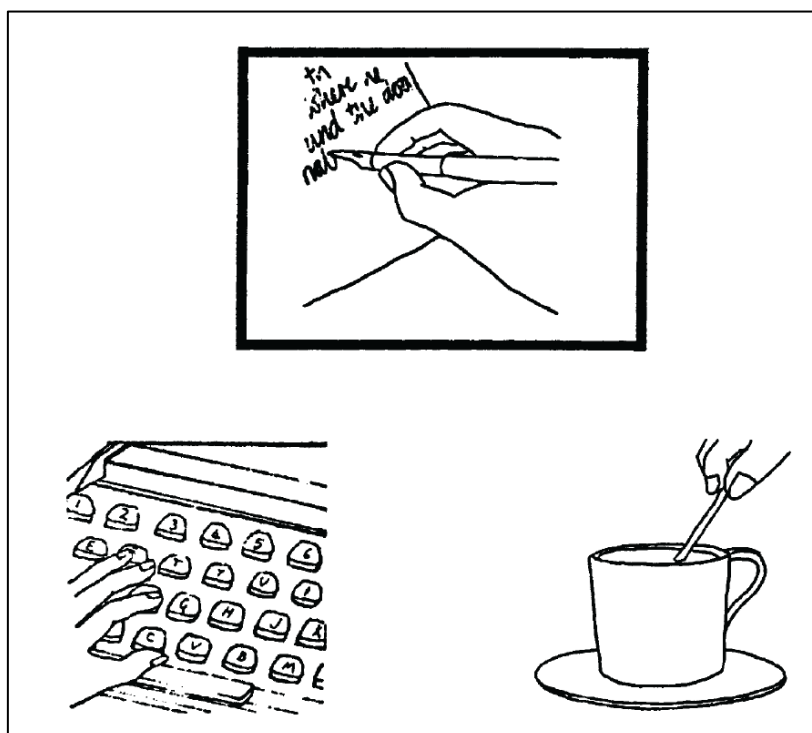
Jazyk, který je využíván v testu TROG-2, je velmi jednoduchý, avšak vyžaduje, aby pacient porozuměl syntaxi a vztahům mezi jednotlivými účastníky děje. Na obrázku č. 23 jsou graficky znázorněny výsledky studie u pacientů s ALS, pacientů se středně pokročilou Alzheimerovou demencí (AD) a u kontrolní skupiny. Kontrolní skupina udělala pouze velmi málo chyb, pacienti s AD mají obvykle největší obtíže s krátkodobou pamětí, nicméně porozumění jednoduchému textu jim nedělá potíže. U pacientů s ALS vidíme velké procento chyb, obzvláště v bloku B. V TROG-2 testu jednotlivé bloky testují jednotlivé prvky řeči, blok A je zaměřený na jednoduchá podstatná jména, blok B na jednoduchá slovesa, blok C na jednoduchá přídavná jména a následující bloky jsou zaměřené na souvětí s postupně vzrůstající obtížností. U pacientů s ALS se tedy ukázal velký deficit v porozumění slovesům, v porovnání s ostatními prvky řeči. Při patologickém post-mortem vyšetření se u těchto pacientů zjistilo významné poškození Brodmannovy arey 44 a 45, tzv. Brocova centra. Tato

oblast frontálního laloku bývá také někdy označována jako motorické centrum řeči, několik studií ale potvrdilo důležitost této oblasti i pro porozumění řeči a hudbě (KUNERT et al., 2015; FLINKER et al., 2015).



**Obrázek 23. Graficky znázorněné procento chyb podle testovaných bloků v TROG-2 testu u pacientů s ALS, pacientů s AD a kontrolní skupiny. (BAK et al., 2001)**

Další studie se pokusila rozlišit, zda jsou řečové obtíže u pacientů s ALS přímo spojené s mluvnickou kategorií sloves, nebo se jedná spíše o problém porozumění a popsání akce a děje (BAK; HODGES, 2003). Testování probíhalo pomocí Kissing and dancing testu (KDT) (obrázek č. 24), ve kterém mají testované osoby za úkol přiřadit jednu ze dvou možností k obrázku v rámečku podle kontextu. V případě, že by měli pacienti deficit pouze v užití sloves, ale rozuměli by kontextu děje, vedli by si v tomto testu dobře, jelikož zde není užitá ani psaná, ani mluvená forma řeči.



**Obrázek 24. KDT – na obrázku je znázorněna testová karta. Pacienti mají za úkol přiřadit k obrázku v rámečku jednu ze dvojice možností pod ním, správná odpověď je v tomto případě možnost vlevo – ruka na psacím stroji. (BAK; HODGES, 2003)**

Tato studie ukázala, že pacienti s FTD mají problém jak se samotnou mluvnickou kategorií sloves, tak i s porozuměním obrazně vyjádřeného děje, kde porozumění slovesům jako takovým není potřeba.

### 2.6.5 Pohybová kognice

Doposavad tedy bylo zjištěno, že pacienti s ALS mají obtíže s plánováním úkonů, děláním rozhodnutí a s porozuměním jak slovního, tak obrazového popisu akce. Všechny tyto kognitivní deficity mají vztah k pohybu, a proto je můžeme pojmenovat jako „pohybová kognice“ (anglický název „motor cognition“) (JEANNEROD, 2006). Postižení pohybové kognice u pacientů s ALS lze objasnit pomocí neurofyziologického konceptu „funkčních sítí“. Tento koncept předpokládá, že mozkové funkce nejsou pouze izolovanou činností jednotlivých

mozkových center, ale obrazem komplexního propojení několika center do „funkční sítě“ (KIEN; MCCROHAN; WINLOW, 2013). Postižení motorické nervové sítě by mohlo mít za následek postižení i motorické kognice. Doktor Thomas Bak k popsání tohoto stavu využil známého Hebbova paradigmatu „What fires together wires together“ (co funguje společně, je propojeno), které mu bylo inspirací pro formulování pravidla „What fires together, dies together“ (co funguje společně, umírá společně) (BAK; CHANDRAN, 2012).

U pacientů s ALS bylo také pomocí funkční magnetické rezonance (fMRI) prokázáno, že postupem času nedochází ke kortikální reorganizaci motorických funkcí, jak tomu je například u pacientů po mozkovém iktu či po traumatu mozku (SCHOENFELD et al., 2005). Tento fakt podporuje teorii, že u pacientů s ALS je v průběhu nemoci postižena „funkční síť“ pro pohyb a asociované kognitivní činnosti, která není nahrazena aktivitou v ostatních částech mozkové kůry (BAK; CHANDRAN, 2012).

### **2.6.6 Kontinuum fronto-temporální demence a amyotrofické laterální sklerózy**

I přesto, že přesah FTD a ALS byl zaznamenán klinickým pozorováním již před více než sto lety (CÉSTAN; RAYMOND, 1905), patologický podklad tohoto přesahu se podařilo poodkrýt až v posledních letech.

Genetické studie u pacientů s familiárním současným výskytem frontotemporální demence a amyotrofické laterální sklerózy (FTD-ALS) odhalily expandovanou repetici na otevřeném čtecím rámci 72 chromozomu 9 (gen C9orf72) (DEJESUS-HERNANDEZ et al., 2011). Více jak 50% pacientů s familiární formou FTD-ALS a 15-20% pacientů se zdánlivě sporadickou formou FTD-ALS jsou nositeli expandované repetice genu C9orf72 (VAN DER ZEE et al., 2013; BURRELL et al., 2016). Překvapujícím faktem o genetické mutaci na genu C9orf72 je klinická variabilita symptomů a prognózy. V souvislosti s touto mutací byl již pozorován výskyt parkinsonismu, Alzheimerovy choroby, psychiatrických nemocí a nemoci podobné Huntigtonově choree. Příčina této fenotypové variability je neznámá (DEVENNEY et al., 2015).

Přestože je s mutací na genu C9orf72 často spojena rychlá progresse FTD-ALS, byly již zaznamenány i případy, kdy pacienti měli pomalou progresi a projevovaly se u nich příznaky pouze FTD. Dalším společným faktem FTD a ALS je přítomnost intracytoplazmatických inkluzí, nejčastěji TDP-43, dále pak proteinu tau nebo FUS proteinu (CHARE et al., 2014).

I přesto, že doktor Thomas Bak popisuje některé rozdíly mezi nemocemi FTD, ALS a kombinací FTD-ALS (BAK, 2010), většina odborníků se shoduje, že tyto nozologické jednotky tvoří jedno kontinuum (BURRELL et al., 2016). Podobně jako u pohybových klinických podjednotek ALS se tedy i u kombinace FTD a ALS nejspíše jedná o stejný etiopatogenetický

proces a záleží na individuálním místě postižení, které vede k souboru příznaků u daného jedince.

### **2.6.7 Shrnutí psychického postižení při ALS**

Závěrem je potřeba zdůraznit, že psychická složka ALS, která se u některých pacientů vyskytuje, je často opomíjena. I když není univerzální součástí nemoci a ne všichni pacienti mají jakékoliv psychické obtíže, je vhodné pacienty, jejich rodiny a ošetřující personál upřímně seznámit i s touto stránkou ALS. Tak aby například rodinní příslušníci nedávali emoční nestabilitu za vinu pacientovi či sobě, ale aby věděli, že i toto patří k nemoci ALS.

Z epidemiologických studií vyplývá, že zhruba u třetiny případů ALS se objevují kognitivní nebo behaviorální poruchy. Na základě dotazníkového šetření ošetřovatelského personálu víme, že u 27 až 66 % pacientů se vyskytují zvýšená dráždivost, umíněnost a emoční lhostejnost až apatie na takové úrovni, že to významně zvyšuje náročnost péče.

Obdobné obtíže lze očekávat i v rámci rehabilitační péče fyzioterapeutů. V souvislosti s těmito poznatky je tak nezbytné k pacientům přistupovat vřele, ale obezřetně a při jakémkoliv projevu poruchy chování konzultovat vzniklý problém s ošetřujícím lékařem. Fyzioterapeut by si měl být vědom, že nezáměr o aktivní přístup k nemoci či odevzdanost až apatie mohou být symptomem ALS a nemusejí vždy nezbytně reflektovat charakter pacienta. V souvislosti s kognitivním deficitem je vhodné pro domácí autoterapii volit vždy jednoduché a efektivní cviky, tak aby je zvládl cvičit i pacient, u kterého došlo k poškození pohybové kognice. Výhodou může být zapojení rodinného příslušníka do rehabilitačního procesu, je ale nutné počítat s velkou psychickou a často i fyzickou náročností rehabilitační péče o pacienta s ALS, která dále s progresí onemocnění vzrůstá.

## **2.7 Škály a biomarkery**

Pro adekvátní posouzení stavu a rychlosti progresu nemoci byly vyvinuty škály, které se používají jak v klinické praxi, tak ve vědeckých studiích. Mezi nejpoužívanější validované škály patří Norrisova škála, Appelova ALS škála (AALS) a Funkční škála pro ALS – revidovaná (ALSFRS-R). Poslední zmiňovaná je v současnosti nejpoužívanější škálou pro hodnocení stavu pacientů s ALS. (MITCHELL; BORASIO, 2007)

### **2.7.1 Norrisova škála**

Norrisova škála byla vyvinuta pro klinické hodnocení změn u pacientů s ALS, kteří podstoupili léčbu (NORRIS et al., 1974). Hodnocení je rozděleno do šesti hodnocených skupin: bulbární, dechová, horní končetiny, trup, dolní končetiny a všeobecné funkce. Od svého zavedení v roce 1974 se Norrisova škála vyvinula a může být prováděna s minimem vybavení

neurologem nebo vyškoleným zdravotnickým personálem. (HENDON, 2005; HILLEL et al., 1989)

### **2.7.2 Appelova ALS škála**

Appelova ALS škála (AALS) je validovaná škála, jejíž celkové skóre je dáno součtem hodnocení z pěti podkategorií: bulbární, dechová, svalová síla, funkce DKK a funkce HKK. (APPEL et al., 1987)

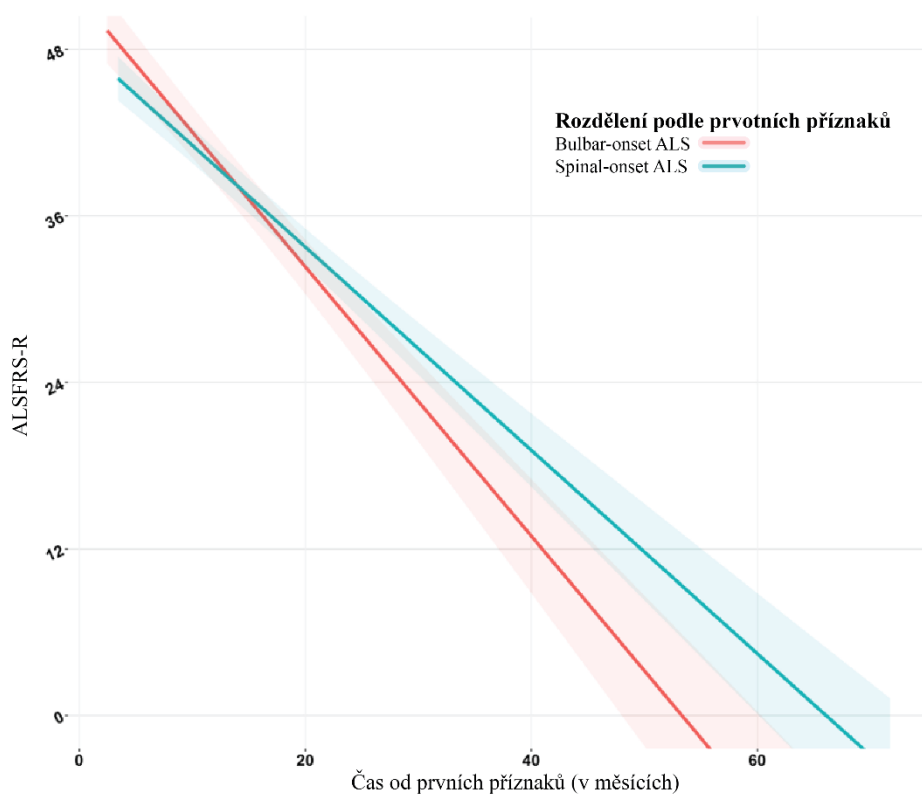
Bulbární skóre je určeno na základě vyšetření polykání a mluvení. Dechové skóre se odvodí z procenta předpokládané usilovné dechové kapacity (FVC). Skóre svalové síly se vyhodnotí na základě svalových testů a skóre funkce dolních a horních končetin se zhodnotí na základě kvality provádění rozličných úkonů. (HENDON, 2005)

### **2.7.3 Funkční škála pro ALS – revidovaná**

Původní škála byla sestavena jako deseti-položková funkční škála, která hodnotila jemnou i hrubou motoriku a postižení bulbárních a dechových funkcí (CEDARBAUM; STAMBLER, 1997). Později byla revidována (ALSFRS-R) a položka, která hodnotila dechovou funkci se rozšířila na tři samostatné položky – dyspnoe, ortopnoe a dechová nedostatečnost (CEDARBAUM et al., 1999).

Postupné snižování ALSFRS-R skóre má obvykle lineární průběh, ale s různým stupněm strmosti v závislosti na rychlosti progresu nemoci. Bylo prokázáno, že hodnotící škály AALS i ALSFRS-R mají s progresí nemoci a dobou přežití silnou korelaci. (KAUFMANN et al., 2005)





**Obrázek 25. Graficky znázorněný lineární trend snižování skóre ALSFRS-R, který byl vymodelován prostřednictvím lineárního smíšeného modelu. Červeně jsou znázorněny pacienti s bulbar-onset ALS a modře pacienti se spinal-onset formou ALS. I přes překryv je patrné, že u pacientů s bulbar-onset formou je strmější pokles celkového skóre ALSFRS-R v průběhu nemoci. (ROONEY et al., 2016)**

#### 2.7.4 Biomarkery

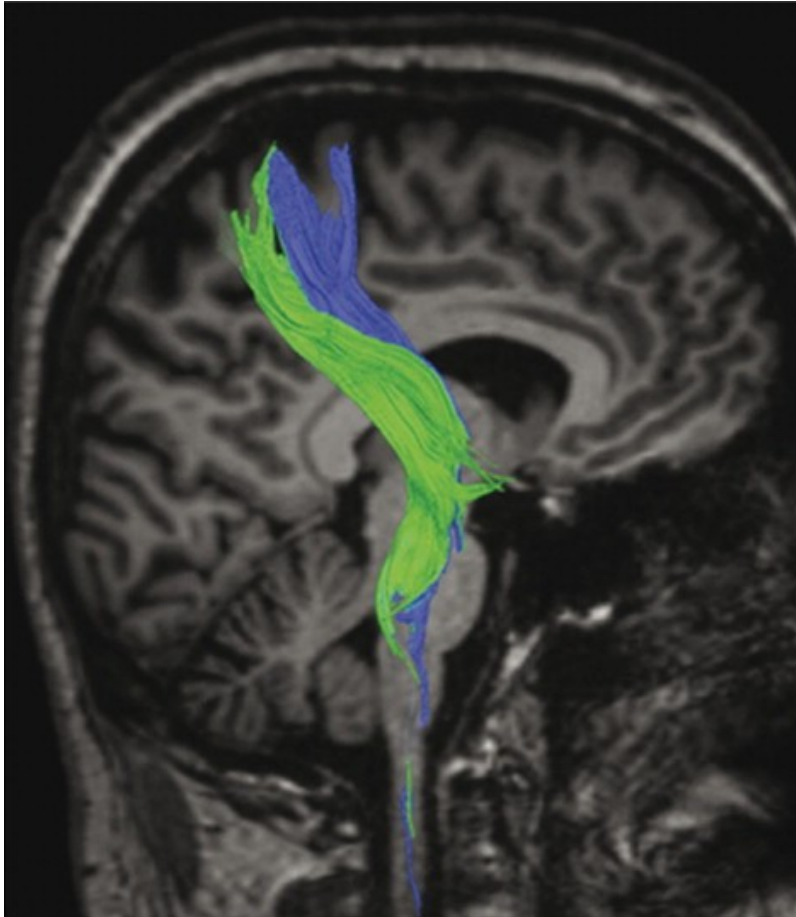
Biomarker je definovaný jako objektivní měření, které se dá využít jako indikátor normálního biologického procesu, patologického procesu nebo farmakologické odpovědi po terapeutické intervenci.

Vhodný biomarker by se u pacientů s ALS dal využít k několika účelům. Za prvé by mohl urychlit diagnostiku, která je v současnosti založena hlavně na klinickém pozorování, což jak se ukazuje, vede u některých pacientů až k jednoletému zpoždění při stanovování diagnózy (ZOCCOLELLA et al., 2006). Některé klinické projevy totiž nastupují se značnou latencí, například atrofie distálních svalů se objevují až při degeneraci více jak 30 % neuronů v předních rožích míchy (SWASH; INGRAM, 1988). Dalším využitím biomarkeru by bylo přesné stanovení progresu nemoci, rychlé odhalení fungujících léčiv a naopak okamžité vyřazení léčiv bez terapeutického efektu.

V současné době dochází k velkým pokrokům v oblasti molekulární biologie, které by mohly vést k objevení takového biomarkeru v krevní plazmě nebo mozkomíšním moku (CSF).

Mezi nejnadějnější laboratorní metody patří multiproteinová profilace mozkomíšního moku (CSF). (TURNER et al., 2009)

Ze zobrazovacích metod by se jako biomarker dalo nejlépe využít difuzní tenzorové zobrazení (DTI) na magnetické rezonanci (MRI). To využívá detekci směru difuze vody v neporušených nervových drahách. Snížení difuzivity vody se dá využít i pro objektivizaci degenerace v těchto nervových drahách, při stanovování tzv. frakční anizotropie. Pomocí traktografického zobrazení se dá zmapovat i interkonektivita mezi jednotlivými drahami.



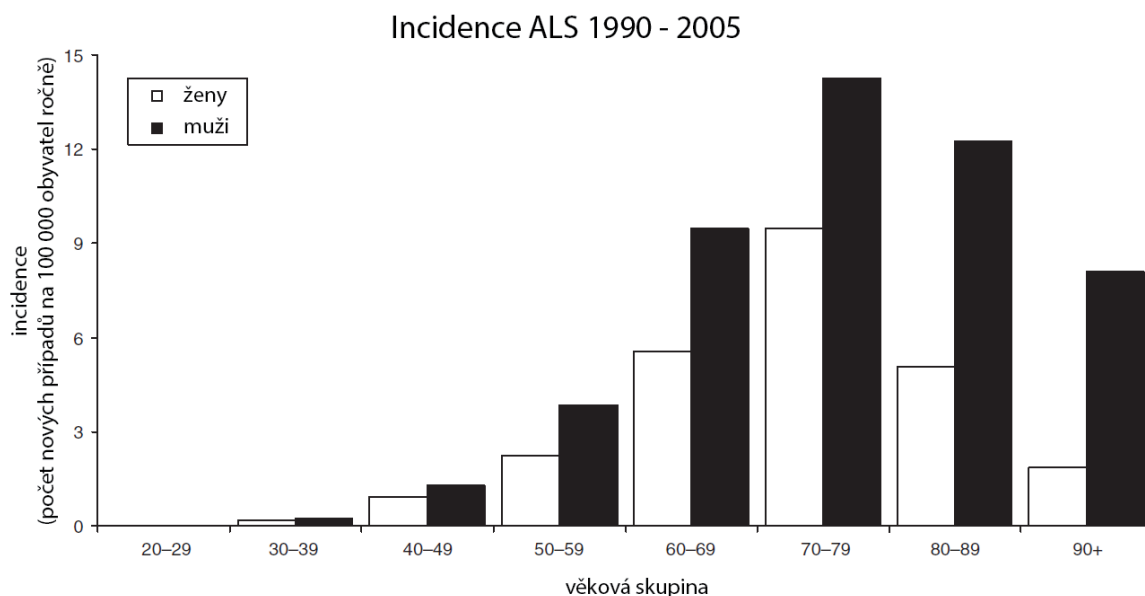
**Obrázek 26. Zobrazení kortikospinálního traktu na difuzní tenzorové traktografii. Modře je znázorněna precentrální a zeleně postcentrální část kortikospinálního traktu. Degenerace (snížená frakční anizotropie) u pacientů s ALS bývá často lokalizována v precentrální oblasti. (TURNER et al., 2009)**

## 2.8 Epidemiologie ALS

Amyotrofická laterální skleróza má podobnou celosvětovou prevalenci, bez zjevných geografických hranic, nebo spojitostí s toxiny z prostředí. Téměř všechny rozsáhlé populační epidemiologické studie ALS byly provedeny v Evropě a jejich závěry jsou relativně konzistentní. (HUISMAN et al., 2011; PUGLIATTI et al., 2013; CHIÒ et al., 2009; DONAGHY et al., 2010; DONAGHY et al., 2009)

ALS je obecně častější u mužů než u žen, a to v poměru 1,2 - 1,5 : 1 (MANJALY et al., 2010). Incidence ALS v evropských populacích je 2 až 3 nové případy za rok na 100 000 obyvatel (JOHNSTON et al., 2006)

Podle studie z roku 2009 známe incidenci ALS ve Velké Británii za období 1990 – 2005, viz obrázek č. 27 (ALONSO et al., 2009). Z grafu je patrné, že nejvyšší roční výskyt je ve věkové skupině 70-79 let.



**Obrázek 27. Grafické znázornění věkového rozložení incidence ALS. (ALONSO et al., 2009)**

Prevalenci ALS v České republice můžeme jen odhadovat, jelikož neexistuje jednotný registr pacientů. Hrubá prevalence v Evropě se pohybuje od 1,1/100 000 obyvatel v bývalé Jugoslávii až po 8,2/100 000 na Faerských ostrovech (JOENSEN, 2012; ALČAZ et al., 1996). Celosvětově se prevalence odhaduje na 400 000 – 700 000 pacientů (COURATIER et al., 2016). Riziko vzniku ALS v průběhu života je zhruba 1/ 472 (ALONSO et al., 2009).

Zvýšený výskyt ALS v jedné geografické lokalizaci, často i s parkinsonismem a demencí, byl poprvé popsán u kmene Chamorro, který žije na ostrově Guam v jižním Pacifiku (KOERNER, 1952). Přepokládaná příčina tamního vysokého výskytu ALS byl vysoký obsah cyanotoxinů ve stravě. Nicméně detailnější epidemiologické a toxikologické studie tuto hypotézu nepotvrdily. Do dnešního dne nebyl popsán žádný environmentální vliv, který by způsoboval zvýšený výskyt ALS v tomto regionu (BRADLEY; MASH, 2009). Byla také popsána výrazně snižující se incidence ALS na ostrově Guam v posledních desetiletích (PLATO et al., 2003).

Podobně vyšší výskyt byl také popsán ve dvou samostatných oblastech na poloostrově Kii ostrova Honšū v Japonsku. Je pravděpodobné, že zvýšený výskyt zde bude podmíněn efektem zakladatele, který zapříčinil vysoký výskyt repetiční expanzní mutace genu C9orf72 (ISHIURA et al., 2012).

## **2.9 Rizikové faktory**

I přesto, že byla zkoumána celá řada faktorů, které by mohly zvyšovat riziko vzniku ALS, do současnosti byly jako rizikové faktory plně prokázány vyšší věk, mužské pohlaví a pozitivní rodinná anamnéza. Nadále ale zůstává nezbytné prozkoumat vliv prostředí na vznik a průběh ALS, jelikož environmentální vlivy bývají mnohdy snadno ovlivnitelné. V následující podkapitole bude blíže popsáno několik nejčastěji zkoumaných environmentálních vlivů a demografických faktorů.

### **2.9.1 Vyšší věk**

Věk je rizikovým faktorem pro ALS. Pro Parkinsonovu nemoc (PD) a Alzheimerovu chorobu (AD) riziko propuknutí choroby roste s věkem, není však jasné, zda toto platí u ALS. Data z několika populačních registrů různých zdravotních systémů ukazují, že nejvyšší riziko je ve věku okolo 75 let a poté následuje plató nebo dokonce snížení rizika. (HUISMAN et al., 2011; PUGLIATTI et al., 2013; CHIÒ et al., 2009; DONAGHY et al., 2010; DONAGHY et al., 2009)

To může být způsobeno tím, že ALS je daleko vzácnější choroba než PD nebo AD a se zužováním populace v pokročilém věku může docházet ke zkreslení dat. U starších pacientů může být také ALS poddiagnostikována tím, že atrofie a strádání mohou být přičítány spíše stařecké kachexii nebo běžně se vyskytujícímu gerontologickému nemocnění, které je navíc velmi vzácné. Pokud je pokles rizika v pozdějším věku opravdový, naznačuje to rozdílný mechanismus neurodegenerace u ALS, přinejmenším u starších lidí, než jaký je u PD nebo AD. (AL-CHALABI; HARDIMAN, 2013)

### **2.9.2 Zaměstnání**

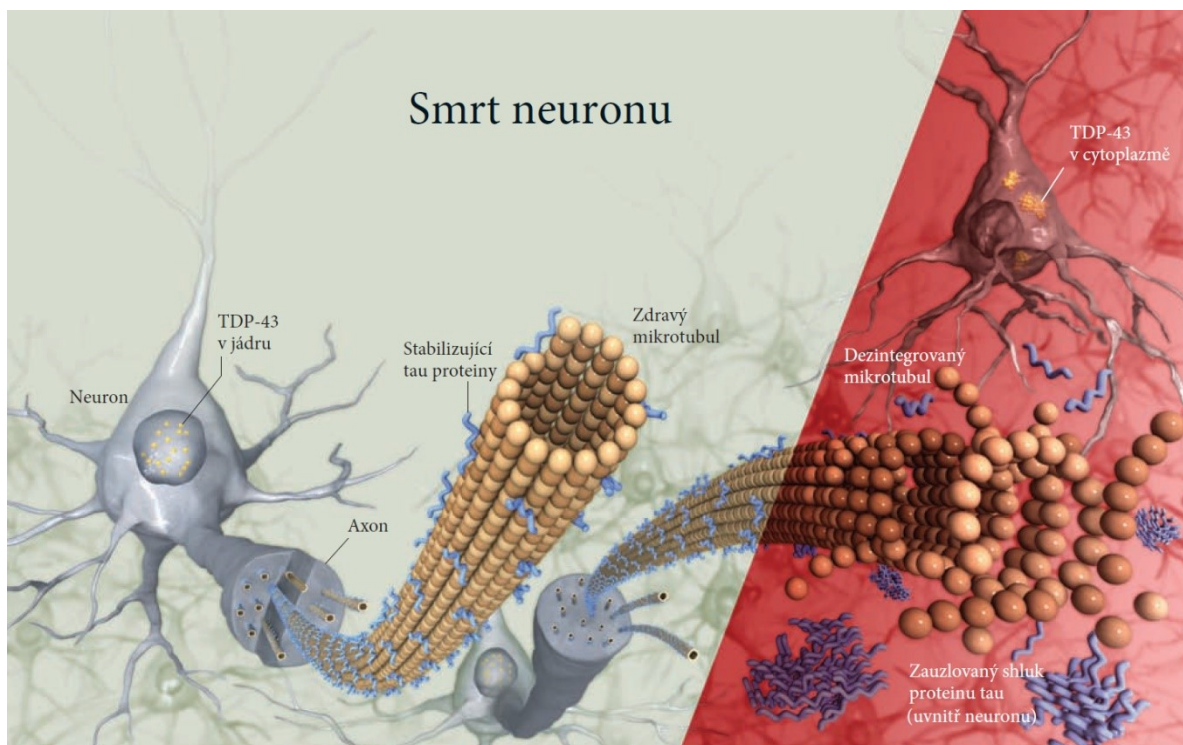
Ze všech studií, které zkoumaly potenciální rizikové faktory u ALS, jsou ty, které se zaměřily na vliv zaměstnání, nejméně kvalitní. Přehledová studie z roku 2009 zkoumala 3773 studií a pouze 12 z nich označila jako dostatečně kvalitní pro další přezkoumání. Na základě těchto publikovaných studií je možné, že vyšší pracovní riziko pro vznik ALS existuje u těchto profesí: veterinář, atlet, kadeřník, operátor elektrárny a zaměstnanec v ozbrojených složkách. Nicméně takové analýzy mají tendenci být předpojaté vzhledem k tomu, že studie na rizikovost povolání s negativním výsledkem nebývají publikovány. (AL-CHALABI; HARDIMAN, 2013)

### 2.9.3 Cvičení, pohybová aktivita a úrazy hlavy

Pacienti s ALS bývají často popisováni jako lidé, kteří měli premorbidně vysokou úroveň zdatnosti. Tento stereotyp může být posilován známým případem Lou Gheriga a také tím, že tragickým případům propuknutí ALS u známých sportovců se v médiích věnuje více prostoru.

Chronická traumatická encefalopatie (CTE) je nově definované neurodegenerativní onemocnění, které často vzniká následkem opakovaných úrazů hlavy. Tato diagnóza byla navržena jako korektní označení případů ALS pozorovaných mezi profesionálními atlety a nejspíše také u válečných veteránů. (COURATIER et al., 2016; BAUGH et al., 2012)

Poranění mozku může vést k degeneraci a následně apoptóze jednotlivých neuronů i roky poté, co k poranění došlo. U případů CTE, které připomínají projevy a průběhem ALS, dochází k odtržení tau proteinů z mikrotubul, které slouží jako strukturální podpora pro nervové axony. Mikrotubuly se poté dezintegrují a tau proteiny se shlukují a uzlují dohromady, což vede k poškození buňky. Ve stejnou dobu se proteiny TDP-43, které ovlivňují genovou expresi, pohybují z jádra do cytoplazmy, kde formují pro buňku toxické shluky. U CTE tedy dochází jak k odtržení tau proteinů, tak ke shlukování proteinu TDP-43, což může vést k úmrtí buňky. (BARTHOLET, 2012)



**Obrázek 28. Grafické znázornění patologických procesů uvnitř neuronu po poranění hlavy. (BARTHOLET, 2012)**

Ukazuje se také, že rozdílný biologický efekt na neurodegeneraci by mohly mít i různé úrovně sportovní výkonnosti (profesionální versus rekreační), jak napovídají předchozí zjištění zvýšeného rizika ALS mezi profesionálními hráči kopané, ale ne mezi rekreačními hráči (BERETTA et al., 2003). Podobný výsledek měla i rozsáhlá evropská studie, která zjistila o 51 % nižší riziko u organizovaného sportu, ale o 59 % vyšší u sportu profesionálního. Ukázala také na nepřímou závislost (inverzní korelaci) mezi opakovanými úrazy a rizikem vzniku ALS. U osob, které prodělaly více jak 2 sportovní úrazy, bylo riziko zvýšeno o 116 % (PUPILLO; MESSINA; GIUSSANI; et al., 2014). Zajímavá je i případová studie, která popsala souběžný výskyt ALS u tří kamarádů, kteří spolu hráli amatérskou fotbalovou ligu. Rozvinutí nemoci však nelze přičítat pouze fotbalu, jelikož tyto kamarádi spolu sdíleli řadu stejných environmentálních vlivů. (WICKS et al., 2007)

Naproti tomu populační studie zahrnující 636 pacientů s ALS a 2 166 kontrolních probandů zjistila, že i přes to, že pacienti s ALS měli o něco více volnočasových pohybových aktivit, nebyl zjištěn signifikantně vyšší výskyt mezi lidmi provozujícími extrémně namáhavé sporty, jako je například běhání maratonu, nebo u lidí s energeticky náročným zaměstnáním. (HUISMAN et al., 2013)

Je proto zapotřebí věnovat další úsilí, abychom lépe porozuměli rozdílnému výsledku u rekreačních a profesionálních sportovců. Ačkoliv je fascinující, že sportovní činnost by mohla přispívat ke vzniku ALS, je potřeba opatrnosti při interpretaci výsledků vzhledem k tomu, že valná většina důkazů je založena na malém počtu případů ALS (COURATIER et al., 2016). Také je možné, že sport nezvyšuje riziko ALS, ale je pouze ukazatelem rizika, jelikož nebyl zjištěn vztah mezi objemem fyzické aktivity a rizikem ALS. To podporuje hypotézu, že sportovní zdatnost a riziko ALS jsou dva aspekty nervového systému, které spolu mohou souviset.

Podporu této hypotézy tvoří i závěry následujících dvou studií. Za prvé, studie zkoumající stranovou dominanci ukázala, že pacienti, u kterých se první příznaky projeví na HKK, mají častěji postiženou dominantní stranu. Tato predispozice se však neprokázala u pacientů, kteří mají první postižené DKK. Jedním z možných vysvětlení je nerovnoměrná vulnerabilita kortikálních motoneuronů, stejně jako se to předpokládá u „split-hand“ syndromu. (TURNER et al., 2011). Druhým podporujícím faktem je, že v nižším věku je ALS více zastoupena u mužů a je spojována jak se zvýšenou tělesnou zdatností, tak s vyšší hladinou androgenů intrauterině. Ta se projeví rozdílnou délkou druhého a čtvrtého prstu ruky. (VIVEKANANDA et al., 2011)

Ve světle těchto poznatků tedy nelze usuzovat, že pohybová aktivita je rizikovým faktorem ALS, je však zapotřebí dalšího výzkumu, abychom mohli tvrdit, že pohybová zdatnost je pouze ukazatelem možného rizika vzniku ALS. (AL-CHALABI; HARDIMAN, 2013)

#### **2.9.4 Kouření**

Vliv kouření na ALS zkoumala celá řada studií, nicméně v přehledové analýze z roku 2009 byla většina z 32 studií vyřazena a statisticky jich bylo zpracováno pouze 7. Výsledek této analýzy byl, že kouření by mělo být uznáno jako rizikový faktor ALS. (ARMON, 2009)

Od té doby však bylo provedeno několik dalších studií a výsledky jsou rozporuplné. Některé analýzy naznačují, že vyšší riziko ALS je u žen – kuřáček, než u mužů – kuřáků, ale opět je potřeba dalšího zkoumání pro potvrzení tohoto předpokladu. (ALONSO et al., 2010)

#### **2.9.5 Těžké kovy**

Systematický přehled vlivu těžkých kovů jako rizikového faktoru ALS z roku 2007 analyzoval výsledky 50 studií rozdílné kvality, přičemž 3 studie byly zkoumány detailně. Zkoumal se především vliv vystavení těžkým kovům při pracovní činnosti. Mezi zkoumané kovy byly zařazeny olovo, rtuť, hliník, hořčík, kadmium a selen. Nebyl ale nalezen žádný kauzální vztah mezi vystavením těžkým kovům a ALS.

Novější populační kontrolovaná studie z roku 2010, provedená u 41 pacientů s ALS a 28 kontrolních probandů zjistila zvýšené riziko ALS při zvýšeném příjmu anorganické formy selena skrz pitnou vodu. (VINCETI et al., 2010)

#### **2.9.6 Vojenská služba**

Lidé ve vojenské službě jsou vystaveni mnoha unikátním a potenciálně škodlivým vlivům zahrnujícím fyzické a psychické vypětí, četná zranění, infekční agens, vakcinační látky, těžké kovy a specifické environmentální vlivy podle oblasti nasazení.

Přehledová studie zaměřující se na potenciální vztah mezi vojenskou službou a ALS, která byla nedávno publikována, dospěla k závěru, že i když existují určité náznaky, je předčasné tvrdit že vojenská služba a ALS mají kauzální a nepopiratelný vztah. (BEARD; KAMEL, 2015)

#### **2.9.7 Shrnutí rizikových faktorů**

Porozumění rizikovým vlivům je u ALS zásadní, protože se často dají snadno eliminovat a je prokázáno, že i u dědičných forem ALS mají velký dopad. Existují však tři zásadní překážky pro kvalitní zkoumání těchto vlivů. Je to nejasný vliv environmentálních faktorů na patofyziologii nemoci, dále obtížné navržení studie pro vlivy, které se během života akumulují, a také nelehké pro práci, která není náročná na technologii, ale spíše na čas.

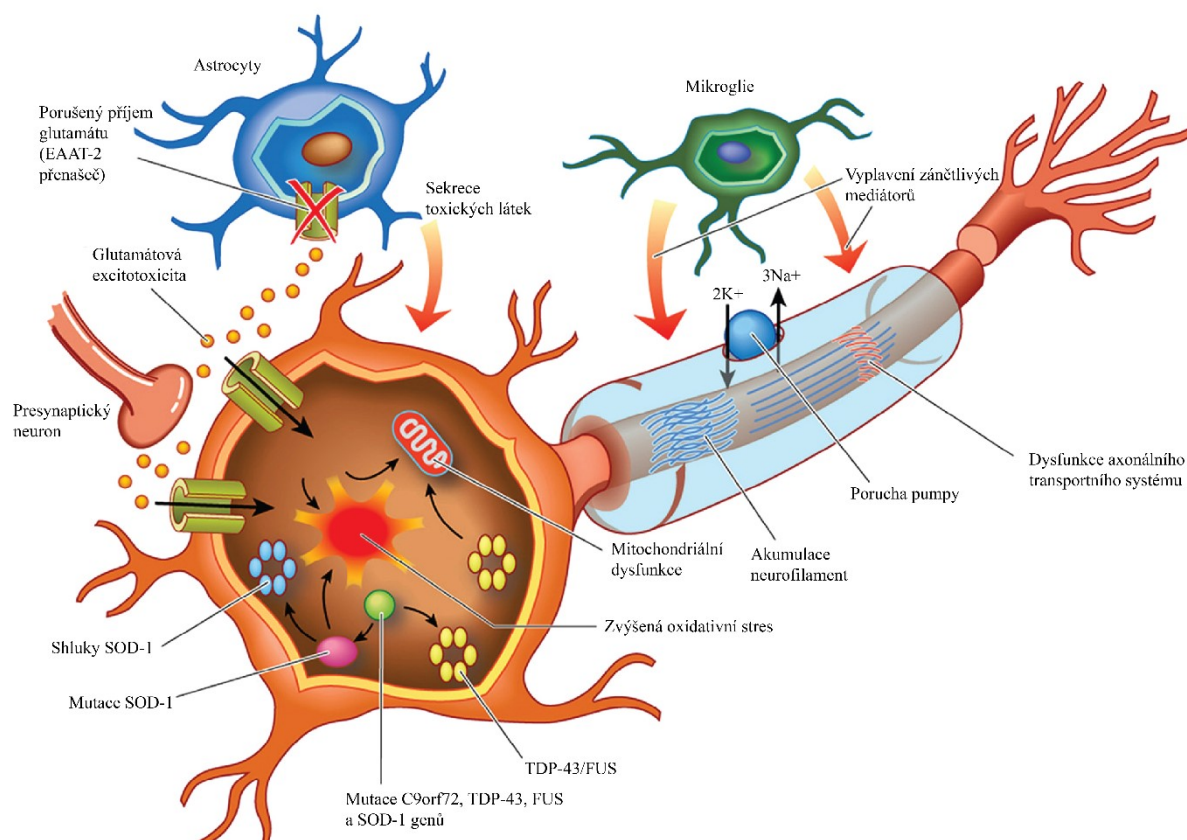
S tím, jak dochází k postupnému odhalování genetického pozadí a patofyziologie nemoci, budou snad i rizikové faktory více zřejmé. K jejich výzkumu jsou zapotřebí jednotné standardizované výzkumné techniky při provádění populačních studií a také vzájemná spolupráce národních registrů ALS.

## **2.10 Patofyziologie ALS**

Přestože dosud nebyl patofyziologický mechanismus ALS plně objasněn, narůstající důkazy vypovídají o důležitosti genetických faktorů a dysfunkce vitálních molekulárních drah. Genetická etiologie byla identifikována u více jak 20 % domnělých sporadických případů ALS a 60 % familiárních forem ALS. Nejméně u 16 genů se již potvrdila úloha v patogenezi ALS. (ANDERSEN; AL-CHALABI, 2011)

Tento průlom v genetickém podkladu nemoci pomohl objasnit několik patogenetických aspektů s potenciálními terapeutickými implikacemi. Patofyziologický mechanismus neurodegenerace u ALS se zdá být multifaktoriální s důkazem o komplexnosti vztahů mezi molekulárními a genetickými dráhami. Dysfunkce excitačního přenašeče aminokyseliny typu 2 (EEAT-2) u astrocytů vede ke sníženému vstřebávání glutamátu ze synaptické štěrbině, a tudíž ke glutamátové excitotoxicitě. Glutamátem navozená excitotoxicita způsobí zvýšený influx iontů  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$  s následnou neurodegenerací skrz aktivaci  $\text{Ca}^{2+}$  dependentních enzymatických drah. Dále se glutamátová excitotoxicita projeví ve tvorbě volných radikálů, které také přispívají k neurodegeneraci. Mutace v C9orf72, TDP-43 a FUS genech vede k dysregulaci metabolismu RNA, což nakonec vyústí ve formování intracelulárních shluků, které jsou pro neuron škodlivé. Dalším významným prvkem je mutace genu SOD-1, který kóduje enzym snižující oxidativní stres, což vede k mitochondriální dysfunkci, formování intracelulárních shluků, porušené funkci neurofilament a poškození axonálního transportního systému. Aktivace mikroglií vede k vyplavení zánětlivých cytokinů, což dále zhoršuje toxicitu. (VUCIC; ROTHSTEIN; KIERNAN, 2014)





**Obrázek 29. Patofyziologické buněčné mechanismy, které byly doposavad popsány v rámci ALS. (VUCIC; ROTHSTEIN; KIERNAN, 2014)**

### 2.10.1 Úloha mikroglíí

S pokračujícím výzkumem se v patofyziologii nemoci postupně přičítá významnější úloha také mikroglíím. Mikroglie jsou spolu s astrocyty, oligodendrocyty a Schwanovými buňkami řazeny mezi gliové buňky. Původně se soudilo, že mikroglie, které vznikají v kostní dřeni a poté putují do CNS, mají za úkol pouze úklid mrtvých a degenerovaných neuronů pomocí fagocytózy. V poslední době však byla odhalena jejich významná role při remodelování synapsí, čímž zprostředkovaně zasahují i do mozkových funkcí a mohou mít vliv i na vznik neuropsychiatrických nemocí. Indukovanou mutací těchto buněk byl u myši vyvolán stav podobný trichotillomanii u lidí (stav impulzivního vytrhávání vlasů, vousů nebo obočí). Po transplantaci kostní dřene tento stav opět odezněl. (CHEN et al., 2010)

Studie u ALS ukazují, že mikroglie by mohly mít v iniciálním stadiu protektivní vliv, a naopak v pokročilém stadiu mohou aktivované mikroglie přes vyplavování neurotoxických faktorů přispívat k zániku motoneuronů a zrychlovat tak progresi nemoci. U myších modelů ALS (SOD-1 G93A) byla prokázána poškozená mezibuněčná komunikace mezi neurony a astrocyty a mezi neurony a mikroglíemi. Nicméně kompletní podstata interakcí, která vede ke zhoršení neurodegenerace motoneuronů zůstává neobjasněna. (BRITES; VAZ, 2014)

## 2.11 Patogeneze ALS

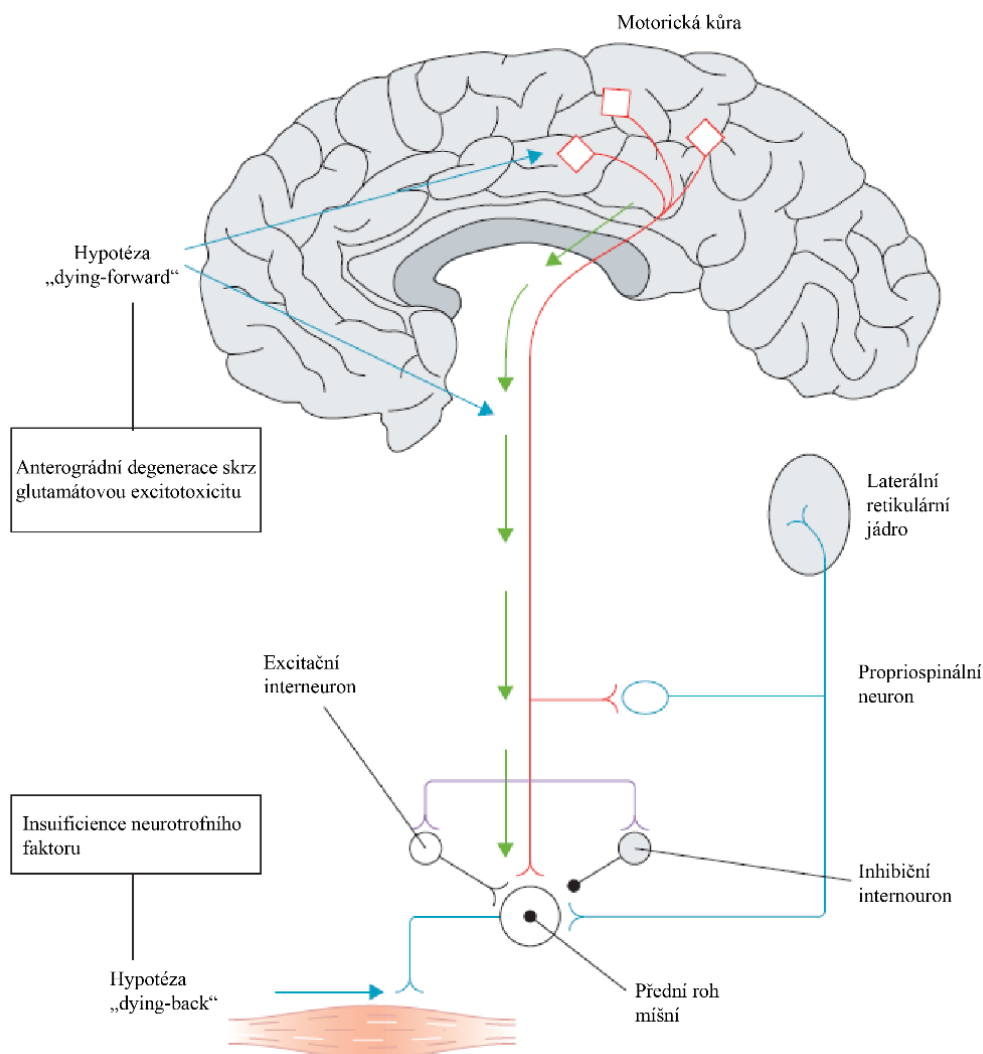
Přestože prvotní postižení UMN před LMN bylo předpokládáno již Charcotem, otázka, kde ALS začíná zůstává nezodpovězena (CHARCOT, 1874). Odpověď na tuto otázku bude mít velký význam pro patofyziologii, diagnostiku a terapii ALS.

### 2.11.1 Hypotéza „dying-forward“

Hypotéza „dying-forward“ byla poprvé předložena Eisenem a jeho kolegy v roce 1992 (EISEN; KIM; PANT, 1992). V tu dobu se předpokládalo, že ALS je primárně onemocnění kortikálních motoneuronů, ze kterých se degenerace šíří na přední rohy míšni anterogradně přes glutamátovou excitaci. Myšlenku dopředného šíření podpořilo klinické pozorování, ze kterého bylo patrné, že motoneurony, které nemají monosynaptický spoj s kortikálními motoneurony, jako jsou ty pro okohybné svaly a v Onufově jádře, zůstávají během nemoci nepostiženy. Další podpůrný argument vychází z faktu velmi vzácného výskytu izolovaného poškození LMN u ALS a také absence přirozeně se vyskytujících modelů ALS u zvířat, což je přičítáno zranitelnosti spojení pyramidových buněk z kůry a motoneuronům v předních rozích míchy v kortikospinální dráze. Studie využívající transkraniální magnetickou stimulaci (TMS) také dokázaly zvýšenou excitabilitu UMN před nástupem symptomů u pacientů s fALS (VUCIC; KIERNAN, 2006). Zvýšenou hyperexcitabilitu potvrzuje i efektivnost antiglutaminergní látky riluzolu, který u pacientů s ALS signifikantně prodlužuje dobu přežití. Hypotézu kortikálního původu ALS podporuje i častý překryv ALS a FTD, které tvoří jedno kontinuum a mohou mít společný genetický podklad v mutaci genu C9orf72.

### 2.11.2 Hypotéza „dying-back“

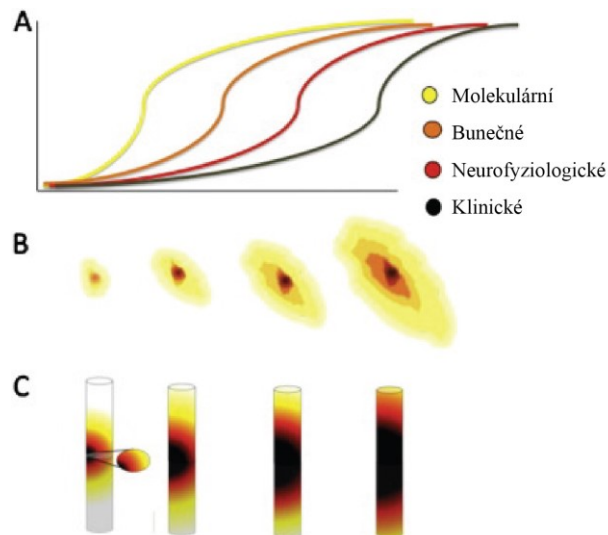
Naproti tomu byla stanovena i hypotéza „dying-back“, která předpokládá počátek ložiska nemoci ve svalových buňkách a nervosvalových ploténkách. Konkrétně tato hypotéza předpokládá deficit specifického neurotrofního faktoru, který je obvykle vyplavován postsynaptickými buňkami a retrogradním transportem přenášen skrz presynaptický axon až do buněčného těla neuronu, kde má neurotrofní efekt. Pozorování, že degenerace synapse předchází degeneraci v předním rohu míšním, tuto teorii podporují. Doposud však nebyl identifikován specifický neurotrofní faktor. (DADON-NACHUM; MELAMED; OFFEN, 2011)



**Obrázek 30. Grafické znázornění hypotézy „dying-forward“ a hypotézy „dying-back“.** (KIERNAN et al., 2011)

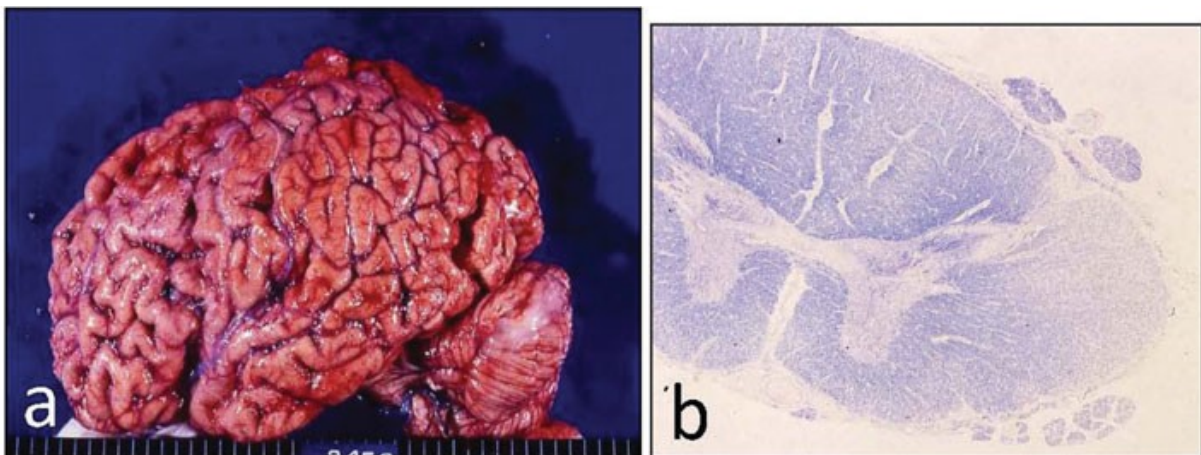
### 2.11.3 Shrnutí patogeneze

Některé hypotézy také předpokládají, že postižení UMN a LMN probíhá nezávisle na sobě, případně že začátek nemoci může být bifokální nebo multifokální. (SEKIGUCHI et al., 2014). Byla předložena i hypotéza, že patogeneze ALS může probíhat skrz mozkomíšní mok (SMITH et al., 2015), nicméně většina autorů se shodne na šíření degenerace z buňky do sousední buňky či přes synapse v rámci nervových drah (RAVITS; PAUL; JORG, 2007).



**Obrázek 31. Grafické znázornění časoprostorové sumace změn. A) Sekvence patogeneze od molekulárních změn přes neurofyziologické až po klinickou symptomatologii, B) Prostorové změny ve tkáni, kde dochází k postupnému šíření degenerace, C) Sumace změn nakonec vede k difuzním symptomům, viz obrázek č. 19. (RAVITS; PAUL; JORG, 2007)**

Motoneurony jsou v rámci ALS napadány predominantně, avšak ne všechny subtypy synchronně. Na dvou myších modelech (typu G93A SOD1 a G85R SOD1) bylo prokázáno, že nejprve bývají postiženy axony motoneuronů inervující rychlá glykolytická vlákna (typ IIb), a to dlouho předtím, než se objeví první symptomy. V době propuknutí prvních symptomů bývají zasaženy motoneurony rychlých, oxidativně glykolytických vláken (typ IIa), zatímco motoneurony pomalých oxidativních vláken (typ I) bývají nepostiženy. (PUN et al., 2006)



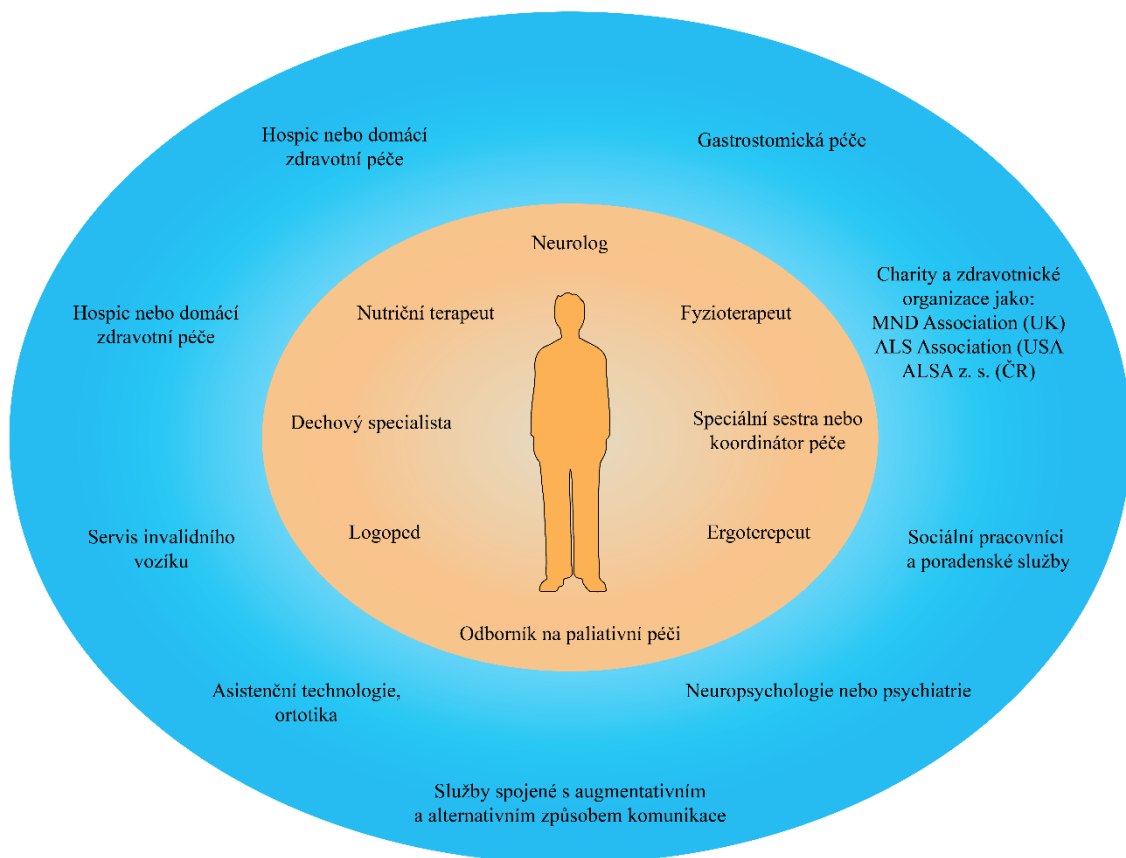
**Obrázek 32. Neuropatologické nálezy u pacienta s ALS-PD formou nemoci z poloostrova Kii. A) Na vypreparovaném mozku lze vidět atrofii ve frontálním a temporálním laloku, zejména v pólech. B) Na míše jsou patrné známky degenerace v laterálních drahách a zánik buněk v předních rozích míchy. (KUZUHARA et al., 2001)**

## 2.12 Léčba a rehabilitace

Hlavní úlohou péče o pacienty s ALS je minimalizovat nemocnost a maximalizovat kvalitu života. I přesto, že doposavad neexistuje kauzální léčba, podpůrná a symptomatická léčba prováděná specialisty v multidisciplinárním týmu může prodloužit dobu dožití. Existuje široké spektrum strategií zvládnání fyzických i psychických symptomů, a proto je doporučováno, aby péče byla zajišťována odborníky ve specializovaných centrech. (HARDIMAN; VAN DEN BERG; KIERNAN, 2011)

### 2.12.1 Multidisciplinární tým a organizace péče

Jelikož pacienti s ALS potřebují komplexní péči, je nezbytné, aby se o ně staral multidisciplinární tým specialistů, který by je měl citlivě a důvěryhodně provázet po celou dobu nemoci.



**Obrázek 33. Doporučené součásti multidisciplinárního týmu pro celostní péči o pacienty s ALS. (HOBSON; MCDERMOTT, 2016)**

Účast multidisciplinárního týmu v léčbě je spojena s delší dobou dožití, nezávisle na použití neinvazivní ventilace (NIV), riluzolu nebo sycením přes gastrostomii. Důvod prodloužené doby přežití zůstává neobjasněn a vyžaduje další zkoumání. Ve studii, kde se

porovnával model péče v Irsku a Severním Irsku, byla centralizovaná multidisciplinární péče na speciálních klinikách v Severním Irsku spojena s příznivějšími výsledky, oproti péči v Irsku, kde pacienti docházejí na všeobecnou neurologii bez integrované péče. (ROONEY et al., 2015)

Pacienti také oceňují pohodlí a kvalitu spojené s jednotnou péčí. Ačkoliv nabídka více schůzek během jednoho dne s více specialisty zkracuje dobu nezbytnou pro přepravu, zůstává cestování do nemocnice a prodloužená doba schůzek problémem. (HOGDEN et al., 2012; O'BRIEN et al., 2011)

### **2.12.2 Symptomatická léčba**

V první řadě by pacientům s ALS měla být nabídnuta léčba riluzolem v 50 mg dávkách dvakrát denně, pro ostatní doplňky, jako jsou například kreatin nebo koenzym Q10, neexistují dostatečně průkazná podložení efektu (ANDERSEN et al., 2012).

V iničiálních stádiích ALS se péče také zaměřuje na maximalizaci funkce, prodloužení nezávislosti a léčbu symptomů. Pro většinu symptomů spojovaných s ALS existují standardy doporučené terapie s ohledem na další komorbidity a individuální přístup k pacientovi. Například amitriptylin může být užitečný zejména u pacientů s bolestmi a nadměrným sliněním. I přesto, že léčba některých obtíží může být neefektivní, je jejich brzké rozpoznání podstatné, jelikož umožňuje podporu, edukaci a využití copingové strategie u pacientů a jejich pečovatелů. Stejně tak je rozpoznání symptomů důležité pro sdílené rozhodování o léčbě a plánování dalšího postupu. (ANDERSEN et al., 2012)

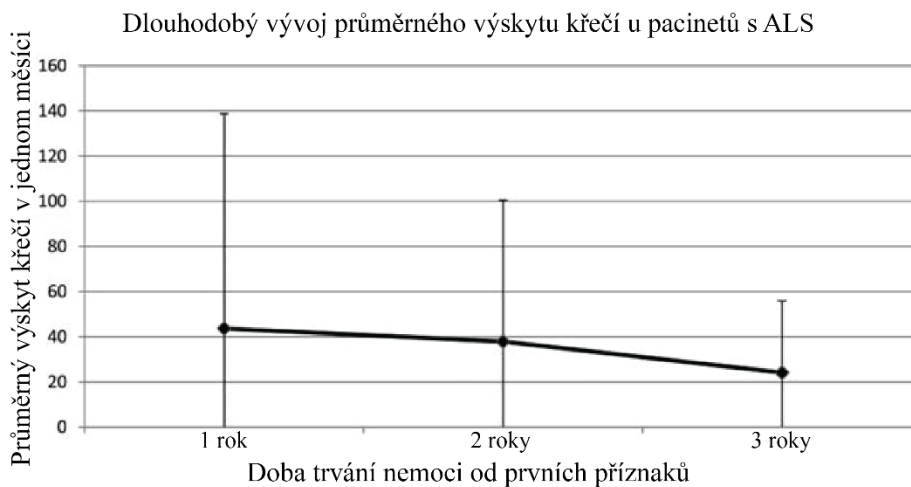
### **Svalové křeče**

Přehledová studie z databáze Cochrane nenašla žádný důkaz pro doporučení jakékoliv léčby křečí u pacientů s ALS, u kterých jsou častým problémem. (BALDINGER; KATZBERG; WEBER, 2012)

Chinin je nejpoužívanějším lékem pro terapii křečí, ale jeho použití ve Spojených státech amerických (USA) je zakázáno kvůli hlášeným vzácným, ale vážným hematologickým a kardiálním vedlejším efektům (665 vážných událostí a 93 úmrtí během let 1969 a 2006) (FDA.GOV, 2006). Další přehledová studie z Cochrane databáze se zaměřila pouze na použití chininu u pacientů s ALS a zjistila, že použití chininu je v dávce 200-500 mg denně bezpečné a efektivní. Nicméně chinin jako lék není doposud pro použití v České republice registrován. Je také potřeba zdůraznit, že zatím nebyla provedena žádná studie, která by zkoumala efekt fyzioterapie na výskyt křečí. (EL-TAWIL et al., 2015)

Britské doporučené postupy uvádějí na prvním místě použití chininu, zatímco evropské doporučují použití levetiracetamu, a to na základě výsledků jedné malé studie. V roce 2016 byla provedena studie, která došla k závěru, že malé dávky mexiletinu byly dobře tolerovány a vedly

ke snížení frekvence křečí. (ANDERSEN et al., 2012; WEISS et al., 2016; BEDLACK et al., 2009)



**Obrázek 34. Průměrný měsíční výskyt křečí u pacientů s ALS. S progresí onemocnění klesá i průměrný výskyt, rozdíl však není statisticky významný. V grafu je znázorněna i směrodatná odchylka. (CARESS et al., 2016)**

### Spasticita

Zvládání spasticity má za cíl snížení svalového napětí a prevenci komplikací plynoucích z hypertonie, jako jsou kontraktury nebo dekubity. Pozornost by měla být také věnována faktorům, které mohou ke spasticitě přispívat, jako jsou například bolest, obstrukce nebo postura při sezení či stožení. (ASHWORTH; SATKUNAM; DEFORGE, 2006; KHEDER; NAIR, 2012)

Fyzioterapie, zahrnující pasivní pohyby a protahování, může být velmi užitečná. V randomizované kontrolované studii u 25 pacientů bylo prokázáno, že cvičení bylo spojeno se zlepšením spasticity a disability. (DRORY et al., 2001)

Farmakologická léčba je často předepisovaná, i když důkazy pro její efektivnost jsou nedostačující. Svalová relaxancia, jako jsou baklofen nebo dantrolen by měla být používána s opatrností, jelikož mohou přispívat ke svalové slabosti nebo mít sedativní vedlejší účinky (ANDERSEN et al., 2012; ASHE et al., 2016). Pro co největší toleranci a dlouhodobý efekt se doporučuje začít s malými dávkami a zvyšovat je pomalu (KHEDER; NAIR, 2012). Při selhání perorální medikace je vhodné použití intratekální baklofenové pumpy, která, na základě výsledků observačních studií, může ulevit od symptomů a zvýšit kvalitu života (MCCLELLAND et al., 2008).

## **Bolest**

Jak již bylo zmíněno v kapitole 2.3.6, bolest je častou komplikací u pacientů s ALS a obvykle se s progresí nemoci zintenzivňuje. Nejčastěji bývají udávány bolesti končetin, trupu, krku a dalších oblastí spojených s omezeným rozsahem pohybu, otlaky nebo se svalovými křečemi (CHIÒ; MORA; LAURIA, 2017).

Bolest ovlivňuje téměř všechny aspekty běžného denního života, ale často bývá nedostatečně léčena. Je zapotřebí lepšího porozumění bolesti vyskytující se u pacientů s ALS a kvalitních studií zkoumajících efekt při aplikaci různých analgetik. (BRETTSCHEIDER; KURENT; LUDOLPH, 2013)

Jelikož chybí standardizovaný postup pro léčení bolesti u pacientů s ALS, je doporučován strukturovaný postup dle WHO, ve kterém mohou být použity všechny kategorie v závislosti na příčině a intenzitě bolesti. Analgetická léčba opioidy se zdá být efektivní a bezpečná, nemusí vést ke kratší době dožití a může být také užitečná při zvládnání dyspnoe. (CARLSON, 2016; OLIVER et al., 2010; CONNOLLY; GALVIN; HARDIMAN, 2015)

## **Kognitivní deficit**

Časté překrytí ALS a FTD bylo popsáno v kapitole 2.6. Přítomnost tohoto překrytí nebo výskyt více neurodegenerativních nemocí v rodině pacienta s ALS by měly upozornit ošetřujícího lékaře na možnost přítomnosti genetického podkladu nemoci. U každého pacienta s ALS by mělo být také prováděno screeningové vyšetření kognitivních funkcí, jelikož to v případě zjištění deficitu může pomoci k citlivému a správnému přístupu ošetřovatelů a rodinných příslušníků k pacientovi.

Doposud neexistuje standardizovaný doporučený přístup k terapii a zvládnání kognitivního deficitu u pacientů s ALS, zavedení takového přístupu by mělo být prioritou dalšího výzkumu. Doporučuje se však kombinace psychologické intervence a úpravy prostředí ke zvládnání symptomů FTD. (SHINAGAWA et al., 2015)

## **Psychologické symptomy**

Průměrně polovina pacientů s ALS trpí emoční nestabilitou, patologickým smíchem nebo pláčem v rámci tzv. pseudobulbárního afektu (PBA). Nejčastěji se PBA vyskytuje u pacientů s bulbar-onset ALS (MILLER; PRATT; SCHIFFER, 2011). Dvě randomizované kontrolované studie, které zkoumaly efekt podávání 20 mg dextrometofanu v kombinaci s 10 mg chininu denně u celkem 333 pacientů s ALS, zjistily výraznou redukci emoční nestability. Nežádoucí účinky zahrnující závratě a ospalost vedly u 24 % pacientů v jedné z těchto studií k ukončení léčby. Kombinace dextrometofanu a chininu je doporučovanou léčbou v USA, s kontraindikací u pacientů s rizikem srdeční zástavy nebo s prodlouženým intervalem QT



(MILLER et al., 2009). Ve státech, kde není možné použití kombinace dextrometorfanu a chininu, je doporučeno podávání selektivních inhibitorů vstřebávání serotoninu (SSRI) a amitriptylinu tak, jak bylo úspěšně řadu let používáno (ANDERSEN et al., 2012).

Kromě PBA se u pacientů s ALS vyskytují často i jiné psychologické symptomy, které mohou významně ovlivňovat kvalitu života. Řadíme mezi ně deprese, úzkosti a únavu. Zatím neexistují studie, které by upřednostňovaly specifický typ farmakoterapie nebo psychoterapie psychických obtíží u pacientů s ALS. Doporučuje se tedy převzetí standardů pro multidisciplinární léčbu, které se používají u jiných onemocnění (GOULD et al., 2015).

### **2.12.3 Ergoterapie a použití asistenčních zařízení** **Definování vlastností pomůcek**

V současné době existuje celá paleta asistenčních pomůcek, rehabilitačních zařízení a úprav domácího prostředí, která mohou pomoci pacientům s ALS. Nicméně chybí systematický přehled, který by jednotlivé pomůcky zhodnotil. Přístup k pomůckám je tak omezen na povědomí kliniků a zdravotnického personálu. Použití takovýchto pomůcek může být také omezeno jejich všeobecným zaměřením a nerespektováním specifických potřeb pacientů s ALS. Na výrobě nových pomůcek by měly spolupracovat týmy, do kterých jsou zařazeni i klinici a pacienti, aby nové pomůcky byly vždy plně orientované na potřeby pacienta. Příkladem takové pomůcky může být límec Sheffield Supprot Snood, který byl vyvinut pro podporu krku a hlavy u pacientů se slabostí šíjových svalů, bez toho, aby je omezoval v pohybu, mluvení nebo při jídle.



**Obrázek 35. Sheffield Suppor Snod límec pro podporu držení hlavy u pacientů s ALS. (BAXTER et al., 2016)**

## **Pomůcky na běžné denní činnosti a přesuny pacienta**

Výběr pomůcek, které napomáhají pacientům zachovat samostatnost a usnadňují jim provádění běžných denních činností (ADL), by měl zajišťovat především ergoterapeut ve spolupráci s ostatním zdravotnickým personálem a okolím pacienta. Podstatnou rolí ergoterapeuta je také edukace pacienta a jeho rodiny o jejich správném použití. Vzhledem k různorodým projevům nemoci je nezbytný individuální přístup. Při doporučování pomůcek na přesun a pohyb pacienta bychom měli vycházet především z energetické náročnosti jejich použití, aktuálního stavu funkčních schopností pacienta a rychlosti progresu nemoci. Studie z roku 1996 ukázala, že použití kolečkového nízkého chodítka je méně energeticky náročné než použití čtyřbodového chodítka (FOLEY et al., 1996). Použití nízkého kolečkového chodítka nebo klasické hole je také energeticky úspornější než použití francouzských holí nebo čtyřbodové hole. Pokud to pacientův stav umožňuje, měli bychom vždy upřednostňovat energeticky méně náročné pomůcky.

V rámci ergoterapeutické péče by si měl pacient osvojit pomůcky pro usnadnění běžných denních činností. Do této kategorie řadíme švédské podavače, ergonomické přístroje s rozšířenou rukojetí, hrnky s výřezem pro nos, držáky talířů, sedáky do sprchy, navlékače ponožek a řadu dalších pomůcek. I v rámci této oblasti pomůcek bylo prokázáno, že řada z nich dokáže snížit energetickou náročnost dané činnosti. Většina nástrojů, které pacient obvykle během dne používá, má malý průměr rukojeti. Následkem toho může být jejich použití značně komplikované a pro pacienty s výrazně sníženou silou úchopu až nemožné. Doporučovaný průměr rukojeti nástroje pro palmární úchop s palcovým zámkem je 33 mm (SANCHO-BRU et al., 2003).

V situaci, kdy pacient již nezvládá samostatné přesuny, je vhodné doporučit používání některé z pomůcek pro usnadnění přesunů. Pásky pro přesun (obrázky 36 a 37) umožňují ošetrovatelskému personálu poskytnout efektivní a zároveň velmi šetrnou pomoc při zvedání a přesunu pacienta. Přesouvací prkna mohou být velmi užitečná pro pacienty, kteří nejsou již schopni nakročení a otočení se ve stoje. V praxi se také velmi osvědčily rotační disky, které sestávají ze dvou spojených kruhových disků. Manipulace s pacientem stojícím na rotačním disku je velmi nenáročná pro ošetroující personál a lze jej využít i pro přesuny v malých prostorech.



**Obrázek 36. a 37. Pásky pro usnadnění přesunu pacienta. Vlevo je zachycena pomůcka vyrobená rodinou pacienta s ALS, vpravo ergonomický pás pro přesun od firmy GUMT Corp. (VÍTEK, 2015; GUMT CORP, 2017)**

### **Invalidní vozíky**

Invalidní vozík je velmi podstatnou asistenční pomůckou, obzvláště v pokročilých stádiích nemoci. Existují celkem tři typy invalidních vozíků: transportní mechanický vozík, standardní mechanický vozík a elektrický vozík. Transportní vozík je vhodný k usnadnění transportu i pro pacienty, kteří mají pouze mírné obtíže při chůzi. Výhodou tohoto vozíku je lehká váha a snadná manipulace, nevýhodou naopak malá kolečka, která mohou působit značný diskomfort na drsném nebo nerovném terénu. Standardní mechanický vozík je doporučován jen zřídka, jelikož je pro pacienty energeticky náročný a ovládání vyžaduje značnou sílu horních končetin.

U pacientů s ALS je běžně doporučovaný elektrický vozík. Vzhledem k možné prodlevě schvalování příspěvku od zdravotní pojišťovny je vhodné začít s výběrem vozíku s předstihem. Tento typ má obvykle řadu nastavení – náklon v prostoru, zdvihnutí podpěr dolních končetin a přídatné podpory pro hlavu a horní končetiny. Všechny tyto vlastnosti mohou významně zlepšit komfort pacienta a snižovat zdravotní rizika plynoucí z dlouhodobého sezení. Vozík je ovládán joystickem, tlačítky na opěrkách nebo náklonem hlavy. V případě závažnějšího postižení lze přidat zevní ovládání pro doprovodnou osobu. Výběr by měl být striktně individuální s přihlédnutím k progresi nemoci a přístupnosti domácího prostředí. Kvůli vysoké váze vozíku je vhodné vybavit vozidlo zvedákem či nájezdovou rampou.

### **Komunikační pomůcky**

Pomůcky pro augmentativní a alternativní způsoby komunikace zvyšují kvalitu života pacientů a usnadňují práci pečovatелům, jelikož stírají komunikační překážky (HWANG et al., 2014). Dostupnost specialisty na komunikační pomůcky zůstává různá, a to i přesto, že výběr a

nastavení těchto pomůcek často vyžadují speciální odbornost. Někteří pacienti upřednostňují jednoduché pomůcky, jako jsou psací tabule nebo mikrofony. Jiní naopak preferují více komplexní řešení v podobě produkce syntetické řeči z textu či hlasového rozpoznání, případně komunikaci pomocí pohledu, která se dá používat přes běžný stolní počítač nebo tablet.

Existuje také prostředek, nazývaný hlasová banka, do kterého pacienti mohou nahrát svůj hlas, který je pak v pozdějších stadiích nemoci využíván k produkci syntetické řeči.

Kvalita produkované řeči ale vyžaduje namluvení zhruba 1 600 frází, což je časově velmi náročné. Alternativní způsob je tzv. darování řeči nebo přiřazení řeči podle věku, pohlaví a akcentu. (MILLS; BUNNELL; PATEL, 2014) Tyto způsoby jsou zatím omezeny pouze na anglický jazyk. V České republice se alternativními způsoby komunikace zabývá například společnost Spektra, v. d. n. ([www.spektravox.cz](http://www.spektravox.cz))

V budoucnosti by komunikace mohla být zprostředkována pomocí rozhraní mozek-počítač, při kterém se softwarově zpracovává elektroencefalografická aktivita. Tato metoda však byla dosud používána pouze experimentálně na malém vzorku pacientů. Omezení tvoří také nezbytnost dlouhého tréninku, pro pacienta nutnost vynaložit úsilí a náročnost na technologii. (MARCHETTI; PRIFTIS, 2015)

#### **2.12.4 Výživa a polykání**

Malnutrice a ztráta hmotnosti jsou znaky horší prognózy u pacientů s ALS (MARIN et al., 2011). Příčiny úbytku hmotnosti jsou svalové atrofie, zhoršený příjem potravy kvůli dysfagii, slabost HKK a nižší apetit (GENTON et al., 2011). Zhoršený příjem potravy je navíc doprovázen zvýšeným energetickým výdejem, tzv. hypermetabolismem, který byl u pacientů s ALS zaznamenán (DUPUIS et al., 2011).

Výsledky studie, která byla provedena na malém vzorku pacientů, zaměřující se na pacienty sycené přes gastrostomický vstup vysoko-kalorickou stravou, zjistila u těchto pacientů delší dobu přežití (WILLS et al., 2014).

Pokud dietní úpravy přinášejí zlepšení v době dožití, je žádoucí je zařadit již v počátku nemoci, kdy bychom navíc mohli očekávat nejvyšší efekt těchto úprav. Vždy je ale nutné, aby pacient tyto změny toleroval, což nebylo dokázané u perorálního sycení.

Je také doporučeno, aby pacient podstupoval pravidelné vyšetření polykání a aby se pravidelně vážil. Na základě těchto vyšetření by mu pak měly být doporučovány dietní opatření, nebo orofaciální terapeutické techniky se zaměřením na dysfagii.

V roce 2016 byla publikována studie, která zkoumala efekt posilování expiračního svalstva u 25 pacientů s pravděpodobnou nebo definitivní diagnózou ALS podle škály El Escorial (BROOKS et al., 2000). Pacienti, mimo jiné, podstoupili vyšetření polykání na

videofluoroskopii (VFSS) a měření maximálního inspiračního (P<sub>I</sub>max) a expiračního (P<sub>E</sub>max) tlaku. Poté byli edukováni o správném provedení cviků na respiračních pomůckách. Ti, kteří měli P<sub>E</sub>max nižší než 40 cm H<sub>2</sub>O, prováděli usilovné výdechy přes Philips Threshold PEP, ti, kteří měli P<sub>E</sub>max vyšší, používali ke cvičení pomůcku EMST 150. Cvičení prováděli pětkrát týdně po dobu 5 týdnů, v objemu 25 usilovných výdechů v pěti po sobě jdoucích sériích denně. Studie dospěla k závěru, že posilování expiračního svalstva je u pacientů s ALS proveditelné a dobře tolerované a u této malé skupiny vedlo ke statisticky významnému zvýšení P<sub>E</sub>max a ke zlepšení polykací kinematiky, měřené na VFSS. (PLOWMAN et al., 2016)

Jiné studie ukázaly na zlepšení dysfagie a jiných bulbárních symptomů po aplikaci botulotoxinu do horního jícnového svěrače nebo po aplikaci autologních myoblastů. Je však potřeba dalšího výzkumu, aby mohly být tyto metody obecně doporučovány. (PLOWMAN et al., 2014; RESTIVO et al., 2013)

### **Výživa pomocí gastrostomie**

Podávání výživy pomocí gastrostomie je často používáno k zajištění nutričního a farmakologického příjmu, ale nebylo přesvědčivě dokázáno, že tato metoda výživy prodlužuje dobu dožití, zlepšuje nutriční stav nebo zvyšuje kvalitu života u pacientů s ALS. (STAVROULAKIS et al., 2013)

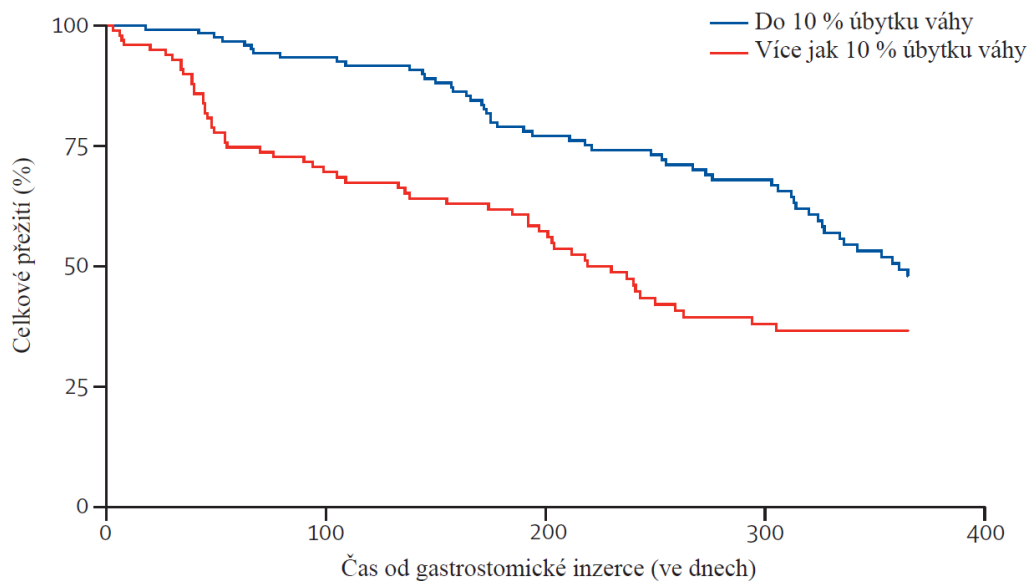
Nedávno provedená studie zkoumala okolnosti provázející gastrostomii a její dopady jako klinické komplikace, praktické záležitosti, časové omezení striktním režimem podávání výživy a psychosociální dopad. Téměř všichni účastníci stran pacientů i ošetřujícího personálu hodnotili gastrostomii ve výsledku pozitivně, jelikož benefity, jako jsou bezpečná možnost příjmu potravy a strach z úbytku váhy, převážily nad riziky a negativy gastrostomie. (STAVROULAKIS et al., 2016)

Vezmeme-li v potaz, že gastrostomie je již zavedenou metodou u pacientů s ALS v pokročilém stavu, je velmi nepravděpodobné, že by byla v budoucnu provedena randomizovaná a placebem kontrovaná studie.

### **Načasování provedení gastrostomie**

Pro pacienty, kteří se rozhodnou pro inzerci gastrostomické kanyly – nejvhodnější formu dlouhodobého enterálního sycení – bylo optimální načasování gastrostomie zkoumáno v prospektivní kohortové studii na 345 pacientech. Bylo zjištěno, že s progresí nemoci roste při oddalování gastrostomie individuální procedurální riziko s minimem nutričního benefitu. Původní doporučené postupy stanovily doporučenou hranici pro provedení gastrostomie 10 % úbytku hmotnosti. Na základě této studie se však tato doporučená hranice posunula na 5 % úbytku hmotnosti. Při překročení této hranice totiž může dojít k rychlejšímu ubývání hmotnosti

spojenému s nevratnými metabolickými změnami, které mohou ztěžovat znovunabytí ztracené hmotnosti. (MCDERMOTT; Pamela J. SHAW; et al., 2015)



**Obrázek 38. Grafické znázornění přežití u dvou podskupin pacientů, rozdělených podle úbytku hmotnosti v čase podstoupení operace. Modře jsou znázorněni pacienti, u kterých byl úbytek do 10 %, (celkem 66 pacientů), červeně ti, kteří měli v době operace úbytek hmotnosti vyšší než 10 %, (celkem 55 pacientů). (MCDERMOTT; Pamela J. SHAW; et al., 2015)**

### Technika inzerce gastrostomické kanyly

Technika inzerce gastrostomické kanyly se odvíjí od dechových funkcí pacienta a zavedených postupů pracoviště. Endoskopické umístění perkutánní gastrostomie (PEG) je vhodné pro pacienty bez dechových obtíží, kteří tolerují anestezii. Mnoho pacientů, obzvláště ti, u kterých se první obtíže projeví na končetinách, mají zhoršené dechové funkce v době, kdy se u nich začínají projevovat příznaky bulbárního syndromu. U takových pacientů by bylo zavedení PEG nebezpečné.

Radiologicky naváděná gastrostomie (RIG) obchází nezbytnost anestezie, ale balónkem-jištěná kanyla nese riziko posunu, vytékání nebo nutnosti znovuzavedení.

Třetí možností je perorální zavedení kanyly s obrazem z nazogastrické sondy (PIG). Tato metoda může být provedena při anestezii a neinvasivní ventilaci pacienta, pro získání obrazu je však nezbytné zavedení nazogastrické sondy, samotná kanyla pro sycení se pak zavádí skrz břišní stěnu. Všechny tři výše popsané metody se zdají být stejně bezpečné. (MCDERMOTT; Pamela J. SHAW; et al., 2015)

## **Podpora pacientovy volby**

Rozpoznání vhodné doby pro zavedení gastrostomické sondy je mnohdy obtížný úkol. Obzvláště u pacientů, kteří si užívají chuť jídla a je pro ně podstatný sociální význam stolování. Tito pacienti pak často tíhnou k odkladu zavedení kanyly. Gastrostomie také často představuje pro pacienty určitý milník v průběhu nemoci, což může také přispívat k tíhnutí k odkladu. (STAVROULAKIS et al., 2014; STAVROULAKIS et al., 2016)

Podporování volby pacienta je důležité a konzervativní přístup by měl být otevřenou možností pro všechny pacienty. Někteří pacienti gastrostomii plně odmítají a inzerce gastrostomické kanyly u pacientů, kteří se blíží ke konci života, je pravděpodobně zbytečná. Navíc s sebou nese značná rizika. Gastrostomická inzerce by neměla být prováděna zejména u pacientů s pokročilým kognitivním deficitem, protože dysfagie a neochota přijímat potravu je manifestace konečného stadia demence. (NICE.ORG.UK, 2006)

Na druhou stranu obava, že pacient bude hladovět, nebo riziko asfyxie při zhoršujících se symptomech bulbárního syndromu, by měly vést lékaře k nabídnutí gastrostomické inzerce. Alternativní možnosti gastrostomie a možná rizika asfyxie a strádání při jejím neprovedení by měly být s předstihem vysvětleny jak pacientovi, tak těm, kdo o něj pečují. Alternativní formy příjmu potravy, jako je sycení skrze nazogastričnou sondu nebo parenterální způsoby, lze také nabídnout, jelikož i ony mohou zamezit výše zmiňovaným obavám, ale měly by být používány s opatrností, vzhledem k tomu, že mohou mít negativní vliv na kvalitu života pacienta. U pacientů, u kterých se nepředpokládá, že by měli prospěch z gastrostomie, by měla být péče zaměřena především na paliativní opatření v celostním pojetí. (ANDERSEN et al., 2012)

### **2.12.5 Vyšetření a zajištění dechových funkcí**

Respirační selhání typu II (hypoxie kombinovaná s hyperkapnií) je nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s ALS. Neinvazivní ventilace (NIV) byla první intervencí popsanou u ALS, která významně prodlužuje dobu dožití i kvalitu života. (BOURKE et al., 2006)

Symptomy respiračního selhání mohou být velmi nepříjemné, v počátku se často manifestují ve rapid-eye movement (REM) fázi spánku jako spánkové poruchy dýchání. Později se mohou rozvinout v dyspnoii, slabý kašel a infekce dechových cest. Tyto problémy mohou být ještě zesíleny bulbárním syndromem. V současnosti probíhá několik výzkumů zaměřených na farmakologické ovlivnění těchto symptomů. (SHEFNER et al., 2016; CLINICALTRIALS.GOV, 2016)

### **Monitorování dechových funkcí**

Vzhledem ke skutečnosti, že použití NIV v iniciální fázi respiračního selhání prodlužuje významně dobu dožití, je na místě, aby byly dechové funkce pečlivě sledovány. Vyšetření

dechových funkcí by mělo být pravidelné, v intervalu minimálně jednou za 3 měsíce, a mělo by probíhat jak formou dotazů na příznaky respiračního selhání, tak pomocí objektivních vyšetřovacích metod. (ANDERSEN et al., 2012; MILLER et al., 2009)

Na některých klinikách je přístup k objektivním vyšetřovacím metodám omezený a některé metody také nemusejí být proveditelné v pokročilých stadiích nemoci pro významný bulbární syndrom nebo kognitivní deficit. Základní vyšetření pro rutinní screening je usilovná vitální kapacita (FVC) nebo maximální inspirační tlak (P<sub>Imax</sub>). Jestliže se u pacienta projevují symptomy respiračního selhání, měl by, dle doporučených postupů, podstoupit vyšetření krevních plynů. (ANDERSEN et al., 2012)

Mělo by být připomenuto, že snížená saturace kyslíkem se objevuje při respiračním selhání typu II až v pozdějších stadiích a měření arteriální hladiny oxidu uhličitého během dne nemusí plně odrážet stav pacienta během spánku. Tím pádem, pokud existuje podezření na respirační selhání a vyšetření krevních plynů je v normě, by mělo být provedeno měření saturace přes noc pomocí pulsního oxymetru (PINTO et al., 2003). Nově je dostupná i metoda neinvazivního transkutánního měření hladiny oxidu uhličitého přes noc (RAFIQ et al., 2012).

### **Neinvazivní ventilace**

Randomizovaná kontrolovaná studie u pacientů s ALS využívající NIV ukázala na zlepšení v době dožití a v kvalitě života (BOURKE et al., 2006). Použití NIV, nejprve v noci a později, pokud je to nezbytné, i přes den, bylo spojeno s průměrným prodloužením doby dožití o 7 měsíců. Navíc iniciální zlepšení kvality života přetrvávalo po celou dobu průběhu nemoci.

Použití NIV může být náročné, vyžaduje ochotu spolupráce pacienta a také značnou podporu odborníků. Není proto překvapením, že pacient s nízkou vůlí ke spolupráci nebude mít z použití NIV příliš mnoho benefitů. (GONZALEZ-BERMEJO et al., 2013)

Výsledky první studie zkoumající efekt NIV zjistily, že pacienti s rozvinutým bulbárním syndromem neměli při použití NIV prodlouženou dobu dožití, pouze vyšší kvalitu života (BOURKE et al., 2006). Nicméně výsledky kohortní studie u 929 pacientů s ALS publikované v roce 2016 tento výsledek vyvrátily a dokázaly, že i u pacientů s bulbar-onset formou ALS byla při použití NIV prodloužena doba dožití (BERLOWITZ et al., 2016).

Na základě toho by tedy NIV mělo být doporučováno i pacientům, kde je riziko nízké tolerance ventilační masky. Zpočátku je důležité vyřešit možné problémy, které s sebou nese použití NIV, jako jsou sucho v ústech, orofaryngeální sekrece nebo klaustrofobie. Měla by být dostupná i přídatná zařízení, jako jsou zvlhčovač vzduchu, alternativní maska a cestovní ventilátor, který umožňuje pacientovi cestovat a snižuje omezení v běžných denních



činnostech. Pacient a jeho okolí by měli být také řádně zaškoleni v použití přístroje od odborníků.



**Obrázek 39. Příklad masky pro neinvazivní ventilaci. Lze nastavit i přídavný pozitivní inspirační nebo expirační tlak pro dechovou podporu. (HOBSON; MCDERMOTT, 2016)**

### **Bronchiální a orofaryngeální sekrece**

Excesivní bronchiální a orofaryngeální sekrece se objevuje zhruba u poloviny pacientů s ALS (HOBSON et al., 2013). Anticholinergika jsou předepisována často pro léčbu nadměrného slinění, je ale potřeba v terapii nastavit balanci tak, aby nedocházelo k vysychání dutiny ústní a zahuštění hlenu, což by mohlo mít i neblahý vliv na hygienu dýchacích cest.

Aplikace botulotoxinu intraglandulárně se ukázala být efektivní u 20 pacientů v randomizované kontrolované studii, a navíc může snížit riziko aspirace. Efektivita léčby může být posílena ultrazvukovým naváděním při aplikaci. (BARBERO et al., 2015; JACKSON et al., 2009)

Radioterapie je efektivní, ale nese s sebou riziko permanentně suchých úst (NEPPELBERG et al., 2007). V doporučených postupech se upřednostňuje využití mukolytik a zvlhčování vzduchu při nadměrné bronchiální sekreci, nicméně důkazy o efektivnosti těchto metod chybí. (ANDERSEN et al., 2012)

### **Respirační fyzioterapie**

Progredující svalová slabost zůstává bazální charakteristikou ALS. Nehledě na lokalizaci počátečních obtíží se u většiny pacientů rozvine slabost nádechového i výdechového

svalstva, kterou můžeme objektivizovat pomocí spirometrie nebo měření okluzních dechových tlaků. Oslabení dechových svalů a zhoršená hygiena dechových cest může zvyšovat riziko vzniku respirační infekce, která je nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s ALS (HARDIMAN, 2011). Je proto podstatné monitorovat efektivnost kašle, například pomocí měření maximálního průtoku vzduchu během kašláni, a identifikovat tak pacienty ohrožené nedostatečnou expektorací sputa z dechových cest. (SANCHO et al., 2007)

Z důvodu nedostatečného prozkoumání efektu respirační fyzioterapie u pacientů s ALS nelze rutinně doporučovat konkrétní postup terapie. Při respirační fyzioterapii tak volíme strategii založenou na zkušenostech s respirační fyzioterapií u jiných neuromuskulárních nemocí (BOITANO, 2006; FINDER, 2010). Je však potřeba zdůraznit, že některé studie dokazují, že u pacientů s ALS je postižení dechových funkcí odlišné. Nedávná studie například potvrdila, že u pacientů s ALS je rozdílný poměr oslabení výdechových a nádechových svalů v porovnání s pacienty s myasthenií gravis nebo myotonickou dystrofií (FREGONEZI et al., 2015).

Hygienu dechových cest můžeme významně ovlivnit pomocí technik respirační fyzioterapie a plicní rehabilitace, spolu s použitím NIV. Pro efektivnější expektoraci se dá využít i asistenční přístroj, tzv. mechanická insuflace-exsuflace, jako je například Cough Assist, ten je však obtížně použitelný pro pacienty s pokročilým bulbárním syndromem (RAFIQ et al., 2015). U pacientů s oslabením výdechového svalstva je vhodné použít techniku manuálně asistovaného kašle, která může zčásti nahradit funkci břišní stěny při kašli (BOITANO, 2006). Lze využít i vestu, která způsobuje oscilace hrudního koše o vysoké frekvenci (CHAISSON et al., 2006) nebo jednodušší respirační pomůcky s oscilujícím pozitivním výdechovým přetlakem, jako jsou Pari-o-pep (dříve Flutter), RC-Cornet nebo Acapella. Tyto pomůcky mohou přispívat k uvolnění a transportu sputa, a zvyšovat tak efektivnost expektorace. (SMOLÍKOVÁ; MÁČEK, 2010)

Lze předpokládat prospěšnost a vhodnost použití i ostatních technik ze skupiny tzv. Airway clearance techniques, které jsou zaměřeny na hygienu dechových cest. Řadíme mezi ně například autogenní drenáž, aktivní cyklus dechových technik, fyzioterapii hrudního koše intrapulmonární perkusivní ventilaci nebo inhalační léčbu.

Byly provedeny i dvě malé studie, které prokázaly významný pozitivní efekt tréninku nádechového svalstva s využitím pomůcky Threshold IMT na parametr FVC, okluzní tlaky a dobu dožití. (PINTO; SWASH; CARVALHO, 2012; CHEAH et al., 2009). Za připomenutí stojí i výše zmiňovaná studie, která prokázala pozitivní efekt tréninku výdechového svalstva na PEmax a na kinematiku polykání (PLOWMAN et al., 2016).

Budoucí výzkum by měl být zaměřen na efektivnost nejen posilovacích technik, ale i technik zaměřených přímo na hygienu dýchacích cest u pacientů s ALS, aby mohla být nastavena co nejefektivnější forma terapie.

### **Stimulace bránice**

Stimulace bránice se provádí pomocí elektrod zavedených na bránici při laparoskopické operaci. Bylo předpokládáno, že pulzní stimulace bránice by mohla vést k jejímu posílení a obnovení její funkce, která byla snížena postižením UMN u pacientů s ALS. (MCDERMOTT; Pamela J SHAW; et al., 2015)

V roce 2011 udělil americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) povolení pro použití stimulace bránice u pacientů s ALS v rámci výzkumu. Toto povolení bylo uděleno na základě dat publikovaných v nekontrolované a nerandomizované kohortní studii s 86 pacienty s ALS. Závěr studie byl, že stimulace bránice přinesla pozitivní efekt na dobu dožití a zlepšila u pacientů kvalitu spánku. (UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2006)

Nicméně v roce 2014 randomizovaná a kontrolovaná studie použití stimulace bránice z Velké Británie zjistila, že pacienti, u kterých byla použita tato stimulace, měli průměrnou dobu dožití 11 měsíců oproti 22,5 měsíce dlouhé době u kontrolní skupiny (MCDERMOTT; Pamela J SHAW; et al., 2015). Následně byl předčasně ukončen podobný výzkum probíhající ve Francii, který již v úvodní fázi došel k závěrům, že stimulace je spojena s dřívějším úmrtím. Na základě předchozích zjištění byla zrušena i studie v USA, jejíž následné vyhodnocení mělo obdobné výsledky. (GONZALEZ-BERMEJO et al., 2016; MAGUIRE et al., 2014)

Z těchto výsledků tedy vyplývá, že stimulace bránice by neměla být rutinně používána u pacientů s ALS. (MCDERMOTT; Pamela J SHAW; et al., 2015)

### **2.12.6 Rehabilitace a cvičení**

Rehabilitace je proces, který napomáhá k maximalizaci funkce a zlepšení kvality života. V rámci ALS je rehabilitace zaměřena na prodloužení doby nezávislosti, bezpečnosti, zvládnutí symptomů, a hlavně na žití plnohodnotného života navzdory nepříznivé prognóze nemoci. Rehabilitace je tedy podstatná, jelikož umožňuje pacientům využít v plné míře jejich potenciál, i přes značná omezení, která jim nemoc klade. Pohybová léčba je velmi důležitým prvkem pro podporu psychického stavu pacienta. Pravidelný pohybový režim se snažíme začít co nejdříve, aby pacient zaujal aktivní vztah ke zvládnutí symptomů nemoci a rehabilitace se stala rutinní součástí jeho běžného dne. Včasné zařazení pohybové léčby je také klíčové pro dosažení maximálního možného zpomalení progresu, jelikož v iničiálních stadiích nemoci je potenciál kompenzace ztracených funkcí pohybového aparátu nejvyšší. Je také pravděpodobné, že

v brzké budoucnosti se rehabilitace stane základním prvkem v péči o pacienty s ALS, v souvislosti s vývojem nových léků, které dokážou prodloužit délku dožití.

### **Odporové cvičení**

Pacienti s ALS se často dotazují na cvičení a různé pohybové aktivity v souvislosti s tím, že v období před propuknutím choroby byl mnohdy sport nedílnou součástí jejich života. Své dotazy směřují na to, zda je pro ně sportování bezpečné, zda zpomalí postup nemoci a jaký typ sportování je pro ně vhodný. (MAJMUDAR; WU; PAGANONI, 2014)

Doporučované druhy pohybu jsou pasivní pohyby v plném rozsahu pohybu, strečink, aerobní cvičení, odporové cvičení a cvičení zaměřené na rovnováhu. Intenzita cvičení by měla být vždy volena individuálně a s progresí nemoci modifikována na základě subjektivního hodnocení únavy a změny symptomů po cvičení. Obvykle doporučujeme takovou intenzitu cvičení, která vyvolá únavu trvající maximálně několik hodin, ale další den již plně odezní. Objektivně se přiměřenost intenzity stanovuje velmi obtížně, jelikož průběh nemoci, ale i premorbidní kondice se u každého jedince velmi liší.



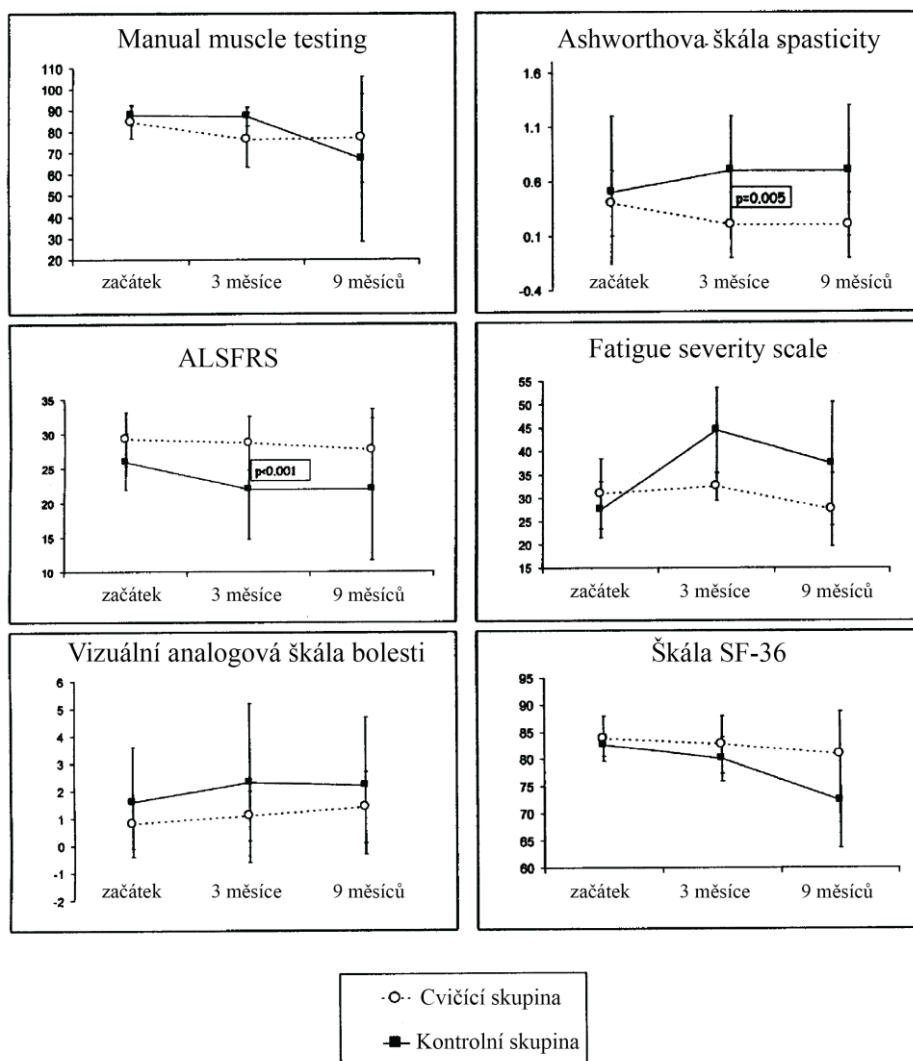
**Obrázek 40. Antispastická poloha u pacienta s ALS na snížení spasticity před aktivním zapojením svalů DKK v odporovém tréninku. (VÍTEK, 2016)**

Velkým problémem při zjišťování konkrétních efektů cvičení u pacientů s ALS ale zůstává nedostatečná kvalita většiny provedených studií. Přehledová studie databáze Cochrane z roku 2013, která tento vliv zkoumala, analyzovala pouze dvě studie, které splňovaly požadovaná kritéria kvality. Navíc obě studie byly prováděny na malém vzorku pacientů (25 v první studii a 33 ve druhé). (DAL BELLO-HAAS; FLORENCE, 2013)

První zmiňovaná studie byla publikována v roce 2001 a zkoumala efekt pravidelného cvičení u pacientů s pravděpodobnou nebo definitivní diagnózou ALS na základě El Escorial kritérií (BROOKS et al., 2000). Studie byla provedena u celkem 25 pacientů (z toho 14 bylo mužů) s průměrným věkem 60 let v rozsahu 41–80 let. Většina pacientů byla v mírném nebo pokročilém stadiu nemoci a vylučovacím kritériem neschopnost chůze, mechanická podpora dýchání nebo kognitivní deficit. Pacienti byli náhodně rozděleni do dvou skupin.

První skupina (14 pacientů) obdržela seznam cviků od zkušeného fyzioterapeuta na základě jejich individuálních obtíží a úrovně zdatnosti. Hlavním cílem cvičení bylo zlepšení svalové vytrvalosti, cviky byly prováděny proti mírnému odporu, jedenkrát denně a cvičební jednotka trvala zhruba 15 minut.

Druhá skupina pacientů neprováděla žádné cvičení navíc oproti jejich běžným denním aktivitám. Po 3, 6, 9 a 12 měsících byly pomocí baterie testů vyšetřovány změny ve svalové síle (Manual muscle testing), spasticitě (Ashworthova škála), funkčních schopnostech (ALSFRS), únavě (Fatigue severity scale), bolestech (vizuální analogová škála) a kvalitě života (dotazník SF-36). Po analýze dat byl patrný statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami v hodnocení spasticity a v hodnocení funkčních schopností. (DRORY et al., 2001)



**Obrázek 41. Znárodnění proměny měřených parametrů v čase. Do grafů jsou zaneseny průměrné hodnoty s intervalem spolehlivosti  $\pm 95\%$ . (DRORY et al., 2001)**

Další studie, která byla analyzována ve zmiňovaném přehledovém článku Cochrane databáze, byla publikována v roce 2007. Tato studie byla zaměřena na efekt odporového tréninku u pacientů s ALS.

Do výzkumu bylo zařazeno celkem 33 pacientů s klinicky pravděpodobnou nebo definitivní diagnózou ALS, nebo s laboratorně podpořenou diagnózou. Z výzkumu byli vyřazeni ti, kteří měli usilovnou vitální kapacitu (FVC) nižší než 90 % predikované hodnoty a ti, kteří měli ALSFRS skóre nižší než 30 (celkem 6 vyřazených účastníků).

Následně byli pacienti náhodně rozděleni do dvou skupin. Skupina s odporovým tréninkem (13 pacientů) podstupovala třikrát do týdne strečinkové a odporové cvičení, nastavené s ohledem na individuální limitace a toleranci. Druhá skupina (14 pacientů) podstupovala pouze strečinkové cviky.

U pacientů byly na začátku a poté v měsíčních intervalech po dobu půl roku vyšetřeny funkční schopnosti pomocí ALSFRS, stanovena míra únavy pomocí Fatigue severity scale (FSS) a vyhodnocena kvalita života pomocí dotazníku SF-36. Dále byla změřena i FVC a maximální volní izometrická síla (MVIC).

Po 6 měsících měli pacienti ve skupině podstupující odporový trénink vyšší hodnoty ALSFRS a také vyšší skóre fyzických schopností v SF-36 dotazníku. Nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek odporového cvičení a měření FVC a MVIC nezaznamenalo žádný negativní efekt. U skupiny podstupující odporové cvičení byl změřen menší pokles síly DKK pomocí MVIC.

Tato studie ukázala, i když na malém vzorku pacientů, že odporové cvičení může zlepšit u pacientů s ALS funkce, měřené v rámci ALSFRS a také zvýšit kvalitu života, a to bez jakýchkoliv vedlejších účinků. (BELLO-HAAS et al., 2007)

V roce 2016 proběhla kontrolovaná studie u 60 pacientů s ALS. Ti byli náhodně rozdělení do tří cvičebních skupin po 10 pacientech a kontrolní skupiny sestávající z 30 pacientů. První skupina cvičila aktivní cviky v kombinaci s cvičením na cyklergometru, druhá prováděla aktivní cvičení a u třetí byl nastaven pouze pasivní cvičební program. Cvičební jednotka trvala 20 min. Pacienti se účastnily cvičení každý den po dobu dvou týdnů v kuse vždy jedenkrát měsíčně v celkové délce trvání 6 měsíců. Dále měli pacienti ve cvičebních skupinách nastavený domácí cvičební program sestávající z pasivních pohybů, který podstupovali denně. Pacienti v kontrolní skupině podstupovali pasivní cvičení v kombinaci s protahovacími cviky dvakrát týdně.

Výsledky studie ukázaly na zlepšení skóre ALSFRS-R mezi první cvičební skupinou a kontrolní skupinou v odstupu 180 ( $p = 0,029$ ) a 360 dní ( $p = 0,034$ ) od počátku studie. (LUNETTA et al., 2016)

Výše zmíněné studie potvrdily, že u pacientů s ALS má odporový trénink dlouhodobý pozitivní vliv na zachování funkčních schopností. V žádné z těchto studií nebyly hlášeny nežádoucí účinky plynoucí ze cvičebního programu a pravidelné cvičení střední intenzity bylo pacienty dobře tolerováno. Přestože nebyl prokázán vliv na dobu dožití, měl by být odporový trénink pacientům běžně doporučován.

### **Fyzioterapeutické metody založené na neurofyziologickém podkladě**

V rámci fyzioterapeutické péče o pacienty s ALS používáme dále metody, které jsou založeny na neurofyziologických poznatcích. Bohužel tyto metody zatím nebyly podrobeny vědeckému ověření účinnosti. Osvědčily se však v rámci neurologické rehabilitace pacientů s jiným onemocněním, například s roztroušenou sklerózou či cévní mozkovou příhodou. Je

vždy nezbytné se dotazovat pacienta na subjektivní hodnocení únavy a symptomů a pokud možno stanovit si i metodu objektivního hodnocení efektu terapie, abychom mohli řádně posoudit vliv zvolené metody. Metody na neurofyziologickém podkladě nebývají tak náročné na svalovou práci jako odporové cvičení, ale mnohdy vedou k brzkému vzniku centrální únavy, se kterou je nezbytné počítat při určování přiměřené intenzity cvičení. V následujícím textu bude stručně přiblíženo několik nejčastěji využívaných metod při fyzioterapii pacientů s ALS.

Pro zlepšení rovnovážných funkcí, pohybových vzorů a koordinace lze využít metodu senzomotorické stimulace. Jejím autorem byl prof. Vladimír Janda, který tuto metodu postavil na neurofyziologickém poznatku, že automatické pohybové vzory se dají upravit vědomým cvičením. Klade se velký důraz na facilitaci pohybu z chodidla.

Pro cílenou aktivaci motoneuronů lze využít aferentní vstupy z proprioreceptorů, například v rámci metody propioceptivní neuromuskulární facilitace. Na rozdíl od odporového cvičení probíhá v rámci této metody pohyb ve vzorech založených na přirozeném pohybu člověka během dne. Pohybové vzory mají diagonální směr s rotační komponentou a jsou sestaveny pro hlavu, krk, lopatku, trup, pánev a končetiny. Metodu lze aplikovat v iniciálních i v pokročilých stádiích nemoci, jelikož pohyb lze provádět proti odporu terapeuta, s dopomocí terapeuta, ale i pasivně bez aktivní účasti pacienta.

V rámci komplexního přístupu k péči o pacienta s ALS je vhodné využít prvky z Bobath konceptu, který využívá automatické rovnovážné reakce, antispastické vzory a vnímání pohybu ke snížení spasticity a k podpoře fyziologických pohybových vzorů. Technika přesunů a postavování pacienta je vhodná i pro rodinné příslušníky, kteří o něj pečují v domácím prostředí, jelikož maximálně využívá pacientův potenciál a snižuje tak náročnost přesunů. Klíčovým prvkem této metody je kontinuální práce v týmu, a to jak v domácím, tak nemocničním prostředí.

Pro aktivaci fyziologických pohybových vzorů lze využít Vojtovu reflexní lokomoci. Tento diagnostický a terapeutický princip vychází z předpokladu, že základní pohybové vzory jsou u každého jedince geneticky zakódovány v CNS. Aktivace vzorů se provádí pomocí nastavení pacienta do specifické výchozí pozice (atitudy) a manuálním kontaktem v přesně definovaných oblastech (spoušťových zónách). Významným benefitem této metody je možnost použití i u pacientů s významnou disabilitou, jelikož aktivace pohybových vzorů nevyžaduje přímou aktivní spolupráci pacienta. Do terapie je vhodné zařadit i rodinné příslušníky, neboť tato technika by se měla aplikovat ideálně denně.





**Obrázek 42. Ukázka individuální léčebné tělesné výchovy na neurofyziologickém podkladě formou Vojtova principu. (VÍTEK, 2017)**

Pro ovlivnění funkce svalu v jeho posturálně lokomoční funkci lze využít technik dynamické neuromuskulární stabilizace (DNS). Tento koncept aktivuje sval v začlenění do biomechanických řetězců nejen z anatomického hlediska, ale z hlediska řídicích procesů CNS. Pomocí tohoto konceptu lze u pacientů s ALS alespoň zčásti kompenzovat ztracenou pohybovou funkci, nejenom samotným zesílením svalů, ale i zlepšením posturální stability a úpravou neuromuskulární kontroly. Trupová stabilizace má úzký vztah s dynamikou hrudního koše a aktivitou bránice, což může být u pacientů s ALS výhodné i pro podporu respirační funkce. Z tohoto důvodu byly prvky z metody DNS využity v odporovém cvičení v experimentální části této práce.

#### **Shrnutí poznatků o cvičení u pacientů s ALS**

Na základě výsledků výše zmiňovaných studií je dokázán pozitivní efekt odporového cvičení na kvalitu života a funkční schopnosti u pacientů s ALS. Z poznatků z klinické praxe lze předpokládat velmi slibný benefit i ostatních metod používaných v rehabilitační péči, je však nezbytné dalšího zkoumání, aby mohl být nastaven doporučený postup, který by respektoval limity těchto pacientů a zároveň jim přinášel co nejvyšší pozitivní efekt. V současné době tak nastavení ideálního rehabilitačního plánu vychází z poznatků a zkušeností získaných u jiných nemocí. U pacientů, kde převažuje postižení UMN, volíme obdobné postupy jako u jiných nemocí s centrálním postižením a stejné je to při postižení LMN. Tento postup však s sebou nese značné limitace.



**Obrázek 43. Příklad odporového cvičení u pacienta s ALS s využitím cvičební pomůcky Thera-Band®. (VÍTEK, 2017)**

#### **2.12.7 Péče o nemocné na konci života**

Způsob ukončení života může mít významný dopad na okolí pacienta. Klinické studie paliativní péče mají mnoho etických a praktických překážek, a doporučení tak mnohdy vznikají na základě shody odborníků. (ANDERSEN et al., 2012)

Vzhledem ke komplexitě péče o pacienty v pokročilém stadiu ALS a také vzhledem k rychlé progresi nemoci, je žádoucí, aby specialista na paliativní péči byl zařazen do multidisciplinárního týmu již v brzkých stádiích nemoci a provázel pacienta po celou dobu. Pacienti obvykle ocení možnost participace v plánování budoucího postupu, které jim umožní zvážit jejich postoj k možným událostem a lékařským intervencím, jež jsou spojeny s terminálním stavem. Nicméně v průběhu nemoci může docházet, a často také dochází, ke změně těchto postojů. Proto by měla být přání pacientů jasně popsána a také opakovaně diskutována. (CONNOLLY; GALVIN; HARDIMAN, 2015)

Pacienti si obvykle přejí dožít doma v přítomnosti rodiny, ale zatěžující symptomy, nečekaná krize nebo zvýšená zátěž pro ošetřovatele mohou způsobit, že péče o pacienty v terminálním stadiu se stane velmi náročnou. Pokročilé plánování, dobrá komunikace a přístup odborníků na paliativní péči a sociální podporu může odvrátit krizi a poskytnout pacientovi klidný odchod. Doporučuje se předepisování léčby na předpokládané symptomy, byť se třeba v daném období ještě nevyskytují. Asociace pro onemocnění motoneuronu z Velké Británie vyvinula kufřík „Jen pro jistotu“ (v originále „Just-in-case“ box), který může být uschován u

pacienta doma a ošetřovatelé nebo lékaři jej mohou použít pro léčbu symptomů v terminálním stadiu nemoci. (KIERNAN, 2015)

#### **2.12.8 Shrnutí**

Podpůrná péče o pacienty s ALS je nejlépe prováděna multidisciplinárním týmem, který zajišťuje holistickou péči o pacienty, rodinu a ošetřovatele. Tento postup vede k maximalizaci kvality života pacienta. Nicméně je zapotřebí dalšího úsilí, aby prospěšnost jednotlivých terapeutických intervencí v rozdílných aspektech péče o pacienty s ALS byla posílena. Výsledky tohoto zkoumání by měly směřovat k nastavení univerzálně prospěšné péče s ohledem na individuální obtíže a k minimálním nerovnostem v poskytované péči. (ANDERSEN et al., 2012; MILLER et al., 2009; HOBSON; MCDERMOTT, 2016)

### 3 CÍLE A HYPOTÉZY

V rámci této diplomové práce byl stanoven cíl ověření platnosti následujících hypotéz.

- 1) U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou, kteří podstoupí třítydenní hospitalizaci s intenzivním fyzioterapeutickým programem, bude – oproti kontrolní skupině – zjištěno zlepšení respiračních funkcí měřených pomocí usilovné vitální kapacity (FVC).
- 2) U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou, kteří podstoupí třítydenní hospitalizaci s intenzivním fyzioterapeutickým programem, bude – oproti kontrolní skupině – zjištěno zlepšení respiračních funkcí měřených pomocí sekundové vitální kapacity (FEV1).
- 3) U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou, kteří podstoupí třítydenní hospitalizaci s intenzivním fyzioterapeutickým programem, bude – oproti kontrolní skupině – zjištěno zlepšení ve funkčních schopnostech měřených pomocí škály Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised (ALSFRS-R).

## 4 METODIKA

### 4.1 Celkový přehled zkoumaného vzorku probandů

Celkem bylo do výzkumu v rámci této diplomové práce zahrnuto 21 pacientů s pravděpodobnou nebo definitivní diagnózou ALS dle revidovaných kritérií El Escorial (BROOKS et al., 2000). Z celkem 21 pacientů, bylo 12 mužského pohlaví. Průměrný věk byl 58,9 roku se směrodatnou odchylkou (SD)  $\pm 9,99$  a v rozsahu 39–75 let.

### 4.2 Nábor probandů do studie

Pacienti byli oslovováni s nabídkou hospitalizace v Rehabilitační nemocnici Beroun (RNB) skrze jejich ošetřující neurology na Neurologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a na Neurologické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Pacientům, kteří se rozhodli podstoupit rehabilitační pobyt v RNB, byla v rámci hospitalizace nabídnuta možnost zúčastnit se měření v rámci této diplomové práce. Těchto pacientů bylo celkem 12 (skupina R), kontrolní skupinu (skupina K) tvořilo 9 pacientů, kteří nebyli v RNB hospitalizováni a podstupovali pouze cvičení v domácím prostředí. Výběr a rozřazení pacientů do výzkumných skupin tedy bylo nenáhodné.

### 4.3 Vyřazovací kritéria

Vyřazovací kritéria pro tento výzkum byla: neschopnost provést adekvátní spirometrické vyšetření z důvodu pokročilého bulbárního syndromu, kognitivní deficit, neschopnost chůze (chůze s kompenzační pomůckou nebyla důvodem k vyřazení) a účast v jiné klinické studii. Vzhledem k nenáhodnému a nezaslepenému výběru probandů nebyl žádný pacient na základě těchto kritérií z tohoto výzkumu vyřazen.

### 4.4 Demografická a vstupní data zkoumaných skupin

Ve skupině R bylo celkem 12 pacientů, z toho 5 žen (41,7 %). Věkový průměr skupiny byl 58,6 roku se SD  $\pm 10,63$  a v rozsahu 39-75 let. Průměrná doba trvání nemoci od subjektivně prvních příznaků byla 21,3 měsíce se SD  $\pm 8,99$ . Průměrná hodnota při prvním spirometrickém vyšetření před terapeutickou intervencí byla u parametru FVC 83,83 % se SD  $\pm 13,90$  a u parametru FEV1 85,33 % se SD  $\pm 10,26$ . Funkční schopnosti pacientů byly před terapeutickou intervencí vyhodnoceny pomocí dotazníku ALSFRS-R s průměrným skóre 41,1 bodu a SD  $\pm 4,71$ .

Ve skupině K bylo celkem 9 pacientů, z toho 4 ženy (44,4 %). Věková průměr skupiny byl 59,2 let se SD  $\pm 9,05$  a v rozsahu 43-73 let. Průměrná doba trvání nemoci od subjektivně prvních příznaků byla 23,1 měsíce se SD  $\pm 7,54$ . Průměrná hodnota při prvním spirometrickém vyšetření před terapeutickou intervencí byla u parametru FVC 86,11 % se SD  $\pm 12,43$  a u parametru FEV1 82,67 % se SD  $\pm 12,43$ . Funkční schopnosti pacientů byly před terapeutickou

intervencí vyhodnoceny pomocí dotazníku ALSFRS-R s průměrným skóre 44,6 bodů a SD  $\pm 2,79$ . V žádném ze sledovaných parametrů nebyl zjištěn rozdíl při prvním měření mezi skupinou R a skupinou K.

### Demografické porovnání vstupních hodnot

Průměrná hodnota (směrodatná odchylka)			
	skupina R (n=12)	skupina K (n=9)	hodnota p
Věk (v letech)	58,6 ( $\pm 10,63$ )	59,2 ( $\pm 10,26$ )	0,89
Pohlaví (% žen)	41,7	44,4	
Doba od prvních příznaků (v měsících)	21,3 ( $\pm 8,99$ )	23,1 ( $\pm 7,54$ )	0,64
FVC (% predikované hodnoty)	83,8 ( $\pm 13,90$ )	86,1 ( $\pm 12,43$ )	0,72
FEV1 (% predikované hodnoty)	85,3 ( $\pm 10,26$ )	82,7 ( $\pm 12,43$ )	0,61
ALSFRS-R skóre (v bodech)	41,1 ( $\pm 4,71$ )	44,6 ( $\pm 2,79$ )	0,07

**Tabulka 1. Sumarizace demografických a vstupních dat probandů. Hvězdičkou označen statisticky významný rozdíl ( $p < 0,05$ ).**

#### 4.5 Intervenční fyzioterapeutický program

Pacienti, kteří podstoupili rehabilitaci v rámci hospitalizace (skupina R), měli nastavený jednotný cvičební plán s přihlédnutím k jejich individuálním obtížím a limitacím. Hospitalizace trvala celkem 3 týdny. Každý všední den pacienti podstoupili 30 minut individuální léčebné tělesné výchovy na neurofyziologickém podkladě formou terapie v rámci Vojtova principu a dále 30 minut individuální léčebné tělesné výchovy s převahou strečinku a odporového cvičení o nízké intenzitě. Odporové cvičení bylo prováděno s využitím cviků s vlastní vahou, za použití přístroje Redcord Workstation Professional (Redcord AS) a pomůcky Thera-Band (TheraBand CLX). Jednotlivé cviky ve cvičební jednotce byly vždy voleny na základě individuálních obtíží pacienta. Tři cviky však byly univerzálně zařazeny do cvičební jednotky každého pacienta: 1) zdvihnutí pánve vleže na zádech s oporou o flektované dolní končetiny (tzv. bridging), 2) extenze dolních končetin z trojflekčního postavení s oporou o cvičební míč, 3) extenze horních končetin v ramenních kloubech se semiflektovanými lokty vleže na zádech přes odpor kladený na zápěstí nebo na lokty (tzv. pull-over – obrázek č. 44). První dva cviky byly zvoleny pro univerzální posílení svalstva trupu a DKK. Cvik zvaný pull-over byl zvolený pro rozvíjení hrudního koše a podporu stabilizace lopatek, přes posílení m. serratus anterior.



**Obrázek 44. Ukázka individuální léčebné tělesné výchovy se zaměřením na rozvíjení hrudního koše a aktivaci m. serratus anterior v biomechanickém řetězci – cvik zvaný pull-over. (VÍTEK, 2016)**

Protahovací cviky byly voleny také na základě individuálního stavu pacienta, mezi nejčastěji protahované svaly patřily m. triceps surae, m. quadriceps femoris, ischiokrurální svaly, m. iliopsoas, m. quadratus lumborum, m. pectoralis major, m. trapezius pars descendens a flexory zápěstí a prstů. Z Vojtovy reflexní lokomoce byly použity vzory reflexního plazení, reflexního otáčení z polohy na zádech a reflexního otáčení z polohy na boku.

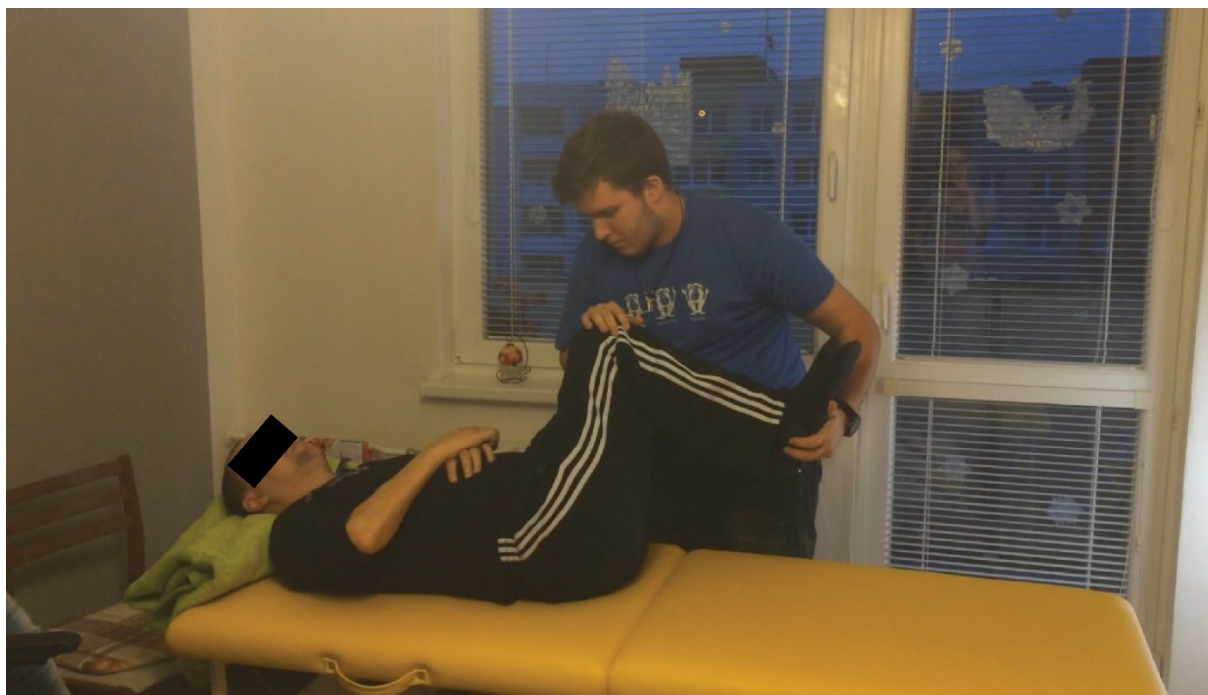
Kromě fyzioterapie absolvovali pacienti každý všední den 30 minut ergoterapie zaměřené na funkční schopnosti, jemnou motoriku a techniku vertikalizace a přesunů. Na masáže docházelo 5 z 21 pacientů, ne však ve frekvenci vyšší než jedna 60minutová masáž za týden. Pouze jedna pacientka absolvovala myorelaxační aplikaci ultrazvuku na horní porce trapézových svalů, celkem 5x během prvních 10 dní hospitalizace. V průběhu hospitalizace pak byla každou sobotu vynechána léčebná tělesná výchova na neurofyziologickém podkladě a v neděli neměli pacienti žádný individuální ani skupinový program.

#### **4.6 Cvičební program kontrolní skupiny**

Kontrolní skupina tvořená pacienty, kteří nepodstoupili rehabilitaci v rámci hospitalizace (dále jen „skupina K“), obdržela při úvodním setkání seznam univerzálních strečinkových a uvolňovacích cviků, které prováděli sami, nebo s dopomocí rodinného příslušníka. Pacientovi a rodinným příslušníkům byly cviky názorně ukázány. Sérii protahovacích cviků prováděli každý den po dobu 3 týdnů a jedna cvičební jednotka trvala

zhruba 20–30 minut. Compliance pacientů nebyla kontrolována průběžně, pouze dotazem při druhém měření.

Do cvičební jednotky bylo zařazeno protahování m. soleus, mm. gastrocnemii, krátkých a dlouhých přitahovačů, ischiokrurálních svalů, m. quadriceps femoris, m. iliopsoas, m. quadratus lumborum, pronátorů předloktí a flexorů zápěstí a prstů. Z uvolňovacích cviků byly zařazeny placing kyčelních kloubů, pánve a ramenního kloubu.



**Obrázek 45. Ukázka uvolňovacího cviku zařazeného do cvičebního plánu kontrolní skupiny – placing pánve. (VÍTEK, 2015)**

#### **4.7 Spirometrické vyšetření**

Obě skupiny podstoupily dvě spirometrická vyšetření v rozestupu 18–21 dní s použitím spirometru Spirodoc S/N W02663 (MR Diagnostic s. r. o.). Data naměřená spirometrem byla zpracována softwarem Blue Cherry verze 1.2.2.16. Před vyšetřením byla u pacienta změřena váha a výška pro stanovení predikovaných hodnot. Spirometrické vyšetření proběhlo vždy ve třech měřeních ihned po sobě. První měření bylo cvičné a z dalších dvou bylo pro statistickou analýzu vybráno to, při kterém byla změřena vyšší hodnota FVC. Spirometrie byla prováděna v poloze v sedě s klipem na nosním chřípí. Vzhledem k tomu, že spirometrické vyšetření probíhalo v RNB za běžného provozu, nebylo možné zajistit opakované vyšetřování jednou osobou.



Ze spirometrických hodnot byly analyzovány parametry FVC a FEV1, které mohou být významně sníženy již při diagnostikování nemoci (CHANDRASOMA et al., 2012) a úzce souvisejí s délkou doby dožití (MOUSAVI et al., 2014). Bylo také prokázáno, že parametr FVC u pacientů s ALS silně koreluje s tloušťkou bránice (NODA et al., 2016). Pro vyhodnocení hypotéz č. 1 a 2 byla použita data naměřená u obou skupin při první návštěvě, před zahájením rehabilitační intervence.

#### **4.8 Hodnocení funkčních schopností**

Funkční schopnosti byly u pacientů měřeny pomocí hodnotící škály ALSFRS-R dotazníkovým šetřením. Tato škála je jednoduchá, nenáročná na čas a široce používaná. Sestává z 12 položek, z nichž každá může být ohodnocena 0–4 body. Výsledek tak může být v rozmezí 0 (u pacientů s úplnou disabilitou) až 48 bodů (u pacientů bez disability). Bylo dokázáno, že škála ALSFRS-R je užitečným ukazatelem progresu onemocnění, při posuzování funkčního stavu pacientů v rozestupu 100 dní (KOLLEWE et al., 2008).

#### **4.9 Statistické zpracování**

Data byla nezávisle vyhodnocena a statisticky zpracována až po skončení měření v rámci tohoto výzkumu. Z naměřených dat byl spočítán průměr, směrodatná odchylka, shodnost rozptylů a rozdílnost středních hodnot. Shodnost rozptylů byla spočítána pomocí F-Testu na statistické hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ . Rozdílnost středních hodnot byla spočítána pomocí Studentova T-Testu, v případě porovnání vstupních demografických hodnot byl použit dvouvýběrový nepárový test, pro výpočet rozdílu hodnot po fyzioterapeutické intervenci byl použit dvouvýběrový párový test, v obou případech s dvoustranným rozložením. Hladina statistické významnosti rozdílu středních hodnot byla stanovena na  $p < 0,05$  (5 %). V rámci diskuze byla korelace označena podle absolutní hodnoty korelačního koeficientu ( $r$ ) následovně 0–0,19 velmi slabá, 0,20–0,39 slabá, 0,40–0,59 střední, 0,60–0,79 silná a 0,80–1,00 velmi silná. K jejímu stanovení byl použit Pearsonův korelační koeficient. Naměřená data byla statisticky zpracována v programu Microsoft Excel® verze 1702.

## 5 VÝSLEDKY

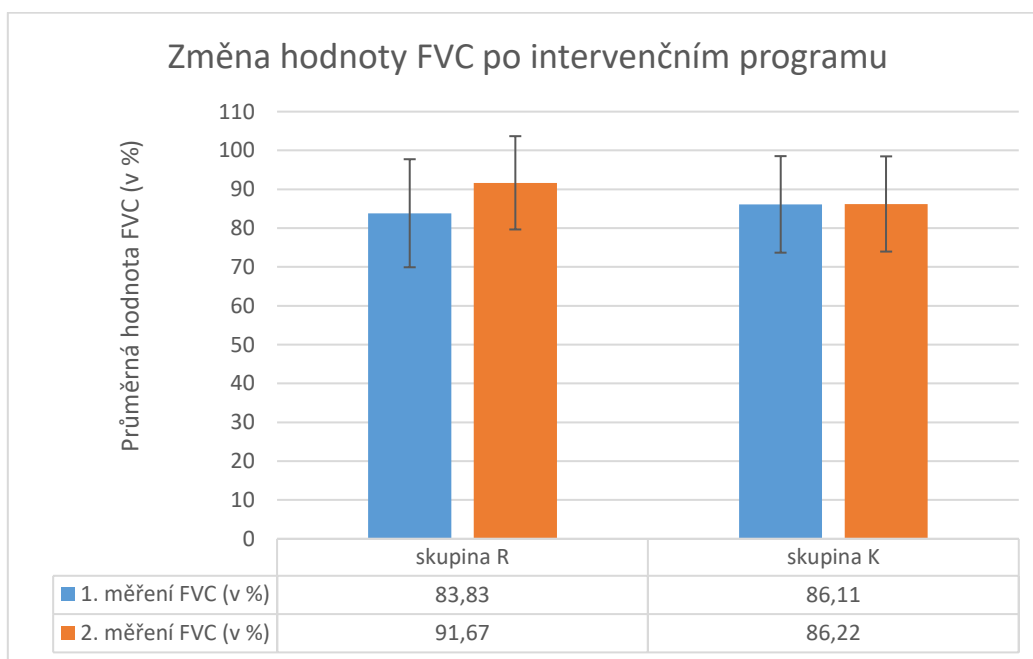
### 5.1 Hypotéza č. 1

Hypotéza č. 1 – U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou, kteří podstoupí třítydenní hospitalizaci s intenzivním fyzioterapeutickým programem, bude – oproti kontrolní skupině – zjištěno zlepšení respiračních funkcí měřených pomocí usilovné vitální kapacity (FVC).

Na základě naměřených dat byl zjištěn statisticky významný rozdíl ( $p = 0,004$ ) u skupiny R v parametru FVC mezi prvním a druhým spirometrickým měřením. Ve skupině K tento rozdíl nebyl statisticky významný ( $p = 0,834$ ).

Průměrná hodnota predikované FVC v prvním měření byla u skupiny R 83,83 % (SD  $\pm 13,9$ ) a u skupiny K 86,11 % (SD  $\pm 12,4$ ). Ve druhém měření byla naměřena průměrná hodnota predikované FVC u skupiny R 91,67 % (SD  $\pm 12$ ) a u skupiny K 86,22 % (SD  $\pm 12,3$ ).

Dle výsledků statistické analýzy naměřených dat byla hypotéza č. 1 potvrzena.



**Graf 1. Sloupcový graf průměrných hodnot FVC u obou vyšetřovaných skupin se znázorněnými směrodatnými odchylkami.**

Dvouvýběrový párový t-test na střední hodnotu		
	<i>Soubor 1</i>	<i>Soubor 2</i>
Stř. hodnota	83,83333	91,66667
Rozptyl	211,0606	157,3333
Pozorování	12	12
Pears. korelace	0,851749	
Hyp. rozdíl stř. hodnot	0	
Rozdíl	11	
t Stat	-3,56399	
P(T<=t) (1)	0,002221	
t krit (1)	1,795885	
<b>P(T&lt;=t) (2)</b>	<b>0,004442</b>	
t krit (2)	2,200985	

**Tabulka 2. Výsledky dvouvýběrového párového t-testu naměřených dat parametru FVC ve skupině R u prvního a druhého spirometrického měření. Tučně je zvýrazněna hodnota p.**

Dvouvýběrový párový t-test na střední hodnotu		
	<i>Soubor 1</i>	<i>Soubor 2</i>
Stř. hodnota	86,11111	86,22222
Rozptyl	173,8611	168,9444
Pozorování	9	9
Pears. korelace	0,993215	
Hyp. rozdíl stř. hodnot	0	
Rozdíl	8	
t Stat	-0,21693	
P(T<=t) (1)	0,416846	
t krit (1)	1,859548	
<b>P(T&lt;=t) (2)</b>	<b>0,833693</b>	
t krit (2)	2,306004	

**Tabulka 3. Výsledky dvouvýběrového párového t-testu naměřených dat parametru FVC ve skupině K u prvního a druhého spirometrického měření. Tučně je zvýrazněna hodnota p.**

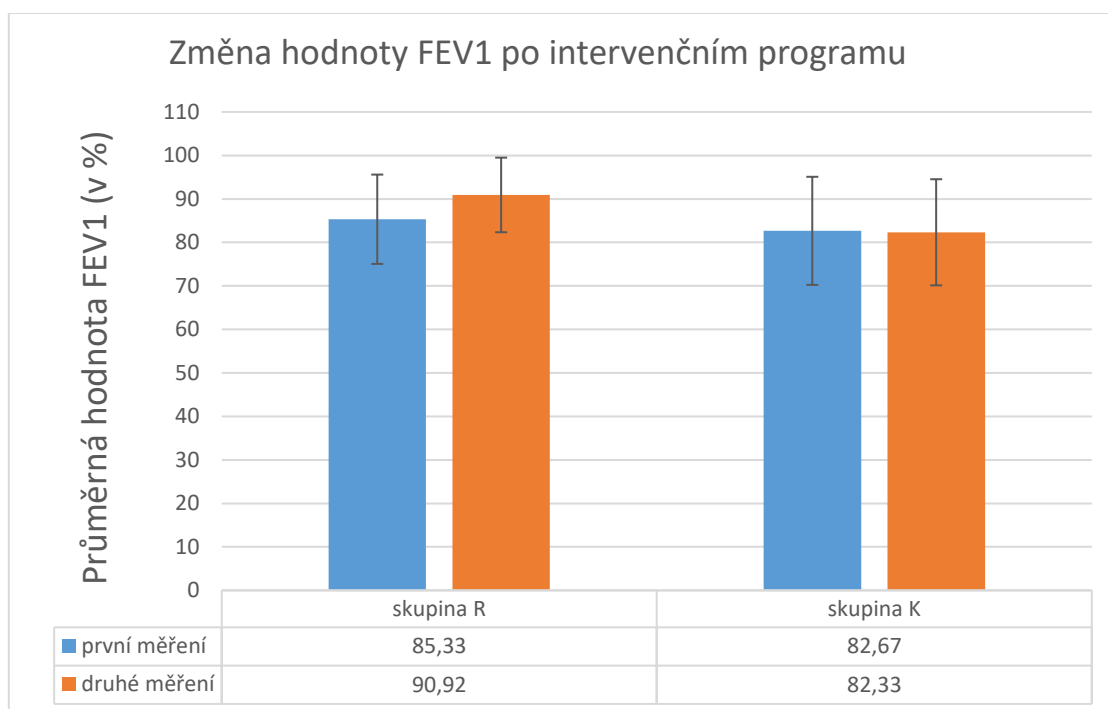
## 5.2 Hypotéza č. 2

Hypotéza č. 2 – U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou, kteří podstoupí třítydenní hospitalizaci s intenzivním fyzioterapeutickým programem, bude – oproti kontrolní skupině – zjištěno zlepšení respiračních funkcí měřených pomocí sekundové vitální kapacity (FEV1).

Na základě naměřených dat nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v parametru FEV1 mezi prvním a druhým měřením u skupiny R ( $p = 0,057$ ) ani u skupiny K ( $p = 0,667$ ).

Průměrná hodnota predikované FEV1 v prvním měření byla u skupiny R 85,33 % (SD  $\pm 10,3$ ) a u skupiny K 82,67 % (SD  $\pm 12,4$ ). Ve druhém měření byla naměřena průměrná hodnota predikované FEV1 u skupiny R 90,92 % (SD  $\pm 8,6$ ) a u skupiny K 82,33 % (SD  $\pm 12,2$ ).

Dle výsledků statistické analýzy naměřených dat nebyla hypotéza č. 2 potvrzena.



**Graf 2. Sloupcový graf průměrných hodnot FEV1 u obou vyšetřovaných skupin se znázorněnými směrodatnými odchylkami.**

Dvouvýběrový párový t-test na střední hodnotu		
	<i>Soubor 1</i>	<i>Soubor 2</i>
Stř. hodnota	85,33333	90,91667
Rozptyl	114,9697	80,26515
Pozorování	12	12
Pears. korelace	0,586107	
Hyp. rozdíl stř. hodnot	0	
Rozdíl	11	
t Stat	-2,12774	
P(T<=t) (1)	0,028401	
t krit (1)	1,795885	
<b>P(T&lt;=t) (2)</b>	<b>0,056802</b>	
t krit (2)	2,200985	

**Tabulka 4. Výsledky dvouvýběrového párového t-testu naměřených dat parametru FEV1 ve skupině R u prvního a druhého spirometrického měření. Tučně je zvýrazněna hodnota p.**

Dvouvýběrový párový t-test na střední hodnotu		
	<i>Soubor 1</i>	<i>Soubor 2</i>
Stř. hodnota	82,66667	82,33333
Rozptyl	173,75	167,5
Pozorování	9	9
Pears. korelace	0,985513	
Hyp. rozdíl stř. hodnot	0	
Rozdíl	8	
t Stat	0,447214	
P(T<=t) (1)	0,333291	
t krit (1)	1,859548	
<b>P(T&lt;=t) (2)</b>	<b>0,666581</b>	
t krit (2)	2,306004	

**Tabulka 5. Výsledky dvouvýběrového párového t-testu naměřených dat parametru FEV1 ve skupině K u prvního a druhého spirometrického měření. Tučně je zvýrazněna hodnota p.**

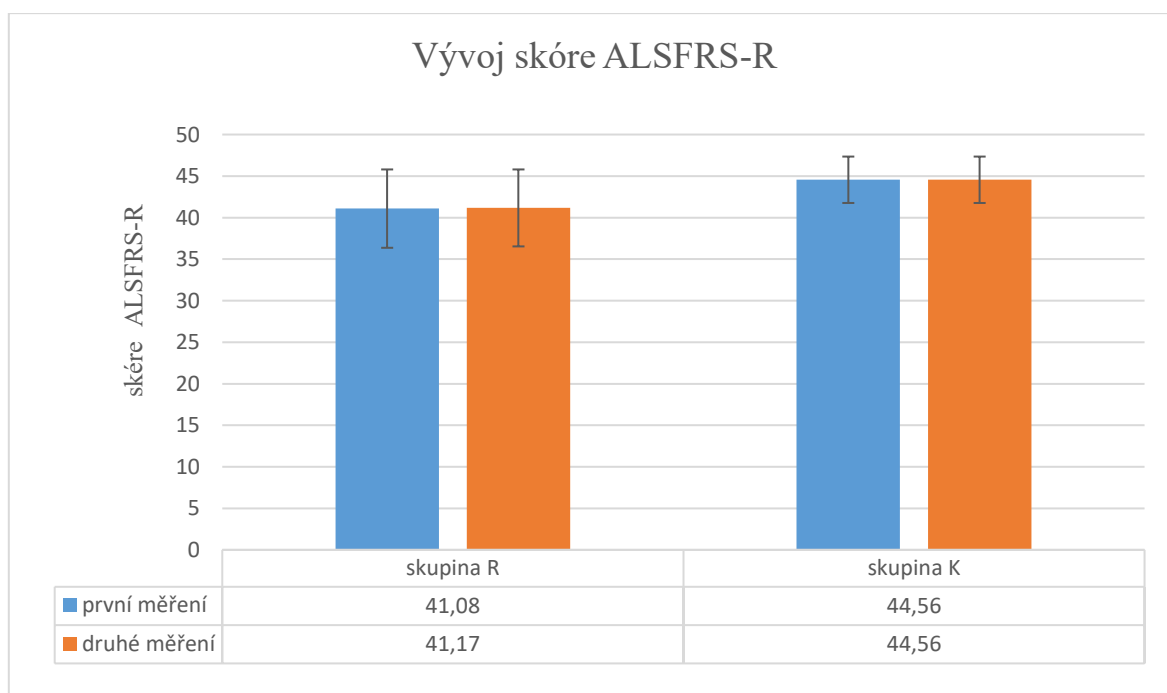
### 5.3 Hypotéza č. 3

Hypotéza č. 3 – U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou, kteří podstoupí třítydenní hospitalizaci s intenzivním fyzioterapeutickým programem, bude – oproti kontrolní skupině – zjištěno zlepšení ve funkčních schopnostech měřených pomocí škály Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised (ALSFRS-R).

Analýzou naměřených dat nebyl zjištěn statisticky význam rozdíl mezi prvním a druhým hodnocením funkčních schopností u skupiny R ( $p = 0,339$ ). U skupiny K nelze stanovit hladinu významnosti  $p$ , jelikož nedošlo ke změně skóre u žádného ze sledovaných probandů.

Průměrné skóre ALSFRS-R v prvním měření byla u skupiny R 41,08 (SD  $\pm 4,7$ ) a u skupiny K 44,56 (SD  $\pm 2,8$ ). Při druhém hodnocení bylo stanoveno průměrné skóre ALSFRS-R u skupiny R 41,17 (SD  $\pm 4,6$ ) a u skupiny K 44,56 (SD  $\pm 2,8$ ).

Dle výsledků statistické analýzy naměřených dat nebyla hypotéza č. 3 potvrzena.



**Graf 3. Sloupcový graf průměrného skóre ALSFRS-R u obou vyšetřovaných skupin se znázorněnými směrodatnými odchylkami.**

Dvouvýběrový párový t-test na střední hodnotu		
	<i>Soubor 1</i>	<i>Soubor 2</i>
Stř. hodnota	41,08333	41,16667
Rozptyl	24,26515	23,42424
Pozorování	12	12
Pears. korelace	0,998408	
Hyp. rozdíl stř. hodnot	0	
Rozdíl	11	
t Stat	-1	
P(T<=t) (1)	0,1694	
t krit (1)	1,795885	
<b>P(T&lt;=t) (2)</b>	<b>0,338801</b>	
t krit (2)	2,200985	

**Tabulka 6. Výsledky dvouvýběrového párového t-testu naměřených dat škály ALSFRS-R ve skupině R při prvním a druhém hodnocení. Tučně je zvýrazněna hodnota p.**

Dvouvýběrový párový t-test na střední hodnotu		
	<i>Soubor 1</i>	<i>Soubor 2</i>
Stř. hodnota	44,55556	44,55556
Rozptyl	8,777778	8,777778
Pozorování	9	9
Pears. korelace	1	
Hyp. rozdíl stř. hodnot	0	
Rozdíl	8	
t Stat	nelze	
P(T<=t) (1)	nelze	
t krit (1)	nelze	
P(T<=t) (2)	nelze	
t krit (2)	nelze	

**Tabulka 7. Výsledky dvouvýběrového párového t-testu naměřených dat škály ALSFRS-R ve skupině K při prvním a druhém hodnocení. Hodnotu p nelze vypočítat.**

## 6 DISKUZE

### 6.1 Amyotrofická laterální skleróza

Klasické učebnice neurologie popisují ALS jako degenerativní onemocnění, které selektivně postihuje horní a dolní motoneurony s průměrnou dobou přežití 3–5 let od prvních příznaků. Tento popis představuje ALS jako velmi homogenní onemocnění. V teoretické části této diplomové práce byly popsány výsledky klinických, genetických a patologických studií, které dokazují, že se jedná o velmi heterogenní onemocnění. Skutečnost, že onemocnění může začínat u některých jedinců na končetinách a u jiných bulbárními příznaky, je dlouhodobě známa z klinického pozorování. Různorodost a šíře projevů nemoci je ale mnohem vyšší. Rozdíly jsou mimo jiné patrné v době propuknutí nemoci, typu pohybového postižení, výskytu nemotorických projevů a délce trvání nemoci. Ani analýza genetických mutací v rámci ALS příliš nepřispěla k vysvětlení různorodosti nemoci, jelikož se prokázal značně nepřímý vztah mezi genotypem a fenotypem nemoci. Vysoká heterogenita a obtížná kategorizace fenotypů tak významně znesnadňují klinické experimenty u pacientů s ALS.

### 6.2 Možnosti ovlivnění progresu nemoci

Existuje řada vědeckých týmů, které se snaží na ALS najít kauzální léčbu nebo alespoň vylepšit léčbu symptomatickou. V rámci farmakoterapeutických možností se pouze u léku Riluzol prokázal pozitivní efekt na dobu dožití, a to průměrné prodloužení o 3 měsíce (MILLER et al., 2002). Nejčennějším nezávislým nelékovým parametrem pro prodloužení života je multidisciplinární péče ve specializovaných ALS klinikách (ROONEY et al., 2015). I když stále chybí plnohodnotné vysvětlení tohoto fenoménu, lze se domnívat, že rehabilitace bude významným faktorem a bude přinášet nenahraditelný benefit nemocným, především pokud bude specializovaná na pacienty s tímto vzácným onemocněním. Absence kauzální léčby dále podtrhuje význam rehabilitační péče pro maximální využití potenciálu zachovaných funkčních schopností pacientů s ALS.

Na základě informací popsaných v teoretické části práce je zřejmé, že v péči o pacienty s ALS je zásadní co nejlépe nastavit jednotlivé intervence, jako jsou NIV, nutriční podpora a pohybová aktivita tak, aby z toho pacient co nejvíce profitoval. Další směřování by tedy mělo být v hledání co nejefektivnější rehabilitační strategie s ohledem na individuální potřeby pacientů, jelikož tato oblast nebyla doposud adekvátně prostudována. V minulosti byli neurologové ve svých doporučeních pacientům ohledně pohybové aktivity spíše zdrženliví. Ve světle nových poznatků však víme, že pohybová terapie je v mnohých aspektech péče o pacienta nenahraditelná.



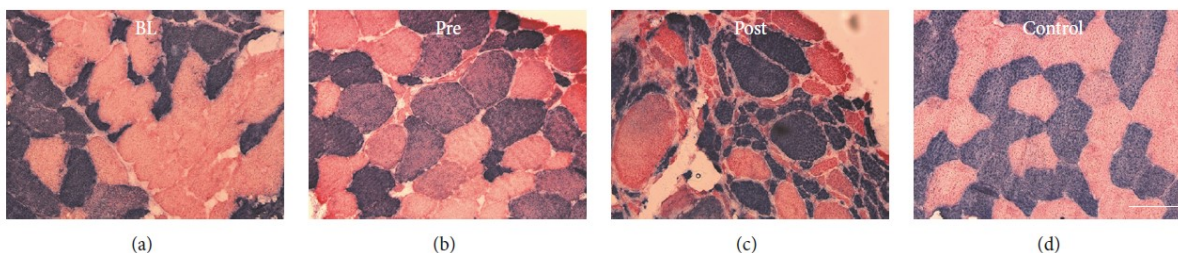
### 6.3 Pohybová terapie u ALS

Úloha pohybové léčby u pacientů s ALS byla dříve velmi kontroverzní. Znepokojující bylo především riziko zhoršení pohybových obtíží nadměrnou fyzickou zátěží nebo posilováním. Bylo dokázáno, že odporový trénink vysoké intenzity nebo s velkým počtem opakování může vést ke snížení svalové síly u paretického svalu. Také u myších modelů ALS se v některých studiích ukázalo, že cvičení o velké intenzitě může vést k dřívějšímu projevu nemoci (MAHONEY et al., 2004; CARRERAS et al., 2010), i když jiná studie tyto závěry naopak vyvrací (LIEBETANZ et al., 2004). Obavy vycházely i z poznatků možné spojitosti pohybové aktivity a rizika vzniku nemoci a také z úlohy oxidativního stresu v patofyziologii nemoci, jak bylo popsáno v předchozích kapitolách.

V teoretické části práce byly diskutovány dvě studie zkoumající vliv cvičení u pacientů s ALS zahrnuté do meta-analytického přehledového článku databáze Cochrane z roku 2013 a také studie z roku 2016 u 60 pacientů s ALS. (DRORY et al., 2001; BELLO-HAAS et al., 2007; DAL BELLO-HAAS; FLORENCE, 2013; LUNETTA et al., 2016) Tímto tématem se zabývaly i další klinické studie, žádné z nich však nedosahují takové kvality jako zmiňované práce. Nejčastějším nedostatkem je malý vzorek probandů, který značně snižuje výpovědní hodnotu těchto studií, proto byly zařazeny do kapitoly diskuze.

Vhodnost a prospěšnost pohybové terapie i v pokročilém stadiu ALS ukázala studie z roku 1999 u 8 pacientů, kteří měli dechovou podporu formou NIV. Autoři této studie doporučují při cvičení použití bifázické ventilace pozitivním přetlakem (BIPAP) k podpoře periferní a svalové saturace kyslíkem. (PINTO et al., 1999)

Nedávno publikovaná studie zkoumala vliv 12týdenního cvičebního programu u 5 pacientů s ALS. Cvičební program sestával z odporového tréninku, který pacienti podstupovali dvakrát až třikrát týdně. Měření a histologické vyšetření svalů bylo provedeno v rozestupu 12 týdnů před, na začátku a 12 týdnů po intervenci. Z naměřených dat bylo zjištěno statisticky významné zlepšení funkce v „chair rise“ testu (počet provedených postavení ze sedu za 30 sekund), přestože v ostatních funkčních škálách včetně ALSFRS-R a v měření svalové síly rozdíly zaznamenány nebyly. Z histologického vyšetření svalů bylo zjištěno zvýšené zastoupení vláken typu II velkého a malého průměru na úkor zastoupení vláken typu II středního průměru. Tyto změny v zastoupení vláken však mohly být vyvolány nejen kompenzační reakcí na zátěž, ale i samotnou progresí nemoci. (JENSEN et al., 2017)



**Obrázek 46. Svalová morfologie. Reprezentativní obrázky znázorňující zastoupení vláken typu I (barveny modře) a vláken typu II (červeně). Vzorky byly odebrány na začátku intervence (a), 12 týdnů před jejím začátkem (b), na jejím konci (c) a také u kontrolních subjektů (d). (JENSEN et al., 2017)**

Postupně narůstá počet klinických studií, které dokládají prospěšnost a vhodnost zařazení pohybové terapie do rehabilitace pacientů s ALS. Na základě těchto poznatků tak dochází k doporučení aktivnějšího přístupu k nemoci a obecně ke zkvalitnění péče o nemocné s ALS. Stále však existuje řada nedostatků. Například NIV, ač je studii potvrzená jako významně prospěšný faktor, zdaleka ještě není standardem v péči ve všech regionech. V České republice bohužel není pro pacienty běžně dostupná ani domácí plicní ventilace, a pokud si pacient přeje zajištění UPV, musí přistoupit k hospitalizaci na odborném pracovišti. Počet takovýchto lůžek je však v České republice značně omezen. (MAZANEC, 2008)

#### **6.4 Diskuze k praktické části diplomové práce**

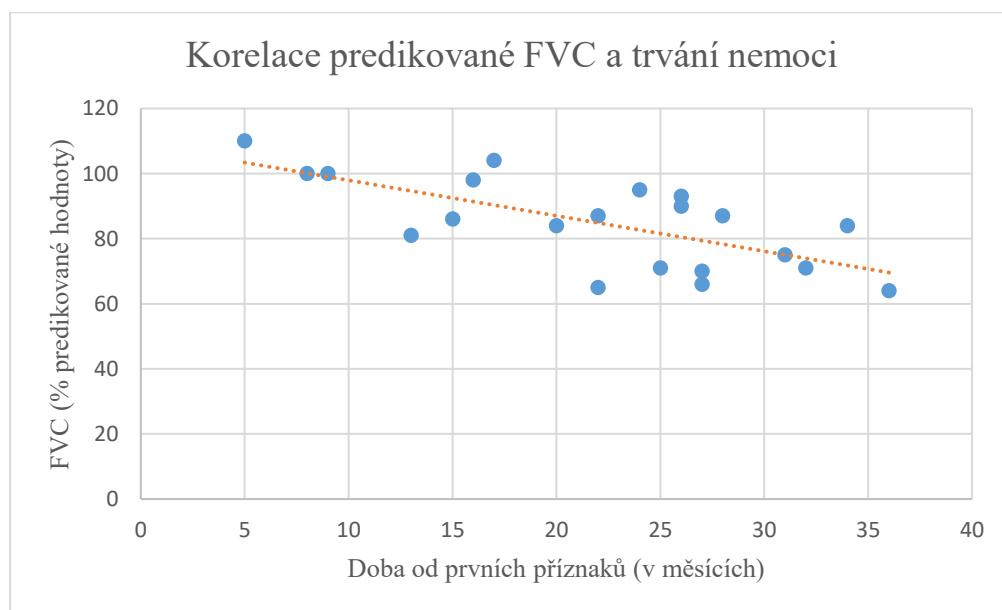
Cílem této studie bylo objektivizovat efekt fyzioterapie na průběh ALS a zejména doprovázejících dechových obtíží. Byly provedeny dvě studie na malých vzorcích pacientů, které zkoumaly přímý efekt tréninku nádechového svalstva na respirační parametry měřené na spirometrii (PINTO; SWASH; CARVALHO, 2012; CHEAH et al., 2009). Nicméně do dnešní doby nebyla provedena studie, která by zkoumala efekt kombinace odporového cvičení, strečinku a reflexní terapie na respirační parametry tak, jak si to kladla za cíl tato diplomová práce.

Do studie bylo zahrnuto 21 pacientů, z toho 11 bylo zařazeno do cvičební skupiny a 9 do skupiny kontrolní. Pacienti byli osloveni od září roku 2015 do května roku 2017 s nabídkou účasti ve studii v rámci diplomové práce. Rozdělení pacientů tedy bylo nenáhodné a následný experiment nezaslepený. Pro časovou a finanční nenáročnost a zároveň značnou výpovědní hodnotu bylo zvoleno měření respiračních funkcí pomocí spirometrie. Alternativou, která lépe odráží sílu respiračních svalů, je měření okluzních tlaků při nádechu a výdechu. Avšak pro nedostupnost na pracovišti Rehabilitační nemocnice Beroun bylo od měření těchto tlaků ustoupeno. Na základě vylučovacích kritérií nebyl vyřazen žádný proband. Všichni pacienti, kteří byli hospitalizováni v RNB s diagnózou ALS, byli zařazeni do studie, žádný

neměl pohybové obtíže vyjádřené v takové míře, aby naplňovaly vyřazovací kritéria. Tento fakt mohl přispět ke zkreslení vzorku probandů, jelikož lze předpokládat, že pacienti s pomalou progresí budou spíše podstupovat opakovaný rehabilitační pobyt, a tím bude jejich šance na zařazení do studie vyšší. Zároveň pacientům v pokročilém stadiu nemoci, například s již nezbytnou dechovou podporou, nebývá obvykle nabízena možnost hospitalizace v rehabilitačním zařízení.

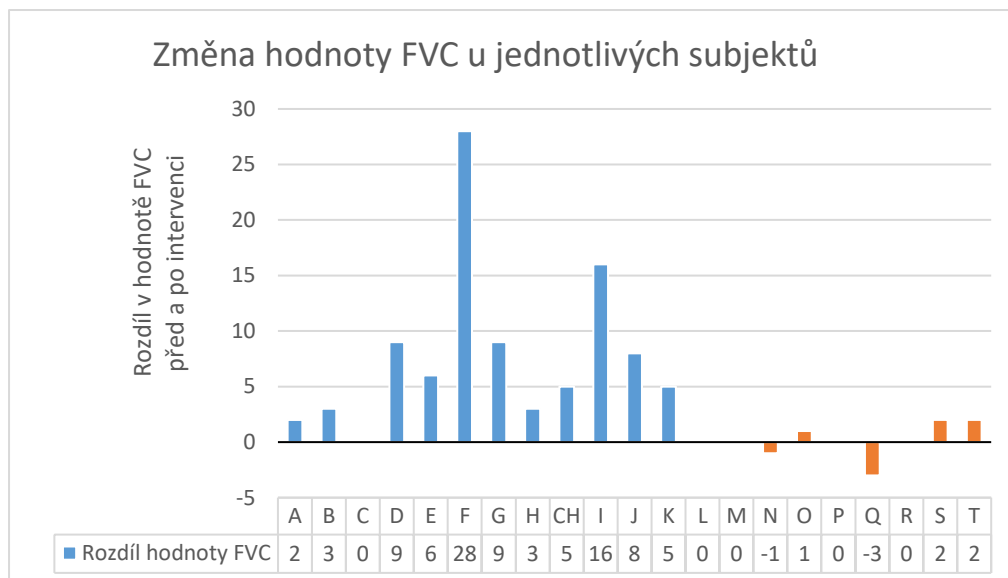
#### 6.4.1 První hypotéza

První hypotéza této diplomové práce byla zaměřena na posouzení vlivu fyzioterapie na respirační funkce měřené pomocí spirometrického parametru FVC. Z naměřených vstupních dat byla vypočtena průměrná hodnota a směrodatná odchylka u obou skupin (skupina R 83,83 %  $\pm$ 13,9, skupina K 86,11 %  $\pm$ 12,4). Statistické porovnání středních hodnot dvouvýběrovým nepárovým t-testem nedosáhla stanovené hladiny významnosti ( $p = 0,715$ ), skupiny se tedy v tomto parametru před intervencí nelišily. Při analýze dat doby trvání nemoci a parametru FVC byla zjištěna silná korelace hodnot ( $r = 0,69$ ).



**Graf 4. Grafické znázornění korelace podílu dosažené a predikované hodnoty FVC (v %) a doby trvání nemoci od prvních příznaků (v měsících), modré body znázorňují hodnoty FVC u jednotlivých probandů při vstupním vyšetření.**

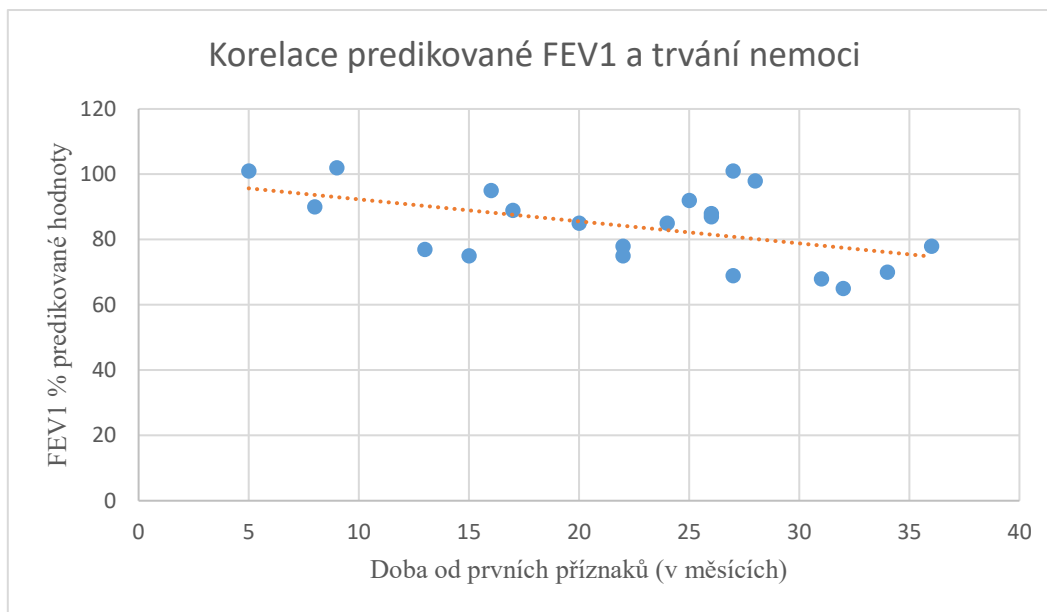
Při bližším pohledu na změnu hodnoty FVC po intervenci vidíme, že ve skupině R nedošlo u žádného ze sledovaných probandů ke zhoršení. Naopak ve skupině K došlo v jednom případě ke zhoršení hodnoty o 3 %.



**Graf 5. Porovnání efektu fyzioterapeutické intervence na hodnotu FVC u jednotlivých probandů. Probandi označení A-K byli ve skupině R (modře), L-T ve skupině K (oranžově). Rozdíl byl vypočten odečtením procenta predikované hodnoty FVC změřené v druhém měření od procentuální hodnoty predikované FVC z prvního měření.**

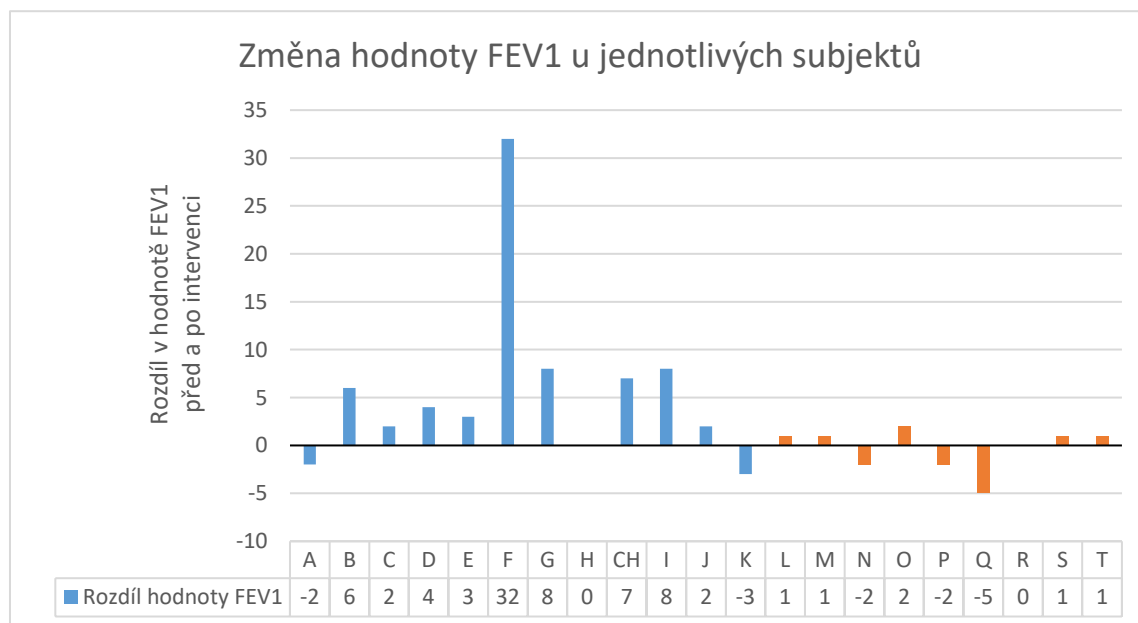
#### 6.4.2 Druhá hypotéza

V rámci druhé hypotézy byla změna v dechových funkcích posouzena dle parametru FEV1. Také u tohoto parametru byla vypočtena průměrná hodnota a směrodatná odchylka (skupina R 85,33 %  $\pm$ 10,3, skupina K 86,11 %  $\pm$ 12,4). Statistická analýza středních hodnot dvouvýběrovým nepárovým t-testem nedosáhla stanovené hladiny významnosti ( $p = 0,614$ ), ani v tomto parametru se obě skupiny před intervencí nelišily. V rámci analýzy korelace doby trvání nemoci a parametru FEV1 byla zjištěna střední korelace hodnot ( $r = 0,504$ ).



**Graf 6. Grafické znázornění korelace podílu dosažené a predikované hodnoty FEV1 (v %) a doby trvání nemoci od prvních příznaků (v měsících), modré body znázorňují hodnoty FEV1 u jednotlivých probandů při vstupním vyšetření.**

Na rozdíl od parametru FVC byl u parametru FEV1 zaznamenán pokles hodnoty po intervenci u dvou probandů ze skupiny R. Ve skupině K došlo ke zhoršení FEV1 celkem u tří probandů.



**Graf 7. Porovnání efektu fyzioterapeutické intervence na hodnotu FEV1 u jednotlivých probandů. Probandi označení A-K byli ve skupině R (modře), L-T ve skupině K (oranžově). Rozdíl byl vypočten odečtením procenta predikované hodnoty FEV1 změřené v druhém měření od procentuální hodnoty predikovaného FEV1 z prvního měření.**

## **Shrnutí výsledků spirometrie**

Statistickou analýzou dat naměřených spirometrickým vyšetřením bylo zjištěno významné zlepšení v parametru FVC ( $p = 0,004$ ), nikoliv však v parametru FEV1 ( $p = 0,056$ ). Možné vysvětlení tohoto výsledku by mohlo být v obsahu zvolené fyzioterapeutické intervence. Cviky zvolené pro skupinu R nebyly přímo zaměřeny na zvýšení síly respiračních svalů, nepřímou však mohly zlepšit pružnost hrudního koše (např. cvikem zvaným pull-over). Tím mohlo dojít ke zvýšení objemu usilovné vitální kapacity s minimální změnou rychlosti průtoku při výdechu a tedy relativním zachováním objemu vydechnutého v první sekundě. K plnému ověření této domněnky by bylo zapotřebí spirometrické vyšetření doplnit o měření okluzních tlaků při nádechu a výdechu, které jsou od síly respiračních svalů přímo odvislé.

### **6.4.3 Třetí hypotéza**

Třetí hypotéza byla zaměřena na posouzení vlivu intenzivní fyzioterapeutické péče na funkční schopnosti hodnocené dle škály ALSFRS-R. Ze vstupních dat bylo vypočteno průměrné skóre a směrodatná odchylka (skupina R  $41,08 \pm 4,71$ , skupina K  $44,56 \pm 2,79$ ). Vzhledem k rozsahu škály 0-48 bodů je tento rozdíl průměrů značný, nedosáhl však statistické významnosti ( $p = 0,077$ ).

Vzhledem ke skutečnosti, že v rozestupu tří týdnů byl zjištěn rozdíl ve skóre pouze u jednoho z probandů, ukázala se tato škála nevhodná pro posouzení funkčních změn v krátkodobém horizontu. Použití škály ALSFRS a ALSFRS-R pro hodnocení efektu různých druhů cvičebních protokolů se ukázalo jako vhodné u mnoha studií, které ale posuzovaly efekt v širším rozestupu měření – 3, 4 a 6 měsíců (DRORY et al., 2001; PINTO; SWASH; CARVALHO, 2012; KAMIDE et al., 2014). Dále randomizovaná a kontrolovaná studie u 33 pacientů s ALS, potvrdila pozitivní efekt odporového cvičení na škálu ALSFRS-R v rozmezí 6 měsíců, nikoliv ale v rozmezí 3 měsíců (BELLO-HAAS et al., 2007). Obecné doporučení pro rozestup vyhodnocení škály ALSFRS-R v klinických studiích je 100 dnů (KOLLEWE et al., 2008). Z výše popsaných studií a na základě naměřených dat v této diplomové práci tedy vyplývá, že škála ALSFRS-R nebyla zvolena vhodně. Citlivost této škály není dostatečná pro hodnocení krátkodobého efektu intervence.

Průměrné skóre ALSFRS-R stanovené při vstupním vyšetření (skupina R  $41,08 \pm 4,71$ , skupina K  $44,56 \pm 2,79$ ) bylo vyšší v porovnání s daty studie u 156 pacientů s ALS v brzkém stadiu nemoci ( $39,7 \pm 4,6$ ) (KAMIDE et al., 2014). Bez znalosti zdrojových dat této studie nelze určit, zda rozdíl ve skóre byl statisticky významný. Lze se však domnívat, že výběr probandů v rámci této diplomové práce nebyl plně reprezentativní a nejspíše vedl k zařazení pacientů s více zachovalými funkčními schopnostmi.

#### **6.4.4 Limitace studie**

Limitace práce tvořil malý vzorek pacientů, nenáhodnost rozdělení do skupin, nízká vylučovací kritéria, což vedlo k relativní nehomogenosti zkoumané skupiny, sledování pouze krátkodobého efektu a posuzování síly respiračních svalů pouze nepřímým prostřednictvím spirometrického vyšetření. Dále fyzioterapeutická intervence nebyla plně uniformní, jelikož byly zohledněny individuální obtíže pacienta. Prokázala se také nedostatečná citlivost škály ALSFRS-R na postihnutí krátkodobých změn funkčních schopností u pacientů s ALS. Nicméně je nutné vzít v potaz vzácnost tohoto onemocnění, které značně ztěžuje možnost nashromáždění kvalitního vzorku probandů v omezeném časovém období. Obtížné shánění subjektů vedlo také k prodloužení doby zpracování této diplomové práce.

Během provádění studie nebyly u hospitalizovaných pacientů hlášeny žádné nežádoucí účinky plynoucí z fyzioterapeutické intervence a u řady pacientů došlo k významnému zlepšení. Bylo tedy dokázáno, že fyzioterapie je bezpečnou a dobře tolerovanou metodou se značným potenciálem, který by měl být v budoucích studiích více prozkoumán. Autor sám plánuje pokračovat ve výzkumu v oboru rehabilitace pacientů s ALS v rámci možného doktorského studia. Data naměřená v rámci této diplomové práce se dají použít i v dalších studiích, a to jednak k rozšíření zkoumané skupiny a jednak pro analýzu dlouhodobého efektu při následném opakování měření. Žádná z dohledaných studií zatím neprokázala, zdali odporové cvičení může prodloužit dobu dožití. Pro pochopení individuálně rozdílných efektů na fyzioterapii u pacientů s ALS by bylo vhodné provést statistickou analýzu zahrnující více údajů o jedinci, jako jsou věk, pohlaví, pokročilost nemoci nebo fyzická kondice. Stejně tak by bylo vhodné nastavit konkrétnější mantinely pohybové léčby, aby mohly být ze závěru studií nastaveny jasné doporučené postupy. Avšak s přihlédnutím k různorodému klinickému projevu nemoci a její vzácnosti lze očekávat, že tento proces bude vyžadovat dlouhodobé úsilí.

#### **6.5 Empirické poznatky a doporučení pro následný výzkum**

V průběhu provádění studie bylo získáno několik poznatků, které by bylo vhodné dále prozkoumat, aby se ověřila jejich platnost. Je potřeba předeslat, že následující poznatky jsou pouze empirické bez vědeckého podložení a je tedy nutné je brát s rezervou.

Při odebírání vstupních anamnéz bylo zjištěno, že před propuknutím nemoci byla většina pacientů dlouhodobě vystavena intenzivnímu psychologickému stresu. Ten byl způsoben například rozpadem sociálních vazeb v rodině, úmrtím blízkého člena rodiny nebo tíživou finanční situací. Zatím nebylo prokázáno, zda psychologický stres může působit jako rizikový faktor propuknutí ALS. Nabízí se ale přirovnání k jiné neurodegenerativní nemoci – roztroušené skleróze (RS), u které existují důkazy, že psychologický stres zvyšuje riziko

propuknutí i exacerbace nemoci (MOHR et al., 2004; WARREN; GREENHILL; WARREN, 1982). Studie u 121 pacientů s RS dokázala, že program na zvládnání stresu má pozitivní vliv na aktivitu nemoci. U pacientů, kteří podstoupili tento psychotherapeutický program, se nižší aktivita nemoci projevila menším počtem nových mozkových lézí enhancovaných gadoliniem na magnetické rezonanci. (MOHR et al., 2012) Takto přímý vliv psychiky na průběh nemoci u ALS není zdokumentován. Dlouhodobá studie u 144 pacientů s ALS ale prokázala, že psychologický stres je významným rizikovým faktorem úmrtí (MCDONALD et al., 1994).

Z hlediska psychologické stránky nemoci je namísto obezřetně přistupovat i ke členům rodiny pacienta. Obvykle dochází k aktivnímu zapojení okolí pacienta do jeho léčby a rehabilitace. Několikrát se však stalo, že rodinný příslušník pacienta musel zcela ukončit pracovní poměr pro náročnost rehabilitační a ošetrovatelské péče o něj. Je vhodné členům rodiny ukázat jednotlivé rehabilitační techniky, mělo by však následovat doporučení na zařízení domácí fyzioterapeutické péče od odborníka, aby nedocházelo k nadměrnému vyčerpání okolí pacienta.

S progresí nemoci byla zaznamenána i snižující se tolerance zátěže pacientů. Neexistují žádné doporučené postupy, které by jasně stanovily nejvyšší bezpečnou úroveň zátěže u pacientů s ALS. V klinických studiích se obvykle používá 6. nebo 7. stupeň na desetistupňové Borgově škále subjektivního vnímání úsilí (LUNETTA et al., 2016; PINTO et al., 1999). V této diplomové práci bylo použito také subjektivní vnímání zátěže. V rámci nastavení intenzity bylo přikročeno k hodnocení zátěže s odstupem, aby byla zohledněna i následná regenerace. Zátěž byla v takové intenzitě, aby se pacient cítil unavený nanejvýše několik hodin po cvičení, ale druhý den již zvýšenou únavu nepocíťoval. Intenzita cvičení však není jediným faktorem ovlivňujícím únavu pacienta, a tak mnohdy po cvičební jednotce o stejném objemu a intenzitě vznikala rozdílná únava. Následující cvičební jednotka, tak byla vždy nastavena s přihlédnutím k aktuálnímu stavu pacienta.

Zajímavostí také je, že u pacientů byla s postupnou progresí nemoci sledována i vyšší výbavnost prvků z globálních reflexních vzorů v rámci Vojtovy reflexní lokomoce. Tento jev byl pozorován i u pacientů, kteří podstoupili rehabilitační pobyt opakovaně s přerušením terapie Vojtovou metodou, nelze jej tedy přičítat zvýšení výbavnosti pouze v rámci jedné hospitalizace.

Diplomová práce potvrdila pozitivní efekt fyzioterapie na respirační funkce u pacientů s ALS. Při rehabilitaci pacientů s tímto onemocněním často pozorujeme daleko širší škálu benefitů fyzioterapeutické péče. Velmi cenným poznatkem by bylo vědecké ověření vlivu fyzioterapie na svalové křeče, únavu, kvalitu života, emoční labilitu, poruchy spánku, dysfagii, dysartrii, zažívání, vyprazdňování, bolesti a další symptomy spojené s ALS.



Přestože je ALS progresivní, neurodegenerativní a infaustní onemocnění s neobjasněnou patogenezí, mohutně roste vědecký zájem snažící se alespoň poodhalit etiologii nemoci. Jelikož farmakoterapeutický výzkum zatím nenašel účinnou léčbu na tuto nemoc, nezbyvá, než se pokusit zasadit o důkladné prozkoumání možností léčby symptomatické u pacientů s ALS a tím přispět ke zkvalitnění péče. Fyzioterapeutická péče může být pacientovi a jeho okolí velmi nápomocná při zvládnání těžké a mnohdy velmi strmé cesty z plného zdraví do stavu disability. Rehabilitace pacientů s ALS může být velmi náročná, ale také naplňující, pokud je k nim přistupováno jako k lidem žijícím s ALS a nikoliv jako lidem umírajícím na ALS.

## 7 ZÁVĚR

Diplomová práce „Vliv fyzioterapie na sílu respiračních svalů a funkční schopnosti u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou“ si kladla za cíl ozřejmit efekt cvičení u pacientů s ALS se zaměřením na dechovou funkci.

Na základě naměřených dat a jejich následné statistické analýzy byly předkládané hypotézy zhodnoceny následovně.

1) U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou, kteří podstoupí třítydenní hospitalizaci s intenzivním fyzioterapeutickým programem, bude zjištěno zlepšení respiračních funkcí, měřených pomocí usilovné vitální kapacity (FVC), oproti kontrolní skupině.

**Hypotéza byla potvrzena, hodnota  $p = 0,004$ .**

2) U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou, kteří podstoupí třítydenní hospitalizaci s intenzivním fyzioterapeutickým programem, bude zjištěno zlepšení respiračních funkcí, měřených pomocí sekundové vitální kapacity (FEV1), oproti kontrolní skupině.

**Hypotéza nebyla potvrzena, hodnota  $p = 0,057$ .**

3) U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou, kteří podstoupí třítydenní hospitalizaci s intenzivním fyzioterapeutickým programem, bude zjištěno zlepšení ve funkčních schopnostech, měřených pomocí škály Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised (ALSFRS-R), oproti kontrolní skupině.

**Hypotéza nebyla potvrzena, hodnota  $p = 0,339$**

Pacienti, kteří podstoupili třítydenní rehabilitaci v Rehabilitační nemocnici Beroun, měli statisticky významně vyšší hodnotu usilovné vitální kapacity (FVC) ( $p = 0,004$ ) na konci pobytu než před ním. Průměrná hodnota sekundové vitální kapacity (FEV1) se také zvýšila (z 85 na 91 % predikované hodnoty), ale rozdíl v naměřených datech nebyl statisticky významný ( $p = 0,057$ ). Je důležité také vyzdvihnout, že intenzivní fyzioterapeutický program nevedl u žádného ze sledovaných pacientů ke zhoršení hodnoty FVC a pouze u dvou pacientů došlo k mírnému snížení hodnoty FEV1 (z 77 na 75 % a z 101 na 98 %). Funkční schopnosti měřené pomocí škály ALSFRS-R se změnily pouze u jednoho z hospitalizovaných pacientů, u všech ostatních pacientů zařazených do této studie zůstalo dosažené skóre v ALSFRS-R beze změny.

Tato diplomová práce potvrdila, že krátkodobý a intenzivní fyzioterapeutický program má potenciál zlepšit respirační funkce u pacientů s ALS. Mezi hlavní nedostatky studie řadíme malý vzorek probandů, nezaslepenost probandů a fyzioterapeutů, nenáhodnost rozdělení probandů a krátkodobý rozestup měření. Nelze tak určit, zda efekt zlepšení respiračních obtíží byl pouze přechodný, či nikoliv a zdali intenzivní fyzioterapie může dlouhodobě ovlivnit

prognózu nemoci. Vzhledem k četnosti a závažnosti respiračních problémů u této nemoci je jakákoliv možnost jejich zlepšení velmi hodnotná.

Naměřená data a výsledky jejich statistické analýzy mohou tvořit teoretický podklad pro další odborné projekty na obdobná témata. Potenciál cvičení u pacientů s ALS byl dříve zanedbáván, je potřeba dalších studií pro nastavení konkrétního doporučeného postupu tak, aby byl efekt co nejvyšší s minimalizací negativních dopadů.

## 8 REFERENČNÍ SEZNAM

1. LF UK, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze. Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze. [online]. [viděno 11. 04. 2016]. Dostupné také z WWW: <<http://www.neuro.lf1.cuni.cz/?page=henner>>.
- ALČAZ, S.; JAREBINSKI, M.; PEKMEZOVIĆ, T.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of ALS in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1996, roč. 94, č. 4, s. 264–268.
- AL-CHALABI, Ammar; HARDIMAN, Orla. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nature Reviews Neurology*. 2013, roč. 9, č. 11, s. 617–628.
- ALONSO, A.; LOGROSCINO, G.; JICK, S. S.; et al. Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study. *European Journal of Neurology*. 2009, roč. 16, č. 6, s. 745–751.
- ALONSO, Alvaro; LOGROSCINO, Giancarlo; JICK, Susan S.; et al. Association of smoking with amyotrophic lateral sclerosis risk and survival in men and women: a prospective study. *BMC Neurology*. 2010, roč. 10, s. 6.
- AL-SARRAJ, Safa; KING, Andrew; TROAKES, Claire; et al. p62 positive, TDP-43 negative, neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the cerebellum and hippocampus define the pathology of C9orf72-linked FTLN and MND/ALS. *Acta Neuropathologica*. 2011, roč. 122, č. 6, s. 691–702.
- ANDERSEN, Peter M.; ABRAHAMS, Sharon; BORASIO, Gian D.; et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*. 2012, roč. 19, č. 3, s. 360–375.
- ANDERSEN, Peter M.; AL-CHALABI, Ammar. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nature Reviews Neurology*. 2011, roč. 7, č. 11, s. 603–615.
- APPEL, V.; STEWART, S. S.; SMITH, G.; et al. A rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: Description and preliminary experience. *Annals of Neurology*. 1987, roč. 22, č. 3, s. 328–333.
- ARMON, Carmel. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*. 2009, roč. 73, č. 20, s. 1693–1698.
- ARMON, Carmel; KURLAND, Leonard T.; DAUBE, Jasper R.; et al. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1991, roč. 41, č. 7, s. 1077–1077.
- ASHE, Joanna; CARRÉ, Hannah; DIAZ, Tamara; et al. *Motor Neurone Disease: Assessment and Management* [online]. [online]. London : National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016 [viděno 30. 04. 2017]. Dostupné také z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349620/>>.

- ASHWORTH, N. L.; SATKUNAM, L. E.; DEFORGE, D. Treatment for spasticity in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, č. 1, s. CD004156.
- AUTOR NEZNÁMÝ. Jean Martin Charcot. [online]. 1893 [viděno 13. 04. 2016]. Dostupné také z WWW: <[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PSM\\_V44\\_D592\\_Jean\\_Martin\\_Charcot.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PSM_V44_D592_Jean_Martin_Charcot.jpg)>.
- BAK, T. H.; HODGES, J. R. Motor neurone disease, dementia and aphasia: coincidence, co-occurrence or continuum? *Journal of Neurology*. 2001, roč. 248, č. 4, s. 260–270.
- BAK, T. H.; O'DONOVAN, D. G.; XUEREBA, J. H.; et al. Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodmann areas 44 and 45 in the motor neurone disease-dementia-aphasia syndrome. *Brain: A Journal of Neurology*. 2001, roč. 124, č. Pt 1, s. 103–120.
- BAK, Thomas H. Motor neuron disease and frontotemporal dementia: One, two, or three diseases? *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2010, roč. 13, č. Suppl 2, s. S81-88.
- BAK, Thomas H.; HODGES, John R. The effects of motor neurone disease on language: further evidence. *Brain and Language*. 2004, roč. 89, č. 2, s. 354–361.
- BAK, Thomas H.; CHANDRAN, Siddharthan. What wires together dies together: verbs, actions and neurodegeneration in motor neuron disease. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*. 2012, roč. 48, č. 7, s. 936–944.
- BAK, Thomas; HODGES, J. R. Kissing and dancing - a test to distinguish the lexical and conceptual contributions to noun/verb and action/object dissociation. Preliminary results in patients with frontotemporal dementia. *Journal of neurolinguistics* [online]. 2003, roč. 16, č. 2–3 [viděno 22. 07. 2016]. Dostupné také z WWW: <[http://www.research.ed.ac.uk/portal/en/publications/kissing-and-dancing--a-test-to-distinguish-the-lexical-and-conceptual-contributions-to-nounverb-and-actionobject-dissociation-preliminary-results-in-patients-with-frontotemporal-dementia\(2b82acea-e43e-4764-aca2-81292fb7b388\)/export.html](http://www.research.ed.ac.uk/portal/en/publications/kissing-and-dancing--a-test-to-distinguish-the-lexical-and-conceptual-contributions-to-nounverb-and-actionobject-dissociation-preliminary-results-in-patients-with-frontotemporal-dementia(2b82acea-e43e-4764-aca2-81292fb7b388)/export.html)>.
- BALDINGER, Reto; KATZBERG, Hans Dieter; WEBER, Markus. Treatment for cramps in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, č. 4, s. CD004157.
- BARBERO, Pierangelo; BUSSO, Marco; TINIVELLA, Marco; et al. Long-term follow-up of ultrasound-guided botulinum toxin-A injections for sialorrhea in neurological dysphagia. *Journal of Neurology*. 2015, roč. 262, č. 12, s. 2662–2667.
- BARTHOLET, Jeffrey. The Collision Syndrome. *Scientific American*. 2012, roč. 306, č. 2, s. 66–71.
- BASEBALL ALMANAC. Lou Gehrig Baseball Stats by Baseball Almanac. [online]. [viděno 13. 04. 2016]. Dostupné také z WWW: <<http://www.baseball-almanac.com/players/player.php?p=gehrilo01>>.

- BAUGH, Christine M.; STAMM, Julie M.; RILEY, David O.; et al. Chronic traumatic encephalopathy: neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma. *Brain Imaging and Behavior*. 2012, roč. 6, č. 2, s. 244–254.
- BAXTER, Susan; REED, Heath; CLARKE, Zoë; et al. Evaluating a novel cervical orthosis, the Sheffield Support Snood, in patients with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease with neck weakness. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2016, roč. 17, č. 5–6, s. 436–442.
- BEARD, John D.; KAMEL, Freya. Military Service, Deployments, and Exposures in Relation to Amyotrophic Lateral Sclerosis Etiology and Survival. *Epidemiologic Reviews*. 2015, roč. 37, č. 1, s. 55–70.
- BECK, M.; GIESS, R.; MAGNUS, T.; et al. Progressive sudomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002, roč. 73, č. 1, s. 68–70.
- BEDLACK, Richard S.; PASTULA, Daniel M.; HAWES, Jodi; et al. Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009, roč. 10, č. 4, s. 210–215.
- BEGHI, Ettore; BALZARINI, Carla; BOGLIUN, Graziella; et al. Reliability of the El Escorial Diagnostic Criteria for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2002, roč. 21, č. 6, s. 265–270.
- BELL, Charles. *The nervous system of the human body ...* London : Longman, Rees, Orme, Brown, and Green, 1830.
- BELLO-HAAS, V. Dal; FLORENCE, J. M.; KLOOS, A. D.; et al. A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. *Neurology*. 2007, roč. 68, č. 23, s. 2003–2007.
- BELSH, Jerry M. ALS diagnostic criteria of El Escorial Revisited: do they meet the needs of clinicians as well as researchers? *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2000, roč. 1, č. sup1, s. S57–S60.
- BERETTA, Simone; CARRÌ, Maria Teresa; BEGHI, Ettore; et al. The sinister side of Italian soccer. *The Lancet Neurology*. 2003, roč. 2, č. 11, s. 656–657.
- BERLOWITZ, David J.; HOWARD, Mark E.; FIORE, Julio F.; et al. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016, roč. 87, č. 3, s. 280–286.
- BISHOP, Dorothy. Test for Reception of Grammar (TROG-2). 2003. Dostupné také z WWW: <[http://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/ChildCognitionNeuropsychologyandLanguage/ChildLanguage/TestforReceptionofGrammar\(TROG-2\)/TestforReceptionofGrammar\(TROG-2\).aspx](http://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/ChildCognitionNeuropsychologyandLanguage/ChildLanguage/TestforReceptionofGrammar(TROG-2)/TestforReceptionofGrammar(TROG-2).aspx)>.
- BOGAERT, Ludo VAN. Les troubles mentaux dans la sclérose laterale amyotrophique. *Encéphale*. 1925, roč. 20, č. 20, s. 27–47.

- BOGOUSLAVSKY, Julien. Charcot and Art: From a Hobby to Science. *European Neurology*. 2004, roč. 51, č. 2, s. 78–83.
- BOITANO, Louis J. Management of Airway Clearance in Neuromuscular Disease. *Respiratory Care*. 2006, roč. 51, č. 8, s. 913–924.
- BORASIO, Gian Domenico; GELINAS, D. F.; YANAGISAWA, Nobuo. Mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-cultural perspective. *Journal of Neurology*. 1998, roč. 245, č. 2, s. S7–S12.
- BOURKE, Stephen C; TOMLINSON, Mark; WILLIAMS, Tim L; et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2006, roč. 5, č. 2, s. 140–147.
- BOZZO, F.; MIRRA, A.; CARRÌ, M. T. Oxidative stress and mitochondrial damage in the pathogenesis of ALS: New perspectives. *Neuroscience Letters*. 2017, roč. 636, s. 3–8.
- BRADLEY, Walter G.; MASH, Deborah C. Beyond Guam: The cyanobacteria/BMAA hypothesis of the cause of ALS and other neurodegenerative diseases. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009, roč. 10, č. sup2, s. 7–20.
- BRAUNMÜHL, A. v. Kolloidchemische Betrachtungsweise seniler und präseniler Gewebsveränderungen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1932, roč. 142, č. 1, s. 1–54.
- BRETTSCHEIDER, Johannes; KURENT, Jerome; LUDOLPH, Albert. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, č. 6, s. CD005226.
- BRITES, Dora; VAZ, Ana R. Microglia centered pathogenesis in ALS: insights in cell interconnectivity. *Frontiers in Cellular Neuroscience* [online]. 2014, roč. 8 [viděno 29. 04. 2017]. Dostupné také z WWW: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00117/full>>.
- BROOKS, B. R. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial „Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *Journal of the Neurological Sciences*. 1994, roč. 124 Suppl, s. 96–107.
- BROOKS, B. R. The role of axonal transport in neurodegenerative disease spread: a meta-analysis of experimental and clinical poliomyelitis compares with amyotrophic lateral sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 1991, roč. 18, č. 3 Suppl, s. 435–438.
- BROOKS, Benjamin Rix; MILLER, Robert G.; SWASH, Michael; et al. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2000, roč. 1, č. 5, s. 293–299.

- BURRELL, James R; HALLIDAY, Glenda M; KRIL, Jillian J; et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *The Lancet* [online]. 2016 [viděno 28. 07. 2016]. Dostupné také z WWW: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616007376>>.
- CARESS, James B.; CIARLONE, Stephanie L.; SULLIVAN, Elizabeth A.; et al. Natural history of muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2016, roč. 53, č. 4, s. 513–517.
- CARLSON, Cathy L. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *Journal of Pain Research*. 2016, roč. 9, s. 515–534.
- CARRERAS, Isabel; YURUKER, Sinan; AYTAN, Nurgul; et al. Moderate exercise delays the motor performance decline in a transgenic model of ALS. *Brain Research*. 2010, roč. 1313, s. 192–201.
- CEDARBAUM, Jesse M.; STAMBLER, Nancy. Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997, roč. 152, Supplement 1, s. s1–s9.
- CEDARBAUM, Jesse M.; STAMBLER, Nancy; MALTA, Errol; et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *Journal of the Neurological Sciences*. 1999, roč. 169, č. 1–2, s. 13–21.
- CÉSTAN, Étienne; RAYMOND, Fulgence. Dix-Huit cas de sclérose amyotrophique avec autopsie. *Journal de neurologie, psychiatrie, psychologie*. 1905, roč. 1905, č. 10, s. 239–240.
- CLINICALTRIALS.GOV. Effects of ODM-109 on Respiratory Function in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online]. 2016 [viděno 30. 04. 2017]. Dostupné také z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02487407>>.
- COMLEY, L.; ALLODI, I.; NICHTERWITZ, S.; et al. Motor neurons with differential vulnerability to degeneration show distinct protein signatures in health and ALS. *Neuroscience*. 2015, roč. 291, s. 216–229.
- CONNOLLY, Sheelah; GALVIN, Miriam; HARDIMAN, Orla. End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015, roč. 14, č. 4, s. 435–442.
- COURATIER, P.; CORCIA, P.; LAUTRETTE, G.; et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Revue Neurologique*. 2016, roč. 172, č. 1, s. 37–45.
- DADON-NACHUM, Michal; MELAMED, Eldad; OFFEN, Daniel. The “Dying-Back” Phenomenon of Motor Neurons in ALS. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2011, roč. 43, č. 3, s. 470–477.
- DAL BELLO-HAAS, Vanina; FLORENCE, Julaine M. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic*



Reviews [online]. 2013 [viděno 26. 04. 2016]. Dostupné také z WWW:  
<<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005229.pub3>>.

- D'AMICO, Emanuele; PASMANTIER, Meredith; LEE, Yei-won; et al. Clinical evolution of pure upper motor neuron disease/dysfunction (PUMMD). *Muscle & Nerve*. 2013, roč. 47, č. 1, s. 28–32.
- DEJESUS-HERNANDEZ, Mariely; MACKENZIE, Ian R.; BOEVE, Bradley F.; et al. Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011, roč. 72, č. 2, s. 245–256.
- DESAI, Joy; SWASH, Michael. Extrapyrarnidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999, roč. 67, č. 2, s. 214–216.
- DEVENNEY, E.; FOXE, D.; DOBSON-STONE, C.; et al. Clinical heterogeneity of the C9orf72 genetic mutation in frontotemporal dementia. *Neurocase*. 2015, roč. 21, č. 4, s. 535–541.
- DONAGHY, C.; O'TOOLE, O.; SHEEHAN, C.; et al. An all-Ireland epidemiological study of MND, 2004–2005. *European Journal of Neurology*. 2009, roč. 16, č. 1, s. 148–153.
- DONAGHY, Colette; CLARKE, Judith; PATTERSON, Chris; et al. The epidemiology of motor neuron disease in Northern Ireland using capture-recapture methodology. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2010, roč. 11, č. 4, s. 374–378.
- DONAGHY, M. Classification and clinical features of motor neurone diseases and motor neuropathies in adults. *Journal of Neurology*. 1999, roč. 246, č. 5, s. 331–333.
- DRORY, V. E.; GOLTSMAN, E.; REZNIK, J. G.; et al. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2001, roč. 191, č. 1–2, s. 133–137.
- DUCHENNE, Guillaume-Benjamin. *Paralysie musculaire progressive de la langue, du voile du palais et des lèvres, affection non encore décrite comme espèce morbide distincte, par le Dr Duchenne (de Boulogne),...* Paris : P. Asselin, 1860.
- DUPUIS, Luc; PRADAT, Pierre-François; LUDOLPH, Albert C; et al. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2011, roč. 10, č. 1, s. 75–82.
- EISEN, Andrew; KIM, Seung; PANT, Bhanu. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A phylogenetic disease of the corticomotoneuron? *Muscle & Nerve*. 1992, roč. 15, č. 2, s. 219–224.
- EISEN, Andrew; SWASH, Michael. Clinical neurophysiology of ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2001, roč. 112, č. 12, s. 2190–2201.
- EL-TAWIL, Sherif; AL MUSA, Tarique; VALLI, Haseeb; et al. Quinine for muscle cramps. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. John Wiley & Sons, Ltd, 2015 [viděno 30. 04. 2017]. Dostupné také z WWW:  
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005044.pub3/abstract>>.

- FATHINIA, Panteha; HERMANN, Andreas; REUNER, Ulrike; et al. Parkinson's disease-like midbrain hyperechogenicity is frequent in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*. 2013, roč. 260, č. 2, s. 454–457.
- FDA.GOV. Federal Register Online Drug Products Containing Quinine; Enforcement Action Dates. [online]. 2006 [viděno 30. 04. 2017]. Dostupné také z WWW: <<https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/06-9713.htm>>.
- FINDER, Jonathan D. Airway clearance modalities in neuromuscular disease. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2010, roč. 11, č. 1, s. 31–34.
- FLINKER, Adeen; KORZENIEWSKA, Anna; SHESTYUK, Avgusta Y.; et al. Redefining the role of Broca's area in speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015, roč. 112, č. 9, s. 2871–2875.
- FOLEY, Michael P.; PRAX, Brian; CROWELL, Richard; et al. Effects of Assistive Devices on Cardiorespiratory Demands in Older Adults. *Physical Therapy*. 1996, roč. 76, č. 12, s. 1313–1319.
- FORBES, Raeburn B.; COLVILLE, Shuna; SWINGLER, Robert J. Are the El Escorial and Revised El Escorial criteria for ALS reproducible? A study of inter-observer agreement. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2001, roč. 2, č. 3, s. 135–138.
- FORBES, Raeburn B.; COLVILLE, Shuna; SWINGLER, Robert J.; et al. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age and Ageing*. 2004, roč. 33, č. 2, s. 131–134.
- FRANCIS, Kathleen; BACH, John R.; DELISA, Joel A. Evaluation and rehabilitation of patients with adult motor neuron disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1999, roč. 80, č. 8, s. 951–963.
- FREGONEZI, Guilherme; AZEVEDO, Ingrid G.; RESQUETI, Vanessa R.; et al. Muscle Impairment in Neuromuscular Disease Using an Expiratory/Inspiratory Pressure Ratio. *Respiratory Care*. 2015, roč. 60, č. 4, s. 533–539.
- GASTAUT, J. L.; BARTOLOMEI, F. Mills' syndrome: ascending (or descending) progressive hemiplegia: a hemiplegic form of primary lateral sclerosis? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994, roč. 57, č. 10, s. 1280–1281.
- GENTON, L.; VIATTE, V.; JANSSENS, J. -P.; et al. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clinical Nutrition*. 2011, roč. 30, č. 5, s. 553–559.
- GILBERT, Rebecca M. Wolf; FAHN, Stanley; MITSUMOTO, Hiroshi; et al. Parkinsonism and motor neuron diseases: Twenty-seven patients with diverse overlap syndromes. *Movement Disorders*. 2010, roč. 25, č. 12, s. 1868–1875.
- GONZALEZ-BERMEJO, Jesús; MORELOT-PANZINI, Capucine; ARNOL, Nathalie; et al. Prognostic value of efficiently correcting nocturnal desaturations after one month of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: A retrospective monocentre

- observational cohort study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2013, roč. 14, č. 5–6, s. 373–379.
- GONZALEZ-BERMEJO, Jesús; MORELOT-PANZINI, Capucine; TANGUY, Marie-Laure; et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *The Lancet Neurology*. 2016, roč. 15, č. 12, s. 1217–1227.
- GORDON, P. H.; CHENG, B.; KATZ, I. B.; et al. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron–dominant ALS, and typical ALS. *Neurology*. 2009, roč. 72, č. 22, s. 1948–1952.
- GORDON, P. H.; CHENG, B.; KATZ, I. B.; et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology*. 2006, roč. 66, č. 5, s. 647–653.
- GOULD, Rebecca L.; COULSON, Mark C.; BROWN, Richard G.; et al. Psychotherapy and pharmacotherapy interventions to reduce distress or improve well-being in people with amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2015, roč. 16, č. 5–6, s. 293–302.
- GOURIE-DEVI, M.; NALINI, A.; SANDHYA, S. Early or late appearance of “dropped head syndrome” in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2003, roč. 74, č. 5, s. 683–686.
- GRAAFF, Maaïke M. van der; SAGE, Caroline A.; CAAN, Matthan W. A.; et al. Upper and extra-motoneuron involvement in early motoneuron disease: a diffusion tensor imaging study. *Brain*. 2011, roč. 134, č. 4, s. 1211–1228.
- GUMT CORP. GUMT Corp. [online]. 2017 [viděno 21. 08. 2017]. Dostupné také z WWW: <<http://www.gumt-group.com/products/ez900.html>>.
- HAMMAD, M.; SILVA, A.; GLASS, J.; et al. Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology*. 2007, roč. 69, č. 24, s. 2236–2242.
- HANDY, Chalonda R.; KRUDY, Christina; BOULIS, Nicholas; et al. Pain in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Neglected Aspect of Disease. *Neurology Research International*. 2011, roč. 2011, s. e403808.
- HARDIMAN, Orla. Management of respiratory symptoms in ALS. *Journal of Neurology*. 2011, roč. 258, č. 3, s. 359–365.
- HARDIMAN, Orla; BERG, Leonard H. VAN DEN; KIERNAN, Matthew C. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2011, roč. 7, č. 11, s. 639–649.
- HARDIMAN, Orla; KIERNAN, Matthew C.; BERG, Leonard H. van den. Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2016, s. 145–165.
- HAVERKAMP, Lanny J.; APPEL, Vicki; APPEL, Stanley H. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*. 1995, roč. 118, č. 3, s. 707–719.

- HAYASHI, H.; KATO, S. Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. ALS in the totally locked-in state. *Journal of the Neurological Sciences*. 1989, roč. 93, č. 1, s. 19–35.
- HENDON, Robert. *Handbook Of Neurologic Rating Scales, 2nd Ed.* 2 edition. New York, N.Y : Demos Medical Publishing, 2005. 441 s. ISBN 978-1-888799-92-7.
- HENNER, Kamil. *Amyotrofická laterální sklerosa či choroba Charcotova*. Praha : nákladem vlastním, 1938.
- HENNER, Kamil. *Speciální neurologie: pro mediky a lékaře*. 2. vyd. Praha : Zdravotnické nakladatelství, 1952. 491 s.
- HILLEL, Allen D.; MILLER, Robert M.; YORKSTON, Kathryn; et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis Severity Scale. *Neuroepidemiology*. 1989, roč. 8, č. 3, s. 142–150.
- HIRANO, Asao. Neuropathology of ALS An overview. *Neurology*. 1996, roč. 47, č. 4 Suppl 2, s. 63S–66S.
- HOBSON, Esther V.; MCDERMOTT, Christopher J. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2016, roč. 12, č. 9, s. 526–538.
- HOBSON, Esther V.; MCGEACHAN, Alexander; AL-CHALABI, Ammar; et al. Management of sialorrhoea in motor neuron disease: A survey of current UK practice. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2013, roč. 14, č. 7–8, s. 521–527.
- HOGDEN, Anne; GREENFIELD, David; NUGUS, Peter; et al. What influences patient decision-making in amyotrophic lateral sclerosis multidisciplinary care? A study of patient perspectives. *Patient preference and adherence*. 2012, roč. 6, s. 829.
- HU, M. T. M.; ELLIS, C. M.; AL-CHALABI, A.; et al. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998, roč. 65, č. 6, s. 950–951.
- HUISMAN, Mark H. B.; JONG, Sonja W. de; DOORMAAL, Perry T. C. van; et al. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture–recapture methodology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011, roč. 82, č. 10, s. 1165–1170.
- HUISMAN, Mark H. B.; SEELEN, Meinie; JONG, Sonja W. de; et al. Lifetime physical activity and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013, roč. 84, č. 9, s. 976–981.
- HWANG, Chi-Shin; WENG, Ho-Hsiu; WANG, Li-Fen; et al. An Eye-Tracking Assistive Device Improves the Quality of Life for ALS Patients and Reduces the Caregivers' Burden. *Journal of Motor Behavior*. 2014, roč. 46, č. 4, s. 233–238.
- CHAISSON, Kathleen Marya; WALSH, Susan; SIMMONS, Zachary; et al. A clinical pilot study: High frequency chest wall oscillation airway clearance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2006, roč. 7, č. 2, s. 107–111.

- CHANDRASOMA, B.; BALFE, D.; NAIK, T.; et al. Pulmonary function in patients with amyotrophic lateral sclerosis at disease onset. *Monaldi Archives for Chest Disease = Archivio Monaldi Per Le Malattie Del Torace*. 2012, roč. 77, č. 3–4, s. 129–133.
- CHARCOT, Jean-Martin. *Sclérose des cordons latéraux de la moëlle épinière chez une femme hystérique atteinte de contracture permanente des quatre membres, par le Dr Charcot,...* Paris : impr. de F. Malteste, 1865.
- CHARCOT, J.-M. Amytrophies spinales deuteropathiques sclérose latérale amyotrophique & Sclérose latérale amyotrophique. *Bureau du Progres Medical*. 1874, roč. 2, s. 234–266.
- CHARE, Leone; HODGES, John R.; LEYTON, Cristian E.; et al. New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2014, roč. 85, č. 8, s. 865–870.
- CHEAH, Benjamin C.; BOLAND, Robert A.; BRODATY, Nina E.; et al. INSPIRATIONAL – INSPIRATORY muscle training in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009, roč. 10, č. 5–6, s. 384–392.
- CHEN, Shau-Kwaun; TVRDIK, Petr; PEDEN, Erik; et al. Hematopoietic origin of pathological grooming in Hoxb8 mutant mice. *Cell*. 2010, roč. 141, č. 5, s. 775–785.
- CHIÒ, A.; MORA, G.; CALVO, A.; et al. Epidemiology of ALS in Italy A 10-year prospective population-based study. *Neurology*. 2009, roč. 72, č. 8, s. 725–731.
- CHIÒ, Adriano; CALVO, Andrea; MOGLIA, Cristina; et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011, roč. 82, č. 7, s. 740–746.
- CHIÒ, Adriano; MORA, Gabriele; LAURIA, Giuseppe. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2017, roč. 16, č. 2, s. 144–157.
- INCE, P. G.; EVANS, J.; KNOPP, M.; et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology*. 2003, roč. 60, č. 8, s. 1252–1258.
- INCE, P. G.; LOWE, J.; SHAW, P. J. Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification, pathogenesis and molecular pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 1998, roč. 24, č. 2, s. 104–117.
- ISAACS, Jeremy D.; DEAN, Andrew F.; SHAW, Christopher E.; et al. Amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuropathy: part of a multisystem disorder? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007, roč. 78, č. 7, s. 750–753.
- ISHIURA, Hiroyuki; TAKAHASHI, Yuji; MITSUI, Jun; et al. C9ORF72 Repeat Expansion in Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Kii Peninsula of Japan. *Archives of Neurology*. 2012, roč. 69, č. 9, s. 1154–1158.
- IWANAGA, Keisuke; HAYASHI, Shintaro; OYAKE, Mutsuo; et al. Neuropathology of sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997, roč. 146, č. 2, s. 139–143.

- JACKSON, Carlyne E.; GRONSETH, Gary; ROSENFELD, Jeffrey; et al. Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in als patients. *Muscle & Nerve*. 2009, roč. 39, č. 2, s. 137–143.
- JEANNEROD, Marc. *Motor Cognition: What Actions Tell the Self*. OUP Oxford, 2006. 220 s. ISBN 978-0-19-856964-0.
- JENSEN, L.; DJURTOFT, J. B.; BECH, R. D.; et al. Influence of Resistance Training on Neuromuscular Function and Physical Capacity in ALS Patients. *Journal of Neurodegenerative Diseases* [online]. 2017 [viděno 23. 08. 2017]. Dostupné také z WWW: <<https://www.hindawi.com/journals/jnd/2017/1436519/>>.
- JESUS, John Edwin; LANDRY, Alden. Chvostek's and Trousseau's Signs. *New England Journal of Medicine*. 2012, roč. 367, č. 11, s. e15.
- JOENSEN, P. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Faroe Islands. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012, roč. 126, č. 1, s. 62–66.
- JOHNSTON, Clare A.; STANTON, Biba R.; TURNER, Martin R.; et al. Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting. *Journal of Neurology*. 2006, roč. 253, č. 12, s. 1642–1643.
- KAJI, Ryuji; IZUMI, Yishin; ADACHI, Yoshiki; et al. ALS-Parkinsonism-Dementia complex of Kii and other related diseases in Japan. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012, roč. 18, Supplement 1, s. S190–S191.
- KAMIDE, Naoto; ASAKAWA, Takashi; SHIBASAKI, Nobuhiko; et al. Identification of the type of exercise therapy that affects functioning in patients with early-stage amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter, collaborative study. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2014, roč. 2, č. 5, s. 135–139.
- KATO, S.; TAKIKAWA, M.; NAKASHIMA, K.; et al. New consensus research on neuropathological aspects of familial amyotrophic lateral sclerosis with superoxide dismutase 1 (SOD1) gene mutations: inclusions containing SOD1 in neurons and astrocytes. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders: Official Publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2000, roč. 1, č. 3, s. 163–184.
- KAUFMANN, P.; LEVY, G.; THOMPSON, J. L. P.; et al. The ALSFRS<sub>r</sub> predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology*. 2005, roč. 64, č. 1, s. 38–43.
- KAWATA, Akihiro; KATO, Shuichi; HAYASHI, Hideaki; et al. Prominent sensory and autonomic disturbances in familial amyotrophic lateral sclerosis with a Gly93Ser mutation in the SOD1 gene. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997, roč. 153, č. 1, s. 82–85.
- KHEDER, Ammar; NAIR, Krishnan Padmakumari Sivaraman. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Practical Neurology*. 2012, roč. 12, č. 5, s. 289–298.
- KIEN, J.; MCCROHAN, C. R.; WINLOW, W. *Neurobiology of Motor Programme Selection: New Approaches to the Study of Behavioural Choice*. Elsevier, 2013. 301 s. ISBN 978-1-4832-8772-0.

- KIERNAN, Matthew C. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015, roč. 14, č. 4, s. 347–348.
- KIERNAN, Matthew C; VUCIC, Steve; CHEAH, Benjamin C; et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 2011, roč. 377, č. 9769, s. 942–955.
- KOBAYASHI, Zen; TSUCHIYA, Kuniaki; ARAI, Tetsuaki; et al. Pseudopolyneuritic form of ALS revisited: Clinical and pathological heterogeneity. *Neuropathology*. 2010, roč. 30, č. 4, s. 372–380.
- KOERNER, D. R. Amyotrophic lateral sclerosis on Guam. *Annals of Internal Medicine*. 1952, roč. 37, č. 6, s. 1204–1220.
- KOLLEWE, Katja; MAUSS, Ulrike; KRAMPFL, Klaus; et al. ALSFRS-R score and its ratio: A useful predictor for ALS-progression. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008, roč. 275, č. 1–2, s. 69–73.
- KÜHNLEIN, Peter; GDYNIA, Hans-Jürgen; SPERFELD, Anne-Dorte; et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008, roč. 4, č. 7, s. 366–374.
- KUNERT, Richard; WILLEMS, Roel M.; CASASANTO, Daniel; et al. Music and Language Syntax Interact in Broca's Area: An fMRI Study. *PLOS ONE*. 2015, roč. 10, č. 11, s. e0141069.
- KUWABARA, Satoshi; SONOO, Masahiro; KOMORI, Tetsuo; et al. Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: Frequency, extent, and specificity. *Muscle & Nerve*. 2008, roč. 37, č. 4, s. 426–430.
- KUZUHARA, Shigeki; KOKUBO, Yasumasa; SASAKI, Ryogen; et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: Clinical and neuropathological study and tau analysis. *Annals of Neurology*. 2001, roč. 49, č. 4, s. 501–511.
- LEWIS, Melissa; GORDON, Paul H. Lou Gehrig, Rawhide, and 1938. *Neurology*. 2007, roč. 68, č. 8, s. 615–618.
- LIEBENSON, Craig. DC | Prague School. [online]. [viděno 11. 04. 2016]. Dostupné také z WWW: <<http://www.craigliebenson.com/category/prague-school/>>.
- LIEBETANZ, David; HAGEMANN, Katrin; VON LEWINSKI, Friederike; et al. Extensive exercise is not harmful in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neuroscience*. 2004, roč. 20, č. 11, s. 3115–3120.
- LIEWLUCK, Teerin; SAPERSTEIN, David S. Progressive Muscular Atrophy. *Neurologic Clinics*. 2015, roč. 33, č. 4, s. 761–773.
- LONGSTRETH, W. T.; MCGUIRE, V.; KOEPEL, T. D.; et al. Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis and History of Physical Activity: A Population-Based Case-Control Study. *Archives of Neurology*. 1998, roč. 55, č. 2, s. 201–206.

- LUNETTA, Christian; LIZIO, Andrea; SANSONE, Valeria A.; et al. Strictly monitored exercise programs reduce motor deterioration in ALS: preliminary results of a randomized controlled trial. *Journal of Neurology*. 2016, roč. 263, č. 1, s. 52–60.
- LUNN, Mitchell R; WANG, Ching H. Spinal muscular atrophy. *The Lancet*. 2008, roč. 371, č. 9630, s. 2120–2133.
- M TOEPFER, D Pongratz, C Folwaczny, A Klauser, RL Riepl, W Muller-Felber. Gastrointestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2000, roč. 1, č. 1, s. 15–19.
- MAGUIRE, Chin; MCDERMOTT, Christopher; HIND, Daniel; et al. Diaphragm pacing systems for amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. John Wiley & Sons, Ltd, 2014 [viděno 30. 04. 2017]. Dostupné také z WWW: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011222/abstract>>.
- MAHONEY, Douglas J.; RODRIGUEZ, Christine; DEVRIES, Michaela; et al. Effects of high-intensity endurance exercise training in the G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2004, roč. 29, č. 5, s. 656–662.
- MAJMUDAR, Salony; WU, Jason; PAGANONI, Sabrina. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: Why it matters. *Muscle & Nerve*. 2014, roč. 50, č. 1, s. 4–13.
- MANJALY, Zita R.; SCOTT, Kirsten M.; ABHINAV, Kumar; et al. The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2010, roč. 11, č. 5, s. 439–442.
- MANNO, Concetta; LIPARI, Alessio; BONO, Valeria; et al. Sporadic Parkinson disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis complex (Brait–Fahn–Schwartz Disease). *Journal of the Neurological Sciences*. 2013, roč. 326, č. 1–2, s. 104–106.
- MARCHETTI, Mauro; PRIFTIS, Konstantinos. Brain–computer interfaces in amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*. 2015, roč. 126, č. 6, s. 1255–1263.
- MARIANA SANTOS-BENTO, MI Sales Luís, Mamede de Carvalho, Teresinha Evangelista. Sympathetic sudomotor function and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2001, roč. 2, č. 2, s. 105–108.
- MARIN, B.; DESPORT, J. C.; KAJEU, P.; et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2011, roč. 82, č. 6, s. 628–634.
- MATSUMOTO, S.; HIRANO, A.; GOTO, S. Ubiquitin-immunoreactive filamentous inclusions in anterior horn cells of Guamanian and non-Guamanian amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica*. 1990, roč. 80, č. 3, s. 233–238.
- MAZANEC, Radim. *Amyotrofická laterální skleróza*. Informační brožurka pro pacienty, 2008.



- MCCLELLAND, Shearwood; BETHOUX, Francois A.; BOULIS, Nicholas M.; et al. Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle & Nerve*. 2008, roč. 37, č. 3, s. 396–398.
- MCDERMOTT, Christopher J.; SHAW, Pamela J.; COOPER, Cindy L.; et al. Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2015, roč. 14, č. 9, s. 883–892.
- MCDERMOTT, Christopher J.; SHAW, Pamela J.; STAVROULAKIS, Theocharis; et al. Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ProGas): a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2015, roč. 14, č. 7, s. 702–709.
- MCDONALD, Evelyn R.; WIEDENFELD, Sue A.; HILLEL, Al; et al. Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Role of Psychological Factors. *Archives of Neurology*. 1994, roč. 51, č. 1, s. 17–23.
- MEININGER, Vincent. ALS, what new 144 years after Charcot? *Archives Italiennes De Biologie*. 2011, roč. 149, č. 1, s. 29–37.
- MILLER, Ariel; PRATT, Hillel; SCHIFFER, Randolph B. Pseudobulbar affect: the spectrum of clinical presentations, etiologies and treatments. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2011, roč. 11, č. 7, s. 1077–1088.
- MILLER, R. G.; JACKSON, C. E.; KASARSKIS, E. J.; et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009, roč. 73, č. 15, s. 1227–1233.
- MILLER, R. G.; MITCHELL, J. D.; LYON, M.; et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002, č. 2, s. CD001447.
- MILLS, Timothy; BUNNELL, H. Timothy; PATEL, Rupal. Towards Personalized Speech Synthesis for Augmentative and Alternative Communication. *Augmentative and Alternative Communication*. 2014, roč. 30, č. 3, s. 226–236.
- MITCHELL, JD; BORASIO, GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 2007, roč. 369, č. 9578, s. 2031–2041.
- MITSUMOTO, Hiroshi; PRZEDBORSKI, Serge; GORDON, Paul H. *Amyotrophic lateral sclerosis*. New York : Taylor & Francis, 2006. ISBN 978-0-8247-2924-0.
- MOHR, David C.; HART, Stacey L.; JULIAN, Laura; et al. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ*. 2004, roč. 328, č. 7442, s. 731.
- MOHR, David C.; LOVERA, Jesus; BROWN, Ted; et al. A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS. *Neurology*. 2012, roč. 79, č. 5, s. 412–419.

- MOUSAVI, Seyed-Ali Javad; ZAMANI, Babak; SHAHMIRI, Shahab Shahabi; et al. Pulmonary function tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis and the association between these tests and survival. *Iranian Journal of Neurology*. 2014, roč. 13, č. 3, s. 131.
- MURPHY, Jennifer; FACTOR-LITVAK, Pam; GOETZ, Raymond; et al. Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. *Neurology*. 2016, roč. 86, č. 9, s. 813–820.
- NEARY, D; SNOWDEN, J S; MANN, D M; et al. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1990, roč. 53, č. 1, s. 23–32.
- NEPPELBERG, E.; HAUGEN, D. F.; THORSEN, L.; et al. Radiotherapy reduces sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2007, roč. 14, č. 12, s. 1373–1377.
- NICE.ORG.UK. Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care | Guidance and guidelines | NICE. [online]. 2006 [viděno 30. 04. 2017]. Dostupné také z WWW: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg42>>.
- NODA, Yoshikatsu; SEKIGUCHI, Kenji; KOHARA, Nobuo; et al. Ultrasonographic diaphragm thickness correlates with compound muscle action potential amplitude and forced vital capacity. *Muscle & Nerve*. 2016, roč. 53, č. 4, s. 522–527.
- NORRIS, Forbes H.; CALANCHINI, Philip R.; FALLAT, Robert J.; et al. The administration of guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1974, roč. 24, č. 8, s. 721–721.
- O'BRIEN, Mary; Whitehead; JACK, Barbara; et al. Multidisciplinary team working in motor neurone disease: patient and family carer views. *British Journal of Neuroscience Nursing*. 2011, roč. 7, č. 4, s. 580–585.
- OLIVER, David J.; CAMPBELL, Colin; O'BRIEN, Tony; et al. Medication in the last days of life for motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2010, roč. 11, č. 6, s. 562–564.
- PEARCE, J. Some contributions of Duchenne de Boulogne (1806-75). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1999, roč. 67, č. 3, s. 322.
- PENCO, Silvana; LUNETTA, Christian; MOSCA, Lorena; et al. Phenotypic Heterogeneity in a SOD1 G93D Italian ALS Family: An Example of Human Model to Study a Complex Disease. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2011, roč. 44, č. 1, s. 25–30.
- PINKHARDT, Elmar Hans; SPERFELD, Anne-Dorte; GDYNIA, Hans-Jürgen; et al. The Combination of Dopa-Responsive Parkinsonian Syndrome and Motor Neuron Disease. *Neurodegenerative Diseases*. 2009, roč. 6, č. 3, s. 95–101.
- PINTO, Anabela C; ALVES, Manuela; NOGUEIRA, António; et al. Can amyotrophic lateral sclerosis patients with respiratory insufficiency exercise? *Journal of the Neurological Sciences*. 1999, roč. 169, č. 1–2, s. 69–75.
- PINTO, Anabela; CARVALHO, Mamede de; EVANGELISTA, Teresinha; et al. Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive

- ventilation in ALS patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*. 2003, roč. 4, č. 1, s. 31–35.
- PINTO, Susana; GERALDES, Ruth; VAZ, Nuno; et al. Changes of the phrenic nerve motor response in amyotrophic lateral sclerosis: Longitudinal study. *Clinical Neurophysiology*. 2009, roč. 120, č. 12, s. 2082–2085.
- PINTO, Susana; SWASH, Michael; CARVALHO, Mamede de. Respiratory exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2012, roč. 13, č. 1, s. 33–43.
- PLATO, Chris C.; GARRUTO, Ralph M.; GALASKO, Douglas; et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex of Guam: Changing Incidence Rates during the Past 60 Years. *American Journal of Epidemiology*. 2003, roč. 157, č. 2, s. 149–157.
- PLOWMAN, Emily K.; BIJANGI-VISHEHSARAEI, Khadijeh; HALUM, Stacey; et al. Autologous myoblasts attenuate atrophy and improve tongue force in a denervated tongue model: A pilot study. *The Laryngoscope*. 2014, roč. 124, č. 2, s. E20–E26.
- PLOWMAN, Emily K.; WATTS, Stephanie A.; TABOR, Lauren; et al. Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2016, roč. 54, č. 1, s. 48–53.
- PRADAS, J.; FINISON, L.; ANDRES, P. L.; et al. The natural history of amyotrophic lateral sclerosis and the use of natural history controls in therapeutic trials. *Neurology*. 1993, roč. 43, č. 4, s. 751–751.
- PUGLIATTI, Maura; PARISH, Leslie D.; COSSU, Paola; et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sardinia, insular Italy, 1995–2009. *Journal of Neurology*. 2013, roč. 260, č. 2, s. 572–579.
- PUN, San; SANTOS, Alexandre Ferrão; SAXENA, Smita; et al. Selective vulnerability and pruning of phasic motoneuron axons in motoneuron disease alleviated by CNTF. *Nature Neuroscience*. 2006, roč. 9, č. 3, s. 408–419.
- PUPILLO, Elisabetta; MESSINA, Paolo; GIUSSANI, Giorgia; et al. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: A European population-based case–control study. *Annals of Neurology*. 2014, roč. 75, č. 5, s. 708–716.
- PUPILLO, Elisabetta; MESSINA, Paolo; LOGROSCINO, Giancarlo; et al. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Annals of Neurology*. 2014, roč. 75, č. 2, s. 287–297.
- RAFIQ, Muhammad K.; BRADBURN, Michael; PROCTOR, Alison R.; et al. A preliminary randomized trial of the mechanical insufflator-exsufflator versus breath-stacking technique in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2015, roč. 16, č. 7–8, s. 448–455.
- RAFIQ, Muhammad K.; BRADBURN, Michael; PROCTOR, Alison R.; et al. Using transcutaneous carbon dioxide monitor (TOSCA 500) to detect respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A validation study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2012, roč. 13, č. 6, s. 528–532.

- RAJABALLY, Yusuf A.; HBAHBIH, Majed; ABBOTT, Richard J. Hemiplegic ALS Mills syndrome. *Neurology*. 2005, roč. 64, č. 11, s. 1984–1985.
- RAVITS, John M.; SPADA, Albert R. La. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread Deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology*. 2009, roč. 73, č. 10, s. 805–811.
- RAVITS, John; PAUL, Piper; JORG, Cathy. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology*. 2007, roč. 68, č. 19, s. 1571–1575.
- RESTIVO, Domenico A.; CASABONA, Antonino; NICOTRA, Alessia; et al. ALS dysphagia pathophysiology Differential botulinum toxin response. *Neurology*. 2013, roč. 80, č. 7, s. 616–620.
- RIPPON GA; SCARMEAS N; GORDON PH; et al. AN observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology*. 2006, roč. 63, č. 3, s. 345–352.
- RIVA, Nilo; AGOSTA, Federica; LUNETTA, Christian; et al. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*. 2016.
- ROBINSON, K. M.; LACEY, S. C.; GRUGAN, P.; et al. Cognitive functioning in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a six month longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006, roč. 77, č. 5, s. 668–670.
- ROONEY, James; BURKE, Tom; VAJDA, Alice; et al. What does the ALSFRS-R really measure? A longitudinal and survival analysis of functional dimension subscores in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016, s. jnnp-2016-314661.
- ROONEY, James; BYRNE, Susan; HEVERIN, Mark; et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015, roč. 86, č. 5, s. 496–501.
- ROWLAND, L. P. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Archives of Neurology*. 2001, roč. 58, č. 3, s. 512–515.
- ROWLAND, Lewis P.; SHNEIDER, Neil A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2001, roč. 344, č. 22, s. 1688–1700.
- SACH, Miriam; WINKLER, Gerhard; GLAUCHE, Volkmar; et al. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2004, roč. 127, č. 2, s. 340–350.
- SANCHO, Jesús; SERVERA, Emilio; DÍAZ, Juan; et al. Predictors of Ineffective Cough during a Chest Infection in Patients with Stable Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007, roč. 175, č. 12, s. 1266–1271.
- SANCHO-BRU, Joaquín L; GIURINTANO, D. J; PÉREZ-GONZÁLEZ, A; et al. Optimum Tool Handle Diameter for a Cylinder Grip. *Journal of Hand Therapy*. 2003, roč. 16, č. 4, s. 337–342.

- SEKIGUCHI, Teruhiko; KANOUCI, Tadashi; SHIBUYA, Kazumoto; et al. Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions—multifocal hits and local propagation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014, roč. 85, č. 1, s. 85–91.
- SHEEAN, G. The pathophysiology of spasticity. *European Journal of Neurology*. 2002, roč. 9, s. 3–9.
- SHEFNER, Jeremy M.; WOLFF, Andrew A.; MENG, Lisa; et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind phase IIb trial evaluating the safety and efficacy of tirasemtiv in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2016, roč. 17, č. 5–6, s. 426–435.
- SHIMIZU, T.; KAWATA, A.; KATO, S.; et al. Autonomic failure in ALS with a novel SOD1 gene mutation. *Neurology*. 2000, roč. 54, č. 7, s. 1534–1537.
- SHINAGAWA, Shunichiro; NAKAJIMA, Shinichiro; PLITMAN, Eric; et al. Non-Pharmacological Management for Patients with Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015, roč. 45, č. 1, s. 283–293.
- SCHOENFELD, Mircea Ariel; TEMPELMANN, C.; GAUL, C.; et al. Functional motor compensation in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*. 2005, roč. 252, č. 8, s. 944–952.
- SMITH, Richard; MYERS, Kathleen; RAVITS, John; et al. Amyotrophic lateral sclerosis: Is the spinal fluid pathway involved in seeding and spread? *Medical Hypotheses*. 2015, roč. 85, č. 5, s. 576–583.
- SMOLÍKOVÁ, Libuše; MÁČEK, Miloš. *Respirační fyzioterapie a plicní rehabilitace*. Brno : Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2010. ISBN 978-80-7013-527-3.
- SREEDHARAN, Jemeen; BROWN, Robert H. Amyotrophic lateral sclerosis: Problems and prospects. *Annals of Neurology*. 2013, roč. 74, č. 3, s. 309–316.
- STAVROULAKIS, Theocharis; BAIRD, Wendy O.; BAXTER, Susan K.; et al. Factors influencing decision-making in relation to timing of gastrostomy insertion in patients with motor neurone disease. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2014, roč. 4, č. 1, s. 57–63.
- STAVROULAKIS, Theocharis; BAIRD, Wendy O.; BAXTER, Susan K.; et al. The impact of gastrostomy in motor neurone disease: challenges and benefits from a patient and carer perspective. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2016, roč. 6, č. 1, s. 52–59.
- STAVROULAKIS, Theocharis; WALSH, Theresa; SHAW, Pamela J.; et al. Gastrostomy use in motor neurone disease (MND): A review, meta-analysis and survey of current practice. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2013, roč. 14, č. 2, s. 96–104.
- STEELE, John C.; MCGEER, Patrick L. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. *Neurology*. 2008, roč. 70, č. 21, s. 1984–1990.
- STRICKLAND, D.; SMITH, S. A.; DOLLIFF, G.; et al. Physical activity, trauma, and ALS: a case-control study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1996, roč. 94, č. 1, s. 45–50.

- SWASH, M.; DESAI, J. Motor neuron disease: classification and nomenclature. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders: Official Publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2000, roč. 1, č. 2, s. 105–112.
- SWASH, M.; INGRAM, D. Preclinical and subclinical events in motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1988, roč. 51, č. 2, s. 165–168.
- SWASH, Michael. Vulnerability of lower brachial myotomes in motor neurone disease: A clinical and single fibre EMG study. *Journal of the Neurological Sciences*. 1980, roč. 47, č. 1, s. 59–68.
- SWINNEN, Bart; ROBBERECHT, Wim. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2014, roč. 10, č. 11, s. 661–670.
- TOMIK, Barbara; PROFESSOR, Roberto J. Guilloff. Dysarthria in amyotrophic lateral sclerosis: A review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2010, roč. 11, č. 1–2, s. 4–15.
- TORO, Jaime; REYES, Saúl. Tongue Fasciculations in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2014, roč. 371, č. 5, s. e7.
- TRIGGS, W. J.; MENKES, D.; ONORATO, J.; et al. Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease. *Neurology*. 1999, roč. 53, č. 3, s. 605–605.
- TSARA, V.; SERASLI, E.; STEIROPOULOS, P.; et al. Respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis patients. The role of sleep studies. *Hippokratia*. 2010, roč. 14, č. 1, s. 33.
- TURNER, M. R.; WICKS, P.; BROWNSTEIN, C. A.; et al. Concordance between site of onset and limb dominance in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011, roč. 82, č. 8, s. 853–854.
- TURNER, Martin R.; KIERNAN, Matthew C.; LEIGH, P. Nigel; et al. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2009, roč. 8, č. 1, s. 94–109.
- TURNER, Martin R.; SCABER, Jakub; GOODFELLOW, John A.; et al. The diagnostic pathway and prognosis in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010, roč. 294, č. 1–2, s. 81–85.
- UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. SUMMARY OF SAFETY AND PROBABLE BENEFIT (SSPB). 2006. Dostupné také z WWW: <[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf7/H070003B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf7/H070003B.pdf)>.
- VÉLE, František. *Vyšetření hybných funkcí z pohledu neurofyzologie: příručka pro terapeutů pracujících v neurorehabilitaci*. Praha : Triton, 2012. ISBN 978-80-7387-608-1.
- VINCETI, Marco; BONVICINI, Francesca; ROTHMAN, Kenneth J.; et al. The relation between amyotrophic lateral sclerosis and inorganic selenium in drinking water: a population-based case-control study. *Environmental Health*. 2010, roč. 9, s. 77.
- VÍTEK, Jiří. Fotografie, autorova soukromá kolekce. [Fotografie]. 2016.

- VÍTEK, Jiří. Fotografie, autorova soukromá kolekce. [Fotografie]. 2017.
- VÍTEK, Jiří. Fotografie, autorova soukromá kolekce. [Fotografie]. 2015.
- VIVEKANANDA, Umesh; MANJALAY, Zita-Rose; GANESALINGAM, Jeban; et al. Low index-to-ring finger length ratio in sporadic ALS supports prenatally defined motor neuronal vulnerability. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011, roč. 82, č. 6, s. 635–637.
- VUCIC, Steve; KIERNAN, Matthew C. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain*. 2006, roč. 129, č. 9, s. 2436–2446.
- VUCIC, Steve; ROTHSTEIN, Jeffrey D.; KIERNAN, Matthew C. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. *Trends in Neurosciences*. 2014, roč. 37, č. 8, s. 433–442.
- WARREN, Sharon; GREENHILL, S.; WARREN, K. G. Emotional stress and the development of multiple sclerosis: Case-control evidence of a relationship. *Journal of Chronic Diseases*. 1982, roč. 35, č. 11, s. 821–831.
- WEIL, Clara; ZACH, Neta; RISHONI, Shay; et al. Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Study in Israel. *Neuroepidemiology*. 2016, roč. 47, č. 2, s. 76–81.
- WEISS, Michael D.; MACKLIN, Eric A.; SIMMONS, Zachary; et al. A randomized trial of mexiletine in ALS Safety and effects on muscle cramps and progression. *Neurology*. 2016, roč. 86, č. 16, s. 1474–1481.
- WICKS, Paul; GANESALINGHAM, Jeban; COLLIN, Christine; et al. Three soccer playing friends with simultaneous amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2007, roč. 8, č. 3, s. 177–179.
- WIJESEKERA, L. C.; MATHERS, S.; TALMAN, P.; et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*. 2009, roč. 72, č. 12, s. 1087–1094.
- WILLS, Anne-Marie; HUBBARD, Jane; MACKLIN, Eric A; et al. Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet*. 2014, roč. 383, č. 9934, s. 2065–2072.
- YOKOTA, Osamu; TSUCHIYA, Kuniaki; ODA, Tatsuro; et al. Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: an autopsy case showing many Bunina bodies, tau-positive neuronal and astrocytic plaque-like pathologies, and pallido-nigral degeneration. *Acta Neuropathologica*. 2006, roč. 112, č. 5, s. 633–645.
- ZEE, Julie VAN DER; GIJSELINCK, Ilse; DILLEN, Lubina; et al. A pan-European study of the C9orf72 repeat associated with FTLTD: geographic prevalence, genomic instability, and intermediate repeats. *Human Mutation*. 2013, roč. 34, č. 2, s. 363–373.
- ZOCCOLELLA, Stefano; BEGHI, Ettore; PALAGANO, Guerrino; et al. Predictors of delay in the diagnosis and clinical trial entry of amyotrophic lateral sclerosis patients: A

population-based study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006, roč. 250, č. 1–2, s. 45–49.

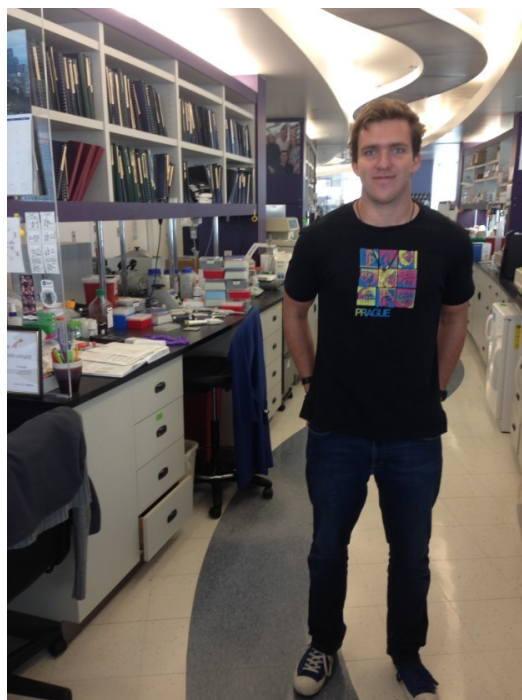
ZOU, Zhang-Yu; ZHOU, Zhi-Rui; CHE, Chun-Hui; et al. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017, s. jnnp-2016-315018.



## 9 PŘÍLOHY



**Příloha 1. Ukázka individuální léčebné tělesné výchovy na neurofyziologickém podkladě formou Vojtova principu. Pro omezené rozsahy v kořenových kloubech byla zvolena modifikovaná atituda.**



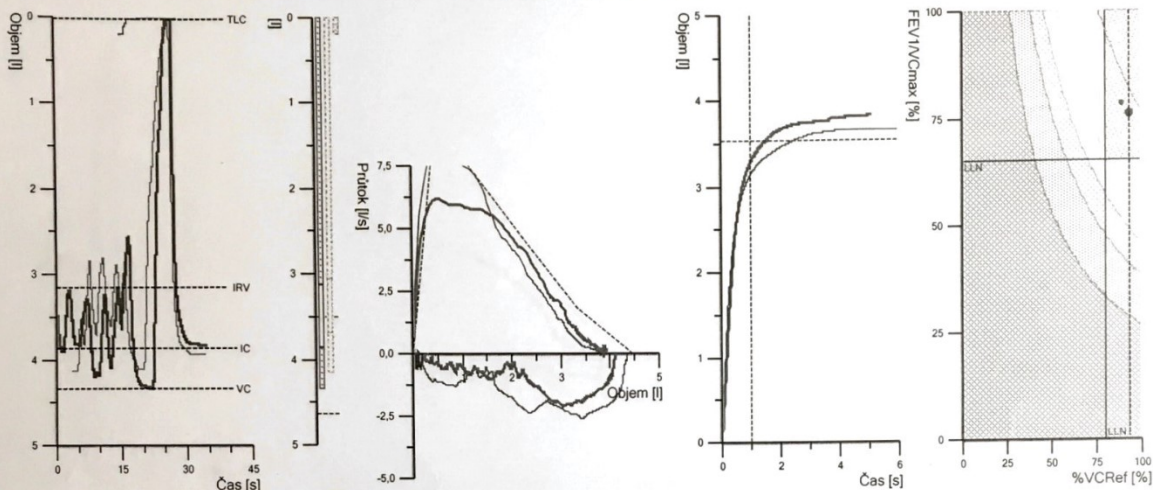
**Příloha 2. Autor diplomové práce na stáži v největším výzkumném centru pro léčbu ALS – ALS Therapy Development Institut. Boston, MA, USA, srpen 2016.**

ID Pacienta:  
Příjmení:  
Jméno:

Pohlaví: muž  
Datum narození:  
Věk: 56 Let

Výška: 178 cm  
Váha: 90 kg  
BMI: 28,4 kg/m<sup>2</sup>

Protokol SVC + F/V



	Jednotka	Nál.	LLN	Pre	%Nál	%Nál	%Nál	%Nál
Medikace								
Čas testu				11:07	11:06	11:07	11:07	
VCmax	l	(1) 4,64 <sup>(1)</sup>	3,72	4,33	93%	4,33	93%	4,33 93%
VC	l	(1) 4,64 <sup>(1)</sup>	3,72	4,33	93%	4,33	93%	4,12 89% 0,17 4%
IC	l	(3) 3,50 <sup>(3)</sup>		3,85	110%	3,85	110%	3,67 105% 0,17 5%
IRV	l			3,23		3,13		3,04 0,17
TV	l	(28) 0,78 <sup>(28)</sup>		0,62	80%	0,73	93%	0,62 80%
ERV	l	(1) 1,25 <sup>(1)</sup>		0,47	38%	0,47	38%	0,46 37% 0,00 0%
FVCEx	l	(1) 4,46 <sup>(1)</sup>	3,46	3,82	86%	3,82	86%	3,94 88% 0,00 0%
FEV1	l	(1) 3,54 <sup>(1)</sup>	2,70	3,29	93%	3,29	93%	3,40 96% 0,00 0%
FEV1/FVC	%	(1) 77,1 <sup>(1)</sup>	65,3	86,0	112%	86,0	112%	86,2 112% 100,0 130%
FEV1/VCmax	%	(1) 77 <sup>(1)</sup>	65	76	98%	76	98%	79 102% 0 0%
PEF	l/s	(1) 8,67 <sup>(1)</sup>	6,68	8,41	97%	8,41	97%	6,18 71% 0,05 1%
MEF75	l/s	(1) 7,62 <sup>(1)</sup>	4,81	5,93	78%	7,65	100%	5,93 78% 0,03 0%
MEF50	l/s	(1) 4,66 <sup>(1)</sup>	2,49	4,79	103%	4,50	97%	4,79 103% 0,05 1%
MEF25	l/s	(1) 1,85 <sup>(1)</sup>	0,57	2,11	114%	1,71	92%	2,11 114% 0,05 3%
MEF25-75	l/s	(1) 3,75 <sup>(1)</sup>	2,04	4,04	108%	3,91	104%	4,04 108% 0,07 2%
AEx	l <sup>2</sup> /s			14,8		16,3		14,8 0,0
tex	s			5,3		6,5		5,3 0,1
tPEF	ms			80		64		80 80
EV	l			0,08		0,09		0,08
NO	ppb	(17) 20,00 <sup>(17)</sup>	5,00					
SpO2	%			98		98		

(1): ECCS 1993 (3): Crapo 1981 (17): Aerocrine (28): Hayot

Testováno:

- 1 -

BTPS: 23,0 °C, 1002 hPa, 22 %

## ALS functional rating scale - revised

jméno a rodné číslo:

datum:

1. řeč	<p>4 normální 3 detekovatelná porucha řeči 2 srozumitelná opakováním 1 kombinovaná s nehlásovou komunikací 0 ztráta užitečné řeči</p>	<p><b>7. obrácení na lůžku a upravování si lůžkovin</b></p>	<p>4 normální 3 trochu pomalé a nešikovné, ale pomoc není třeba 2 schopen přetáčet se sám a napravit si příkrývku, ale s velkými obtížemi 1 schopen zahájit, ale ne přetáčet se nebo napravit si příkrývku 0 bezmocný</p>
2. slinění	<p>4 normální 3 mírný ale jednoznačný nadbytek slin v ústech, může noční slinění 2 střední nadbytek slin, může minimální slinění 1 značný nadbytek slin se sliněním 0 značné slinění, vyžaduje neustále kapesník</p>	<p><b>8. chůze</b></p>	<p>4 normální 3 včasné problémy s chůzí 2 chůze s asistencí 1 funkční pohyby DK, ale neschopen chůze 0 žádné cílevědomé pohyby DK</p>
3. polykání	<p>4 normální zvyklosti při jídle 3 včasné problémy při jídle - občasné zakuckání 2 změna konzistence jídla 1 potřeba doplňkové „tube“ výživy 0 výhradně parenterální nebo enterální strava</p>	<p><b>9. chůze do schodů</b></p>	<p>4 normální 3 pomalá 2 mírná nestabilita nebo únava 1 potřebuje asistenci 0 neschopen</p>
4. psaní	<p>4 normální 3 pomalé nebo nehezké, všechny slova jsou srozumitelná 2 ne všechny slova jsou čitelná 1 schopen uchopit tužku, ale neschopen psát 0 neschopen uchopit tužku</p>	<p><b>10. dyspnoe</b></p>	<p>4 žádná 3 při chůzi 2 při alespoň jednom z: ležení, koupání, oblékání (ADL) 1 v klidu, obtíže s dýcháním v sedě nebo vleže 0 závažné obtíže, zvažování mechanické ventilace</p>
5a. krájení jídla a používání náčiní (bez gastrostomie)	<p>4 normální 3 trochu pomalé a nešikovné, ale není potřeba pomoc 2 pokrají si většímu jídlu, byť pomalu a nešikovně, určité pomoci třeba 1 jídlo musí někdo pokrájet, ale nají se sám 0 musí být krměn</p>	<p><b>11. orthopnoe</b></p>	<p>4 žádná 3 určité obtíže ve spánku v noci kvůli nedostatku dechu, ale běžně nepoužívá víc než 2 polštáře 2 potřebuje extra polštáře, aby zaspal (více než dva) 1 může spát jen v sedě 0 neschopen spát</p>
5b. krájení jídla a používání náčiní (gastrostomie)	<p>4 normální 3 nešikovně, ale schopen samostatně provést všechny úkony 2 určité pomoci třeba s uzávěry 1 poskytuje minimální pomoc ošetřovateli 0 neschopný provést jakýkoliv úkon</p>	<p><b>12. respirační insuficience</b></p>	<p>4 žádná 3 intermitentní používání BIPAP 2 kontinuální používání BIPAP přes noc 1 kontinuální používání BIPAP přes noc i den 0 invazivní mechanická ventilace Intubací nebo přes tracheostomii</p>
6. oblékání a hygiena	<p>4 normální 3 nezávislá a úplná sebeobsluha 2 intermitentní asistence nebo náhradní způsoby 1 potřebuje asistenta k sebeobsluze 0 úplná závislost</p>		

Naměřená data ke statistické analýze										
Skupina R	proband	pohlaví	věk	doba od prvních příznaků	první měření FEV1	druhé měření FEV1	první měření FVC	druhé měření FVC	první měření ALSFRS-R	druhé měření ALSFRS-R
A		muž	54	13	77	75	81	83	32	32
B		muž	75	24	85	91	95	98	45	45
C		žena	72	8	90	92	100	100	44	44
D		muž	39	27	101	105	66	75	39	39
E		žena	48	22	78	81	65	71	36	37
F		žena	61	31	68	100	75	103	41	41
G		muž	57	20	85	93	84	93	42	42
H		muž	56	26	88	88	93	96	48	48
CH		žena	48	15	75	82	86	91	44	44
I		žena	71	36	78	86	64	80	35	35
J		muž	68	28	98	100	87	95	40	40
K		muž	54	5	101	98	110	115	47	47
Skupina K										
L		muž	63	34	70	71	84	84	41	41
M		žena	57	32	65	66	71	71	41	41
N		žena	49	26	87	85	90	89	47	47
O		žena	60	27	69	71	70	71	46	46
P		muž	73	9	102	100	100	100	48	48
Q		muž	68	22	75	70	87	84	44	44
R		žena	59	17	89	89	104	104	45	45
S		muž	41	16	95	96	98	100	48	48
T		muž	63	25	92	93	71	73	41	41

Příloha 5. Naměřená zdrojová data experimentální části.