

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta
Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Bc. Daniela Jílková

Vyšetření vegetativního systému u dědičné neuropatie

diplomová práce

Praha 2011

Autor práce: Bc. Daniela Jílková
Vedoucí práce: MUDr. Ondřej Horáček, Ph.D.
Oponent práce:
Datum obhajoby: 2011

Bibliografický záznam

JÍLKOVÁ, Daniela. Vyšetření vegetativního systému u dědičné neuropatie. Praha: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2011. 72 s. Vedoucí diplomové práce: MUDr. Ondřej Horáček, Ph.D.

Abstrakt

Cíl: Cílem diplomové práce „Vyšetření vegetativního systému u dědičné neuropatie“ je posoudit úroveň zdatnosti, míru pohybové aktivity, kvalitu vegetativních funkcí u pacientů s dědičnou neuropatií Charcot Marie Tooth a dále posouzení vzájemných vztahů těchto parametrů především s ohledem na ovlivnění případnou přítomností vegetativní neuropatie i s přihlédnutím k vyhodnocení neurologické symptomatiky vyšetřovaných.

Východiska: O existenci vegetativní neuropatie u pacientů s CMT se příliš nehovoří, ačkoliv byla zmíněna již při prvním popisu choroby.

Metody: Sedmnáct probandů podstoupilo vyšetření zátěžovým testem, vyšetření variability srdeční frekvence, šestiminutový chodecký test, ohodnocení pomocí CMT Neuropathy Score a Overall neuropathy disability scale a vyplnění dotazníku IPAQ.

Výsledky: V souboru pacientů s CMT jsme prokázali známky autonomní neuropatie, signifikantní pokles vykazuje především vysokofrekvenční část spektra variability tepové frekvence. U pacientů s autonomní neuropatií jsme prokázali nízkou zdatnost a funkční kapacitu, sklony k nadváze a hypertenzi. Zjištěná korelace autonomní neuropatie a neurologického postižení byla velmi slabá.

Závěry: U pacientů s hereditární motorickou a sensitivní neuropatií CMT nacházíme také neuropatii autonomního nervového systému, která ovlivňuje jejich tělesnou zdatnost a je rizikovým faktorem k dalším komplikacím stavu, a která není v přímé souvislosti se stupněm motorického a sensitivního postižení.

Klíčová slova

hereditární motorická a sensitivní neuropatie; morbus Charcot Marie Tooth; autonomní neuropatie; variabilita srdeční frekvence; spiroergometrie; šestiminutový chodecký test; Mezinárodní dotazník pohybové aktivity; CMT Neuropathy score

Bibliographic identification

JÍLKOVÁ, Daniela. Examination of vegetative system in hereditary neuropathy. Prague: Charles University, 2nd Faculty of Medicine, Department of rehabilitation and exercise medicine, 2011. 72 s. Supervisor: MUDr. Ondřej Horáček, Ph.D.

Abstract

Aim: The aim of this thesis „Examination of vegetative system in hereditary neuropathy“ is to consider the level of physical fitness, physical activity level and quality of autonomic function in patients with hereditary neuropathy Charcot Marie Tooth and an assessment of interactions of these parameters, especially with regard to possible influence by the presence of autonomic neuropathy and with regard to neurological symptoms.

Background: Although vegetative neuropathy was mentioned in the first publication about CMT, it is not widely discussed topic as part of it.

Methods: Seventeen probands underwent spiroergometry, heart rate variability test, six minute walk test, rating by the CMT Neuropathy Score and Overall neuropathy disability scale and completing the IPAQ questionnaire.

Results: We found symptoms of autonomic neuropathy in group of patients with CMT, especially high-frequency part of heart rate variability spectrum has a particularly significant decrease. Patients with autonomic neuropathy have shown a low fitness and functional capacity, tendency to obesity and hypertension. The observed correlation of autonomic neuropathy and neurological impairment was very weak.

Conclusions: We find a neuropathy of the autonomic nervous system in patients with hereditary motor and sensitive neuropathy CMT, which affects their physical fitness and which is a risk factor for other complications. The autonomic neuropathy is not directly related to the degree of motor and sensitive neuropathy.

Keywords

hereditary motor and sensitive neuropathy; morbus Charcot Marie Tooth; autonomic neuropathy; heart rate variability; spiroergometry; six minute walk test; International physical activity questionnaire; CMT Neuropathy score

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně pod vedením MUDr. Ondřeje Horáčka, Ph.D., uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky. Dále prohlašuji, že stejná práce nebyla použita pro získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne

Daniela Jílková

Poděkování

Děkuji MUDr. Ondřeji Horáčkovi za pomoc a podporu při zpracování této diplomové práce a MUDr. Miloši Matoušovi, MUDr. Kryštofovi Slabému a Mgr. Petru Pospíšilovi za cenné rady při vyhodnocování získaných údajů.

Obsah

Bibliografický záznam	3
Abstrakt.....	3
Klíčová slova	3
Bibliographic identification	4
Abstract.....	4
Keywords.....	4
Obsah	7
Seznam zkratk	9
1. Úvod.....	12
2. Hereditární motoricko-senzitivní neuropatie	13
2.1. Nejčastější formy Charcot-Marie-Tooth neuropatie.....	14
2.1.1. Autozomálně dominantně dědičná demyelinizační forma (CMT 1)	14
2.1.2. Autozomálně dominantně dědičná axonální forma (CMT 2)	15
2.1.3. X – chromozomálně vázaná forma (CMT X)	16
2.2. Klinický obraz	16
2.3. Pohybová aktivita u CMT	21
3. Autonomní nervový systém	25
3.1. Stavba ANS.....	25
3.2. Reakce ANS na tělesnou zátěž	27
3.3. Vyšetření ANS v klinické praxi.....	28
3.4. Heart rate variability – variabilita srdeční frekvence.....	30
3.4.1. Limity vyšetření variability tepové frekvence.....	32
3.5. Výskyt dysfunkce ANS	33
3.6. Projevy viscerální neuropatie	34
4. Cíl práce.....	38
5. Hypotézy	38
6. Praktická část.....	39
6.1. Metodika.....	39

6.1.1. Obecná charakteristika souboru	39
6.1.2. Postup vyšetření	41
6.1.3. 6MWT – six minute walk test	41
6.1.4. Dotazník ONDS – Overall neuropathy disability scale	41
6.1.5. IPAQ – International physical activity questionnaire	42
6.1.6. CMT NS – CMT neuropathy score	42
6.1.7. Spiroergometrické vyšetření – zátěžový test	42
6.1.8. Vyšetření variability srdeční frekvence	43
6.1.9. Přístrojové vybavení	47
6.1.10. Statistické zpracování	47
6.2. Výsledky	47
6.2.1. 6MWT	47
6.2.2. CMT NS a ONDS	49
6.2.3. IPAQ	49
6.2.4. Spiroergometrické vyšetření	50
6.2.5. Variabilita srdeční frekvence	52
6.2.6. Vzájemné korelace hodnocených parametrů	54
7. Diskuse	59
8. Závěr	66
9. Referenční seznam	67

Seznam zkratek

6MWD – six minute walk distance
6MWT – six minute walk test
ADL – activities of daily living
AFO – ankle-foot orthosis
ANS – autonomní nervový systém
ant. – anterior
BMI – body mass index
cm - centimetr
CMT – Charcot Marie Toothova choroba
CMT NS – Charcot Marie Tooth Neuropathy Score
CNS – centrální nervový systém
č. – číslo
dia. - diastolický
DK – dolní končetina
DKK – dolní končetiny
EMG - elektromyografie
EKG – elektrokardiografie, elektrokardiogram
et al. – et alii, et aliae
FA – farmakologická anamnéza
FVC – forced vital capacity
GABA – gamma-aminobutyric acid
GJB1 – gap junction protein beta 1
HMSN – hereditární motorické a sensitivní neuropatie
HF – high frequency
HK – horní končetina
HKK – horní končetiny
HMN – hereditární motorické neuropatie
HRV – heart rate variability
HSN – hereditární sensitivní neuropatie
HSAN – hereditární sensitivní a autonomní neuropatie
Hz – Herz
ICHS – ischemická choroba srdeční

IPAQ – International physical activity questionnaire

kg - kilogram

LF – low frequency

m - metr

m. – musculus

max. – maximální, maximálně

METmin – METminuta (jednotka IPAQ)

MHC – myosin heavy chain

min. – minimální, minimálně

mmHg – milimetr rtuťového sloupce

MMV – maximální minutová ventilace

m/s – metr za sekundu

ms – milisekunda

ms² – metr za sekundu na druhou

mV – milivolt

např. - například

ncl. – nucleus

NN – normal sinus – to – normal sinus

NN50 - the proportion derived by dividing the number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording

ONDS – Overall Neuropathy Disability Scale

PMP 22 – peripheral myelin protein 22

pNN50 - the proportion derived by dividing the number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording by the total number of all NN intervals

post. - posterior

PSD – power spectral density

RMSSD - the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals

RSA – respirační sinusová arytmie

s – sekunda

s. – stránka, stránky

SAVSF – spektrální analýza variability srdeční frekvence

SD – standart deviation

SDANN - standart deviation of the averages of NN intervals

SDNN – standart deviation of all NN intervals

sec. – secundam

SF – srdeční frekvence

SPA – sociálně-pracovní anamnéza

SportA – sportovní anamnéza

SSR – sympathetic skin response

sys. - systolický

TF – tepová frekvence

TK – tlak krve

TP – total power

tzv. – takzvaný, takzvaně

ULF – ultra low frequency

vit. – vitamín

VLF – very low frequency

VO₂max – maximální aerobní kapacita

VSF – variabilita srdeční frekvence

W – Watt

1. Úvod

Hereditární motorická a sensitivní neuropatie, morbus Charcot Marie Tooth, patří celosvětově k nejrozšířenějším nervosvalovým onemocněním. U nás trpí touto chorobou přibližně 4000 osob.

Už z názvu je patrné, že si toto onemocnění spojujeme s širokým spektrem motorických a sensitivních příznaků. Málokdy se však hovoří o existenci neuropatie autonomního nervového systému u takto nemocných, byť na její přítomnost bylo poukázáno už při prvním popisu této choroby koncem 19. století.

V rešeršní části této práce bychom proto rádi komplexně shrnuli dostupné poznatky k danému tématu a navázali na ně v části praktické vyšetřením skupiny probandů s onemocněním CMT.

2. Hereditární motoricko-senzitivní neuropatie

Hereditární motorické a senzitivní neuropatie (HMSN), nazývané též Charcot-Marie-Tooth choroba (CMT) nebo peroneální svalová atrofie, tvoří geneticky i klinicky heterogenní skupinu degenerativních chorob postihujících periferní nervy. Projevují se parézami s akrálním maximem, typickou deformitou nohy, snížením nebo chyběním šlachookosticových reflexů a distální poruchou citlivosti. (Kobesová et al., 2007, s. 27; Haberlová, Mazanec, Seeman, 2006, s. 147)

Progresivní degenerace postihuje myelinizované motorické i senzitivní axony v závislosti na jejich délce (Scherer, 2006, s. 812).

HMSN patří s prevalencí 1:2500 k nejčastějším nervosvalovým onemocněním (Nevšimalová, 2005, s. 281).

Dle výsledků elektromyografického vyšetření rozlišujeme dva základní typy: hypertrofickou, demyelinizační formu (CMT 1) a axonální formu (CMT 2). U prvního typu zjišťujeme primární postižení myelinové pochvy, působící výrazné zpomalení rychlosti vedení motorickými i senzitivními vlákny (pod 38m/s) při normální či lehce snížené amplitudě sumačního svalového akčního potenciálu, s přítomností hypertrofických formací na periferních nervech. Druhý typ vykazuje normální až hraniční rychlost vedení (vyšší než 38 m/s). Při biopsii jsou viditelné známky axonální degenerace, což vede k výraznému poklesu amplitudy sumačního svalového akčního potenciálu. Později byla vyčleněna třetí skupina, tzv. intermediární typ CMT, kde se kombinují projevy poruchy axonu i myelinu, s rychlostí vedení periferním nervem mezi 25m/s a 45 m/s. (Haberlová, Mazanec, Seeman, 2006, s. 147; Banchs et al., 2009, s. 1)

Klasifikaci upřesňujeme genetickými nálezy, které skupinu rozšiřují. Podle Dycka členíme HMSN na sedm jednotek. HMSN I odpovídá demyelinizační formě, podle lokalizace genové poruchy ji členíme na subtypy A, B, C, X. HMSN II je označení ekvivalentní axonální formě. HMSN III, syndrom Déjerine – Sottas, je hypertrofická neuropatie projevující se již u dětí. Charakteristický je časný začátek s opožděním motorického vývoje a těžký průběh s upoutáním na vozík nezřídka už ve 3. deceniu. HMSN IV, Refsumova choroba, vzniká při poruše metabolismu kyseliny fytanové, a kromě polyneuropatie se projevuje postižením sítnice (retinitis pigmentosa), cerebelární ataxií, kardiomyopatií, hluchotou a kataraktou. HMSN V je polyneuropatie se spastickou paraplegií. Objevuje se spasticita, hyperreflexie,

iritační pyramidové jevy. HMSN VI je polyneuropatie sdružená s atrofií optiku, HMSN VII polyneuropatie s retinitis pigmentosa. (Keller, Ridzoň, Vondrová, 2001, s. 503)

Geneticky se jedná o poměrně výrazně heterogenní skupinu chorob, mutace v řadě různých genů však konvertují do klinicky velmi podobného obrazu. Existuje však i výrazná variabilita tíže fenotypu i v rámci jedné mutace. (Mazanec, Horáček, Kobesová, Smetana 2009, s. 6)

V současné době má pro klinickou praxi největší význam rozlišit 3 základní skupiny dědičných neuropatií. První a největší skupinou jsou dědičné motorické a senzitivní neuropatie (HMSN) s postižením jak motorického tak senzitivního nervu. Druhou skupinu tvoří hereditární senzitivní neuropatie (HSN), kde jsou mnohem výrazněji postiženy senzitivní neurony a třetí skupina je skupina hereditárních motorických neuropatií (HMN), kde se naopak jedná o dominantní postižení motorických neuronů. (Haberlová, Mazanec, Seeman 2006, s. 147)

Hereditární motorické neuropatie postihují motorickou část periferního nervového systému, obvykle je dělíme na proximální formy (spinální svalové atrofie) a distální formy (distální hereditární motorické neuronopatie), které odpovídají chorobě CMT. Příznaky nastupují v dospělosti a v prvních pěti letech od počátku velmi rychle progredují, avšak bez rozvoje deformit nohou a senzitivního postižení. Hereditární senzitivní neuropatie, známé také jako hereditární senzitivní a autonomní neuropatie, se projevují progresivní poruchou všech modalit čítí, především algického a termického. Chronické ulcerace na dolních končetinách, spontánní fraktury a neuropatické artropatie jsou komplikacemi, které nezdědka musí být řešeny dokonce amputací. (Mazanec, Horáček, Kobesová, Smetana, 2009, s. 12)

2.1. Nejčastější formy Charcot-Marie-Tooth neuropatie

2.1.1. Autozomálně dominantně dědičná demyelinizační forma (CMT 1)

Klinické symptomy se rozvíjí na podkladě ztráty funkce myelinové pochvy periferního nervu a tím snížení rychlosti vedení postiženým nervem. Intenzita příznaků však s mírou snížení rychlosti vedení nervem nekoreluje. (Banchs et al., 2009, s. 1 - 2)

K manifestaci dochází v předškolním a školním věku, dítě je neobratné, zakopává, nestačí vrstevníkům v pohybových aktivitách. Mezi první příznaky patří šlachosvalová

hyporeflexie až areflexie L2-S2, projevy peroneální parézy, akrální poruchy povrchového i hlubokého cití. V pubertě se objevují deformity nohou a akcentuje kyfoskoliosa páteře. Až v pozdějším věku se přidružují symptomy na horních končetinách. U části pacientů pozorujeme také mozečkovou symptomatiku a statický tremor končetin. (Nevšímalová, 2005, s. 282)

U CMT 1 nacházíme generalizované snížení nebo ztrátu šlachosvalových reflexů (Misra, Kalita, Nair, 2008, s. 92; Banchs et al., 2009, s. 2).

Nejběžnější formou je CMT 1A, forma autozomálně dominantně dědičná, vznikající duplikací fragmentu genu PMP22 na chromosomu 17. Protein PMP 22 nacházíme ve Schwannových buňkách a jimi tvořeném myelinu. CMT 1B je působena mutací bílkoviny nazvané myelin protein zero, obsažené v 219 různých aminokyselinách a taktéž tvořící významnou součást Schwannových buněk. (Banchs et al., 2009, s. 2)

V západních zemích je nejběžnějším typem CMT 1A, na Východě, např. v Japonsku se nejčastěji objevuje CMT 1B (Banchs et al., 2009, s. 2).

Autozomálně dominantně dědičná forma (CMT 1AD) zahrnuje i těžké formy demyelinizační neuropatie, jako je Déjerine-Sottas syndrom (HMSN III) nebo kongenitální hypomyelinizace. Déjerine-Sottasův syndrom je charakterizován extrémně pomalými rychlostmi vedení periferním nervem, pod 10m/s, a velmi časným nástupem s opožděním vertikalizace dítěte a těžkým průběhem, asociovaným s poruchou sluchu, ptózou a nystagmem. Mezi autozomálně dominantní demyelinizační formy patří i hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám, pro kterou jsou typické nebolestivé rekurentní parézy periferních nervů, především ulnárního a peroneálního nervu. (Mazanec, Horáček, Kobesová, Smetana, 2009, s. 9)

2.1.2. Autozomálně dominantně dědičná axonální forma (CMT 2)

Klinické projevy nastupují později oproti prvnímu typu, první příznaky se objevují u adolescentů, vzácně až ve čtvrté nebo páté dekádě. Zpravidla nedochází k rozvoji deformit nohou a páteře, výskytu mozečkových příznaků a výjimečné je i postižení horních končetin. Ve srovnání s CMT 1 může být výraznější svalová slabost a atrofie, ale reflexy jsou stále dobře vybavitelné. (Haberlová, Mazanec, Seeman, 2006, s. 150)

CMT 2A je působena mutací genu pro mitofusin 2. Byl pozorován fenotyp s časným nástupem příznaků už v první dekádě a těžkým průběhem, s nutností vozíku už v páté dekádě;

a také fenotyp s pozdějším nástupem, cca ve třetím až čtvrtém deceniu, a pozvolnou progresí. CMT 2B patří mezi ulceromutilující formy. Projevuje se nejprve poruchou taktilní citlivosti, rozvojem neuropatické bolesti s tvorbou nehojících se kožních defektů a ulcerací, především na plantě. Přidružený vznik osteomyelitidy nezřídka vede až k amputaci. (Mazanec, Horáček, Kobesová, Smetana, 2009, s. 10)

2.1.3. X - chromozomálně vázaná forma (CMT X)

Forma vázaná na X chromosom, s dominantním typem dědičnosti, je klinicky shodná s formou CMT 1. Vzniká bodovou mutací GJB1 genu, umístěném na chromosomu Xq13.1. GJB1 gen kóduje vznik konexinu 32, tvořícímu spojení typu „gap junction“ v myelinovém obalu periferních nervů. Konexin 32 formuje kanály zajišťující rychlý transport iontů a molekul mezi extracelulárním prostorem a axonem. Je exprimován oligodendroglie a Schwannovými buňkami, ale například i tkání ledvin. (Mazanec, Horáček, Kobesová, Smetana, 2009, s. 11; Banchs et al., 2009, s. 7)

Ženy, které chorobu přenáší, nejsou obvykle klinicky postiženy vůbec nebo jen minimálně. Byly však pozorovány i ženy s těžším fenotypem s výraznou poruchou chůze a jemné motoriky, což je přičítáno inaktivaci zdravého chromozomu X. Zvláštností u této skupiny je postižení sluchové dráhy v centrálním nervovém systému, prokazatelné abnormitou na sluchových evokovaných potenciálech. Klinickou manifestaci pozorujeme pouze u mužů ve formě lehké percepční hypakuze. (Haberlová, Mazanec, Seeman, 2006, s. 148; Mazanec, Horáček, Kobesová, Smetana, 2009, s. 11)

„Elektrofyzilogické abnormity u mužů odpovídají intermediární nebo demyelinizační formě CMT, zatímco u žen jsou rychlosti vedení nervem normální nebo jen lehce zpomalené „ (Mazanec, Horáček, Kobesová, Smetana, 2009, s. 11).

Vzácně se vyskytuje i axonální forma X-recesivně vázaná, asociovaná s hluchotou, mentální retardací a encefalomyelitidou (Banchs et al., 2009, s. 8; Ridzoň, Keller, Vondrová, 2001, s. 503).

2.2. Klinický obraz

Klinický obraz poruchy je velmi variabilní, symptomatologie může být odlišná dokonce i u homozygotních dvojčat. Projevy kolísají od rozsáhlého oslabení horních i dolních

končetin s těžkými deformitami až po asymptomatické jedince, které lze diagnostikovat pouze pomocí EMG nebo genetické analýzy. (Kobesová, Mazanec, 2008, s. 140)

Klinická heterogenita je pravděpodobně výsledkem velkého množství možných genových mutací (Smith et al., 2006, s. 586).

„Jen minimální počet pacientů je postižen do té míry, že nejsou schopni samostatné lokomoce či sebeobsluhy,“ (Kobesová, Mazanec, 2008, s. 140).

V objektivním nálezu je v popředí motorické postižení, a to především na dolních končetinách. Dlouhá a silná vlákna periferních nervů jsou postižena jako první, z toho důvodu svalové i sensitivní oslabení se nejdříve objevuje a predominuje na akrech, v distálních svalových skupinách. Typickým projevem jsou atrofie bércevého svalstva, bez postižení stehenních svalů, ke kterému dochází až v pozdějších stádiích progresu choroby. Tím vzniká charakteristický tvar dolní končetiny, připomínající obrácenou lahev od šampaňského. Obvyklou je také deformita nohy typu pes cavus s propadem příčné klenby, méně se objevuje pes varus a equinovarus. (Kobesová et al., 2007, s. 28; Haberlová, Mazanec, Seeman, 2006, s. 147; Mazanec, Horáček, Kobesová, Smetana, 2009, s. 5 - 6)

U části pacientů se v časně fázi vyskytuje plochá noha, která ale téměř vždy přechází v pes cavus. Exkavace je viditelná při odlehčení, ale při přenosu hmotnosti na nohu se klenba propadá. (Kobesová, Horáček, 2002, s. 24)

Deformita je způsobena atrofiemi a slabostí drobných interoseálních svalů a převahou dlouhých flexorů a extensorů prstů. Příčná klenba se propadá v důsledku tahu zkrácených extensorů prstů. Dochází k subluxaci v metatarsofalangeálních kloubech, vzniká příčně plochá noha, pes transversoplanus, s typickým retrakčním držením prstů ve flexi, které nazýváme „kladívkovité prsty“. Až u 10 % pacientů ale nacházíme naopak planovalgositu nohy. V důsledku další svalové dysbalance (oslabení peroneálních svalů, převaha m. tibialis ant. a hlavně m. tibialis post.) se noha stáčí do supinace, Achillova šlacha se zkracuje a pata nabývá varózního tvaru. (Kobesová et al., 2007, s. 28)

Při progredující slabosti extenzorové skupiny postihuje dále slabost spíše flexory prstů, než svaly stehenní (Krajewski et al., 2000, s. 1521).

Obtěžující bývají bolesti na zevní hraně paty, na dorsech prstů a v oblasti hlaviček metatarsů. V těchto místech dochází k ulceracím a bursitidám. Bolesti vznikají také při zkrácení plantární aponeurózy a tendovaginitidách (nejčastěji je postižena šlacha m. peroneus

brevis, zejména při deformitě paty). Pálivé bolesti a křeče se objevují i v prstech a v lýtku. (Kobesová, Horáček, 2002, s. 24)

Ačkoliv je bolest symptom, který bývá přítomen u jiných neuropatií, včetně diabetické a Guillain-Barré syndromu, dlouhou dobu byl zmiňován v literatuře pojednávající o CMT pouze okrajově. Neuropatická bolest je mezi pacienty s dědičnou neuropatií široce rozšířený problém. Nízká fyzická zdatnost navíc mění vnímání bolesti, přepokládáme tedy, že ve spojení s dekondíci pacienti s CMT bolest tolerují velmi špatně. (Carter et al., 1998, s. 1563)

Mezi projevy postižení na dolních končetinách, které registruje pacient, patří především ztráta svižnosti chůze, slabý odraz, zakopávání či opakované distorze hlezna při nevhodném došlapu; rodiče dětí si všímají neobratnosti či potíží s nákupem a nošením obuvi. (Ehler, 2009, s. 32; Misra, Kalita, Nair, 2008, s. 90)

Oslabení a atrofie drobných interoseálních svalů na HK se objevují později, ale nemusí odpovídat stupni atrofií na DK, ani nekorelují s věkem pacienta. Atrofie a oslabení tenarové skupiny často způsobuje rotační postavení palce, ostatní prsty jsou v semiflekčním postavení (drápovitá ruka). Je oslaben stisk ruky, omezen až nemožný pinzetový úchop mezi palcem a 2. prstem, dochází k postižení jemné motoriky. (Kobesová et al., 2007, s. 28)

Také sensitivní příznaky dominují na akrech. Zahrnují negativní (snížená či vymizelá citlivost, při chůzi pocit pohybu „po mechu“) a pozitivní (pálivé a bodavé bolesti, parestezie) symptomy. (Misra, Kalita, Nair, 2008, s. 90)

Postiženo je i hluboké čítí (polohocit, pohybocit, vibrační čítí). Postižení čítí na horních končetinách, spolu se svalovou slabostí, vede k poruchám jemné motoriky. Tím se rozvíjí problémy se sebeobsluhou – zapínáním knoflíků a zipů, otočením klíče v zámku, otevřením lahve. (Ehler, 2009, s. 32)

Navzdory tomu, že CMT je symetrická neuropatie, funkční postižení jemné motoriky rukou může být asymetrické, především díky fenoménu overwork weakness, který se u této choroby objevuje s vysokou četností, v tomto ohledu rozvíjejícímu se díky častějšímu užívání dominantní končetiny. Dalším možným důvodem je monolaterální trauma, kontraktury a mononeuropatie jako například syndrom karpálního tunelu. (Vinci et al., 2005, s. 132 - 133)

Paréza, senzorický deficit a deformita nohy vždy vedou k poruše stability. Proprioceptivní deafferentace může vznikající inkoordinací někdy až imitovat cerebelární příznaky. (Salisachs, 1982, s. 1085)

Ztráty somatosensorického vnímání ale plně nepredikují stupeň dysfunkce udržování rovnováhy, to záleží také na strategiích, které jedinec k udržení rovnováhy používá (Kars et al., 2009, s. 932).

Vliv neuropatie na aferentaci z chodidel a poruchy stability mají za následek omezení pohybových vzorů, vertebrogenní bolesti a snahu vyhnout se balančně náročnějším aktivitám. (Kobesová et al., 2007, s. 31)

V průběhu života se rozvíjí i řada dalších komplikací stavu – exostosy, fraktury, degenerativní kloubní změny, tendovaginitidy, bursitidy, otlaky a ulcerace, úžinové syndromy a otoky dolních končetin (Kobesová, Horáček, 2002, s. 29).

Případné respirační potíže pacientů plynou převážně ze snížené rychlosti vedení frenickým nervem a restrikce plicní tkáně při poruchách zakřivení páteře. Bývá snižená vitální kapacita plic, objevuje se dušnost, ortopnoe. (Aboussouan, 2005, s. 512; Laroche et al., 1988, s. 479)

Neuropatie freniku vedoucí k dysfunkci bránice a tím i k akutní či chronické hypoventilaci byla popsána především u těžkých případů CMT1 a CMT2. V rámci CMT2 nacházíme také parézy hlasivek. U pacientů, kteří na podkladě neuropatie trpí dechovými obtížemi, se často objevuje syndrom spánkové apnoe. (Dematteis et al., 2001, s. 267)

Přímý vztah mezi mentálními funkcemi a progresí choroby nebyl popsán (Vinci et al., 2005, s. 923).

Cílem rehabilitace u pacientů s HMSN je zpomalení progresu choroby (zhoršování pohyblivosti a pokles svalové síly, rozvoj kontraktur a deformit) a prevence komplikací (udržení dobré funkce kardiovaskulárního aparátu, prevence bolestí). V terapii kombinujeme velké množství technik, od jednoduchých facilitačních prvků (kartáčování, míčkování) po techniky na neurofyziologickém podkladě (Vojtova reflexní lokomoce, propioceptivní neuromuskulární facilitace). Důležitá je terapie poruchy stability – počínaje uvolněním chodidel měkkými technikami a mobilizací periferních kloubů, přes techniky sensomotorické stimulace i s výběrem vhodných labilních ploch (svou obtížností adekvátních k pacientovu stavu), konče nácvikem pádů. (Kobesová et al., 2007, s. 31 - 32)

Nezbytnou je snaha o udržení pacienta v takové kondici, aby byl schopen vykonávat své zaměstnání a sebeobsahu (Kobesová, Horáček, 2002, s. 26).

Součástí komplexní péče je také péče protetická. Deformity a oslabení ovlivňujeme pomocí ortopedických vložek, elastických ortéz, peroneálních pásek nebo pevných ortéz typu

AFO. (Kobesová et al., 2004, s. 170 – 174; Mazanec, Horáček, Kobesová, Smetana, 2009, s. 14)

Vzhledem k tomu, že kauzální léčba choroby neexistuje, mimo rehabilitace hrají velkou roli režimová opatření s vyloučením faktorů, které mohou neuropatii a klinický obraz zhoršovat. Patří sem především zákaz alkoholu a dalších neurotoxických látek – chloramfenikol, megadávky penicilinu, megadávky vitamínu A a B₆, fenytonin a další. Farmakoterapie spočívá v podávání vitaminů (např. vit. E), vazoaktivních preparátů a látek pro zlepšení energetického metabolismu kyseliny alfa-lipoové. (Kobesová, Horáček, 2002, s. 26)

Na významné místo v terapii pacientů s CMT by měla patřit prevence progresu deformit nohy. V rámci této prevence je obvykle doporučován strečink. Oblíbenou variantou je noční dlahování, které umožňuje prolongované působení na zvolený segment. Nedávné studie však prokázaly, že noční dlahování ovlivní rozsah pohybu minimálně, v řádech několika málo stupňů. Mnoho pacientů však navzdory objektivním závěrům studie udávalo pocit zlepšení stavu a lepší stabilitu při chůzi. (Refshauge, Raymond, Nicholson, van den Dolder, 2006, s. 197 - 198)

Větší význam má správně zhotovená ortopedická vložka, která vhodně koriguje postavení nohy, zlepšuje stereotyp chůze i stabilitu a odlehčuje partie ohrožené otlaky (Mazanec, Horáček, Kobesová, Smetana, 2009, s. 14).

Ortopedická operační léčba kombinuje operace od nejjednodušších (měkké tkáně, jednoduché osteotomie) až po nejsložitější u velmi těžkých deformit (trojí déza sub talo – triple arthrodesis). Artrodéza však nepřináší vždy dobré výsledky, moderní léčba spočívá obvykle v osteotomii kalkaneu či metatarsálních osteotomiích. Nejčastějším výkonem na měkkých tkáních je plantární fasciotomie (operace sec. Steindler – přetětí plantární aponeurózy a tenotomie krátkých flexorů nohy, ke korekci nefixované deformity typu pes cavus) a prolongace Achillovy šlachy Z plastikou. Další výkony na měkkých tkáních zahrnují transpozice šlachových úponů, případně protětí či odstranění kloubního pouzdra. (Kobesová, Horáček, 2002, s. 28; Houlden, Charlton, Singh 2007, s. 228; Mazanec, Horáček, Kobesová, Smetana, 2009, s. 14)

2.3. Pohybová aktivita u CMT

U osob s neuromuskulárními chorobami předpokládáme redukci pohybové aktivity danou primárním onemocněním, spojeným s progredující slabostí, poklesem svalové síly, únavou, bolestí a úbytkem svalové hmoty. Pacienti jsou vzhledem k sedavému způsobu života ohroženi rozvojem sekundárních komplikací, jako jsou kardiovaskulární choroby, hypertenze, osteoporóza a diabetes. Energetický výdej těchto osob (především žen) je zřetelně nižší, než je tomu u zdravých jedinců stejného věku. (McCrorry et al., 1998, s. 1162; McDonald, 2002, s. 109)

Pokles svalové síly je výsledkem axonální degenerace – primární u axonální formy a sekundární u demyelinizační formy. Ačkoliv jsou všechna nervová vlákna postižena stejným genetickým defektem, tíže degenerace je různá. (Vinci et al., 2003, s. 827)

Mezi další významné příčiny omezení pohybové aktivity patří únava (McDonald 2002, s. 109).

Mimo kardiovaskulárních komplikací je nízká pohybová aktivita rizikovým faktorem rozvoje psychických obtíží – úzkostí a depresí (McDonald, 2002, s. 116).

Primární degenerativní proces daný vlastním onemocněním spolu se sedavým stylem života vede k poklesu zdatnosti – poklesu VO₂max, srdečního výdeje, případně zjišťujeme i vyšší klidovou tepovou frekvenci. Spíše výjimečně je snížení maximální aerobní kapacity popisováno jako přímo úměrné snížení síly svalů dolních končetin. (Kilmer, 2002, s. 122)

Dalším z jevů provázejících dekonkreci je hypovolémie (zmenšený objem plazmy, červených krvinek i celkový objem krve; negativní bilance tekutin, snížená ortostatická tolerance, změněná tělesná skladba - snížení svalové a nárůst tukové hmoty, změny v termoregulaci, snížená minerální denzita kostí, snížení imunity, klesá i propioceptivní citlivost. Tyto změny lze srovnávat se změnami, které probíhají vlivem stárnutí organismu. (McDonald, 2002, s. 110)

Vhodná volba posilovacích cviků a dalších aktivit u pacientů s CMT nevede ke zhoršení stavu, ale naopak může zpomalit progresi, zvýšit výkonnost v běžném životě nebo dokonce zmírnit stupeň parézy. (Kobesová, Mazanec, 2008, s. 141)

Smith et al. (2006) provedli studii soustředující se na těžké řetězce myosinu (myosin heavy chains – MHC), během které pacienti s CMT podstoupili dvanáctitýdenní blok odporového cvičení (přidaná zátěž kolem kotníků, jednoduché pohyby ve smyslu flexe/extenze v kolenních kloubech) a navíc užívali kreatin (5g denně). Před zahájením a po

skončení tréninkového bloku byl proveden „chair-rise task“, tedy měření času, po který pacient vstává ze židle, a dále biopsie vláken m. quadriceps femoris – vastus lateralis. Po dvanácti týdnech došlo k 20 % nárůstu myosin heavy chain I u skupiny, která užívala placebo, u skupiny, která užívala kreatin se množství MHC I o 10% snížilo. U stejné skupiny však s porovnání s kontrolní skupinou, která užívala placebo, došlo k vzestupu hodnot MHC IIa, spolu s tím se zkrátila doba, kterou pacient potřeboval pro vertikalizaci ze sedu na židli. Autoři popisují zvýšenou hladinu MHC IIa jako funkční výhodu, kterou osoby v kontrolní skupině postrádaly. (Smith et al., 2006, s. 588 – 593)

Kobesová et al. (2007, s. 31) posilování proti odporu u pacientů s CMT nedoporučují.

U svalů primárně oslabených v důsledku denervace není posilování proti odporu indikováno. Porucha není ve svalu samotném, ale v jeho inervaci. Na rozdíl od zdravých svalů, kde zvýšené zatížení vede ke svalové hypertrofii a posílení, u denervovaných svalů vzniká naopak oslabení a atrofie. Typicky to lze pozorovat na horních končetinách. Pravák automaticky používá více pravou ruku a během let svalové atrofie na pravé ruce progredují rychleji a výrazněji než na ruce levé, která je relativně méně namáhána. (Kobesová et al., 2007, s. 31)

Tento fenomén je nazýván overuse weakness nebo overwork weakness a setkáváme se s ním i u jiných neurologických chorob, např. u Duchennovy choroby. (Vinci et al., 2003, s. 825; Kobesová et al., 2007, s. 31)

Overwork weakness označuje stav, kdy jsou svaly během cvičení permanentně unavené. U pomalu progredujících patologických procesů, jako je choroba CMT, není jednoduché prokázat, že pokles síly svalů, které jsou chronicky přetíženy, neboť kompenzují ztrátu síly jiných svalů, vyplývá právě z overwork weakness, nikoliv z vlivu primárního onemocnění. Studie, která by tento stav potvrdila na základě absolvovaného odporového tréninku, by byla s ohledem na pacienty značně neetická, využíváme proto jako příkladu právě větší oslabení dominantní horní končetiny vůči nedominantní jako důsledek „activities of daily living“ (ADL). Ve studii Vinciho z roku 2003 mělo 66% pacientů s CMT slabší dominantní končetinu, přičemž v kontrolní skupině zdravých osob tomu bylo naopak – více používané svaly hypertrofovaly. (Vinci et al., 2003, s. 827)

Intenzita zátěže je citlivou záležitostí. Při vysoké intenzitě hrozí přetížení, které zhoršuje atrofie a oslabení. Přetížený pacient je pak více ohrožen úrazu. Část pacientů se ze strachu z urychlení progresu pohybové aktivity vyhýbá úplně. Tím dochází k oslabení a atrofii

i u těch svalů, které nejsou postiženy základní chorobou (vzniká tzv. disuse atrophy). U řady svalů zjistíme i oslabení funkční, vznikající jako důsledek nevhodných pohybových stereotypů, vznikajících jako reakce na staticko-dynamickou poruchu distálně – typickým příkladem je gluteální svalstvo. (Kobesová, Mazanec, 2008, s. 141; McCrory et al., 1998, s. 1162)

U pacientů s CMT, kde se objevuje funkční oslabení gluteálního svalstva, nacházíme několik problémů. V rámci protektivního mechanismu při inverzi nohy dochází k flexi a vnitřní rotaci v kyčelním a flexi v kolenním kloubu. K flexi v kyčelních kloubech a anteverti pánve dochází při kontraktuře plantárních flexorů nebo při přítomnosti deformity typu equinu. Po stabilizaci distálních kloubů a protetickém zajištění se svalová síla gluteu rychle vrací do normálu. (Vinci, 2001, s. 563)

Na kvalitu i efektivitu fyzické zátěže pacientů s polyneuropatií má vliv i to, zda provozuje aktivitu, kterou se naučil ještě před rozvojem atrofií a poruch koordinace. Zafixované motorické stereotypy zůstávají dlouho v optimální kvalitě, zhoršují-li se somatosenzorické vstupy pomalu. Z hlediska prospěšnosti je vhodnější povolit pacientovi sport i koordinačně náročnější, za předpokladu, že jej provozuje dlouhodobě a je na něj zvyklý. Množství pacientů však trpí nedostatkem motorických zkušeností, které nejen v dětství a mládí automaticky získáváme při sportu – řada rodičů, učitelů i lékařů je od pohybové aktivity zrazuje s vidinou zranění nebo zhoršení příznaků choroby. (Kobesová, Mazanec, 2008, s. 142)

Přitom je známo, že míra i způsob pohybové aktivity v dětství přímo ovlivňují úroveň pohybové aktivity v dospělosti, vhodné návyky z dětství mohou přinášet pro jedince s pomalu se rozvíjejícími neuromuskulárními chorobami trvalé zdravotní benefity. (McDonald, 2002, s. 109 - 110)

Pravidelné aerobní cvičení je důležité v prevenci obezity, v prevenci progresu svalových atrofií z inaktivity, osteoporózy, napomůže v udržení či zlepšení kardiálních a plicních funkcí, prodlouží vytrvalost ve fyzických aktivitách, zmírní pocit chronické únavy, zlepší kvalitu spánku, apetit, psychický stav a snižuje incidenci některých typů nádorových onemocnění. (Kobesová, Mazanec, 2008, s. 143)

Většina studií zabývajících se využitím aerobního tréninku u těchto pacientů popisuje pozitivní vliv zátěže. Kvalita kardiorespirační adaptace je individuální, avšak obdobná u pacientů s neuromuskulárním onemocněním i u zdravých osob. Zmiňován je i krátkodobý

efekt na pohybový aparát, dlouhodobý efekt je nejasný, limitující může být ztráta svalové hmoty. (Kilmer, 2002, s. 123 - 124)

3. Autonomní nervový systém

3.1. Stavba ANS

Autonomní nervový systém představuje komplexní neurální síť udržující fyziologickou homeostázu organismu, především kardiovaskulární, termoregulační, gastrointestinální, urogenitální a exokrinní, ovlivňuje i činnosti pupilly. Můžeme ho rozdělit do dvou protikladně působících systémů, parasympatiku a sympatiku. (Ravits, 1997, s. 919)

Třetí složka autonomního nervového systému je označována jako enterický (intramurální) systém a vytváří mohutné pleteně ve stěně gastrointestinálního traktu (Čihák, 2004, s. 547).

Autonomní nervový systém není však v pravém smyslu autonomní – toto označení vzniklo z představy, že ANS není přesně řízen vyššími strukturami. Později však bylo dokázáno, že na regulaci autonomní aktivity se výrazně podílí korové oblasti (orbitofrontální oblast, insula, gyrus cinguli), hypothalamus a některé oblasti kmene (např. serotoninergní jádra raphé, katecholaminergní buněčné skupiny a další), jehož součástí je retikulární formace zodpovědná za regulaci činnosti kardiovaskulárního systému, respiračního systému a zároveň slouží jako centrum některých autonomních reflexů, jako jsou polykání, zvracení, kašel a kýchání. (Opavský, 2002, s. 24; Mysliveček, 2003, s. 97; Dutka, Michálek, Masopust, 2002, s. 11)

Předpokládáme, že kortex integruje somatickou a vegetativní aktivitu při volní motorické činnosti. Kůra pravděpodobně vedle programování a realizace cílených pohybů aktivuje i autonomní odezvu, která má připravit vnitřní prostředí organismu na zvýšené metabolické nároky během zátěže. Role kůry spočívá i v integraci vegetativního doprovodu emočních stavů a v regulaci vědomé kontroly vyprazdňování. (Kralíček, 2002, s. 169; Mysliveček, 2003, s. 98)

Hypothalamus považujeme za integrační centrum somatoautonomních funkcí. Reguluje příjem potravy, teplotu těla, sekreci trávicích šťáv, sexuální funkce a řídí také tonus autonomního nervstva (automatickou tvorbu vzruchů). (Mysliveček, 2003, s. 98)

U páteřní míchy není jednoznačně jasné, zda se jedná o centrum, které řídí a koordinuje činnost příslušné části ANS, nebo jen o reflexní ústředí (Mysliveček, 2003, s. 97).

Mezi dráhy, kterými řízení ANS probíhá, patří zejména sestupné dráhy limbického systému, sestupné dráhy hypothalamu, především cestou hypothalamo-retikulo-spinálních drah (Čihák, 2004, s. 562).

Reflexní okruhy ANS jsou tvořeny složkou visceromotorickou - eferentní a viscerosenzitivní - aferentní (Opavský, 2002, s. 23).

Aferentní část ANS tvoří viscerosenzitivní neurony s nemyelinizovanými vlákny typu C. Eferentní, dvouneuronový oddíl tvoří visceromotorické neurony – pregangliový neuron má axon myelinizovaný typu B, postgangliový neuron má axon nemyelinizovaný typu C (Králíček, 2002, s. 170).

Visceromotorická vlákna obvykle vstupují do činnosti jako celek – tato skutečnost je patrná především u sympatiku, jehož excitace je spojena i s aktivací dřeně nadledvin, celek označujeme jak tzv. sympatoadrenální systém (Králíček, 2002, s. 179).

Viscerosenzitivní vlákna začínají ve stěnách orgánů jako volná nervová zakončení s funkcí mechano- a chemoreceptorů. Přijímají také signály bolesti – pak hovoříme o bolesti orgánové, viscerální. (Čihák, 2004, s. 551)

Sympatický nervový systém vychází z thorakolumbálního regionu páteřní míchy a spojuje se v prevertebrální a paravertebrální ganglia. Pregangliová vlákna jsou myelinizovaná, relativně krátká a cholinergní; postgangliová vlákna jsou nemyelinizovaná, dlouhá a primárně adrenergní, vyjma inervace potních žláz, která je cholinergní. Parasympatický nervový systém vychází z třetího, sedmého, devátého a desátého hlavového nervu a sakrálních spinálních kořenů. Pregangliová vlákna jsou myelinizovaná a mají dlouhou periferní projekci do cholinergních ganglií uložených blízko u cílových orgánů. (Ravits, 1997, s. 919 - 920)

U cholinergní neurotransmise je odezva vyprovokována aktivací nikotinových a muskarinových receptorů, adrenergní receptory se vyskytují ve dvou základních typech (alfa, beta), z nichž každý se dále dělí na další dva subtypy. Vedle těchto receptorů hrají významnou roli v ANS i další receptory – dopaminergní, purinergní, GABAergní, glutaminergní a zřejmě i opioidní. (Opavský, 2002, s. 26 – 27; Králíček, 2002, s. 175)

Funkce sympatiku i parasympatiku byly založeny hluboko ve fylogenezi – sympatikus připravuje organismus k boji nebo útěku (pod jeho vlivem dochází ke zrychlení srdeční akce, nárůstu krevního tlaku, dilataci bronchů a koronárních tepen, utlumení činnosti trávicího systému). Parasympatikus převažuje ve chvíli, kdy je organismus v klidu a odpočívá (jeho vlivem dochází ke zpomalení srdeční činnosti, poklesu tlaku krve a nárůstu činnosti trávicího systému). Systémy nepůsobí zcela antagonisticky, za fyziologického stavu je jejich působení koordinované a vyrovnané, směřující k funkční jednotě organismu. (Čihák, 2004, s. 547)

Pleteně enterického systému jsou dvě, navzájem propojené (plexus submucosus Meissneri, plexus myentericus Auerbachi). Submukózní plexus řídí především sekreci trávicích šťáv a lokální krevní průtok, myenterický pak motilitu trávicí trubice. Obě pleteně jsou pod vlivem sympatiku i parasympatiku, ale jen málo neuronů gastrointestinálního traktu je jimi inervováno přímo – funkce enterického systému tak může zůstat zachována i při přerušení sympatických a parasympatických vláken. (Králíček, 2002, s. 178; Čihák, 2004, s. 547)

Na rozdíl od příčně pruhovaných svalů, které vyžadují k akci přívod vysokofrekvenční salvy akčních potenciálů (50-200 Hz), aktivita cílových orgánů autonomního nervstva dosahuje maxima při podstatně nižší frekvenci stimulace – většinou cca 10-20 Hz. I při úplném klidu je řada eferentních vláken trvale aktivních (typicky jde o sympatická vasokonstriční vlákna), trvale ovlivňují funkci inervovaného orgánu – mluvíme o tonickém vlivu autonomního nervstva. (Králíček, 2002, s. 179)

Sympatikus hraje významnou roli také v přenosu bolesti, zejména chronické. Poškozené receptory terminálních vláken C se stávají extrémně citlivé na sympatickou stimulaci. Chronické bolestivé stavy se vztahem k narušenému působení sympatiku rozdělujeme do tří skupin – komplexní regionální bolestivý syndrom I typu (většinou po traumatu, bolest je pocíťována jako hluboká a difúzní, jsou přítomny i vegetativní projevy), komplexní regionální bolestivý syndrom II typu (po přímém poranění nervového systému, bolest je lokalizována v inervační zóně poškozeného nervu). Třetí typ je označován jako blíže nespecifikované bolestivé stavy a jsou sem řazeny všechny chronické bolestivé stavy, které nespĺňují kritéria první a druhé skupiny. Příčinou je pak obvykle chronická hyperaktivita sympatiku nebo senzibilizace cirkulujícími katecholaminy. (Dutka, Michálek, Masopust, 2002, s. 13 – 14)

3.2. Reakce ANS na tělesnou zátěž

Tělesná zátěž je spjata s rapidními změnami sympatovagální kontroly organismu a to jak během zátěže samotné, tak v období po zátěži. Během zátěže stoupá tonus sympatiku a klesá tonus parasympatiku, během regenerace po zátěži klesá tepová frekvence vlivem opětovného zvýšení tonu parasympatiku a poklesu aktivity sympatiku. (Ng et al., 2009, s. 1421)

Studie, kterou provedli Howorka et al. (1997, s. 206 - 212) potvrzuje, že variabilita tepové frekvence je ovlivnitelná tréninkovou intervencí. Byla testována skupina osob s diabetem mellitem II. typu a s různým stupněm kardiovaskulární autonomní neuropatie. Pacienti podstoupili dvanáctitýdenní tréninkový blok (2x týdně po dobu 30 minut, na bicyklovém ergometru, s intenzitou 60-70% individuálního maxima). K signifikantnímu zlepšení stavu došlo především u osob bez a s lehkou formou kardiovaskulární autonomní neuropatie, u pacientů s těžkou formou neuropatie významné změny variability tepové frekvence nenastaly. (Howorka et al., 1997, s. 206 - 212)

Kardiovaskulární aparát je ovlivněn sympatickou i parasympatickou aktivitou. Převažující vliv sympatiku a nízká variabilita tepové frekvence jsou spojeny se zvýšeným rizikem srdečních obtíží, zejména u pacientů, kde již byla prokázána ischemická choroba srdeční. U trénovaných osob zjišťujeme vyšší parasympatickou aktivitu spolu s vyšší variabilitou srdeční frekvence. (Tomíčková et al., 2010, s. 5, 10 - 11)

Pravidelná fyzická zátěž tedy zvyšuje variabilitu tepové frekvence (Nolan, Jong, Bianchi, 2008, s. 388 - 389). Zvýšení VSF bylo popsáno i pouze po krátkodobém tréninku (La Rovere et al., 1992, s. 303).

Pozitivní vliv tělesné zátěže na VSF prokázali např. také Tomíčková et al. (2010, s. 5 - 11) při studii na souboru mužů se stabilizovanou ischemickou chorobou srdeční, kteří podstoupili dvanáctitýdenní trénink (vytrvalostní cvičení a posilovací cviky). Po ukončení tréninku došlo ke statisticky významným změnám HF, LF a TP a k celkovému zvýšení VSF.

Potvrzený fakt, že pravidelná pohybová aktivita vede k převaze parasympatiku nad sympatikem, využíváme tedy coby základní mechanismus v prevenci a léčbě hypertenze. Vlivem pravidelné fyzické aktivity klesá hladina katecholaminů v plazmě i moči a stoupá baroreflexní sensitivita. Pravidelný pohyb přináší i benefit ve smyslu vyplavování endorfinů a pozitivního vlivu na duševní rozpoložení pacienta. (Rosolová, 2000, s. 26)

3.3. Vyšetření ANS v klinické praxi

Stav ANS můžeme hodnotit podle klinického pozorování, dotazníku či fyziologického funkčního vyšetření, záleží na studované otázce (Irmiš, 2007, s. 29).

Pro klinickou orientaci se dříve používala vegetativní psychosomatická syndromologie (či typologie) a to ve vztahu ke klidovému „tonu“ sympatiku a parasympatiku a jejich

reaktivitě. Tato typologie si všímala, vedle převažujících symptomů, i k jakým nemocím jedinci inklinují. I když tato pozorování mohou být pokládána za zastaralá, mají určitý orientační význam pro klinickou praxi. Mohou pomoci k úvaze o reaktivitě pacienta na léky a různé zátěže. Psychofyziologie individuálních rozdílů rozpracovává tuto variabilitu mnohem dynamičtěji, a to ve vztahu k osobnosti, temperamentu, psychosomatickým nemocím. (Irmíš, 2007, s. 29)

K diagnostice dysfunkce autonomního systému a autonomní neuropatie přispívá spektrální analýza variability tepové frekvence (Chlup, Podivínský, Masnikosová, 2008, s. 42).

Vyšetření vychází ze sledování změn tepové frekvence, případně i krevního tlaku, ve sledovaných časových úsecích funkčních zkoušek kardiovaskulárního systému. Vedle zkoušek, označovaných někdy jako kardiovaskulární reflexní testy (ortostatická zkouška, komprese očních bulbů) jsou používány i zkoušky farmakologické s aplikací vegetotropních látek. (Opavský, 2002, s. 49)

Při hodnocení funkce ANS má značný význam posuzování vlivu dýchání na autonomní řízení srdeční činnosti. Alespoň orientačně se obvykle hodnotí respirační sinusová arytmie (RSA), která je ukazatelem míry aktivace vagu při výdechu. Frekvence a hloubka dýchání ovlivňuje míru RSA, proto využíváme spontánní i volně regulované dýchání k hodnocení funkčního stavu ANS. (Opavský, 2002, s. 33)

Variabilitu srdeční frekvence tedy vyšetřujeme při spontánním dýchání a stejně tak při zvolených zkouškách – např. zkouška hlubokého dýchání (zvyšujeme aferentaci vláknů vagu receptory z dýchacích cest a plic) nebo Valsalvův manévr (stoupá aferentace z baroreceptorů, jejichž aktivace reflexně mění aktivitu vláken vagu). Další možností je ortostatická zkouška (aktivní vertikalizace), kde zvýšíme aferentaci z baroreceptorů i proprioreceptorů. (Opavský, 2002, s. 52)

Uvedené zkoušky byly zvoleny tak, aby autonomní regulační mechanismy během nich probíhající byly natolik významné, aby převážily možný vliv psychických faktorů (Opavský, 2002, s. 110).

Někteří z autorů považují za dostatečný marker neuropatie autonomního systému zvýšenou klidovou tepovou frekvenci. Tento ukazatel je však značně nespolehlivý, protože klidová TF může být zvýšena z mnoha příčin (včetně psychických, jako jsou obavy z vyšetření) a naopak u autonomní neuropatie nemusí být klidová TF zvýšena, i při současném postižení sympatiku a parasympatiku. (Opavský, 2002, s. 109)

3.4. Heart rate variability – variabilita srdeční frekvence

Heart rate variability – variabilita srdeční frekvence - je neinvazivně měřitelný parametr studia kardiální autonomní kontroly. Reflektuje vliv sympatické a vagální komponenty na sinusový uzel. Autonomní aktivita vykazuje cirkadiánní rytmus s prevalencí tonu sympatiku během dne s relativním vzestupem tonu parasympatiku v noci a v prvních hodinách po probuzení. Variabilita srdeční frekvence závisí na sympatickém i parasympatickém vlivu na sinoatriální uzel a odráží spontánní změny v autonomní aktivitě. Důležitější se zdá být vliv sympatiku, neboť variabilita bývá zachována i v přítomnosti diabetické nebo alkoholické vagové neuropatie. (Massin et al., 2000, s. 181; Sztajzel, 2004, s. 515)

Kardiovaskulární systém se neustále snaží o zachování dynamické stability sebe sama. Prostřednictvím změn krevního tlaku, tepové frekvence a dalších mechanismů reaguje na vnitřní i vnější faktory, které jej ovlivňují. Vysoká variabilita srdeční frekvence značí dobrou adaptabilitu systému na zátěž. (Fráňa et al., 2005, s. 375)

HRV s věkem progresivně klesá, adekvátně k tomuto faktu je vysoká variabilita srdeční frekvence spojena s dlouhověkostí (Zulfiqar et al., 2009, s. 1181).

Vysokofrekvenční složka spektrálního výkonu má u zdravých osob s věkem tendenci klesat, aktivita sympatiku se zvyšuje (Opavský, 2002, s. 65).

Dysregulace autonomní kardiovaskulární nervové kontroly je asociovaná se zvýšeným tonem sympatiku a sníženým vlivem parasympatiku, hraje tak významnou roli při vzniku onemocnění koronárních cév nebo v genezi život ohrožujících ventrikulárních arytmiích. (Sztajzel, 2004, s. 515)

Mimo cirkadiánního rytmu ovlivňuje HRV pohlaví, věk, dýchání, životní styl, pozice těla, ale i duševní a fyzický stres (Sztajzel, 2004, s. 515; Dantas et al., 2010, s. 982).

Sympatická a parasympatická vlákna inervují síně, komory, koronární tepny a odporové cévy periferní cirkulace. Sympatická aktivita zvyšuje tepovou frekvenci, zvyšuje myokardiální kontraktilitu, dilatuje koronární cévy a kontrahuje odporové cévy; parasympatická aktivita má opačný vliv, periferní cévy navíc ovlivňuje jen málo. (Ravits, 1997, s. 920)

Vyšetření autonomního vlivu na srdce provádíme u celé řady diagnóz včetně diabetu, arteriální hypertenze, onemocnění věnicových tepen nebo i u pacientů s obstruktivní spánkovou apnoí (Sztajzel, 2004, s. 519).

HRV je významný faktor predikující srdeční obtíže nebo i riziko náhlé smrti. Někteří autoři však mají za kontroverzní považovat HRV za determinující ukazatel přímého ovlivnění srdce autonomní kontrolou, právě proto, že je variabilita tepové frekvence pod vlivem množství zevních i vnitřních faktorů, jak již bylo zmíněno výše. (Dantas et al., 2010, s. 982)

Heart rate variability je vyšetřována v zásadě dvěma možnými přístupy – prostřednictvím metod time-domain neboli časové analýzy, kdy zaznamenáváme časové intervaly mezi po sobě následujícími komplexy QRS při 24hodinovém způsobu měření EKG podle Holtera. Druhý přístup využívá metod spektrální/frekvenční (frequency-domain) analýzy, založené na sledování oscilací dvou po sobě následujících stahů srdce (na EKG interval RR). Nepravidelný průběh variability srdeční frekvence je rozložen na pravidelné cykly, které reprezentují procesy ovlivňující průběh srdeční frekvence. (Fráňa et al., 2005, s. 376; Sztajzel, 2004, s. 517)

Spektrální analýza popisuje periodické oscilace tepové frekvence rozloženy na různé frekvence a amplitudy. Může být popisována dvěma způsoby – 1) nonparametrickou metodou, rychlou Fourierovou transformací 2) parametrickou metodou, autoregresivní modelovou estimací. (Sztajzel, 2004, s. 517)

Při použití SAVSF lze hodnotit celou řadu ukazatelů. Za nejvýznamnější se považují spektrální výkony (power) jednotlivých frekvenčních komponent, které se vyjadřují v ms^2 a lze je přiblížit jako „plochu“ spektrální složky; vedle toho se též hodnotí výkonová spektrální hustota (power spectral density – PSD), vyjadřovaná v ms^2/Hz . PSD si lze představit jako „výšku“ nebo „amplitudu“ spektrální komponenty. (Opavský 2002, s. 59)

Je důležité, že oba řídicí systémy „pracují“ s různou frekvencí. To dovoluje rozlišení obou subsystémů a kvantifikaci jejich aktivity, přičemž rozlišujeme 2 hlavní spektrální komponenty: HF – vysoká frekvence (high frequency) – v pásmu 0,15 až 0,50 Hz, která je ovlivněna takřka výhradně vagovou aktivitou; LF – nízká frekvence (low frequency) – v pásmu 0,05 až 0,15 Hz, na které se podílí převážně sympatická nervová modulace, méně již parasympatická. (Fráňa et al., 2005, s. 376)

Vysoká frekvence koresponduje také s periodicitou dýchání (Novotný et al., 1998, s. 36).

V rámci studia 24hodinových záznamů byly sledovaná pásma spektrálních frekvencí rozšířeny postupně o ultranízké frekvence (ULF – ultra low frequency; do 0,0033 Hz) a o velmi nízké frekvence (VLF – very low frequency; 0,0033 – 0,04 Hz). Fyziologický podklad těchto složek není plně objasněn. (Opavský, 2002, s. 59)

Nízkofrekvenční složka je označována také jako 10s rytmus a je považována za rezonanční fenomén v důsledku zpětnovazebného zpoždění cévních odpovědí sympatiku v rámci baroreflexů. Další hypotéza vysvětluje LF složku jako projev autorytmicity v centrálních strukturách sympatiku. (Opavský, 2002, s. 58)

Celkový výkon pak kopíruje spíše dynamiku vysokých a nízkých frekvencí, ne tolik velmi a ultra nízkých (Novotný et al., 2000, s. 139).

Srdeční frekvenci hodnotíme ve Valsalvově manévru (poměr nejdelšího intervalu RR krátce po skončení výdechu proti odporu (40mmHg po dobu 15s) a nejkratšího intervalu RR v jeho průběhu), v ortostatické zkoušce (poměr nejdelšího RR intervalu v 30. tepu a nejkratšího intervalu RR intervalu v 15. tepu od začátku vstávání) a zkoušce hlubokého dýchání (průměr nejvyšších a nejnižších hodnot SF během zkoušky). Systolický krevní tlak hodnotíme po postavení z lehu do klidného stoje, diastolický tlak pomocí handgrip testu (izometrická kontrakce ruky 30% max. síly stisku po dobu nejvýše pěti minut). (Opavský, 2002, s. 52)

3.4.1. Limity vyšetření variability tepové frekvence

Byť je vyšetření variability tepové frekvence častým předmětem experimentálních a klinických studií, stále není rutinně podstupovaným testem. Děje se tak nejspíše i proto, že patofyziologický mechanismus, který by popisoval přímý vztah mezi sníženou HRV a zvýšenou mortalitou, dosud není plně osvětlen. Klinická aplikace měření HRV je navíc svázána nedostatkem standardizované metodologie vzhledem k variabilitě parametrů - ovlivnění léky a probíhajícími chorobami, věkem, prostředím či cirkadiánními rytmy. Dosud také nebyl vytvořen žádný konsensus říkající, který z parametrů HRV je nejpřesnější a má největší význam pro klinické použití. (Sztajzel, 2004, s. 520)

Vyhodnocení analýzy variability tepové frekvence je obtížné – používané metodické postupy a systémy jsou nejednotné, navíc jde o parametr se značnou interindividuální a

ontogenetickou variabilitou (<<http://www.fsps.muni.cz/kapitolysportovnimediciny-staly/1812.php>>, [cit. 2010 – 12 – 03]).

3.5. Výskyt dysfunkce ANS

Pojem autonomní neuropatie odpovídá označení sekundární autonomní selhávání, které doprovází řadu somatických nemocí (Irmíš, 2007, s. 31).

Poruchy funkce autonomního nervového systému byly popsány u mnoha diagnóz – míšní postižení (zejména transverzální léze míšní, u nichž je porušena centrální autonomní reflexní regulace), Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, roztroušená skleróza, amyotrofická laterální skleróza, epilepsie, některé typy bolestí hlavy (migrény, cluster headache), syndrom spánkové apnoe, syndrom náhlé smrti u dětí nebo například Alzheimerova choroba. (Opavský, 2002, s. 36 – 39)

U některých typů periferních neuropatií (diabetické, toxické) se vyskytují mimo sensitivních a motorických i autonomní příznaky. Porucha autonomních vláken u polyneuropatií se projeví symetrickou poruchou vegetativních funkcí s akrálním maximem. (Ehler, 2009, s. 33 - 34)

Mezi autonomní symptomy patří posturální hypotenze, impotence, průjmy nebo zácpa, snížené či zvýšené pocení (Misra, Kalita, Nair, 2008, s. 90).

Dysfunkce autonomního nervového systému ve smyslu snížené variability tepové frekvence pak dále ovlivňuje vznik a progresi dalších onemocnění, jako je esenciální arteriální hypertenze, diabetes mellitus, ischemická choroby srdce, dyslipidemie, metabolický syndrom a řada dalších. (Fráňa et al., 2005, s. 375)

Autonomní dysfunkce je obvykle spojována s hereditárními senzoryckými a autonomními neuropatiemi (Mazanec et al., 2009, s. 98).

Abnormální reakce sympatiku i parasympatiku nacházíme ale i u některých nemocných s hereditární motorickou a senzitivní neuropatií typu I a II – u choroby Charcot-Marie-Toothovy (Opavský, 2002, s. 46).

Autonomními příznaky u pacientů s HMSN se zabývali v originálním popisu choroby i Charcot a Marie. U několika pacientů popsali v distálních částech dolních končetin namodralé nebo načervenalé zbarvení s rozšířeným mramorováním. Tyto projevy připisovali abnormalitě vaskulárních reflexů, vznikající na podkladě autonomní komponenty choroby. (Brooks, 1980, s. 348)

Brooks (1980, s. 350) popsal u skupiny pacientů s CMT abnormální reakci na Valsalvův manévr (snížení poměru nejdelšího a nejkratšího RR intervalu během Valsalvova manévru), sníženou akceleraci tepové frekvence na vertikalizaci se snížením systolického tlaku, což označil za důkaz přítomnosti autonomní komponenty v chorobě CMT.

Signifikantní změny u pacientů s CMT v ortostatickém testu, při Valsalvově manévru i v testu hlubokého dýchání ve smyslu poklesu variability srdeční frekvence prokázali i Mazanec et al.. Výsledky studie potvrdily zhoršení parasympatické i sympatoadrenální kardiovaskulární autonomní regulace, u 66,7% pacientů byla postižena i sudomotorická funkce. (Mazanec et al., 2009, s. 98)

3.6. Projevy viscerální neuropatie

„Viscerální neuropatie se neprojevuje jen bolestí, nýbrž i nebolestivými funkčními poruchami“ (Chlup, Podivínský, Masnikosová, 2008, s. 41).

Autonomní neuropatie je skupina neuropatií postihujících slabá, málo myelinizovaná nebo nemyelinizovaná autonomní vlákna. Díky jejich postižení dochází k poruchám v kardiovaskulárním, gastrointestinálním, urogenitálním, sudomotorickém a pupilomotorickém systému, obvykle v nejrůznějších kombinacích. (Freeman, 2005, s. 1259)

Klinické symptomy mohou být v počátečních stádiích velmi diskrétní, SA VSF je však schopna je zachytit (Opavský, 2002, s. 237).

Do obecně sympatikotonických symptomů (projevů převažující aktivity sympatiku) spadá rozšíření zornic, pokles slinění a slzné sekrece, pokles sekrece z nosu, zpomalení gastrointestinální peristaltiky, kontrakce sfinkterů trávicího ústrojí. Postižený má sklony k meteorismu a obstipaci, objevuje se tremor prstů, tachykardie, zvýšení tělesné teploty a bazálního metabolismu, zvyšuje se pocení a v chladu můžeme pozorovat blednutí kůže na periférii. (Irmiš, 2007, s. 36)

Do vagotonických symptomů (převaha aktivity parasympatiku) se řadí mióza, hypersalivace, slzení, zvýšení sekrece nosohltanu a bronchiální sliznice. Postižený má sklony k respirační arytmii, spasmům bronchiálního svalstva, hypermotilitě a hypersekreci žaludeční a střevní, nezřídka vedoucí až ke kolikám. Objevit se může spastická obstipace, pocení, migrény, depresivní stavy. Obličej pacienta je vyhlazený, překrvený, mohou být lehce zduřelá víčka. Pacient bývá často ospalý, těžkopádný, somatopsychicky málo aktivní. (Irmiš, 2007, s. 36 – 37)

V souladu s tím i u hypotonie sympatiku nacházíme často psychické vyčerpání, pocity nejistoty až závratí, ztížené myšlení, nechutenství, klesá potence i libido (Irmiš, 2007, s. 37).

Projevy autonomní neuropatie sledovatelné na kardiovaskulárním systému, působené poruchou regulace tepové frekvence a krevního tlaku, zahrnují snížení respirační sinusové arytmie, pokles variability srdeční frekvence, klidovou tachykardii, poruchu baroreflexních reakcí, ztrátu cirkadiánních rytmů variability srdeční frekvence a krevního tlaku. Dalšími příznaky mohou být neuropatické edémy či vznik arteriovenózních zkratů. (Chlup, Podivínský, Masnikosová, 2008, s. 42)

Ke klidové tachykardii dochází při postižení vláken vagu inervujících srdeční oblast (Freeman, 2005, s. 1259).

Nedostatečná aktivita sympatiku při vertikalizaci bývá spojená se změnami krevního tlaku i tepové frekvence. Pro diagnózu posturální hypotenze je významný pokles systolického krevního tlaku při přechodu do vertikály o více než 30 mmHg. Objevují se slabosti, mdloby či vertigo. Nadměrný vzestup tepové frekvence během vertikalizace je označován jako syndrom posturální ortostatické tachykardie. (Hosová, Jirkovská, Bouček, 2001, s. 264; Arora et al., 2008, s. 646)

Ortostatická hypotenze z autonomního selhání je snížení systolického krevního tlaku alespoň o 20 mmHg a snížení diastolického krevního tlaku alespoň o 10 mmHg během prvních třech minut po vertikalizaci do stoje. Chybí kompenzační tachykardie. Ortostatická tachykardie je vzácný syndrom s vzestupem tepové frekvence o více než 25 tepů za minutu nebo přetrvávající tachykardie více než 110 tepů/min s dalším vzestupem o více než 20 tepů/min nebo tachykardie větší než 140 tepů/min. (Ravits, 1997, s. 921)

Ortostatická hypotenze je manifestací generalizovaného autonomního selhávání (Low, Verning, Suarez, 2003, s. 652).

Abnormální parasympatická odpověď na vertikalizaci může zvýšit reaktivitu sympatické větve ANS a to až k přehnané kompenzaci stavu, potenciálně vedoucí k rozvoji hypertenze, nebo může vlastní parasympatickou neuropatii takto zamaskovat. (Arora et al. 2008, s. 646)

V souvislosti s rozvojem esenciální hypertenze byla nejvíce zkoumána samotná hyperreaktivita sympatické větve ANS. Význam zvýšené aktivity sympatiku je také v centru pozornosti v souvislosti s dalšími chorobami: ischemická choroba srdeční (sympatikus řídí vasomotorický tonus koronárního řečiště), srdeční selhávání, syndrom inzulínové rezistence, diabetes mellitus, selhávání ledvin i deprese. Jednou z forem ICHS je i náhlá srdeční smrt (jako náhlá se definuje tehdy, dojde-li k úmrtí do jedné hodiny od vzniku potíží). I zde byla

prokázána velmi těsná souvislost s dysbalancí autonomního nervového systému, kdy u osob se zvýšenou aktivitou sympatiku a sníženou aktivitou parasympatiku stoupá riziko fibrilace komor. (Rosolová, 2000, s. 7 – 8, 67, 71)

Sympatikus působí jako presorický systém, s vasokonstrikčním, antidiuretickým a antinatriuretickým efektem. Zvýšená aktivita sympatiku působí hypertrofii cévní stěny, glomerulů a levé srdeční komory, aktivuje reninangiotenzinový systém a prostřednictvím jeho působení dále prohlubuje vznikající změny. Vegetativní nervový systém funguje především prostřednictvím hypothalamických jader jako prostředník vlivu zevních faktorů rizikových pro aterosklerózu v závislosti na vulnerabilitě organismu, neboť i kvalita vegetativního nervstva je dána jednak geneticky, jednak je ovlivněna řadou faktorů zevního prostředí (psychosociální i fyzický stres) i faktory životního stylu, jako jsou stravovací a pohybové návyky, spotřeba alkoholu nebo kouření. (Rosolová, 2000, s. 8, 18)

Úpravou nadměrné sympatické aktivity dosáhneme zlepšení některých faktorů, např. snížení tlaku krve, tachykardie a zlepšení inzulínové sensitivity (Rosolová, 2000, s. 18).

Už u pacientů s asymptomatickou kardiovaskulární autonomní neuropatií se snižuje kapacita tolerované zátěže. Tíže autonomní neuropatie negativně koreluje se vzestupem tepové frekvence během zátěže i jejím dosažitelným maximem v zátěži. (Hosová, Jirkovská, Bouček, 2001, s. 263)

Při postižení sympatických a parasympatických vláken je tepová frekvence fixní, bez možnosti vzestupu nebo poklesu adekvátně k aktuální fyzické zátěži (Freeman, 2005, s. 1259).

I baroreflexní poruchy snižují adaptaci jedince i na běžnou zátěž a průkazná těžká vagová dysfunkce zvyšuje riziko úmrtí z kardiálních příčin (Opavský, 2002, s. 226).

Autonomní neuropatie může postihnout kteroukoliv část gastrointestinálního traktu. Pozorujeme poruchy motility jícnu, žaludku a střev, gastroparézu a atonii žaludku, poruchy motility žlučníku, časté průjmy nebo zácpy, eventuálně inkontinenci. (Chlup, Podivínský, Masnikosová, 2008, s. 42; Hosová, Jirkovská, Bouček, 2001, s. 264)

Urogenitální obtíže spočívají v neurogenních poruchách funkce močového měchýře, impotenci, retrográdní ejakulaci u mužů či poruchách poševní sekrece u žen. Neurogenní močový měchýř se zvýšeným reziduem bývá příčinou častých močových infekcí. (Chlup, Podivínský, Masnikosová, 2008, s. 42)

Sudomotorické změny v časně fázi rozvoje neuropatie znamenají spíše hyperhidrózu, při rozvinutí neuropatie hypohidrózu až anhidrózu. Suchá kůže je náchylnější k poranění,

hojení ran na tomto terénu se prodlužuje. Dojít může také k vymizení ochlupení. (Chlup, Podivínský, Masnikosová, 2008, s. 42; Hosová, Jirkovská, Bouček, 2001, s. 264)

Iniciální hyperhidróza v oblasti aker dolních končetin bývá asociována s chladem těchto oblastí (Low, Vering, Suarez, 2003, s. 653).

U pacientů s CMT se z příznaků autonomní neuropatie objevuje především intolerance studené vody, chladná akra a trofické změny dolních končetin. Z viscerálních projevů převažuje obstipace. (Kobesová, Horáček, 2002, s. 24)

V rámci autonomní neuropatie se mohou ale objevit i vodnaté průjmy, typicky se objevující v noci (Freeman, 2005, s. 1260).

U stavů s chronickou převahou sympatiku může docházet k rozvoji nespecifických bolestivých stavů, projevujících se kromě bolesti vasokonstrikcí a špatným prokrvením se sníženou teplotou kůže. (Dutka, Michálek, Masopust, 2002, s. 16)

Poruchy autonomního nervového systému jsou vzhledem k jeho provázanosti s psychikou vztahovány i k řadě psychiatrických diagnóz – psychóz (schizofrenie, maniodepresivní stavy) i neuróz (deprese, anxieta, panická porucha, fobie). U neuróz úzkostného rázu převládá tonus sympatiku (tonizace organismu, permanentní očekávání ve smyslu reakce „fight or flight“), u neuróz depresivního typu převládá tonus parasympatiku (útlum až apatie, rezignace). U jedinců s vyšším tonem sympatiku se kromě anxiózních neuróz často vyskytují palpitace, oprese a anginózní bolesti a také paroxysmy hypertenze (Irmiš, 2007, s. 129).

4. Cíl práce

Cílem této diplomové práce je posoudit úroveň zdatnosti, míru pohybové aktivity, kvalitu vegetativních funkcí u pacientů s dědičnou neuropatií Charcot Marie Tooth a dále posouzení vzájemných vztahů těchto parametrů především s ohledem na ovlivnění případnou přítomností vegetativní neuropatie i s přihlédnutím k vyhodnocení neurologické symptomatiky vyšetřovaných.

Dalším cílem práce je také podat ucelený přehled dostupných informací týkajících se autonomní neuropatie u pacientů s dědičnou polyneuropatií Charcot Marie Tooth.

5. Hypotézy

Hypotéza č.1: „U pacientů s CMT nacházíme známky vegetativní neuropatie.“

Hypotéza č.2: „Pacienti s těžší neurologickou symptomatikou mají nižší variabilitu srdeční frekvence (těžší formu vegetativní neuropatie).“

Hypotéza č.3: „Pacienti s nízkou zdatností mají nižší variabilitu srdeční frekvence (trpí těžší formou vegetativní neuropatie).“

Hypotéza č.4: „Pacienti s vyšší pohybovou aktivitou mají vyšší variabilitu tepové frekvence (trpí lehčí formou vegetativní neuropatie, popřípadě vegetativní neuropatií netrpí).“

6. Praktická část

6.1. Metodika

6.1.1. Obecná charakteristika souboru

Výzkumný soubor tvořilo 17 osob, 9 mužů a 8 žen. Střední hodnota věku v souboru je 40 let \pm 10,7 (v rozmezí od 22 do 56 roků). Všichni probandí jsou schopni samostatné lokomoce, jeden používá na delší vzdálenosti elektrický vozík, jedna trvale využívá kompenzační pomůcky (francouzské hole). Většina probandů je zaměstnána na plný úvazek, dva v invalidním důchodu, jeden studující. Práci udávali všichni jako málo fyzicky náročnou, s výjimkou jedné osoby, která zaměstnání označila za středně fyzicky náročné. Dva z vyšetřovaných jsou kuřáci. U 4 probandů se objevují kardiovaskulární obtíže (jedna v době vyšetření cca 1 rok po katetrizační ablaci pro srdeční arytmií a palpitace, tři vyšetřovaní trpí hypertenzí), jeden vyšetřovaný trpí diabetem mellitem II. typu (na dietě).

Probandy jsme byli nuceni volit náhodným výběrem. Pacientů s diagnózou CMT je v České republice pouze cca 4000, s poměrně stálým okruhem těch, kteří se nejruznějších výzkumů účastní. Někteří z oslovených tak odmítli účast v této studii, protože jsou již začleněni do jiných výzkumů, někteří naopak vůbec neprojeví zájem se na výzkumné činnosti podílet. Pro účely práce by bylo ideálním stavem, kdyby všichni z vyšetřovaných trpěli stejnou formou choroby, byli v práci i osobním životě obdobně fyzicky zatěžováni, neužívali dlouhodobě žádná farmaka a vyhýbali se rizikovým faktorům, jako je kouření a požívání většího množství alkoholu nebo kávy. Je však téměř nemožné, i z výše zmíněných důvodů, v rámci pouze diplomové práce vytvořit takto homogenní soubor.

Všichni byli obeznámeni s průběhem jednotlivých testů a byli požádáni, aby před vyšetřením zachovávali normální denní režim, vyvarovali se zvýšené konzumace alkoholu, zvýšeného psychického i fyzického stresu, zvýšeného množství stimulačních látek (káva, iontové nápoje) a nedostavili se na vyšetření těsně po jídle.

č.	pohlaví	věk	BMI	FA	SPA	SportA	typ HMSN
1	♀	35	26,8	Mestinon		denně 2hod chůze, 10 min stepper	CMT X
2	♂	56	30	Lokren, Prenesa, Ezetrol	podnikatel	žádná	CMT1A
3	♂	47	26,2		v invalidním důchodu	2-3x týdně kolo	CMT X
4	♀	43	25,1	vitamíny	učitelka francouzštiny	žádná	CMT 1A
5	♀	26	18,7	B-komplex	učitelka výtvarné výchovy	1x týdně plavání	CMT 1A
6	♂	33	20,6	vitamíny	manažer	1-2x týdně kolo	CMT X
7	♂	53	25,5	Agapurin, Neuromax forte	strojvedoucí	1x týdně 20 min na rotopedu	CMT 1A
8	♂	53	30,9	Bisoprolol, Spasmenol	starosta obce	žádná	CMT X
9	♂	29	22,8		teoretický chemik	žádná	sy. Déjerine - Sottas
10	♂	50	37	Xyzal	PC grafik	2-3x týdně kolo nebo ergometr	CMT1A
11	♂	22	19,3		student	2-3x týdně ergometr	CMT X
12	♀	44	24,9	Enelbin, Aescin, vitamíny	v pojišťovně	3-4 hod denně pomalá chůze, 2x týdně ergometr	CMT1A
13	♀	33	27	vitamíny	v invalidním důchodu	denně chůze 2-3 hod, 2x týdně ergometr	CMT 2A
14	♂	29	21,8		dispečer	denně kolo, ping pong	CMT 1A
15	♀	40	35,5	Prestarium	v invalidním důchodu	denně krátké procházky	CMT 1A
16	♀	31	23,5	vitamíny	sociální pracovnice	chůze denně 20 min, 1x za 2 týdny plavání	CMT1A
17	♀	50	32,1		prodejce aut	3x denně 10 min se psem, občas plavání	CMT 1A

Tabulka 1 - vyšetřovaný soubor

6.1.2. Postup vyšetření

Všichni testovaní podstoupili soubor vyšetření zahrnující zátěžovou spiroergometrii, vyšetření variability srdeční frekvence, six minute walk test, vyplnili dotazník IPAQ (International physical activity questionnaire, long form) a byli ohodnoceni v rámci CMT neuropathy score a ONDS (Overall neuropathy disability scale).

6.1.3. 6MWT – six minute walk test

6MWT je test orientačně hodnotící funkční kapacitu vyšetřovaného. Pokud nemůže být z prostorových důvodů prováděn na jediném rovném a dostatečně dlouhém úseku, nedoporučuje se provádět jej na oválné či kruhové dráze, volíme trasu rovnou v délce 30m, což je považováno za optimální vzdálenost s ohledem na nutné změny směru během testu. Vyšetřovaný se musí pohybovat vlastním komfortním tempem, nedoprovázíme jej, tím bychom jeho krok mohli ovlivnit. (Enright, 2003, s. 1384)

Probandi byli instruováni k chůzi sobě vlastním tempem, které měli pokud možno udržovat po celých šest minut, po třicetimetrovém úseku značkami rozděleném po 1 m. Mimo měření uražené vzdálenosti byla testovaným měřena také tepová frekvence pomocí sporttesteru Polar T31 a to v 0., 2., 4. a 6. minutě testu.

6.1.4. Dotazník ONDS – Overall neuropathy disability scale

Dotazník je rozdělen do dvou částí, pro poruchy horních končetin a pro poruchy dolních končetin. Otázky se týkají u HK funkčních dovedností (např. mytí a česání vlasů, otočení klíčem v zámku), u DK způsobu lokomoce (např. přítomnost problémů s chůzí, lokomoce samostatná či s kompenzačními prostředky). U HKK hodnotíme, zda je dotazovaná funkce nepostižena / omezena / pacient je neschopen úkon provést, v návaznosti na to, kolik funkcí je omezeno či nemohou být prováděny, je přiřazen stupeň od 0 do 5. U DKK hodnotíme nezávislost / omezení lokomoce, případně nutnost kompenzačních pomůcek, na základě hodnocení přiřazujeme stupeň 0 – 7. Čím vyšší je výsledné číslo, tím těžší je míra disability vyšetřovaného.

6.1.5. IPAQ – International physical activity questionnaire

Mezinárodní dotazník k pohybové aktivitě existuje v krátké a dlouhé variantě. Pro účely této práce byla použita dlouhá varianta dotazníku.

Dlouhá varianta hodnotí pohybovou aktivitu vztahující se k zaměstnání, pohybovou aktivitu při dopravě, pohybovou aktivitu spojenou s péčí o domácnost a případně zahradu, sport a volnočasovou pohybovou aktivitu a čas strávený sezením. Testovaný zaznamenává do dotazníku dobu trvání, četnost a intenzitu své pohybové aktivity za uplynulých sedm dní. Skórovací protokol udává bez ohledu na věk koeficienty, kterými se u příslušné intenzity a druhu aktivity násobí její četnost a doba trvání. (Sigmund et al., 2007, s. 7 - 16)

Součtem výsledků u všech kategorií dotazníku získáváme hodnotu, která v METmin/týden popisuje celkovou pohybovou aktivitu dotazovaného. Podle velikosti této hodnoty se dotazovaný zařazuje do skupiny ‚inaktivní‘ (méně než 600 METmin/týden), ‚středně aktivní‘ (600 – 3000 METmin/týden) nebo ‚vysoce aktivní‘ (více než 3000 METmin/týden). K hodnocení byl použit český překlad dotazníku, který je k dispozici na internetových stránkách Centra kinantropologického výzkumu při Fakultě tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci (<<http://www.cfkr.eu/ke-stazeni/>>, [cit. 2010-01-10]).

6.1.6. CMT NS – CMT neuropathy score

CMT neuropathy score je první škála specificky sestavená pro pacienty s CMT. Hodnoceným přiřazuje skóre od 0 (nejlepší) do 36 (nejhorší). Zahrnuje devět položek v kategoriích ‚symptoms‘ (motorické HKK a DKK, sensitivní DKK), ‚signs‘ (citlivost vč. vibračního a diskriminačního cití, motorické projevy HKK i DKK) a ‚electrophysiology‘ (EMG - amplituda rychlosti vedení nervem – n. ulnaris, méně často n. medianus, jehož rychlost vedení může být ovlivněna syndromem karpálního tunelu). Pacienti jsou podle získaného skóre rozděleni do tří skupin – lehké postižení (skóre ≤ 10), středně těžké postižení (skóre od 11 do 20), velmi těžké postižení (skóre ≥ 21). (Shy et al., 2005, s. 1209 - 1214)

6.1.7. Spiroergometrické vyšetření – zátěžový test

Zátěžové vyšetření bylo prováděno dynamickou zátěží (zátěžový protokol byl kombinací dynamické zátěže lehké intenzity trvající 3 min do ustáleného stavu a poté

kontinuálně zvyšované zátěže (1 krok po 5s) do subjektivního maxima cca od 0,3-0,5 W/kg se vzestupem cca po 0,3-0,5 W/kg/1min) na bicyklovém ergometru a statickou zátěží ručním dynamometrem (vleže na 30% maximální volní kontrakce nedominantní ruky do vyčerpání). V klidu před testem (vleže - po 5 minutách lehu, vsedě na ergometru) a během testu bylo monitorováno EKG (v modifikaci Mason – Likar) a krevní tlak rtuťovým tonometrem, během celého vyšetření byla prováděna i analýza dechových plynů dech od dechu.

Mezi hlavními sledovanými kardiopulmonálními parametry byla maximální spotřeba kyslíku (VO_2 max, VO_2 peak). „Vyjadřuje maximální schopnost aerobně produkovat makroergní fosfáty, je globálním ukazatelem výkonnosti celého transportního systému pro dýchací plyny od zevního prostředí po intracelulární transport“ (Radvanský, Matouš, 1999, s. 2).

K dalším sledovaným parametrům, definujících tělesnou zdatnost jedince, patřila tepová frekvence, krevní tlak, VO_2 v anaerobním prahu, maximální dosažená zátěž ve W/kg (maximální výkon v přepočtu na kilogram tělesné hmotnosti), ventilace (dosažená maximální minutová ventilace během testu, v l/min) a FVC (usilovná vitální kapacita; objem vzduchu, který lze po maximálním nádechu prudce vydechnout, v litrech).

6.1.8. Vyšetření variability srdeční frekvence

V rámci vyšetření variability srdeční frekvence byly použity testy zařazené v Ewingově baterii a byla provedena spektrální analýza VSF pomocí rychlé Fourierovy transformace.

Vybrané parametry (klidové hodnoty HF, LF, TP) jsme porovnávali s referenčními hodnotami ze studie Agelink et al. (2001, s. 104 – 105). V jejich práci bylo provedeno vyšetření variability srdeční frekvence u 309 zdravých osob a vytvořeny referenční hodnoty v závislosti na pohlaví a věku. Každá příslušná hodnota, s kterou jsme porovnávali naše výsledky, tvoří 2,5 percentil, spodní hranici normy pro daného jedince.

6.1.8.1. Ortostatická zkouška a 30:15 ratio

Sledováním změn krevního tlaku v reakci na přechod z lehu do stoje testujeme integritu sympatoadrenergních funkcí. Sledováním reakce tepové frekvence na vertikalizaci testujeme integritu parasympatické cholinergní (kardiovagální) funkce. (Ravits, 1997, s. 920)

Vyšetřovaný je po období stabilizace vleže na zádech vyzván k plynulé vertikalizaci (Opavský, 2002, s. 114).

Během vertikalizace se aktivuje svalová pumpa, dojde k zvýšení žilního návratu a srdečního výdeje. Svalová pumpa komprimuje odporové cévy, čímž stoupá krevní tlak. Tyto skutečnosti ovlivňují baroreceptory, které v odpovědi na narůstající tlak krve uvolní tonus vasokonstriktorů a sníží periferní rezistenci. Okamžitě po přechodu do stoje dojde k vzestupu tepové frekvence a tento nárůst pokračuje ještě několik vteřin, než se ustálí. Tato iniciální kardiální akcelerace je reflex spojený s poklesem tonu parasymptiku. Aktivita sympatiku stoupá v návaznosti na změny vyvolané baroreflexem. (Ravits, 1997, s. 920)

V průběhu ortostatické zkoušky se v rámci komplexní dynamické regulace TK a SF zapojují baroreflexní mechanismy. Při vyšetření v různých úhlech sklonu těla zjišťujeme, že při vertikalizaci se výkon LF složky zvyšuje a výkon HF složky snižuje. (Opavský, 2002, s. 114)

Z EKG odečítáme mimo jiné 30:15 ratio, poměr 30:15 - poměr délky RR intervalu ve 30. a v 15. tepu po postavení. Kolem 30. tepu po postavení se má docházet k maximální kardiodeceleraci, zhruba s 15. tepem k maximální kardioakceleraci. (Opavský, 2002, s. 52)

6.1.8.2. Variace tepové frekvence v návaznosti na dýchání (sinusová arytmie) - zkouška hlubokého dýchání

Sledováním změn tepové frekvence v návaznosti na dýchání studujeme především integritu parasymptické cholinergní (kardiovagální) funkce (Ravits, 1997, s. 922).

Při testování dodržujeme frekvenci jednoho dechového cyklu za deset vteřin (Opavský, 2002, s. 113).

Zkouška měří respirační sinusovou arytmií, která se zvýrazňuje s hlubokým dýcháním – v inspiriu srdeční frekvence akceleruje, v inspiriu dochází k deceleraci (Irmiš, 2007, s. 42).

Tato variabilita primárně vzniká díky vagové inervaci srdce. S věkem, hypoventilací, hypokapnií a zvýšenou klidovou tepovou frekvencí klesá, naopak stoupá při zpomalení dechu a svého maxima dosahuje při počtu pěti až šesti dechů za minutu. Pokles variability tepové frekvence v rámci sinusové arytmie nacházíme běžně u pacientů se srdečním selháním a s onemocněním plic nebo CNS. (Ravits, 1997, s. 922)

Zkouška hlubokého dýchání se jeví jako nejcitlivější k detekci ještě subklinického postižení vagu (Opavský, 2002, s. 155).

Respirační arytmie není výrazná při klidovém dýchání, narůstá až s prohloubením dechu. U pacientů s autonomní neuropatií prakticky mizí. (Irmiš, 2007, s. 42)

6.1.8.3. Valsalvův manévr, Valsalva ratio

Sledováním změn krevního tlaku během Valsalvova manévru zjišťujeme integritu sympatických adrenergických kardiovaskulárních funkcí. Změny tepové frekvence během Valsalvova manévru indikují integritu parasympatických cholinergních kardiovagálních funkcí. (Ravits, 1997, s. 924)

Valsalvův manévr spočívá v usilovném výdechu při uzavřené hlasové štěrbině. Intratorakální a intraabdominální tlak stoupá, mění se hemodynamické a srdeční funkce. Sestává ze čtyř fází. Fáze I označuje počátek výdechu, objevuje se několik vteřin trvající vzestup krevního tlaku zapříčiněný vzestupem intratorakálního tlaku a mechanickým stlačením velkých cév. Žádné nervovými cestami způsobené změny tepové frekvence se neobjevují. Fáze II označuje pokračující úsilí a má dvě pod fáze. V první podfázi poklesne žilní návrat, což vede k poklesu srdečního výdeje a krevního tlaku. V dalších asi čtyřech sekundách, v pozdní druhé fázi, se krevní tlak vrací k původním hodnotám. Tento opětovný vzestup pramení ze zvýšení periferní rezistence sympatikem uvolňovanými vazokonstriktory. Fáze III je protikladem fáze I, nastává s uvolněním úsilí, několikavteřinový pokles krevního tlaku je působen nárůstem objemu krve v plicním řečišti na původní hodnoty před vzestupem intratorakálního tlaku. Opět zde nenacházíme žádné nervově modifikované změny tepové frekvence. Fáze IV přichází s dalším uvolněním výdechového úsilí. Tlak krve pomalu stoupá, tepová frekvence pomalu klesá. (Ravits, 1997, s. 924)

Valsalva ratio (Valsalvův poměr) je poměr mezi maximální tepovou frekvencí v druhé fázi s minimální tepovou frekvencí v čtvrté fázi. Lze jej získat z poměru mezi nejdelším RR intervalem během čtvrté fáze a nejkratším RR intervalem v druhé fázi. Nejdůležitější faktory, které Valsalva ratio ovlivňují, jsou věk, pozice pacienta, doba trvání výdechového úsilí a medikace pacienta. (Ravits, 1997, s. 924)

Valsalvův poměr není některými autory považován za index charakterizující aktivitu vagu (díky prokázané aktivaci sympatiku ve fázích II a III), k tomu byl navržen index Valsalvova zpomalení pulsu. Ten získáme jako poměr hodnot průměrné tepové frekvence během 15. – 25. vteřiny po skončení výdechu proti odporu a hodnoty výchozí klidové tepové frekvence před započítáním manévru. (Opavský, 2002, s. 157)

6.1.8.4. Test termoregulačních funkcí – test SSR (sympathetic skin response)

Termoregulace je kontrolována sympatickým nervovým systémem, parasimpatikus hraje minimální roli. Sympatická sudomotorická cholinergní vlákna inervují potní žlázy a regulují tak ztráty tepla evaporací. Sympatická vasomotorická vlákna působí vasokonstrikci kožní vaskulatury uzavřením arteriovenosních anastomoz v dermis, tak dojde k omezení průtoku krve povrchem a k redukci ztrát tepla konvekcí. (Ravits, 1997, s. 927)

Test SSR indikuje integritu periferní sympatické cholinergní funkce. V reakci na náhlý akustický podnět, dojde ke změnám elektrické kožní vodivosti a odporu. SSR závisí na věku. Normální odpověď nacházíme na obou rukou i chodidlech všech zdravých subjektů do šedesáti let, u osob starších 60 roků na chodidlech pouze u 50% a na dlaních u 73%. (Ravits, 1997, s. 927)

6.1.8.5. Měřitelné parametry VSF

- NN – čas mezi každou dvojicí sousedních normálních QRS komplexů, snímaných na EKG
- SDNN – směrodatná odchylka NN intervalů z celého záznamu, v milisekundách
- SDANN – směrodatná odchylka průměrných hodnot NN intervalů vypočítaných ze všech pětiminutových úseků EKG za 24 hodin nebo z celého záznamu
- NN50 – počet párů sousedních NN intervalů z celého záznamu, které se od sebe liší o více než 50ms v dlouhodobém záznamu, v milisekundách
- pNN50 – poměr NN50 k počtu všech NN intervalů v dlouhodobém záznamu, v procentech; podíl zastoupení počtu sousedních NN intervalů lišících se o více než 50 ms z celkového počtu NN intervalů v průběhu záznamu
- RMSSD – druhá odmocnina průměru druhých mocnin rozdílů mezi po sobě jdoucími NN intervaly, v milisekundách
- TP – celková spektrální síla (ms²)
- VLF – spektrální síla ve velmi nízkofrekvenčním pásmu spektra → do 0,04 Hz (ms²)
- LF – spektrální síla v nízkofrekvenčním pásmu spektra → 0,04 – 0,15 Hz (ms²)
- HF – spektrální síla ve vysokofrekvenčním pásmu spektra → 0,15 – 0,4 Hz (ms²)
- LF/HF – poměr nízko- a vysokofrekvenční spektrální síly

(<http://www.fsps.muni.cz/kapitolysportovnimediciny-staly/18_12.php>, [cit. 2010 – 12 – 03]; Opavský, 2002, s. 57)

6.1.9. Přístrojové vybavení

- zátěž – bicyklový ergometr Ergoline 900 (možnost nastavení W nezávisle na otáčkách, brzda elektromagneticky)
- EKG – 12 svodové, firma Schiller
- analýza dechových plynů – analyzátor CPX firmy Medgrafics, dech od dechu
- HRV – fa. Bosch & Sohn, typ přístroje Bosotron 2 (snímání EKG), vyhodnocení variability RR intervalů programem VarCor PF7

6.1.10. Statistické zpracování

Získaná data byla zpracována pomocí doplňku Analýza dat v programu Excel MS Office 2007. Pro statistické zhodnocení byl použit Pearsonův a Spearmanův korelační koeficient a, po průkazu normality dat výpočtem šikmosti a špičatosti, dvouvýběrový t-test s nerovností rozptylů, kde jsme za statisticky signifikantní považovali hodnotu $p < 0,05$. Signifikantní hodnoty jsou v tabulkách označeny červeným písmem.

Pokud se v určitém souboru údajů vyskytla hodnota odlehlá, byla dle pravidel statistického zhodnocení vyřazena ze souboru.

6.2. Výsledky

6.2.1. 6MWT

Enright a Sherrill (1998, s. 1386) definovali ve své studii vzorce, umožňující určení přibližné vzdálenosti, kterou by měl jedinec v závislosti na věku, výšce a váze, během tohoto testu urazit.

$$\text{♂: } 6\text{MWD} = (7,57 \times \text{výška [cm]}) - (5,02 \times \text{věk}) - (1,76 \times \text{váha [kg]}) - 309 = [\text{m}]$$

$$\text{♀: } 6\text{MWD} = (2,11 \times \text{výška [cm]}) - (2,29 \times \text{váha [kg]}) - (5,78 \times \text{věk}) + 667 = [\text{m}]$$

V námi zkoumaném souboru nedosáhl této určené vzdálenosti ani jeden ze sedmnácti vyšetřovaných, dosažené vzdálenosti se pohybovaly lehce nad polovinou referenční hodnoty.

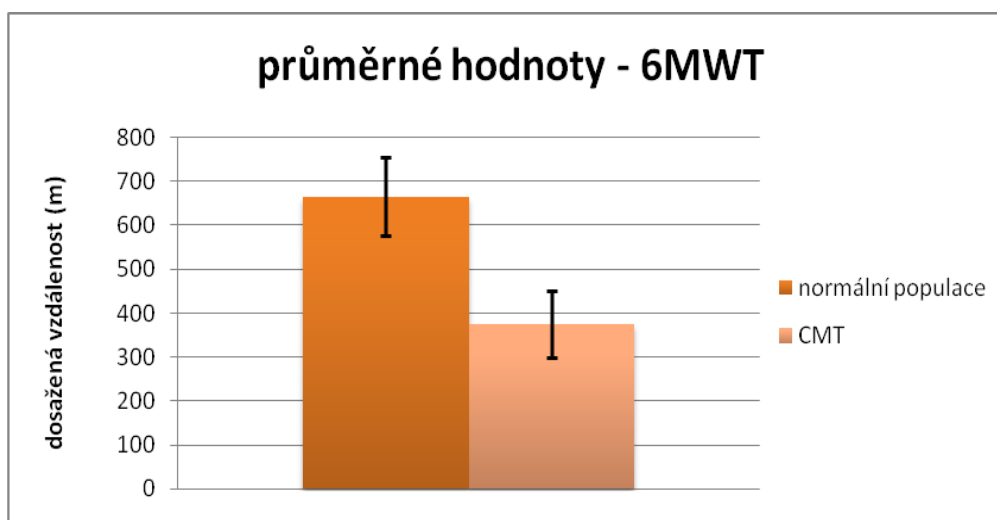
6MWT umožňuje orientační zhodnocení funkční kapacity jedince, kterou v případě tohoto souboru můžeme označit za omezenou.

	střední hodnota - norma	střední hodnota - CMT	rozptyl - norma	rozptyl - CMT	rozdíl	t Stat	p - value	t krit
6MWT	664,59	374,94	7891,9	5774,184	31	10,22	1,92E-11	2,04

Tabulka 2 - t-test 6MWT

	6MWT norma	6MWT - CMT	průměr dosažené - normy %	SD - norma	SD - dosažené
	m	m	%		
ženy	630	372	60,01	70,23	97,14
muži	695	378	54,75	96,29	57,20
celkově	665	375	57,23	88,84	75,99

Tabulka 3 - průměrné hodnoty 6MWT



Graf 1 - průměrné hodnoty 6MWT

6.2.2. CMT NS a ONDS

CMT NS a ONDS používáme k ohodnocení stupně klinického postižení jedince s CMT. CMT neuropathy score bylo sestaveno cíleně pro pacienty s touto diagnózou a jeho bodové ohodnocení má značně širší škálu i více objektivní kritéria než ONDS. CMTS NS tak umožňuje přesnější hodnocení, než jakého dosáhneme pomocí ONDS.

Podle CMT NS dosahovala v průměru většina probandů horní hranice střední kategorie (středně těžké postižení), šest z nich spadalo do kategorie velmi těžkého postižení (skóre větší/rovno 21). Průměrná hodnota daná ONDS byla u mužů i žen 4, maximální bodové ohodnocení v tomto škálování je 12.

Hodnoty z obou stupnic si odpovídají, jak je vidět dle korelačního koeficientu, $r = 0,8995$. Z průměrných hodnot obou škál ale dále vyplývá, že CMT NS umožní jemnější rozlišení v hodnocení klinického postižení.

	CMT NS - průměr	ONDS - průměr
ženy	18	4
muži	20	4
celkově	19	4

Tabulka 4 - neurologické škály

6.2.3. IPAQ

Dotazník IPAQ se týká pohybové aktivity probanda, odlišuje aktivitu v práci, během přesunů, v domácnosti a na zahradě a ve volném čase. Podle dosažené hodnoty v METmin/týden zařazujeme dotazovaného do jedné ze tří kategorií. Hodnotíme aktivitu nad rámec bazálního výdeje.

Nevýhodou IPAQ je, že bere v úvahu fyzickou zátěž během uplynulých sedmi dní, pokud dotazovaný právě v uplynulém týdnu podstoupil neobvyklou zátěž (např. jedna z vyšetřovaných stěhování), může to představu o jeho tělesné aktivitě značně zkreslit.

Do nejnižší kategorie (inaktivní) spadl po vyplnění dotazníků pouze jeden proband, do střední kategorie pak pouze pět probandů, zbylých jedenáct probandů by podle výsledků získaných z dotazníků bylo zařazeno do kategorie „vysoce aktivní“.

	IPAQ – průměr	SD
ženy	4294	1559,11
muži	2964	2376,18
celkově	3590	2086,90

Tabulka 5 - průměrné hodnoty IPAQ

6.2.4. Spiroergometrické vyšetření

	střední hodnota - norma	střední hodnota - CMT	rozptyl - norma	rozptyl - CMT	rozdíl	t stat	p value	t krit
VO2 max	34,62	29,4	29,998	91,5	25	1,95	0,06	2,06
ventilace	138,57	84,32	1057,95	805,80	31,00	5,18	1,28E-05	2,04
FVC	4,39	4,28	1,01	1,00	32,00	0,32	0,75	2,04

Tabulka 6 - t-test parametrů tělesné zdatnosti

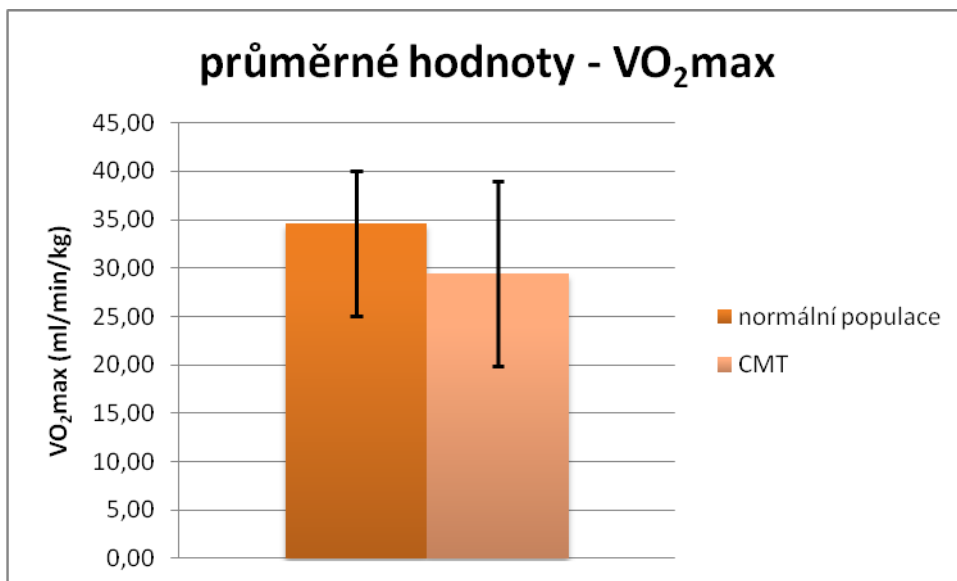
U parametru VO₂max dosáhlo pouze pět probandů alespoň hranice normy, která přísluší k jejich věku. Průměrný VO₂max celé skupiny vykazoval pokles vůči normálu, dle t-testu nesignifikantní, u dvanácti probandů, kteří nedosáhli normy, můžeme ale snížení VO₂max označit jako významné – v tabulce označeno jako VO₂max (1).

	střední hodnota - norma	střední hodnota - CMT	rozptyl - norma	rozptyl - CMT	rozdíl	t stat	p value	t krit
VO2max (1)	33,72	25,57	34,1	68,86	20	2,78	0,011	2,09

Tabulka 7 - t-test VO₂max vybraných jedinců

	průměr VO ₂ max norma	průměr VO ₂ max - dosažené	průměr - dosažené % normy	SD norma	SD - dosažené
	ml/min/kg	ml/min/kg	%		
ženy	31,07	24,41	78,12	3,67	7,41
muži	37,77	33,83	88,61	4,94	9,38
celkově	34,61	29,4	83,67	5,48	9,57

Tabulka 8 - průměrné hodnoty VO₂max

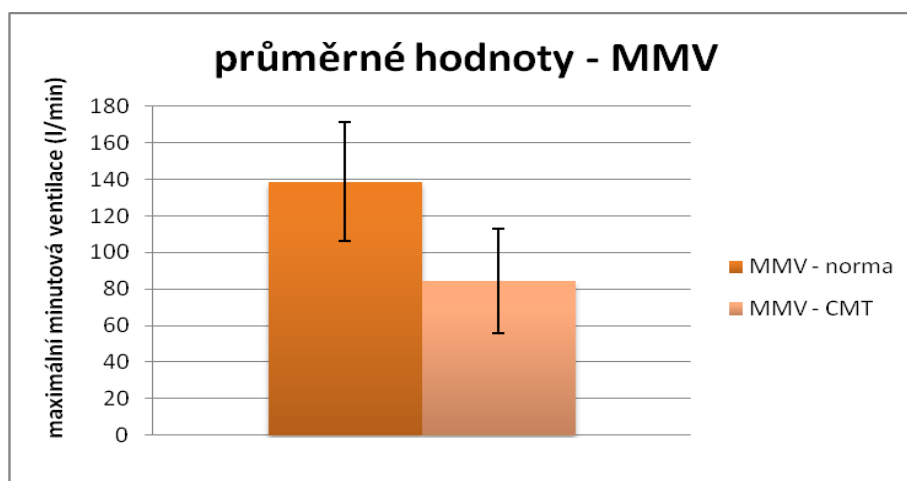


Graf 2 - průměrné hodnoty VO₂max

V hodnotách maximální minutové ventilace dosažené během zátěžových testů prokázala statistická analýza významné snížení oproti normám. Hranice normy těsně dosáhla pouze jediná vyšetřovaná osoba, průměrně dosažené hodnoty se pohybovaly přibližně na 60% normy.

	MMV - norma	dosažená MMV	průměr dosažená ventilace normy - %	SD-norma
	l/min	l/min	%	
ženy	112,38	64,76	59,49	19,56832
muži	161,86	101,71	62,81	22,01523
celkově	138,57	84,32	61,25	32,52612

Tabulka 9 - průměrné hodnoty MMV

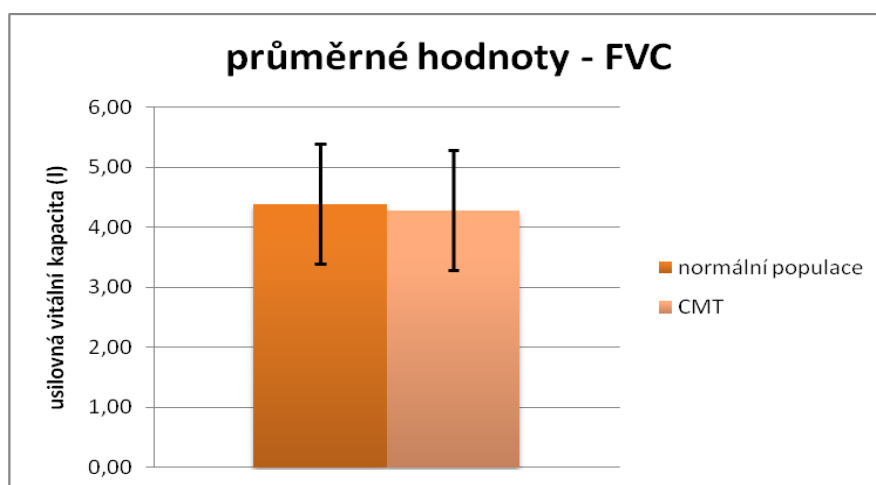


Graf 3 - průměrné hodnoty MMV

11 probandů ze sedmnácti dosáhlo nebo překročilo hranici normy pro FVC dosažené během zátěžového testu. Zbylá část souboru hranice nedosáhla, celkové snížení však bylo pouze nepatrné.

	průměr - FVC norma	průměr - FVC dosažené	průměr - dosažené FVC % z normy	SD norma	SD dosažené
	l	l	%		
ženy	3,53	3,44	97,34	0,38	0,58
muži	5,16	5,03	98,33	0,69	0,59
celkově	4,39	4,28	97,87	1,01	1,00

Tabulka 10 - průměrné hodnoty FVC



Graf 4 - průměrné hodnoty FVC

6.2.5. Variabilita srdeční frekvence

	střední hodnota - CMT	střední hodnota - referenční hodnoty	rozptyl - CMT	rozptyl - referenční hodnoty	rozdíl	t stat	p value	t krit
HRV - LF	161,42	134,76	9566,50	3906,69	27,00	-0,9469	0,3521	2,0518
HRV - HF	53,36	78,94	854,65	1695,68	29,00	2,0885	0,0456	2,0452
HRV - TP	214,78	213,71	9229,48	10458,10	32,00	-0,0316	0,9750	2,0369

Tabulka 11 - t-test variability tepové frekvence

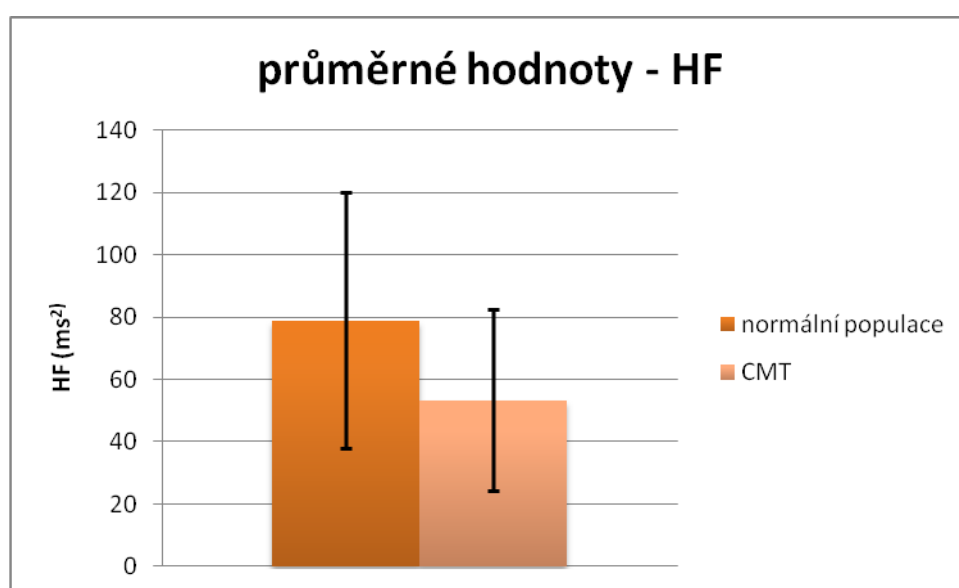
V parametru LF (nízkofrekvenční pásmo) se celkově neprojevil signifikantní rozdíl mezi vyšetřovaným souborem a referenčními hodnotami dle studie Agelink et al. (2001). Děvet probandů dosáhlo či překročilo spodní mez normálu. Osm probandů spodní hranice

normálních hodnot nedosáhlo, z toho u čtyř z nich bylo snížení významné – v tabulce označeno LF (1).

	střední hodnota - norma	střední hodnota - CMT	rozptyl - norma	rozptyl - CMT	rozdíl	t stat	p value	t krit
LF (1)	96,5	47,85	173,67	227,84	6	4,86	0,003	2,45

Tabulka 12 - t-test nízkofrekvenční části spektra u vybraných jedinců

V parametru HF (vysokofrekvenční pásmo) dosáhli spodní hranice normy čtyři probandi. Celkově byl ve vyšetřovaném souboru prokázán signifikantní pokles v této části spektra variability tepové frekvence ($p < 0,05$).



Graf 5- průměrné hodnoty vysokofrekvenční části spektra

V parametru TP (total power) deset probandů dosáhlo alespoň spodní hranice normy dle studie Agelink et al. (2001), v rámci celé skupiny byla průměrná hodnota TP nesignifikantně snížena.

Pro porovnání s ostatními hodnocenými faktory jsme vytvořili umělou škálu, dělicí pacienty do čtyř skupin: 1) žádný snížený parametr HRV – 0 bodů; 2) snížený parametr HF nebo snížený parametr LF – 1 bod; 3) snížený parametr HF a zároveň snížený celkový spektrální výkon nebo snížený parametr LF a zároveň snížený celkový spektrální výkon – 2 body; 4) snížený parametr HF a zároveň snížený parametr LF a zároveň snížený celkový spektrální výkon – 3 body.

Pouze u jednoho z probandů se neprojevil pokles pod spodní hranici normy v žádném ze zmiňovaných parametrů HRV. U pěti probandů jsme oproti tomu zaznamenali pokles ve všech třech vybraných hodnotách.

stupnice HRV	počet osob
0 bodů - žádný ↓ parametr	1
1 bod - ↓HF ∨ ↓LF	9
2 body - (↓LF ^ ↓TP) ∨ (↓HF ^ ↓TP)	2
3 body - ↓HF ^ ↓LF ^ ↓TP	5

Tabulka 13 - škála autonomní neuropatie

6.2.6. Vzájemné korelace hodnocených parametrů

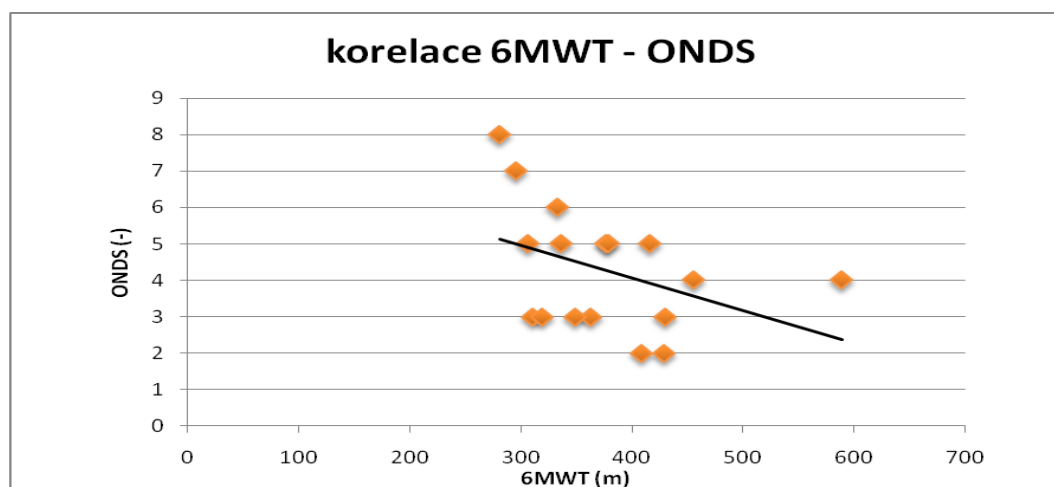
Korelace vypovídá o lineární závislosti dvou znaků. Korelační koeficient nabývá hodnot od +1 do -1, čím blíže je jeho absolutní hodnota 1 ($|r|$), tím těsnější je korelace mezi porovnávanými veličinami.

Pro srovnání s hodnotami škál byl použit Spearmanův koeficient, pro srovnání s hodnotami ostatních parametrů (spojité hodnoty) byl použit Pearsonův koeficient.

Hodnoty 6MWT vykazují výraznější korelaci pouze s neurologickými škálami. S variabilitou srdeční frekvence je slabě naznačena klesající lineární korelace.

korelace s 6MWT		
	r	p
CMT NS	-0,3751	1,38E-001
ONDS	-0,4668	5,89E-002
HRV	-0,2533	3,27E001

Tabulka 14 - korelace 6MWT

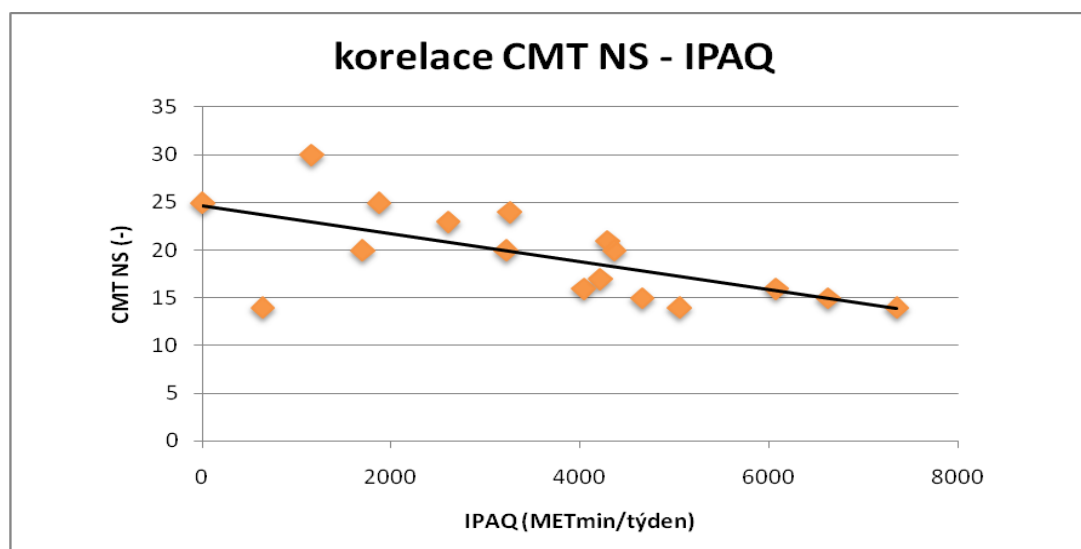


Graf 6 - korelace 6MWT - ONDS

Neurologické škály vykazují, jak bylo zmíněno výše, významnější vztah s 6MWT, ale také s IPAQ. Naznačeny jsou slabé negativní korelace s hodnotami TF a TK v klidu a dalšími parametry tělesné zdatnosti. S variabilitou srdeční frekvence vykazují obě škály slabou pozitivní korelaci. Obě škály také korelují vzájemně (bylo popsáno dříve).

korelace s CMT NS		
	r	p
ONDS	0,8995	8,99E-007
sys. TK v klidu	-0,2276	3,80E-001
dia. TK v klidu	-0,3393	1,83E-001
TF v anaerobním prahu	-0,3575	1,59E-001
6MWT	-0,3751	1,38E-001
IPAQ	-0,6132	8,85E-003
MMV	-0,1999	4,42E-001
HRV	0,1241	6,35E-001

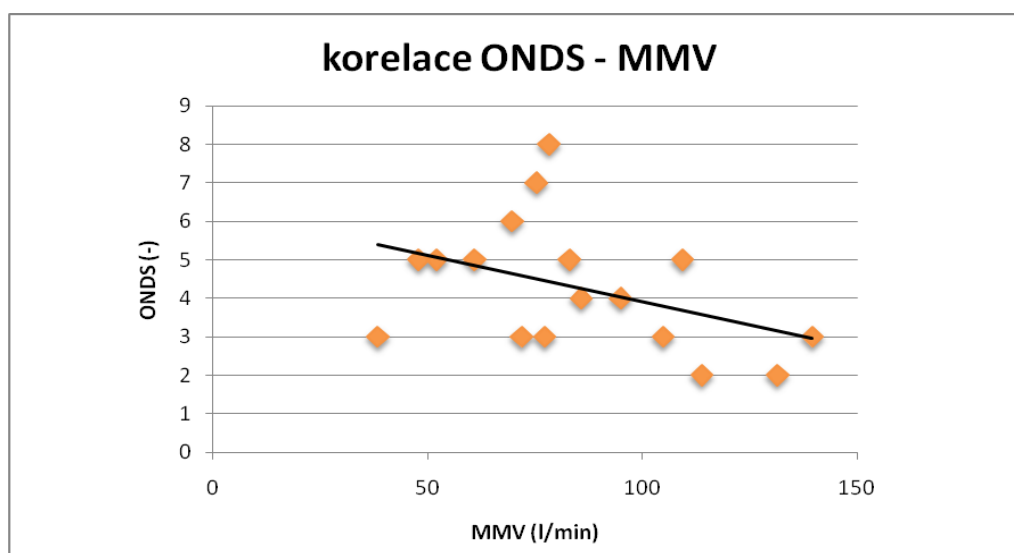
Tabulka 15 - korelace CMT NS



Graf 7 - korelace CMT NS - IPAQ

korelace s ONDS		
CMT NS	0,8995	8,99E-007
VO ₂ max	-0,2957	2,49E-001
sys. TK v klidu	-0,3899	1,22E-001
dia. TK v klidu	-0,2618	3,10E-001
TF v anaerobním prahu	-0,4705	5,66E-002
VO ₂ v anaerobním prahu	-0,3825	1,30E-001
MMV	-0,4379	7,88E-002
max. W/kg	-0,4199	9,33E-002
IPAQ	-0,6088	1,23E-002
6MWT	-0,4668	5,89E-002
HRV	0,1439	5,82E-001

Tabulka 16 - korelace s ONDS



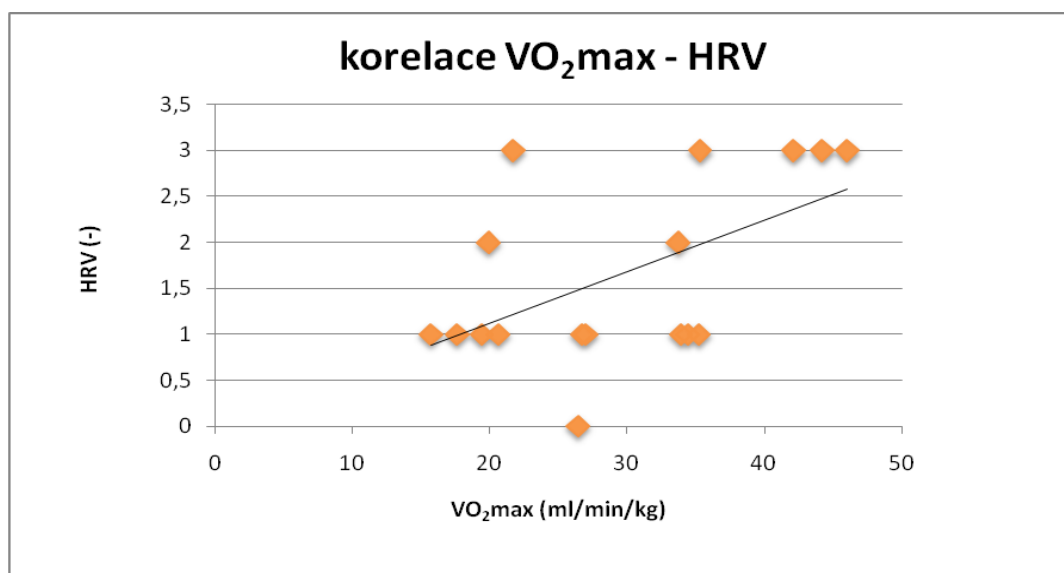
Graf 8 - korelace ONDS - MMV

Výsledky dotazníku IPAQ korelují pouze s hodnotami neurologických škál (viz tabulky výše). S HRV byla prokázána minimální korelace ($r = 0,05118$; $p = 8,51E-001$).

VO₂max podle očekávání koreluje s věkem a dalšími parametry tělesné zdatnosti (nezmiňujeme v tabulce). Slabá negativní korelace byla prokázána i ve vztahu s oběma neurologickými škálami, významná pozitivní korelace pak s variabilitou tepové frekvence. Korelace nebyla prokázána s 6MWT a IPAQ.

korelace s VO ₂ max		
	r	p
CMT NS	-0,1320	6,13E-001
ONDS	-0,2957	2,49E-001
HRV	0,5255	3,03E-002

Tabulka 17 - korelace s VO₂max



Graf 9 - korelace VO₂max - HRV

U maximální minutové ventilace byla prokázána statisticky významná korelace s oběma neurologickými škálami (slabší negativní) a s dalšími parametry tělesné zdatnosti (není zmiňováno v tabulce). Signifikantní korelace nebyla nalezena s 6MWT a IPAQ. S HRV opět naznačena slabá pozitivní korelace.

korelace s MMV		
	r	p
CMT NS	-0,1999	4,42E-001
ONDS	-0,4379	7,88E-002
HRV	0,1118	6,69E-001

Tabulka 18 - korelace s MMV

U parametru FVC nebyly, mimo vztahů s ostatními parametry tělesné zdatnosti (nezmiňováno v tabulce), prokázány takřka žádné významné korelace s ostatními hodnotami, které jsme brali v úvahu. S HRV minimální, ale statisticky významná, pozitivní korelace.

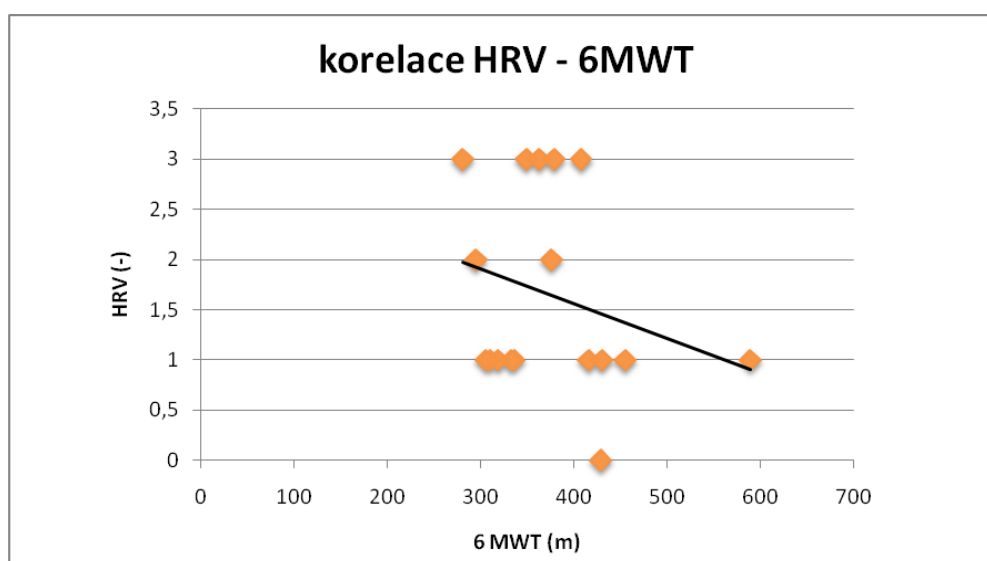
korelace s FVC		
	r	p
ONDS	-0,2139	4,10E-001
HRV	0,0943	7,19EE-001

Tabulka 19 - korelace s FVC

U popisu vzájemných vztahů variability srdeční frekvence uvádíme pro úplnost tabulku se všemi hodnocenými parametry.

korelace s variabilitou srdeční frekvence		
	r	p
6 MWT	-0,25331	3,27E-001
CMT NS	0,12413	6,35E-001
ONDS	0,14388	5,82E-001
VO ₂ max	0,52549	3,03E-002
MMV	0,11184	6,69E-001
FVC	0,09432	7,19E-001
klidová TF	0,07429	7,77E-001
sys. TK klid	-0,39512	1,16E-001
dia. TK klid	-0,34045	1,81E-001
BMI	-0,50798	3,74E-002
TF v anaerobním prahu	0,29716	2,47E-001
VO ₂ v anaerobním prahu	0,37997	1,32E-001
max. W/kg	0,44222	7,55E-002
věk	-0,40522	1,07E-001
IPAQ	0,05118	8,51E-001

Tabulka 20 - korelace s variabilitou tepové frekvence



Graf 10 - korelace HRV - 6MWT

7. Diskuse

Polyneuropatií nazýváme globální onemocnění periferního nervového systému – tedy motorické, sensitivní, sensorické i vegetativní složky. Jednotlivé části periferního nervového systému nemusí být narušeny stejně, obvykle se postižení liší i v jednotlivých modalitách či různých lokalizacích. (Keller, Ridzoň, Vondrová, 2001, s. 501)

Choroba Charcot Marie Tooth spadá do skupiny dědičných polyneuropatií. V případě tohoto onemocnění jsou postižena primárně dlouhá, myelinizovaná, motorická a sensitivní nervová vlákna. Vyskytuje se v různých typech dědičnosti, spíše výjimečně i jako spontánně vznikající mutace. (Scherer, 2006, s. 812)

Postižení vegetativního systému ve smyslu autonomní neuropatie je zmiňováno v souvislosti s touto chorobou spíše okrajově, byť na její přítomnost u pacientů s CMT poukázali už Charcot a Marie při prvním popisu choroby (Brooks, 1980, s. 348). V posledních letech se problematikou přítomnosti vegetativní neuropatie u HMSN zabývali především Mazanec et al. (2009, s. 98). Vance et al. (1996, s. 258) poukazují na skutečnost, že v diagnostice někdy dokonce dochází k záměně některých typů HMSN – CMT a onemocnění z řady HSAN (hereditární sensorické a autonomní neuropatie).

Na to, že je jistý stupeň autonomní neuropatie u pacientů s chorobou CMT přítomen poměrně běžně, můžeme usuzovat i ze skutečnosti, že i v malém souboru, který se nám podařilo sestavit pro účely této práce, se ze sedmnácti vyšetřených osob objevil pouze jeden proband, který ve vybraných parametrech HRV nevykazoval odchylky od referenčních hodnot určujících spodní hranici normálu.

Hodnoty HRV byly srovnávány se studií Agelink et al. (2001, s. 99 - 108), jejíž autoři sestavili referenční hodnoty základních parametrů variability tepové frekvence vzhledem k věku vyšetřením souboru 309 zdravých probandů. V této diplomové práci jsme se zaměřili kromě variability tepové frekvence na hodnocení tělesné zdatnosti a stupně klinického postižení u pacientů s chorobou CMT. Posuzovali jsme vztahy a vzájemné ovlivnění hodnot získaných v jednotlivých vyšetřeních, s důrazem na vliv případného postižení vegetativního systému.

Soubor vyšetřovaných osob byl bohužel z důvodu malého počtu těch, kteří se byli ochotni studii účastnit, značně nehomogenní. Skupina zahrnující 17 probandů podstoupila zátěžový test na bicyklovém ergometru, vyšetření HRV s využitím Ewingovy baterie testů, šestiminutový chodecký test, vyplnila Mezinárodní dotazník pohybové aktivity (IPAQ).

Neurologické postižení bylo ohodnoceno pomocí CMT Neuropathy score (CMT NS) a pomocí Overall neuropathy disability scale (ONDS).

V rámci neurologického škálování má pro nás u těchto pacientů větší význam CMT NS, které také bylo vytvořeno přímo pro osoby s CMT. Ukazuje jemnější rozlišení v hodnocení klinického stavu. Bezpochyby je také více objektivní než ONDS, zpracovává mimo jiné i EMG. Všichni vyšetřovaní spadali v rámci CMT NS do kategorie středně těžkého nebo velmi těžkého postižení, v rámci ONDS spadali vyšetřovaní do první nebo druhé třetiny dvanáctibodové škály.

Šestimínutový chodecký test vykazoval významné snížení oproti hodnotám, vypočteným dle studie Enrighta a Sherrilla (1998, s. 1384), které umožní určit normální vzdálenost, kterou jedinec v závislosti na svém věku, výšce a váze má v tomto testu urazit. Tento test de facto odráží kapacitu jedince v ADL (activities of daily living) a umožňuje tedy orientační hodnocení významné složky kvality života. Probandi v průměru dosahovali přibližně o polovinu menší vzdálenosti, než byla vypočtená referenční hodnota. U pacientů s chorobou CMT může být tento fakt například důsledkem poklesu svalové síly v rámci rozvoje periferních paréz dolních končetin. Časté jsou také stížnosti pacientů na potíže se stabilitou. Nejedná se o pravé vertiginózní obtíže, ale spíše o pocity nejistoty v prostoru, „plavání“ nebo „chůze po mechu“, dané narušenou flexibilitou akra dolní končetiny, stíženého deformitami, a také postižením povrchového i hlubokého cití, kdy jedinec není schopen spolehlivě vnímat terén, po kterém kráčí, a získávat adekvátní informace z receptorů o průběhu pohybu. Mezi přidružené faktory, které omezují schopnost lokomoce, patří i rychlá unavitelnost a výskyt bolestí, parestezií a dalších nepříjemných sensitivních projevů. Tím však vzniká circulus vitiosus, neboť jedinec, který se vyhýbá pohybu, ať už ze strachu z pádu či ve snaze uniknout nepříjemným vjemům, upadá do dekondice, což bývá spojeno se zhoršením toleranční kapacity vůči bolesti a ostatním projevům, které původně vedly k omezení pohybu.

Dalším hodnoceným faktorem byl výstup z dotazníku IPAQ. Po vyhodnocení dotazníku získáváme hodnotu, která popisuje v METmin/týden fyzickou aktivitu dotazovaného jedince. Jak již bylo zmíněno, značnou nevýhodou dotazníku je hodnocení aktivity za uplynulých sedm dní, kdy neobvyklá a nečekaná zátěž může představu o vztahu jedince k pohybu značně zkreslit. Většina probandů po vyhodnocení dotazníku spadala do nejvyšší kategorie – vysoce aktivní osoby. Pohybovou aktivitu v rámci práce a přesunů během dne označili všichni dotazovaní mimo jediného jako velmi nízkou, v rámci volného času čtyři probandi uvedli, že nesportují vůbec, sedm ze sedmnácti probandů využívá kolo nebo

ergometr alespoň jednou za týden, ostatní se věnují spíše jen krátkým procházkám. Většině pacientů činil realistický pohled na míru vlastní fyzické zátěže problémy a svou situaci značně nadhodnocovali, čemuž jsme se snažili zabránit pečlivým rozebráním každého bodu, otázkou však zůstává, do jaké míry se nám tento jev podařilo potlačit a do jaké míry tedy výsledná hodnota odpovídá skutečnému zatížení jedince.

Z vybraných parametrů tělesné zdatnosti, které bylo možné srovnat s normou, vykazovala v rámci celé skupiny signifikantní snížení oproti normě maximální minutová ventilace. $VO_2\max$ u celé skupiny nevykazuje signifikantní pokles oproti k věku vztaženým normám, když z hodnocení vyřadíme jedince (5 osob), u kterých $VO_2\max$ snížené nebylo, t-test označí u zbývajících dvanácti probandů hodnoty za významně nízké vůči normě. Hodnoty usilovné vitální kapacity se od populačních norem jinak výrazně neodlišovaly.

Dechové problémy jsou součástí obrazu CMT. Pokles maximální minutové ventilace souvisí s nevhodným stereotypem dýchání i s často přítomnými restrikcemi poruchami pro deformity hrudníku a páteře, obvykle skoliózy a kyfoskoliózy.

V nejtěžších případech se dechové obtíže objevují v důsledku neuropatie frenického nervu a akutně či chronicky se rozvíjí hypoventilace. Mezi respirační obtíže polyneuropatů patří i syndrom spánkové apnoe. (Dematteis et al., 2001, s. 267)

K průkazu autonomní neuropatie jsme využili vyšetření variability srdeční frekvence. Testy často odhalí dysbalanci vegetativního systému i ve chvíli, kdy klinické příznaky ještě nejsou patrné.

V iniciálních stádiích je klinická symptomatika dysfunkce autonomního systému velmi diskrétní (Opavský, 2002, s. 226).

Prokázána autonomní dysfunkce značí celkovou alteraci stavu jedince a je spojena s vyšším rizikem mortality. (Opavský, 2002, s. 225)

Při použití SAVSF se za nejvýznamnější považují spektrální výkony jednotlivých frekvenčních komponent, vedle toho se též hodnotí výkonová spektrální hustota. (Opavský 2002, s. 59)

„Charakteristickou známkou AN je výrazné snížení spektrálního výkonu jednotlivých spektrálních složek, stejně jako celkového spektrálního výkonu“ (Opavský, 2002, s. 230).

Postižení parasympatiku (vagové složky systému) se projeví snížením výkonu vysokofrekvenční složky (HF). Současné postižení sympatiku se manifestuje poklesem výkonu i relativního zastoupení nízkofrekvenční složky (LF). U autonomní neuropatie postihující jak vagus, tak sympatikus, pak v souladu s tím klesá celkový spektrální výkon (parametr TP – total power). (Opavský, 2002, s. 230)

Signifikantní pokles v rámci celé hodnocené skupiny vykazoval parametr vysokofrekvenční složky HF. Ani spodní hranice normy, jak byla určena ze studie Agelink et al. (2001), nedosáhlo 13 ze 17 probandů. Vysokofrekvenční složka je téměř výhradně ovlivňována vagovou aktivitou (parasymptická složka ANS). V parametru LF (nízkofrekvenční pásmo) se celkově neprojevil signifikantní rozdíl mezi vyšetřovaným souborem a referenčními hodnotami dle studie Agelink et al. (2001). Děvt probandů dosáhlo či překročilo spodní mez normálu. Osm probandů spodní hranice normálních hodnot nedosáhlo, z toho u čtyř z nich bylo snížení významné. V parametru TP (total power) deset probandů dosáhlo alespoň spodní hranice normy dle studie Agelink et al. (2001), v rámci celé skupiny vykazoval parametr TP nevýznamný pokles vůči referenčním hodnotám. Pouze u jednoho z probandů se neprojevil pokles pod spodní hranici normy v žádném ze zmiňovaných parametrů HRV. U pěti probandů jsme oproti tomu zaznamenali pokles ve všech třech vybraných hodnotách. Opavský (2002, s. 237) poukazuje mimo jiné na to, že hodnoty LF a HF vleže pod 50 ms^2 a hodnoty TP vleže pod 100 ms^2 byly v jejich studii, provedené na souboru pacientů s diabetem mellitem, charakteristické pro diabetiky s těžkou autonomní neuropatií. V naší práci se takto významný pokles objevil v parametru LF u dvou osob, v parametru HF dokonce u osmi osob, v parametru TP u třech osob.

Přítomnost autonomní neuropatie u těchto pacientů je pro nás i jistým omezením v doporučené pohybové terapii. K fyzické aktivitě motivujeme pacienty nejen z důvodu péče o pohybový aparát, ale i kvůli již zmíněnému sklonu osob s neuromuskulárním onemocněním k sedavému inaktivnímu stylu života, který se už sám o sobě spojuje s rizikem rozvoje diabetu, hypertenze a dalších obtíží. V jistém smyslu tak vzniká další bludný kruh, protože díky omezené adaptaci na tělesnou zátěž působené vegetativní neuropatií pacient není schopen reagovat adekvátně na podněty, pomocí kterých je léčen. Velký význam má tedy intenzita zvolené zátěže, která musí být dostatečně vysoká, aby měla na organismus pozitivní dopad, a dostatečně nízká, aby jej nepoškodila. Každý z pacientů, který se rozhodně se pohybové aktivitě skutečně věnovat, by měl proto podstoupit zátěžové testy, definující případnou míru rizika.

V kapitole Výsledky jsou v tabulkách uvedeny korelace jednotlivých parametrů mezi sebou, vždy se jedná pouze o korelace statisticky významné, nevýznamné nebo příliš slabé neuvádíme. Síla korelace ve většině případů odpovídá korelaci slabší, což si vykládáme především jako důsledek malého rozsahu souboru a jeho nehomogenity. Získané korelační koeficienty ukazují tendence vztahů hodnocených faktorů v populaci pacientů s CMT a pro přesnější závěry by byl nutný větší rozsah výběru.

U hodnot 6MWT byla prokázána statisticky významná negativní korelace s oběma neurologickými škálami – CMT NS ($r = -0,3751$) i ONDS ($r = -0,4668$). To odpovídá logickému předpokladu, že pacienti s vyšším stupněm neurologického postižení budou na své funkční kapacitě omezeni a jejich lokomoční schopnost bude snížena. Slabší negativní korelace byla zjištěna i s variabilitou tepové frekvence ($r = -0,2533$). U pacientů s vyšším stupněm postižení vegetativního systému pozorujeme prostřednictvím šestiminutového chodeckého testu nižší funkční kapacitu.

CMT NS vykazuje slabší negativní korelace s klidovým krevním tlakem (systolickým i diastolickým). To může potvrzovat domněnku, že osoby s vyšším stupněm neurologického postižení mají sklony ke kardiovaskulárním obtížím díky sedavému životnímu stylu a inaktivitě, čemuž by odpovídala i silně negativní korelace CMT NS a IPAQ ($r = -0,6132$, tedy čím vyšší stupeň postižení, tím nižší míra pohybové aktivity daného jedince). S variabilitou tepové frekvence byla zjištěna slabá pozitivní korelace ($r = 0,1241$). Díky v tomto případě poměrně velmi nízké hodnotě r si netroufáme na jejím základě tvrdit, že u pacientů s těžším stupněm motorické i sensitivní neuropatie nacházíme i těžší stupeň neuropatie autonomní, tato skutečnost by se ozřejmila ve větším souboru probandů.

Výsledky korelací stupnice ONDS a dalších parametrů potvrzují to, co můžeme vyčíst ze vztahů stupnice CMT NS s ostatními hodnotami. Určitá hrubost škály ONDS vůči CMT NS se jeví v naší situaci (malý nehomogenní soubor) jako spíše výhodná – ONDS pravděpodobně díky tomu vykazuje většinou silnější korelace než CMT NS. Silnější korelační koeficient jsme získali i po vyhodnocení vztahu s HRV ($r = 0,1439$), jeho hodnota však stejně jako v případě CMT NS není taková, abychom z ní mohli určit jasný závěr.

$VO_2\max$ podle logického očekávání koreluje především s dalšími parametry popisujícími tělesnou zdatnost, které proto ani v kapitole Výsledky neuvádíme. Tendence naznačená korelací s neurologickými škálami opět potvrzuje předpoklad, že pacienti s těžším neurologickým postižením jsou méně zdatní. Významnou pozitivní korelací nacházíme s variabilitou tepové frekvence ($r = 0,5255$) – viz dále. Signifikantní korelace nebyla prokázána s hodnotami dotazníku IPAQ.

Dotazník IPAQ sice v jednotlivých bodech rozlišuje středně a velmi náročnou pohybovou aktivitu (u jednotlivých otázek jsou uváděny i příklady náročné/méně náročné činnosti, aby si dotazovaný dokázal míru intenzity zátěže lépe představit), toto hodnocení však stále závisí pouze na subjektivním dojmu tázaného probanda. Z anamnézy vyšetřovaných vyplývá, že se věnují převážně nenáročným aktivitám – procházky, krátké projížďky na kole nebo rotopedu s lehkou zátěží, jednoduché protahování - chybí tedy

správná intenzita fyzické aktivity, která by přinášela benefity v rámci zdatnosti. Tuto skutečnost považujeme za příčinu toho, že jsme mezi $VO_2\text{max}$ (a dalšími parametry tělesné zdatnosti) nenalezli signifikantní korelaci s mírou pohybové aktivity, kterou probandi udávají.

I u MMV nacházíme významnější vztahy především s CMT NS ($r = -0,1999$) a ONDS ($r = -0,4379$), s HRV korelace pozitivní, ale velmi nízká ($r = 0,1118$). U parametru FVC (jako jediný se v souboru v podstatě neliší od populační normy) byla získaná korelace s HRV ještě nižší ($r = 0,0943$), u spirometrických parametrů by tedy tvrzení o míře ovlivnění variabilitou tepové frekvence byla značně nepřesná a pro vyjasnění vztahu by opět byla nutná rozsáhlejší studie.

Variabilita tepové frekvence vykazuje výraznější korelace s parametry tělesné zdatnosti $VO_2\text{max}$, VO_2 v anaerobním prahu, max. W/kg; vztah se spirometrickými údaji je v našem souboru nejasný. U pacientů s nižším stupněm vegetativní neuropatie tedy nacházíme vyšší tělesnou zdatnost – vztah s pohybovou aktivitou (IPAQ) se nám stejně jako u $VO_2\text{max}$ prokázat nepodařilo. Negativní korelace byla zjištěna s hodnotou 6MWT, jak již bylo popsáno, vyšší variabilita tepové frekvence tedy značí vyšší funkční kapacitu organismu. Negativní korelaci jsme prokázali s klidovým krevním tlakem, u pacientů s vyšším stupněm vegetativní neuropatie tedy předpokládáme častější přítomnost hypertenze a dalších kardiovaskulárních obtíží. Významnou pozitivní korelaci jsme prokázali mezi variabilitou tepové frekvence a body mass indexem – u osob s nadváhou či obezitou nalézáme horší úroveň variability srdeční frekvence.

Velmi málo koreluje variabilita tepové frekvence s klidovou tepovou frekvencí, otázkou je výpovědní hodnota tohoto faktu, neboť podle Opavského (2002, s. 109) je klidová tepová frekvence dosti nespolehlivý marker autonomní neuropatie. Klidová tepová frekvence může zvýšena z mnoha příčin, včetně důvodů psychických, jako jsou obavy před vyšetřením, naopak také nemusí být zvýšena i za současné přítomnosti autonomní neuropatie, a to ve chvíli, kdy je postižena vagová i sympatická část autonomního nervového systému.

U osob s hereditární motorickou a sensitivní neuropatií (morbus Charcot Marie Tooth), vyšetřovaných v rámci této diplomové práce, jsme prokázali přítomnost neuropatie autonomního nervového systému různého stupně. Pouze jeden z probandů nevykazoval pokles ani v jednom parametru HRV, které jsme porovnávali s referenčními hodnotami určujícími spodní hranici normálu u zdravé populace.

U vyšetřovaných pacientů převládá postižení vagové složky autonomního nervového systému (parasymptiku), což je podle Opavského (2002, s. 226) faktor spojený s vyšším rizikem kardiovaskulární mortality.

Pacienti s vegetativní neuropatií mají nižší tělesnou zdatnost i funkční kapacitu, častěji trpí nadváhou nebo obezitou a častěji se u nich vyskytuje zvýšený krevní tlak. Významnou souvislost mezi mírou neuropatie autonomního systému a mírou neuropatie motorické a sensitivní jsme neprokázali, byť byla v slabě pozitivní korelaci tendence vztahu naznačena. Míra pohybové aktivity v denním životě vyšetřovaných jedinců koreluje s autonomní neuropatií v našem souboru jen velmi málo, tento fakt je ale pravděpodobně výrazně ovlivněn velmi nízkou intenzitou zátěže, kterou probandi vyvíjí.

8. Závěr

Hypotéza č. 1: „U pacientů s CMT nacházíme známky vegetativní neuropatie.“

První hypotézu se nám podařilo potvrdit, s výjimkou jednoho probanda všichni vykazovali přítomnost alespoň mírné vegetativní neuropatie. Pokles vykazovala především HF složka spektra, reflektující aktivitu vagové části autonomního systému.

Hypotéza č. 2: „Pacienti s těžší neurologickou symptomatikou mají nižší variabilitu srdeční frekvence (těžší formu vegetativní neuropatie).“

Druhou hypotézu naše vyšetření přímo nepotvrdila, nalezené korelace byly velmi slabé. Nemůžeme tedy říci, že mezi úrovní postižení vegetativního systému a mezi úrovní motorické a sensitivní neuropatie existuje jasně daný vztah.

Hypotéza č. 3: „Pacienti s nízkou zdatností mají nižší variabilitu srdeční frekvence (trpí těžší formou vegetativní neuropatie).“

Třetí hypotézu tato práce potvrdila významnou pozitivní korelací mezi $VO_2\text{max}$ a HRV. Pacienti s vyšším stupněm postižení autonomní systému měli nízkou zdatnost a funkční kapacitu, častěji trpěli nadváhou a měli sklony k hypertenzi.

Hypotéza č. 4: „Pacienti s vyšší pohybovou aktivitou mají vyšší variabilitu tepové frekvence (trpí lehčí formou vegetativní neuropatie, popřípadě vegetativní neuropatií netrpí).“

Čtvrtou hypotézu jsme nepotvrdili - vztah s mírou pohybové aktivity se pravděpodobně vzhledem k nízkým intenzitám probandy vyvíjených činností neprojevil.

Cílem této diplomové práce bylo posoudit úroveň zdatnosti, míru pohybové aktivity, kvalitu vegetativních funkcí u pacientů s dědičnou neuropatií Charcot Marie Tooth a dále posouzení vzájemných vztahů těchto parametrů především s ohledem na ovlivnění případnou přítomností vegetativní neuropatie i s přihlédnutím k vyhodnocení neurologické symptomatiky vyšetřovaných.

Dalším cílem práce je také podat ucelený přehled dostupných informací týkajících se autonomní neuropatie u pacientů s dědičnou polyneuropatií Charcot Marie Tooth.

Hlavní i vedlejší cíl práce pokládáme za splněný.

9. Referenční seznam

ABOUSSOUAN, L. S.: Respiratory disorders in neurological diseases; *Cleveland Clinic Journal of Medicine*; 2005, vol. 72, č. 6, s. 511 – 519. ISSN: 0891 – 1150

AGELINK, M. W. – MALESSA, R. – BAUMANN, B. – MAJEWSKI, T. – AKILA, F. – ZEIT, T. – ZIEGLER, D. Standardized test of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clinical autonomic research*, 2001, vol. 11, č. 2, s. 99 – 108. ISSN: 0959 - 9851

ARORA, R. R. - BULGARELLI, R. J. - GHOST-DASTIDAR, S. - COLOMBO, J. Autonomic mechanisms and therapeutic implications of postural diabetic cardiovascular abnormalities. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2008, vol. 2, č. 4, July, s. 645 – 657. ISSN: 1932-2968

BANCHS, I. - CASASNOVAS, C. - ALBERTÍ, A. - DE JORGE, L. - POVEDANO, M. - MONTERO, J. - MARTÍNEZ-MATOS, J. A. - VOLPINI, V. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2009, vol. 2009, s. 1 – 10. ISSN: 1110-7243

BROOKS, A. P. Abnormal vascular reflexes in Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1980, vol. 43, č. 4, s. 348 – 350. ISSN: 0022-3050

CARTER, G. T. - JENSES, M. P. - GALER, B. S. - KRAFT, G. H. - CRABTREE, L. D. - BEARDSLEY, R. M. - ABRESCH, R. T. - BIRD, T. D. Neuropathic pain in Charcot-Marie-Tooth. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1998, vol. 79, č. 12, s. 1560 – 1564. ISSN: 0003-9993

ČIHÁK, R. *Anatomie 3*. Praha: Grada Publishing, 2004. 692 s. ISBN: 80-247-1132-X

DANTAS, E. M. - GONCALVES, C. P. - SILVA, A.B.T. - RODRIGUES, S. L. - RAMOS, M.S. - ANDREAIO, R. V. - PIMENTEL, E. B. - LUNZ, W. - MILL, J. G. Reproducibility of heart rate variability parameters measured in healthy subjects at rest and after a postural chase maneuver. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; 2010, vol. 43, č. 10; s. 982 – 988. ISSN: 0100-879X

DEMATTEIS, M. - PÉPIN, J. - L. - JEANMART, M. - DESCHAUX, CH. - LABARRE-VILA, A. - LÉVY, P. Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study. *The Lancet*; 2001, vol. 357, č. 9252, s. 267 – 272. ISSN: 0140-6736

DUTKA, J. – MICHÁLEK, P. – MASOPUST, V. *Intervenční postupy v léčbě bolesti – vegetativní nervový systém*. Praha: Nakladatelství a vydavatelství B.A.R., 2002. 187 s. ISBN: 80-902928-0-1

EHLER, E. Periferní neuropatie v ambulantní praxi. *Neurologie pro praxi*, 2009, vol. 10, č. 1, s. 32 – 36. ISSN: 1213-1814

ENRIGHT, P. L. The six-minute walk test. *Respiratory care*, 2003, vol. 48, č. 8, s. 783 – 785. ISSN: 0098 – 9142

ENRIGHT, P.L. – SHERRILL, D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1998, vol. 158, č. 5, s. 1384 – 1387. ISSN: 1073-449X

FRÁŇA, P. - SOUČEK, M. - ŘIHÁČEK, I. - BARTOŠÍKOVÁ, L. - FRÁŇOVÁ, J. Hodnocení variability srdeční frekvence, její klinický význam a možnosti ovlivnění. *Farmakoterapie*, 2005, č. 4, s. 375 – 377. ISSN: 1801-1209

FREEMAN, R. Autonomic peripheral neuropathy. *The Lancet*, 2005, vol. 365, issue 9466, s. 1259 – 1270. ISSN: 0140-6736

HABERLOVÁ, J. - MAZANEC, R. - SEEMAN, P. Dědičné periferní neuropatie. *Neurologie pro praxi*, 2006, č. 3, s. 147-152. ISSN: 1213-1814

HOSOVÁ, J. - JIROVSKÁ, A. - BOUČEK, P. Diabetická autonomní neuropatie – klinický význam, diagnostika a léčba. *Interní medicína pro praxi*, 2001, č. 6, s. 263-266. ISSN: 1212-7299

HOULDEN, H. - CHARLTON, P. - SINGH, D. Neurology and orthopaedics. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2007, vol. 78, s. 224-232. ISSN: 0022-3050

HOWORKA, K. - PUMPRLA, J. - HABER, P. - KOLLER- STRAMETZ, J. - MONDRZYK, J. - SCHABMANN, A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degree of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovascular research*, 1997, vol. 34, issue 1, s. 206 – 214. ISSN: 0008-6363

CHLUP, R. - PODIVÍNSKÝ, J. - MASNIKOSOVÁ, D. Viscerální bolest a viscerální neuropatie. *Česká geriatrická revue*, 2008, vol. 6, č. 1, s. 40-46. ISSN: 1214-0732

KARS, H. J. J. - HIJMANS, J. M. - GEERTZEN, J. H. B. - ZIJLSTRA, W. The effect of reduced somatosensation on standing balance: A systematic review. *Journal of Diabetes Sciences and Technology*, 2009, vol. 3, issue 4, s. 931-943. ISSN: 1932-2968

KELLER, O. - RIDZOŇ, P. - VONDROVÁ, H. Polyneuropatie. *Postgraduální medicína*, 2001, č. 5, s. 501 – 509. ISSN: 1212-4184

KILMER, D. D. Response to aerobic exercise training in humans with neuromuscular disease. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2002, vol. 81, č. 11 (Suppl), s. 148-150. ISSN: 0894-9115

KOBESOVÁ, A. - HORÁČEK, O. Možnosti rehabilitace u pacientů s chorobou Charcot-Marie-Tooth; *Rehabilitace a fyzikální lékařství*, 2002, č. 1, s. 23-30. ISSN: 0894-9115

KOBESOVÁ, A - HORÁČEK, O. - MAZANEC, R. - SMETANA, P. - TRUC, M. - BOJAR, M. Dědičná polyneuropatie – mezioborová diagnóza. *Postgraduální medicína*, 2007, vol. 9, č. 1, s. 27-35. ISSN: 1212-4184

KOBESOVÁ, A. - MAZANEC, R. Pohybové aktivity u pacientů trpících dědičnou polyneuropatií. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2008, vol. 71/104, č. 3, s. 139-146. ISSN: 1210-7859

KOBESOVÁ, A. - SMETANA, P. - SUZAN, J. - SMETANA, V. - BARÁNKOVÁ, L. - HORÁČEK, O. Zásady protetické péče u pacientů s hereditární motoricko-senzorickou neuropatií (HMSN). *Rehabilitace a fyzikální lékařství*, 2004, č. 4, s. 169-175. ISSN: 0894-9115

KOLEKTIV AUTORŮ – *International physical activity questionnaire* [online]. Centrum kinantropologického výzkumu při Fakultě tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci, [cit. 2010 – 06 – 25]. Dostupné z WWW <<http://www.cfkr.eu/ke-stazeni/>>.

KRAJEWSKI, K. M. - LEWIS, R. A. - FUERST, D. R. - TURANSKY, CH. - HINDERER, S. R. - GARBERN, J. - KAMHOLZ, J.; SHY, M. E. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*, 2000, č. 123, s. 1516-1527. ISSN: 0006-8950

LAROCHE, C. M. - CARROLL, N. - MOXHAM, J. - STANLEY, N. N. - EVANS, R. J. C. - GREEN, M. Diaphragm weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. *Thorax*, 1988, vol. 43, č. 6, s. 478-479. ISSN: 0040-6376

LA-ROVERE, M. T. - MORTARA, A. - SYNDROME, G. - LOMBARDI, F. Autonomic nervous system adaptation to short-term exercise training. *Chest*, 1992, vol. 101, s. 299–303. ISSN 0012-369

LOW, P. A. - VERNINO, S. - SUAREZ, G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle & Nerve*, 2003, vol. 27, issue 6, s. 646 – 661. ISSN: 0148-639X

MASSIN, M. M. - MAYENS, K. - WITHOFS, N. - RAVET, F. - GÉRARD, P. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Archives of disease in childhood*, 2000, vol. 83, č. 2, s. 179 – 182. ISSN: 0003-9888

MAZANEC, R. - HORÁČEK, O. - KOBESOVÁ, A. - SMETANA, P. Hereditární neuropatie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2009, vol.75/105, č. 1, s. 5-17. ISSN: 1210-7859

MAZANEC, R. - VYHNÁLEK, M. - MARČIŠOVÁ, H. - SEEMAN, T. - BOJAR, M. - NEDĚLKA, T. Autonomic dysfunction in hereditary neuropathy CMT; *Journal of Peripheral Nervous System*, 2009, vol. 14, suppl. 2, s. 98. ISSN: 1085-9489

MCCRORY, M. A. - HIE-RAN, K. - WRIGHT, N. C. - LOVELADY, CH. A. - AITKENS, S. - KILMER, D. D. Energy expenditure, physical activity and body composition of ambulatory adults with hereditary neuromuscular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998, vol. 67, č. 6, s. 1162 – 1169. ISSN: 0002-9165

MCDONALD, C. M. Physical activity, health impairments and disability in neuromuscular disease. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2002, vol. 81, č. 11 (Suppl), s. 108-120. ISSN: 0894-9115

MISRA, U. K. - KALITA, J. - NAIR, P. Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2008, vol. 11, č. 2, s. 89-97. ISSN: 0972-2327

- MYSLIVEČEK, J. *Základy neurověd*. Praha: Triton, 2003. 346 s. ISBN: 80-7254-234-6
- NEVŠÍMALOVÁ, S.: Hereditární polyneuropatie. In Jedlička, P., Keller, O.: *Speciální neurologie*; Praha: Galén, 2005, 424 s. ISBN 80-7262-312-5
- NOLAN, R., JONG, P., BIANCHI, S. B. Effects of drug, biobehavioral and exercise therapies on heart rate variability in coronary artery disease: a systematic review. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 2008, vol. 15, s. 386–389. ISSN: 1741-8267
- NOVOTNÝ, J., HRSTKOVÁ, H., DOHNALOVÁ, I., HLAVOŇOVÁ, D. Variabilita srdeční frekvence při posuzování schopnosti k pohybové aktivitě u dětí a mladistvých po léčbě cytostatiky. In: *5. mezinárodní symposium o zdraví sportovců a zdravém způsobu života*, Brno, Agentura MedVěd, 2000, s. 138–141. ISBN 80-238-4667-1
- NOVOTNÝ, J., KOLKOVÁ, E., SLÁDKOVÁ, H., DOJČÁROVÁ, L., DOHNALOVÁ, I.: Variabilita srdeční frekvence u zdravých dětí vleže. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 1998, roč. 7, č. 2, s. 35–40. ISSN 1210-548
- NOVOTNÝ, J.; SEBERA, J.; NOVOTNÁ, M.; HRAZDÍRA, L.; CHALOUPECKÁ, A. *Variabilita srdeční frekvence (HRV) in Kapitoly sportovní medicíny* [online]. Masarykova univerzita, Fakulta sportovních studií, [cit. 2010 – 12 – 03]. Dostupné z WWW: <http://www.fsps.muni.cz/kapitolysportovnimediciny-staly/18_12.php>.
- NG, J. - SUNDARAM, S. - KADISH, A.H. - GOLDBERGER, J.J. Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2009, vol. 297, č. 4, s. 1421 – 1428. ISSN: 0363-6135
- OPAVSKÝ, J. *Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie*. Praha: Galén, 2002. 304 s. ISBN: 80-7262-194-7.
- RADVANSKÝ, J. – MATOUŠ, M. Zátěžové testování dětí a adolescentů - hlavní sledované parametry a specifika jejich měření a hodnocení v dětském věku. *Medicina Sportiva Bohemica Et Slovaca*, 1999, vol. 8, č. 1, s. 2-6. ISSN: 1210 - 5481
- RAVITS, J. M. AAEM Minimonographs #48: Autonomic nervous system testing. *Muscle & Nerve*, 1997, vol. 29, issue 8, s. 919 – 937. ISSN: 0148-639X
- REFSHAUGE, M. K. - RAYMOND, J. - NICHOLSON, G. - VAN DEN DOLDER, P. A. Night splinting does not increase ankle range of motion in people with Charcot-Marie-Tooth disease: A randomised, cross-over trial. *Australian Journal of Physiotherapy*, 2006, vol. 52, č. 3, s. 193-199. ISSN: 0004-9514
- ROSOLOVÁ, H. *Symaptický nervový systém a kardiovaskulární riziko*. Praha: Maxdorf, 2000. 107 s. ISBN: 80-85912-41-4
- SALISACHS, P. Ataxia and other data reviewed in Charcot-Marie-Tooth and Refsum's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1982, vol. 45, č. 12, s. 1085 – 1091. ISSN: 0022-3050

SCHERER, S. Finding the causes of inherited neuropathies. *Archives of Neurology*, 2006, vol. 63, č. 6, s. 812. ISSN: 0003-9942

SHY, M. E. – BLAKE, J. – KRAJEWSKI, K. – FUERST, D.R. – LAURA, M. – HAHN, A.F. – LI, J. – LEWIS, R.A. – REILLY, M. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*, 2005, vol. 64, č. 7, s. 1209 – 1214. ISSN: 0028 - 3878

SIGMUND, E. - ZACPAL, J. - SIGMUNDOVÁ, D. - MITÁŠ, J. - SKLENÁR, V. - BELOHLÁVEK, R. - FRÖMEL, K. Vyhodnocení IPAQ dotazníku pomocí Formální konceptuální analýzy. *Studia Kinanthropologica*, 2007, vol. 8, č. 1, s. 7-16. ISSN: 1213-2101

SMITH, CH. A. - CHETLIN, R.D. - GUTMANN, L. - YEATER, R. A. - ALWAY, S. E. Effects of exercise and creatine on myosin heavy chain isoform composition in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle and Nerve*, 2006, vol. 34, č. 5, s. 586 – 594. ISSN: 0148-639X

SZTAJZEL, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Medicine Weekly*; 2004, vol. 134, č. 35- 36, s. 514 – 522. ISSN: 1424-3997

TOMÍČKOVÁ, J. - JANČÍK, J. - DOBŠÁK, P. - SIEGELOVÁ, J. - PANOVSÝ, R. Vliv kombinovaného vytrvalostního/silového tréninku na variabilitu srdeční frekvence u mužů s chronickou ischemickou chorobou srdeční. *Studia sportiva*, 2010, vol. 4, č. 1, s. 5 – 12. ISSN: 1802-7679

VANCE, J. M. - SPEER, M. C. - STAJICH, J. M. - WEST, S. - WOLPERT, C. - GASKELL, P. - LENNON, F. - TIM, R. M. - ROZEAR, M. – OTHMANE, K. B. Misclassification and linkage of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 as Charcot-Marie-Tooth disease, type 2B. *American Journal of Human Genetics*, 1996, vol. 59, č. 1, s. 258 – 262. ISSN: 0002 - 9297

VINCI, P. Strengthening of the proximal muscles in Charcot-Marie-Tooth disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2001, vol. 82, issue 4, s. 563. ISSN: 0003-9993

VINCI, P. - ESPOSITO, C. - PERELLI, S. L. - ANTENOR, J. A.V. - THOMAS, F.P. Overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2003, vol. 84, issue 6, s. 825-827. ISSN: 0003-9993

VINCI, P. - SERRAO, M. - MILLUL, A. - DEIDDA, A. - DE SANTIS, F. - CAPICI, S. - MARTINI, D. -PIERELLI, F. - SANTILLI, V. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, 2005, vol. 65, č. 6; s. 922-924. ISSN: 0028-3878

VINCI, P. - VILLA, M. - CASTAGNOLI, L. - MARCONI, A. - LATTANZI, A. - MANINI, M.P. - CALICCHIO, M. L. - VITAGNELI, L. - DI GIANVITO, P. - PERELLI, S. L. - MARTINI, D. Handgrip impairment in Charcot-Marie-Tooth disease. *Europa medicophysica*, 2005, vol. 41, č. 2, s. 131-4. ISSN: 0014-2573

VONDROVÁ, H. Polyneuropatie při metabolických, endokrinních a dysproteinemických onemocněních. *Neurologie pro praxi*, 2001, č. 3, s. 122-127. ISSN: 1213-1814

ZULFIQAR, U. - JURIVICH, D. A. - GAO, W. - SINGER, D. H. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *The American Journal of Cardiology*, 2009, vol. 105, issue 8, s. 1181 – 1185. ISSN: 0002-9149