

UNIVERZITA KARLOVA

Fakulta tělesné výchovy a sportu

Strukturální změny mozku lidí s roztroušenou sklerózou a jejich  
specifika v souvislosti s klinickým stavem

Diplomová práce

**Vedoucí práce:**

prof. PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.

**Vypracovala:**

Bc. Adéla Veselá

Praha, březen 2024

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou (bakalářskou/diplomovou) práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 15.4.2024

Bc. Adéla Veselá

## Evidenční list

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

Jméno a příjmení:                      Fakulta / katedra:                      Datum vypůjčení:                      Podpis:

## **Poděkování**

Ráda bych tímto poděkovala své vedoucí práce prof. PhDr. Kamile Řasové, Ph.D. za supervizi a kontrolu práce. Dále také paní Barboře Rehákové Ph.D. za významnou pomoc při strukturování práce a řešení technických a analytických otázek.

## **ABSTRAKT**

### **Název:**

Strukturální změny mozku lidí s roztroušenou sklerózou a jejich specifika v souvislosti s klinickým stavem

### **Cíl:**

Cílem této práce je zjistit, zda léze kortikospinálního traktu (CST) může u lidí s RS ovlivnit jejich motorické dovednosti jako je rovnováha a chůze měřené pomocí klinických testů Timed Up and Go (TUG), Berg Balance Scale (BBS) a 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12). Dalším cílem bylo zjistit, zda má dvoutřídenní facilitační terapie vliv na rovnováhu a chůzi hodnocenou pomocí TUG, BBS a MSWS-12 u lidí s RS lézí v CST, a zda se efekt dvoutřídenní facilitační terapie liší v závislosti na zasažení CST lézí.

### **Metodika:**

Tato práce je součástí studie „Neuroproprioceptive "Facilitation, Inhibition" and Brain Plasticity (NEFAI)“, registrované pod číslem NCT04355663, pro kterou byla v letech 2015 až 2017 získána paraklinická (obrazy magnetické rezonance (MR)) a klinická data (Timed Up and Go test (TUG), Berg Balance Scale (BBS) a dotazníkové šetření 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS)) u lidí s RS. V rámci mé bakalářské práce byly v roce 2022 v programu 3D slicer vyznačeny léze na MR lidí s RS. Pro diplomovou práci jsou tyto obrazy zarovnány v programu ITK – SNAP 4.0.2 (Yushkevich et al. 2006) s maskou externího mozku T1 vážené MR a proloženy externí maskou, a to kortikospinálního traktu (<https://identifiers.org/neurovault.image:1400>). Na základě toho, zda pacienti mají kortikospinální trakt (CST) zasažen lézí, či nikoli, jsou rozděleni do dvou skupin: s lézí v CST a skupina bez léze v CST.

Pro analýzu vlivu zasažení CST lézí na výsledky TUG, BBS a MSWS- 12 před terapií byl použit neparametrický Mann Whitney – U test. Dále pro analýzu vlivu zasažení CST lézí na výsledky TUG, BBS a MSWS-12 byl využit neparametrický Willcoxonův párový test. Efekt facilitační terapie na chůzi a rovnováhu (výsledky TUG, BBS a MSWS-12).

### **Výsledky:**

Statistické analýze byla podrobena data 20 účastníků s RS (n=20), 13 žen a 7 mužů ve věku od 22 do 71 let s délkou trvání nemoci od 1 až 22 let od diagnózy RS a škálou EDSS

1- 6,5. Hladina významnosti byla stanovena na  $p=0,05$ . Nepozorovali jsme statisticky významný vliv zasažení CST na výsledky testů pro rovnováhu a chůzi (TUG:  $p=0,39$ ; MSWS-12:  $p=0,15$ ; BBS:  $p=0,08$ ). Nesledovali jsme významný vliv dvouměsíční facilitační léčby u lidí s RS s lézí v CST ani v jednom z klinických testů (TUG:  $p=0,48$ ; MSWS-12:  $p=0,17$ ; BBS:  $p=0,46$ ). Zároveň jsme nepozorovali významné rozdíly ve výsledcích testů (TUG:  $p=0,052$ ; BBS:  $p=0,18$ ; MSWS-12:  $p=0,31$ ) po dvouměsíční facilitační terapii ani u jedné ze skupin (jak s lézí v CST, tak bez léze v CST).

### **Závěr:**

Vliv specificky umístěné léze v CST na chůzi a rovnováhu není jednoznačný. Na našem vzorku probandů jsme neshledali vliv zasažení CST lézí na rovnováhu a chůzi u lidí s RS před terapií, ačkoli jsme mohli sledovat jistý trend horších výsledků klinických testů u lidí s lézí v CST. Nepozorovali jsme ani významný vliv dvouměsíční facilitační terapie u lidí s RS se zasaženým CST na rovnováhu a chůzi, zároveň jsme efekt terapie nepozorovali ani u skupiny bez zasažení CST lézí v porovnání se skupinou s lézí v CST.

### **Klíčová slova:**

Roztroušená skleróza, kortikospinální trakt, léze, strukturální změny, porucha chůze u RS, porucha rovnováhy u RS, disabilita, specifická uložené léze, neuroplasticita, fyzioterapie, facilitace

## **ABSTRACT**

### **Title:**

Structural Brain Changes in Multiple Sclerosis Patients and Their Clinical Implications

### **The main objective:**

The aim of this thesis is to determine whether lesions of the corticospinal tract can affect motor skills such as balance and walking in people with MS, as measured by the clinical tests Timed Up and Go (TUG), Berg Balance Scale (BBS), and the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12). Another aim was to determine whether a two-month facilitation therapy would influence balance and walking assessed by TUG, BBS, and MSWS when the corticospinal tract is affected by lesions in people with MS. And whether the effect of a two-month facilitation therapy varies depending on the involvement of CST.

### **Methods:**

This work is part of the study "Neuroproprioceptive "Facilitation, Inhibition" and Brain Plasticity (NEFAI)", registered under the number NCT04355663, for which paraclinical (magnetic resonance (MR) images) and clinical data (Timed Up and Go test (TUG), Berg Balance Scale (BBS), and the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS) questionnaire) were obtained from people with MS between 2015 and 2017. Lesions on MR images of people with MS were delineated in the 3D slicer program as part of my bachelors thesis in 2022. For the master's thesis, these images are aligned in the ITK - SNAP 4.0.2 program (Yushkevich et al., 2006) with the mask of the external brain of T1-weighted MR and overlaid with the external mask, including the corticospinal tract (<https://identifiers.org/neurovault.image:1400>). Based on whether patients have lesions affecting the corticospinal tract (CST) or not, they are divided into two groups: with lesion in CST and group without lesion in CST. For the analysis of the impact of CST lesion involvement on TUG, BBS, and MSWS-12 results before facilitation therapy, the non-parametric Mann-Whitney U test was used. Furthermore, for the analysis of the impact of CST lesion involvement on TUG, BBS, and MSWS-12 results, the non-parametric Wilcoxon paired test was used. The effect of facilitation therapy on gait and balance (results of TUG, BBS and MSWS-12) depending on involvement of CST lesions was analyzed using Mann Whitney – U test.

## **Results:**

Statistical analysis included data from 20 participants with MS (n=20), 13 women and 7 men age 22 to 71 years with a disease duration of 1 to 22 years from the diagnosis of MS and EDSS scale of 1-6.5. The significance level was set at  $p=0.05$ . We did not observe a statistically significant effect of CST lesion involvement on balance and walking test results (TUG:  $p=0.39$ ; MSWS-12:  $p=0.15$ ; BBS:  $p=0.08$ ). At the same time, we did not observe a significant effect of a two-month facilitation treatment in people with MS with CST lesions in any of the clinical tests (TUG:  $p=0.48$ ; MSWS-12:  $p=0.17$ ; BBS:  $p=0.46$ ).

At the same time, we did not observe significant differences in the test results (TUG:  $p=0.052$ ; BBS:  $p=0.18$ ; MSWS-12:  $p=0.31$ ) following a two-month facilitation therapy in either of the groups (with lesions in the CST or without lesions in the CST).

## **Conclusion:**

The influence of specifically located lesions in the CST on walking and balance is not clear. In our sample of subjects, we did not find an influence of CST lesions on balance and walking before therapy. We also did not observe a significant effect of a two-month facilitation therapy in people with MS with CST lesions on balance and walking. We also did not observe the therapy effect in the group without CST lesion involvement compared to the group with CST lesions.

## **Keywords:**

Multiple sclerosis, corticospinal tract, lesions, structural changes, gait impairment in MS, balance impairment in MS, disability, lesion specificity, neuroplasticity, physiotherapy, facilitation



## Obsah

1. ÚVOD.....	10
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	12
2.1 Roztroušená skleróza (RS).....	12
2.1.1 Nejnovější poznatky o RS a její patogenezi.....	12
2.1.2 Diagnostické možnosti RS.....	14
2.1.3 Klinické projevy.....	14
2.1.4 Paraklinická vyšetření a jejich omezení.....	16
2.1.5 Objektivizace neuroplasticity u RS.....	17
2.2 Současný stav bádání.....	18
2.3 Důležitost umístění léze.....	18
2.4. Specifika strukturálních změn.....	20
2.4.1 Umístění lézí jako možnost predikce klinické progresu – mapování lézí.....	20
2.4.2 Léze v oblasti kortikospinálních traktů.....	21
2.4.3 Léze v oblasti CST v souvislosti s klinickými projevy.....	23
3. Neuroplasticita.....	27
3.1 Neuroplasticita a funkční adaptivní změny u RS.....	27
3.2 Neuroplasticita a pohyb.....	32
3.3 Neuroplasticita u RS v kontextu s rehabilitací.....	35
3.3.1 Principy a efekt neurorehabilitace v kontextu s neuroplasticitou: neurofacilitační metody.....	37
4. CÍLE A HYPOTÉZY.....	40
5. PRAKTICKÁ ČÁST.....	41
5.1 METODIKA.....	41
5.1.1 Design studie.....	41
6. VÝSLEDKY.....	46
6.1 Charakteristika zkoumaného souboru.....	46
6.2 Výsledky měření.....	48
7. Diskuse.....	66
8. Závěr.....	72

# 1. ÚVOD

Roztroušená skleróza je neurologické autoimunitní zánětlivé onemocnění s různorodou symptomatologií, širokou škálou klinických projevů a výraznou heterogenitou (jak z hlediska klinického, tak v rámci strukturálních změn), která znesnadňuje kvalitní výzkum (Disanto et al. 2010). Výsledkem autoimunitního zánětu jsou léze bílé a šedé hmoty mozkové – ty mají tendenci narušovat integritu různých funkčních sítí mozku (Bodini et al. 2011). Jednou z klíčových struktur ovlivněných RS je kortikospinální trakt neboli pyramidová dráha, která zprostředkovává kontrolu a regulaci pohybu. Poškození kortikospinálního traktu může způsobit zhoršení motorických funkcí (Tovar-Moll et al. 2015).

Porucha chůze a rovnováhy patří mezi klinické projevy této nemoci a jejich závažnost je jedním z faktorů zhoršující celkovou disabilitu lidí s RS (Sormani a Naismith 2019). Narušení celkové mobility je lidmi s RS vnímána za nejvíce život omezující atribut, který významně snižuje jejich kvalitu života (Heesen et al. 2008). Na povrch vyplývá velké množství proměnných, které by mohly klinický stav lidí s RS ovlivňovat, jednou z nich je specifické umístění léze (Charil et al. 2003) .

Důležitá je samotná včasná kvalitní diagnostika pro co nejpřesnější určení prognózy tak, aby byla zvolena efektivní léčba, jejíž součástí je kvalitní rehabilitace (Karussis 2014). Proto je důležité studovat specifické proměnné, které by mohly ovlivňovat stupeň disability a napomoci tak i v predikci jasnější prognózy těchto pacientů a následně efektivně zvolenou léčbu.

Tato práce je navázáním na mou bakalářskou práci (BP) z roku 2022 pod názvem „Sledování strukturálních změn na mozku po facilitační fyzioterapii u lidí s roztroušenou sklerózou“, kde jsme sledovali jednu ze strukturálních proměnných, která by teoreticky mohla mít vliv na klinické projevy lidí s RS. Touto proměnnou byl lesion load neboli objemové zatížení lézemi. Cílem práce bylo zjistit, zda objemy lézí viditelných na magnetické rezonanci (MR) korelují s klinickým stavem lidí s roztroušenou sklerózou. Zda jsme pomocí dvouměsíční facilitační terapie tuto strukturální proměnnou ovlivnili. Paraklinická (tedy MR) a klinická data byla neurology a zkušenými fyzioterapeuty ve Fakultní Nemocnici Královské Vinohrady a Nemocnici Motol získána pro studii

„Neuroproprioceptive "Facilitation, Inhibition" and Brain Plasticity (NEFAI)“ mezi lety 2015 až 2017 (jejíž součástí byla BP a nyní i DP), vybraní probandi podstoupili dvouměsíční facilitační terapii pod vedením zkušených fyzioterapeutů. Data byla získána před, těsně po a dva měsíce po ukončení terapie – následně byla později v roce 2022 dále rozpracována v mé BP, kde byly na vybraném vzorku probandů vyznačeny léze na MR mozku. Neshledali jsme významné korelace mezi klinickým stavem a celkovým objemovým zatížením (lesion load) v oblasti mozku a zároveň jsme nepozorovali strukturální změny (lesion load) po dvouměsíční facilitační terapii ani dva měsíce po jejím ukončení. Jelikož jednou z limitací této studie bylo možné ovlivnění výsledků specifickým umístěním léze, rozhodli jsme se zaměřit v DP právě na tuto proměnnou, a to specificky v kortikospinálním traktu (CST) jakožto hlavní motorické dráhy mozku. A vliv jeho zasažení lézí na chůzi a rovnováhu měřenou pomocí klinických testů před a po facilitační terapií u lidí s RS. Předpokládali jsme, že zasažení CST lézí bude mít významný vliv na chůzi a rovnováhu.

## **2. TEORETICKÁ ČÁST**

### **2.1 Roztroušená skleróza (RS)**

#### **2.1.1 Nejnovější poznatky o RS a její patogenezi**

Dle posledních studií se jedná o chronické neurozánětlivé a neurodegenerativní onemocnění, které většinou vede k disabilitě především mladých dospělých v produktivním věku (Makhani a Tremlett 2021). Neurodegenerace způsobuje tvorbu fokálních lézí v různých oblastech bílé i šedé hmoty mozkové, tak i v míše. Tyto léze jsou charakterizovány primárně demyelinizací s částečným zachováním některých axonů a tvorbou tzv. gliových jizev. Obecně tedy můžeme tvrdit, že spektrum patologie RS je velmi široké (Lassmann et al. 2007). Jedná se o onemocnění multifaktoriální, to znamená, že příčinou mohou být jak genetické, enviromentální faktory, tak životní styl nebo i deficiencie vitamínu D (Thompson et al. 2018). Ačkoli se toto onemocnění projevuje různou šíří klinických nálezů (Hauser a Cree 2020; Deangelis a Miller 2014), s různorodými nálezy na magnetické rezonanci (MR) (Filippi et al. 2016), různorodou patologií a imunopatogenesou (Lassmann et al. 2007), sdílí důležité strukturální rysy daných lézí. Základem tvorby léze je zánětlivá reakce, jejíž principem je tvorba lymfocytů, aktivovaných makrofágů nebo mikroglíí, které patologicky přestupují přes hematoencefalickou bariéru. Vlny T a B lymfocytů napadají CNS v souvislosti se zvýšenou propustností hematoencefalické bariéry a dochází k demyelinizaci, při které mohou být některé axony alespoň částečně zachovány – tato místa popisujeme jako léze (Hohlfeld a Wekerle 2004). Právě tyto léze jsou velmi dobře identifikovatelné na MR (Gaitán et al. 2011; Lucchinetti et al. 2011). Většina studií se zabývá demyelinizací v oblasti bílé hmoty mozkové (Frischer et al. 2015; Kutzelnigg et al. 2005). Což je logické, jelikož myelin se nachází právě zde a tvorba plaků je zde nejlépe viditelná. Některé studie ale potvrzují, že problematika lézí je mnohem širší a patologie zasahuje i do jiných struktur mozku (jako je šedá hmota mozková, mozková kůra) a mícha (Geurts a Barkhof 2008; Petrova et al. 2017). Což přidává další proměnou pro různorodé klinické projevy (Kutzelnigg et al. 2005; Bevan et al. 2018). Zmíněné zánětlivé prostředí v centrální nervové soustavě (CNS) způsobuje axonální ztrátu, která je důsledkem

nerovnováhy mezi poškozením, schopností reparace a funkční rezervou mozku a může být jedním z důvodů klinické progresy RS (Markovic-Plese a McFarland 2001).

Zároveň se charakter samotného zánětu mění během délky trvání a progresy nemoci (Lassmann 2013). Ve většině případů se RS projevuje recidivujícím průběhem tzv. relaps – remitující (nebo také relabující-remitující) roztroušená skleróza, při které dochází střídání neurologických atak, po kterých může docházet ke klinickému zhoršení a období klidu. Právě v této fázi může dojít k nejefektivnějšímu zasažení do progresy nemoci různými způsoby a předejít tak trvalému neurologickému postižení (Krasulová a Havrdova 2008).

Dle Lublina z roku 1996 se relaps-remitující forma může rozlišovat na 2 podskupiny, a to aktivní a neaktivní. Po relaps – remitujících fázích velice často dochází k vyčerpání rezerv mozku a nastupují další neurodegenerativní procesy. Nemoc v tuto chvíli přechází do progresivního stádia (sekundární progresivní roztroušená skleróza) (Horáková 2011). S progresí nemoci se mění i charakter zánětu vedoucí ke zvětšení již vzniklých lézí a k další demyelinizaci. To znamená, že disabilita se progresivně zvyšuje i bez neurologických atak (Horáková 2008). Pokud nemoc přechází do progresivní fáze, zvýšená propustnost hematoencefalické bariéry již nehraje takovou roli a k tvorbě nových lézí dochází jen zřídka. Většina aktivních lézí prokazují tzv. radiální expanzi (Absinta et al. 2020). To znamená, že k demyelinizaci dochází hlavně na okrajích již vzniklých lézí. Autoři je nazývají jako chronické aktivní léze, které jsou odpovědné za klinické zhoršení (Frischer et al. 2015).

U minima pacientů se vyvíjí nemoc progresivně od počátku jako primární progresivní roztroušená skleróza. Tato heterogenita nemoci poukazuje na to, že v rámci léčby RS je důležité systematické a opakované vyšetření patologických a imunologických procesů v průběhu nemoci, určení momentálního charakteru zánětu, mechanismu poškození a reparace tkáně v různých fázích nemoci (Lassmann et al. 2007).

V dnešní době se pro vyšetření strukturálních změn využívají zobrazovací metody jako je konvenční MR, fMR (funkční magnetická rezonance), DTI (diffusion tensor imaging), které mají samozřejmě svá omezení (Barkhof et al. 2003; Hubbard et al. 2016). MR mozku lidí s RS může zobrazovat také chronické inaktivní léze. Ty by dle některých studií neměly způsobovat klinické zhoršení (Kuhlmann et al. 2017). Další komplikací se jeví, že během progresy nemoci dochází k poškození a atrofii normálně se zobrazující bílé a šedé

hmoty mozkové. Autoři studie (Magliozzi et al. 2010) se domnívají, že je to důsledek sekundární Wallerovy degenerace jako výsledek axonálního a neurálního narušení (tzn. tvorbou lézí) v bílé a šedé hmotě.

Nerovnováha mezi poškozením, schopností reparace a regenerace je výraznější jak v progresivní fázi, tak roste úměrně i s rostoucím věkem. Reparační potenciál s věkem klesá, kde se navíc přidává celoživotní oxidativní stres – tedy neschopností udržení homeostázy tkání. Toto poškození tkáně následně vede ke ztrátě funkčního propojení jednotlivých drah v CNS (Absinta et al. 2020). Významným pomocníkem pro včasnou diagnostiku RS se v posledních době zdají být biomarkery, které mohou posloužit i jako ukazatelé úspěšnosti léčby nebo i z hlediska prognózy nemoci, a tak stanovení efektivní specifické léčby (Kim 2023).

### **2.1.2 Diagnostické možnosti RS**

Nejdůležitějším krokem pro efektivní zahájení léčby je klíčová včasná diagnostika a v rámci diagnózy stanovení prognózy pacienta, a tak nastavení adekvátní terapie (Peterka a Potužník 2021). Jak bylo již zmíněno výše, variabilita této nemoci se neskrývá pouze v klinických symptomech, ale také v možnostech zobrazení patologických stavů. Proto byla vyvinuta diagnostická kritéria, která napomáhají k přesnější diagnostice RS (Boski et al. 2021). Diagnostika se nyní řídí kritérii dle McDonalda z roku 2017, na základě kterých je pro paraklinické vyšetření využívána konvenční MR, která ale má dle výzkumů své limitace, které rozvádíme v následujících kapitolách.

### **2.1.3 Klinické projevy**

Nejčastěji je RS v iniciálních fázích charakterizována epizodami atak (relapsů neboli neurologických dysfunkcí) a remisí (tedy úplného či částečného zlepšení) (Lublin et al. 2014). RS může mít různou šíři iniciálních příznaků jako je optická neuritida, bolest obličeje, spasmy poloviny obličeje, pozitivita Lhermitova příznaku, transversální myelitis, slabost a snížení citlivosti končetin, dysmetrie, ztráta sluchu, barvoslepost, poruchy chůze a rovnováhy a další (Ford 2020). Po určitém čase dochází k postupné progresi nemoci, a dochází tak ke klinickému zhoršení i bez významných relapsů (Oh et al. 2019). Typ a závažnost neurologických symptomů je značně individuální a závisí na mnoha proměnných (Gelfand 2014). Jednou ze struktur, která je zasažena lézemi je také již několikrát zmiňovaný kortikospinální trakt, to znamená, že

některé z příznaků mohou být součástí tzv. syndromu horního motoneuronu (Emos a Agarwal 2022).

<b>Klinické příznaky</b>	
Změny citlivosti	Snížení až ztráta cití jakékoli modality, dysestezie, parestezie, neuropatické bolesti
Poruchy motoriky	Symptomatologie léze horního motoneuronu (spasticita, hyperreflexie, klonus, pozitivní pyramidové jevy, kokontrakce, synkinézy...) (Emos a Agarwal 2022)
Poruchy vestibulárních funkcí	Vertigo, poruchy rovnováhy
Poruchy bulbárních funkcí	Dysartrie, poruchy polykání
Poruchy chůze	V závislosti na ztrátě zraku, cití, poruchám rovnováhy, spasticitě, ataxii a únavě
Sfinkterové a sexuální poruchy	Močové poruchy, trávicí poruchy, inkontinence
Kognitivní poruchy a poruchy psychiky	Poruchy koncentrace, paměti a exekutivních funkcí
Zrakové poruchy	Diplopie, optická neuritida, ztráta zraku

**Tabulka 1:** Klinické příznaky: Vypracováno dle: (Hauser a Cree 2020; Deangelis a Miller 2014)další (Emos a Agarwal 2022).

## 2.1.4 Paraklinická vyšetření a jejich omezení

### Magnetická rezonance jako metoda volby (a její limitace)

MR hraje důležitou roli v diagnostice RS, ztrácí však schopnost charakterizovat patologické mechanismy nemoci a následné progrese. Není schopna odlišit histologicko-patologické procesy jako je zánět, demyelinizace a remyelinizace (Inglese a Petracca 2018). Toto omezení bylo vystihnuto v klinicko-patologickém paradoxu podle Barkhofa, který vysvětluje, proč se klinický stav neshoduje s objemem T2 hyperintenzních ložisek (Barkhof 2002). MR není schopna identifikovat měnící se charakter zánětu v CNS, který probíhá především v progresivní fázi, to znamená, že přestože dochází k vyhasínání enhancementu, nemusí to znamenat, že zánětlivý proces vymizel (Horáková 2011). Zároveň někteří autoři ve svých publikacích zmiňují omezenou schopnost MR detekovat kortikální léze, tato omezení by však mohla být překonána kombinací s dalšími metodami, jako je DTI či funkční MR (Geurts a Barkhof 2008). Přes všechna omezení se MR stále považuje jako metoda volby pro diagnostiku RS, je důležitým nástrojem pro mapování lézí, tedy sledování jejich polohy v souvislostech s klinickým stavem a přináší tak možnost hlubšího porozumění kliniko-patologických vztahů společně s kombinací dalších paraklinických vyšetření (Sormani et al. 2011).

Předmětem sledování v některých studiích byl pomocí MR i lesion load, který má právě na základě klinicko-patologického paradoxu svá významná omezení.

Ve studii Rudick et al. 2006 autoři upozorňují na to, že odloučení mezi lesion load T2 na MR a klinickou manifestací může být způsobena tím, že studie, které tuto problematiku zkoumají, jsou krátkodobé (nejdéle 2 roky) a klinická závažnost v závislosti na objemu T2 lézí na MR je možné předpovídat pouze v longitudinálních studiích. Podporují tak hypotézu, že patologie CNS musí progradovat za určitý „threshold“ před tím, než může být pozorována klinická disabilita nebo její progrese. V této studii poukazují také na důležitost věku v souvislosti s korelací T2 lézí a klinickým stavem. Starší pacienti měly horší klinické projevy nežli mladší pacienti, přestože trvání nemoci trvalo stejně dlouho. Jedním z důvodů dle autorů může být kvalitnější schopnost neuroplasticity v mladém věku.



### **2.1.5 Objektivizace neuroplasticity u RS**

Kromě již zmiňované MRI, funkční magnetické rezonance (fMRI) a DTI, se k hodnocení neuroplasticity využívá také Transkraniální magnetická stimulace (TMS), která umožňuje neinvazivně stimulovat mozkovou aktivitu pomocí magnetických impulsů. TMS může být použita k hodnocení excitability kortikálních oblastí a zkoumání plastických změn v mozku u pacientů s RS (Zhou et al. 2022). Dále se využívá EEG (Elektroencefalografie) - metoda zaznamenávání elektrické aktivity mozku pomocí elektrod umístěných na povrchu skalpu. Tato technika umožňuje studovat změny v elektrické aktivitě mozku související s neuroplasticitou (Letizia Leocani et al. 2000).

Využívají se i metody, které zahrnují měření hladin různých biochemických markerů, hormonů a dalších látek, které mohou ovlivňovat funkci mozku a plastické změny v nervovém systému (Negaresh et al. 2019). Studium hladin zánětlivých cytokinů, jako jsou interleukiny a TNF-alfa, patří mezi využívané metody (Rizzo et al. 2018). Také se využívá měření hladin neurotrofických faktorů, jako je například brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Nociti a Romozzi 2023).

## 2.2 Současný stav bádání

Snazší a přesnější určení prognózy tak heterogenního onemocnění jako je roztroušená skleróza (RS) je naprosto klíčové pro správnou a efektivní volbu terapie (Rotstein a Montalban 2019). Není proto divu, že jednou ze zkoumaných proměnných je specifita umístění léze – tedy korelace mezi specifickým umístěním léze a stupněm disability (viz. Kapitola Důležitost umístění léze). Sledovanou proměnnou některých studií ve vztahu s klinickou manifestací nemoci je i lesion load – objemové zatížení lézemi (Charil et al. 2003; Molyneux et al. 1998). Lesion load získaný z MR mozků lidí s RS, který jsme zkoumali v rámci mé bakalářské práce, poukazoval na velmi nízké koreláty s klinickým stavem. K tomuto tvrzení došli také autoři Miki et al. nebo Molyneux et al. již v letech 1998-1999, kteří porovnávaly lesion load na MR s Kutzkeho EDSS. Nenalezli ovšem významné koreláty těchto dvou proměnných. To potvrzuje i Klinicko-patologický paradox podle Barhofa z roku 2002. Jelikož se z naší předchozí studie (a také dle výše zmiňovaných studií) potvrdilo, že sledovat pouze celkový lesion load v korelaci s klinickým stavem je nedostatečné, je nutno vyloučit jednu z mnoha proměnných a zaměřit se na specificky uložené léze a jejich možný dopad na klinické projevy. Jedním z nich je právě specifické umístění léze.

## 2.3 Důležitost umístění léze

Ve studii Charil et al. 2003 se autoři na 452 MR zobrazení pacientů s RS pokoušeli mapovat místa na mozku zodpovědné za různé typy disability. Korelace našli mezi stupněm EDSS (Expanded Disability Status Scale) a lézemi viditelnými v oblasti capsula interna sinistra (hl.v oblasti genu, tedy rohu) a periventrikulární bílé hmotě (tady zasahuje i pyramidová dráha) v levé hemisféře. Pyramidové deficity korelovaly pouze v jedné aree, a to v levé capsula interna v korelaci s EDSS. Porucha koordinace korelovala s oblastmi interhemisférickými a s pyramidovým periventrikulárním bílým traktem a inferiorním a superiorním longitudinálním fasciklem a nejvíce zasaženou oblastí v oblasti corpus callosum. Jeví se tedy, že oblast kortikospinálního traktu, zasažená lézí, může mít významnou souvislost se stupněm disability u pacientů s RS.

Důležitost umístění léze zkoumali ve studii Prosperini et al. 2011, kde sledovali korelaci mezi infratentoriálními lézemi, jejich objemem, deficitem v rovnováze a pády u pacientů s RS. Zjistili, že pacienti, kteří mají problémy s nečekanými pády, mají větší objemové zatížení lézí než nepadající. Výsledkem studie bylo, že získaná data naznačují, že léze ve specifických infratentoriálních areách a velikost objemového zatížení lézemi

v této oblasti negativně ovlivňují statickou rovnováhu a mohou pacienta predisponovat k možným pádům.

Studie Minneboo et al. 2004 zkoumali opět infratentoriální léze (jejich počet) a možnosti predikce stupně disability u RS. Výsledkem bylo, že infratentoriální léze souvisejí s dlouhodobou prognózou u pacientů s počátečními nálezy naznačujícími roztroušenou sklerózu, a proto dle autorů mohou pomoci identifikovat pacienty s vysokým rizikem dřívějšího výskytu klinicky relevantního postižení.

Vellinga et al. 2009 se snažili potvrdit hypotézu, že symptomatika (čili klinické projevy) bude ovlivněna lokací léze. Zjistili, že korelace se nachází mezi lézemi v periventrikulárním regionu a stupněm disability. Autoři se také domnívají, že všechny viditelné léze na MR nemusí být jsou symptomatické, ale celkový počet těchto lézí přispívá k celkovému poškození. Významným faktorem pro stupeň disability je jak umístění léze, tak celkový počet lézí a celkové objemové zatížení mozku.

Další studií, která se zabývala mikrostrukturálními změnami specificky v oblasti kortikospinálního traktu (CST) ve vztahu k chůzi u lidí s RS byla Hubbard et al. 2016 . Autoři zjistili, že mikrostrukturální změny v kortikospinálním traktu, zjištěné pomocí DTI, korelovaly s chůzí u pacientů s roztroušenou sklerózou. Konkrétně bylo zjištěno, že nižší míra integrity CST byla spojena s horší chůzí a vyšší mírou postižení u těchto pacientů.

Ve studii Baird et al. 2018 dospěli k závěru, že omezení integrity CST (měřeno DTI a MR) může korelovat se sníženou silou dolních končetin. Autoři ale upozorňují také na to, že při hodnocení vztahu mezi integritou CST a silou dolních končetin u lidí s RS je důležité brát v úvahu věk a pohlaví, zde se korelace mezi těmito proměnnými zdají nekonzistentní.

Také studie D.S. Reich et al. 2008 zjistila, že lidé s RS, kteří vykazovali větší a závažnější patologie v CST, měli tendenci mít výrazné snížení svalové síly. Byla zaznamenána korelace mezi lokalizací a rozsahem lézí v CST a závažností slabosti u těchto pacientů.

Sechi et al. 2019 sledovali lidi s RS, u nichž se projevovaly motorické problémy pouze na jedné polovině těla. Pomocí MR, byla analyzována přítomnost lézí v CST. Byla zaznamenána silná spojitost mezi umístěním těchto lézí v CST a jednostranným motorickým zhoršením.

## 2.4. Specifika strukturálních změn

### 2.4.1 Umístění lézí jako možnost predikce klinické progresy – mapování lézí

Strategické umístění lézí může být důležitým faktorem ovlivňujícím mozkové funkce (Filippi et al. 2019). Na základě zkoumání specificky uložených T2 a T1 lézí je možná predikce dlouhodobých klinických výsledků. To znamená, že pokud se při diagnostice shledají léze na specifickém místě, ve specifických traktech (např. v kortikospinálním traktu), mohou znamenat rychlejší progresi nemoci. Výše popsanou problematiku zkoumali v retrospektivní studii Bodini et al. 2011. Zjistili, že umístění T2 léze na specifickém místě shledané na počátku studie je asociovaná s rychlostí progresy během 10leté periody od počátku studie. Problematika bohužel není tak jednoduchá. Motorika obecně je výsledkem spolupráce několika navzájem propojených systémů nervové soustavy. Proto i léze mimo motorický trakt – tedy např. v inferiorním fronto-occipitálním fasciklu a fasciculus longitudinalis superior mohou být součástí rapidnějšího zhoršení mobility (Rizzolatti a Matelli 2003). Jak se zdá, jedná se většinou o trakty, které jsou součástí důležitých asociačních drah, které propojují každý frontální lalok s ostatními regiony té samé hemisféry (Catani et al. 2002). Dle této studie se zdají být výrazně zapojené do motorických funkcí a léze v těchto oblastech tedy mohou způsobovat významný motorický deficit.

Důležitost v možných klinických projevech hrají i léze nacházející se v míše. Zasažení šedé hmoty míšní se v některých případech jeví častější a není proto možné vyloučit asociaci těchto lézí s disabilitou (Petrova et al. 2017; Agosta et al. 2007). CST může být významně zasažen i v oblasti míchy, kde je na MR míchy možné shledat vysokou frekvenci lézí, a to především v laterálním a posteriorním funikulu (Kerbrat et al. 2020). Důležitou proměnnou je také celkový objem lézí, které se nacházejí v kortikospinálním traktu. Ten se dle některých studií v oblasti míchy jeví větší než v mozku samotném, ve kterém je strukturou s nejvyšší frekvencí lézí je oblast corona radiata – přesněji v mediální část kortikospinálního traktu (Kerbrat et al. 2020). Autoři výše uvedené studie se domnívají, že léze v míše hrají významnou roli ve zvýšeném riziku progresy disability během 2 let.

Léze v kortikospinálním traktu mohou mít kumulační efekt v celém průběhu traktu od mozku až po míchu do krční oblasti. To poukazuje na významnou prognostickou hodnotu spojenou s disabilitou (Brownlee et al. 2019).

Několik studií nacházelo korelace mezi lézemi a stupněm disability především v levé corona radiata. Jednou z těchto studií byla Dalton et al. 2012, která sledovala, zda je možné nacházet typické umístění lézí po 20 letech od diagnózy RS v porovnání s pacienty, kterým byl diagnostikován pouze klinicky izolovaný syndrom. Nacházeli charakteristické lokace lézí pro pacienty, kteří měli definitivně stanovenou diagnózu RS a to v oblastech corona radiata, optické radiaci, corpus calosum (periventrikulárně) a fronto-occipitálním fasciklu. Zároveň pacienti, kteří měli EDSS vyšší než 3 měli větší předpoklad k lézím umístěným v oblasti optické radiace a v levé capsula interna. Studie (Kincses et al. 2011) shledala korelace mezi EDSS a periventrikulárními lézemi bilaterálně. Deficity senzorických a koordinačních funkčních systémů korelovaly s akumulací lézí v regionech jako je thalamus a střední cereberální peduncul. V závěru ale autoři uvádí, že mapování lézí může podporovat asociace specificky uložených lézí s vývojem symptomů, ale pouze v omezeném rozsahu. Nejedná se tedy o jediný faktor, na základě kterého můžeme posuzovat prognózu onemocnění.

Je důležité, že všechny léze nejsou symptomatické, ale všechny léze přispívají k celkovému „zatížení“ mozku. Proto se předpokládá, že právě specifická lokace léze je důvodem k disabilitě, ale důležitou roli hraje také celkové objemové zatížení lézemi (Wilson et al. 2003). V závěru této kapitoly je opět nutné zdůraznit, že rozdílnou roli bude hrát specifické umístění léze u pacientů s relaps-remitentní RS a u pacientů, jejichž nemoc je již v progresivní fázi, kdy je překročen určitý „threshold“ axonální degenerace a vyčerpání rezervní kapacity mozku (Bjartmar et al. 2003).

#### **2.4.2 Léze v oblasti kortikospinálních traktu**

Kortikospinální dráha (CST) představuje klíčovou nervovou dráhu, která hraje důležitou roli při pohybové kontrole a motorické aktivitě somatického systému od krku až k nohám (Jang 2014). Jedná se o hlavní dráhu zapojenou do volných pohybů. Začíná v oblasti primární motorické kůry (v gyrus precentralis), kde jsou těla (soma) pyramidových neuronů umístěna v V. vrstvě kůry, nazýváme ho jako horní motor neuron (UMN). Sbíhají se do corona radiata, kdy pokračují laterálně k zadní polovině laterální komory (Kim a Pope 2005).

Dále poté putují ve svazcích skrz capsula interna, cerebrální pedunkuly a ventrální pons (most). Většina těchto neuronů se v oblasti decussatio medullae prodloužené míchy kříží a vytváří tak laterální CST pokračující do míchy. Některé axony pokračují bez zkřížení na ipsilaterální straně a vytváří anteriorní CST. Axony anteriorního a obou laterálních CST vstupují do šedé hmoty ventrálního rohu míchy, zde vytváří synapse s druhým tzv. dolním motoneuronem (LMN) této dráhy (Van Wittenberghe a Peterson 2022).

Axony LMN vystupují přes přední míšní roh do periferie, vytváří spojení se svalem ve formě nervově-svalové ploténky, díky kterému dochází ke kontrakci svalu (Javed et al. 2022). Zatímco anteriorní kortikospinální dráha pomáhá s kontrolou motoriky axiálních svalů, laterální CST je hlavní drahou pro motorickou kontrolu ostatních svalů těla (Kraskov et al. 2019).

Díky tomuto propojení UMN a LMN lze přenášet informace z CNS ke svalům a dochází k signalizaci svalům ke kontrakci či relaxaci. Léze v oblasti CST traktu mohou mít následky, které jsou typické pro tzv. UMN syndrom, který se projevuje spasticitou, zvýšenými napínavými reflexy, pozitivním Babinski sign, poruchou koordinace, chůze apod. (Lohia a McKenzie 2022).

S ohledem na důkladné porozumění neurofyziologie a anatomie kortikospinálního traktu, se naskýtá hypotéza, že motorické postižení může být vysvětleno specifickou lokalizací lézí právě v této dráze. Bylo zjištěno, že nedochází ke specifické distribuci lézí v rámci CST, ale zdá se, že místa jako corona radiata a CST v krční oblasti bývají predominantní. (Kerbrat et al. 2020). Je důležité zdůraznit, že specifické postižení a jeho stupeň může být ovlivněn specifickou lokalizací léze v určité části CST, což má vliv na konkrétní svalové skupiny či části těla díky somatotopickému uspořádání – specificky například corona radiata je známá pro své somatotopické uspořádání (Kwon et al. 2014).

Stejně tak typ a charakter léze hraje významnou roli v následném klinickém projevu – může se jednat o demyelinizaci, sklerotizaci, či atrofii mozku. Nervová vodivost a přenos signálu poté může ovlivněna na různé úrovni (Markovic-Plese a McFarland 2001; Martínez-Heras et al. 2020). Alternace vodivosti může být různá napříč různými fenotypy RS. Například zpomalený čas vedení CST a snížená amplituda MEP (motorické evokované potenciály) může naznačovat axonální vyčerpání nebo dokonce extrémní asynchronii více sestupných vln k míšním motoneuronům kvůli blokům vedení v

myelinizovaných vlákních podél kortikospinální dráhy. K měření vodivosti se využívají různé metody (Hess et al. 1987; Stampanoni Bassi et al. 2017).

### **2.4.3 Léze v oblasti CST v souvislosti s klinickými projevy**

Studium patologií v CST je založeno na mnoha objektivizačních technologiích, což přináší jisté výhody. Důležitost konvenční MR jsme zmiňovaly již výše současně s jejími omezeními. Jednou z dalších zobrazovacích metod je difuzní tenzorová magnetická rezonance (DTI), která může poskytnout užitečné informace o mikrostruktuře CST (Jang 2011). Právě mikrostrukturální změny v CST mohou být spojeny s narušenou chůzí u pacientů s RS. Zvláště pak byla pozorována korelace mezi změnami v CST a různými parametry chůze, jako je rychlost, délka kroku a variabilita kroku (Hubbard et al. 2016). Je možné, že kvantitativní měření chůze a svalové síly mohou poskytovat důležité informace o patologii CST v mozku pacientů s RS. Byly identifikovány korelace mezi těmito měřeními a strukturálními změnami v CST a to, že fokální léze v kortikospinálním traktu ovlivňují frakční anisotropii měřenou pomocí DTI a mohou tak být zodpovědné za stupeň disability. (Tovar-Moll et al. 2015).

Ve studii D.S. Reich et al. 2008 dospěli autoři k závěru, že abnormality v kortikospinálním traktu, identifikované pomocí MR, jsou spojeny se závažností motorické slabosti (v oblasti kotníku) u lidí s RS.

Mikrostrukturální změny v oblasti CST dle Hubbard et al. 2016 korelovaly s chůzí u lidí s RS. Konkrétně bylo zjištěno, že nižší míra integrity CST byla spojena s horší chůzí a vyšší mírou postižení u těchto pacientů.

CST není ale pouze jediná dráha, která bude hrát významnou roli ve zhoršení motorických projevů pacienta. Porucha motoriky je složitý substrát, který nelze přisuzovat pouze jednomu nálezu pomocí objektivizačních metod, ale je důsledkem poškození jak CST, tak infratentoriálních struktur a míchy (Daams et al. 2015). Významně by klinické projevy mohly ovlivňovat léze v primární senzitivní kůře (Madsen et al. 2022) a celkově v oblasti senzomotorického traktu (Strik et al. 2021).

#### **2.4.4 Léze v oblasti mozečku**

Důležitou strukturou účastnící se optimálního fungování motorických funkcí je mozeček. Ovlivňuje rovnováhu, svalový tonus při stoji i chůzi, upravuje volní pohyby a celkovou koordinaci pohybu (Dylevský 2009).

Funkčně je mozeček rozdělen do cortico-nukleárních subokruhů, které jsou integrované v množství senso-motorických a kognitivně-behaviorálních okruhů. To znamená, že porušení struktur mozečku a jeho okruhů v rámci RS výrazně přispívá k rozvoji disability (Eriksson et al. 2003).

Jelikož léze zasahují bílou hmotu kdekoli na mozku, není divu, že se objevují i v oblasti mozečku, a to nejčastěji v oblasti cerebellárních pedunculů a v oblasti nucleus dentatus a nucleus olivaris (Weier et al. 2015; Ludwin 2000). Přestože léze na úrovni mozečku mohou výrazně zasahovat do motorických funkcí, zdá se, že toto narušení funkce mozečku ovlivňuje celkové symptomy RS asi ze 11-33 % (Rot et al. 2008). Mezi mozečkové symptomy patří například třes, ataxie, poruchy koordinace, poruchy řeči, hypotonie, různé formy nystagmu, okulární dysmetrie a dysdiadochokineza, které můžeme sledovat i u RS (Bodranghien et al. 2016).

#### **2.4.5 Léze v oblasti mozkového kmene**

Mozkový kmen je klíčovou strukturou, která řídí mnoho základních životně důležitých funkcí, včetně dýchání, srdečního rytmu, reflexů a spánku. Jedná se o strukturu, která propojuje mozek s míchou a mozečkem. Jeho součástí je množství významných míst šedé hmoty, která vytváří mnoho důležitých jader této struktury a bílé hmoty, která vytváří dráhy propojující různé struktury mozku (Basinger a Hogg 2023). Na základě znalostí funkcí jednotlivých částí motorického kmene (prodloužená mícha, Varolův most a mesencephalon – střední mozek) můžeme teoreticky odvozovat následky zasažení těchto oblastí lézemi.

##### **Mesencephalon**

Střední mozek je důležitým regionem mozku, který hraje klíčovou roli v různých funkcích včetně senzorkého zpracování, motorického řízení, regulace bolesti a emočních reakcí (Caminero a Cascella 2023).



Z pohledu motoriky je esenciální struktura zvaná tegmentum, které má důležitou souvislost s motorickým řízením a kontrolou pohybu (součást tzv. extrapyramidových drah), je zapojen také do reflexních pohybů jako je pohyb očí. Tato část mozku obsahuje několik klíčových struktur a drah, které se podílejí na koordinaci a regulaci motorických funkcí - integrace sensorických informací, plánování a regulaci pohybu a modulaci svalové aktivity (Noga a Whelan 2022). Jednou z nich je substantia nigra jejíž část produkuje dopamin – důležitý neurotransmitter účastníci se při řízení pohybu a koordinaci, v kontextu s RS je také možné, že dysfunkce tohoto systému vede i k nadměrné únavě a vyčerpání (Dobryakova et al. 2015).

Ze studií vyplývá, že poškození v oblasti mozkového kmene je jedním z faktorů možné predikce budoucí disability (Habek 2013). Kmenové symptomy jsou u pacientů s RS velmi časté. Patří sem: diplopie, dysfunkce čítí v oblasti obličeje, nestabilita při chůzi, vertigo, oscillopsie, hemispasmy a slabost mimických svalů, dysartrie a další (Sastre-Garriga et al. 2010).

#### **2.4.6 Periventrikulární bílá hmota – charakteristika a patogeneze u RS**

Periventrikulární bílá hmota je důležitou strukturou účastníci se řady fyziologických funkcí. Tato oblast se nachází kolem mozkových komor a prochází zde velké množství traktů bílé hmoty mozkové. Jedním z nich je CST (Snell 2010).

##### **Patogeneze v úrovni periventrikulární bílé hmoty**

Při zkoumání MR lidí s RS pro tuto studii jsme zaregistrovali, že velmi často se léze nacházejí periventrikulárně. Dle studie (Martinez Sosa a Smith 2017) je tato část mozku výrazně ovlivněna u několika neurologických onemocnění. Jedním z nich je právě RS. Autoři se domnívají, že právě v této oblasti dochází k výrazné hypoxii vznikající z důvodu specifické anatomie vaskulárního systému v této oblasti. Specificky tyto regiony jsou zásobovány cévami, které jsou náchylné k desaturaci kyslíkem, zejména pokud je omezena perfuse (Narayana et al. 2014). Zároveň se jedná o region, který je velmi chudě vaskularizován. Dochází tedy k hypoxii, která může hrát významnou roli v patogenezi lézí (Martinez Sosa a Smith 2017). Patologie v oblasti periventrikulární bílé hmoty byly sledovány hlavně na novorozencích (Inder et al. 1999) (jako periventrikulární leukomalacie), či u pacientů s demencí (Pavlova et al. 2003). Jedny z mála studií, které zkoumaly korelaci mezi lézemi v oblasti periventrikulární bílé hmoty a disabilitou

měřenou na EDSS a došly k pozitivním korelacím byly Charil et al. 2003; Vaneckova et al. 2022. Charil et al. ,shledali také korelace s disabilitou a lézemi v oblasti capsula interna.

Poškození v oblasti bílé hmoty mozkové je vždy problematické vzhledem k tomu, že lidský mozek je charakterizován specializovanými oblastmi, které jsou významně propojeny. To znamená, že poškození v určité oblasti má signifikantní dopad na celkovou mozkovou aktivitu a funkci. Vzniká se tzv. „Disconnection syndrome“ (Filippi et al. 2019).

## 3. Neuroplasticita

### 3.1 Neuroplasticita a funkční adaptivní změny u RS

Základem funkce každého neuronu, a také celých nervových sítí, je schopnost dynamické adaptace jako odpověď na různé externí stimuly a změnu prostředí (Sharma et al. 2013). Dle tohoto tvrzení může být neuronální adaptace mnoha forem – od změn v síle neurálních synapsí po strukturální změny. To znamená, že mozek vytváří různé náhradní funkční sítě jako náhradu za poškozené či ztracené neurální spoje. Jedná se o širokou škálu změn, jako je formace nových synapsí nebo indukce neurogeneze, změna síly synaptických přenosů, změny v rovnováze mezi excitací a inhibicí, ale i kortikální reorganizace a změny v různých formách aktivace mozku (Ksiazek-Winiarek et al. 2015).

Neuroplasticita je závislá na formě stimulace z vnějšího prostředí, v závislosti na stimulu tedy mohou být již existující synapse posíleny či zeslabeny. Výsledkem je proces nazývaný dlouhodobá potenciace a dlouhodobá inhibice (Hess a Donoghue 1996).

Funkční reorganizace u RS závisí na molekulárních a celulárních mechanismech, které podporují změny v odpovědi systému (Tomassini et al. 2012). Je také důležité, že funkční zotavení je dosaženo a udržováno remyelinizací tkáně postižené zánětem (Prosperini et al. 2015). Mechanismus remyelinizace zahrnuje několik kroků, včetně migrace oligodendrocytů (buňky produkující myelin) k postiženým oblastem, diferenciace oligodendrocytů na maturující oligodendrocyty a nakonec syntézu a depozici nového myelinu kolem axonů (Lubetzki et al. 2020).

Tento systém však může být vyčerpán, a to na základě několika mechanismů. Tyto klíčové mechanismy byly identifikovány například ve studii Gruchot et al. 2019: Jedním z těchto mechanismů je imunitní dysregulace, která je charakterizována přetrvávajícím zánětem v centrálním nervovém systému (CNS). Tento zánět je často spojen s aktivací imunitních buněk, jako jsou T lymfocyty a makrofágy, které mohou vyvolat poškození myelinu a inhibovat proces remyelinizace.

Dalším klíčovým faktorem je nedostatečná produkce oligodendrocytů – buněk odpovědných za tvorbu myelinu v CNS. Poruchy v produkci nebo migraci těchto buněk mohou snížit schopnost CNS obnovovat myelin po demyelinizačním útoku. Kromě toho

může dle této studie dysfunkce astrocytů (dalšího typu buněk CNS) také ovlivnit proces remyelinizace. Astrocyty jsou důležité pro tvorbu prostředí, které je vhodné pro regeneraci a remyelinizaci po poškození myelinu, a jejich dysfunkce může narušit tuto podpůrnou funkci (Ponath et al. 2018).

Neuroplasticitu všeobecně můžeme rozdělit na několik forem:

a) **Neuroplasticita vývojová (Developmental Plasticity)** (Nettle a Bateson 2015)

Tato forma plasticity je spojena s růstem a vývojem mozku u dětí. Během dětství a adolescence může mozek vytvářet nové spoje a přizpůsobovat se různým podnětům, což je klíčové pro učení a rozvoj dovedností.

b) **Neuroplasticita adaptivní (Adaptive Plasticity):**

Tato forma plasticity se vyskytuje po celý život a umožňuje mozku přizpůsobovat se novým situacím a zkušenostem pomocí různých mechanismů. Když dojde k poranění mozku nebo k jiným změnám v nervovém systému, adaptivní neuroplasticita umožňuje zbývajícím neuronům převzít funkce poškozených částí mozku. Může se jednat o různé formy (Peterson 2012).

Shrnutím – oba typy neuroplasticity jsou důležité a vzájemně se doplňují. Vývojová neuroplasticita nastává během ontogeneze a formuje základní strukturu mozku, zatímco adaptivní neuroplasticita umožňuje mozku přizpůsobit se měnícím se podmínkám a učit se novým věcem po celý život a využívá k tomu široké spektrum neurobiologických mechanismů. Může tedy probíhat na základě několika forem zmíněných níže.

Dle zmiňovaných studií může teoreticky neuronální plasticita napomoci jedincům s RS znovu získat ztracenou funkci nebo získat nové způsoby, jak provést daný úkol. Je důležité poznamenat, že neuroplasticita je složitý proces, který se může lišit mezi jednotlivými pacienty s RS a mohůže být ovlivněna mnoha faktory, včetně rozsahu a umístění léze v mozku a individuální biologie pacienta (Pantano et al. 2005; Tomassini et al. 2012).

## **Důležitými mechanismy neuroplasticity jsou:**

### **1. Kortikální reorganizace (reorganizační neuroplasticita):**

Kortikální reorganizace je proces, při kterém se mozková kůra (konkrétně kortikální oblasti zpracovávající senzorycké a motorické informace) přizpůsobují změnám v nervovém systému (Dinse 2006). V kontextu RS může kortikální reorganizace v rámci neuroplasticity znamenat, že mozek pacienta se pokouší kompenzovat poškozené oblasti tím, že se „přesměrovávají“ senzorycké a motorické funkce na jiné oblasti, které nejsou zasaženy demyelinizací (Pantano et al. 2002).

Modifikované funkční vzory senzomotorické aktivity (v kontextu s kortikální reorganizací) se mohou jevit různě napříč jednotlivými formami RS (Rocca et al. 2009). Rozsah a charakter motorické reorganizace se mění v průběhu fází (Pantano et al. 2005) a stadií (Rocca et al. 2005) tohoto onemocnění. S progresí onemocnění vzory funkční reorganizace naznačují globálnější aktivaci více struktur mozku. To znamená, že jednoduché motorické úkoly způsobují zvýšenou aktivaci senzomotorických areí nežli u zdravých jedinců (Rocca et al. 2005). Šíře aktivace závisí na mnoha proměnných jako je velikost zatížení lézemi v oblastech mozku či míchy (Lee et al. 2000; Reddy et al. 2000). K rozlehlejší aktivaci motorických center může docházet také díky tzv. „bilaterizaci“ mozku nebo také v některých případech k „relaterizaci“ (Rocca et al. 2009). Schopnost kortikální reorganizace je také závislá na závažnosti (Pantano et al. 2005; 2002) a místě poškození mozku, na typu RS, místě či velikosti poškození (citováno z review: Tomassini et al. 2012).

Kortikální reorganizace je u RS ovlivněna několika dalšími aspekty jako je například věk, který ovlivňuje funkční rezervy mozku – tedy rozdílnou kapacitou pro neuroplasticitu a remyelinizaci (Cole et al. 2020). Na základě hormonálních rozdílů může být rozdíl i v závislosti na pohlaví (Tomassini et al. 2005).

U neurologických onemocnění může částečně právě neuroplasticita přispívat k funkčnímu zotavení, za určitých okolností i ve smyslu maladaptace, což znamená, že neuroplastické změny mohou být také nesprávně vyvážené nebo nesprávně směřované kvůli nepoužívání dané části těla. To může vést k nepřiměřené reakci mozku na změny ve svém prostředí nebo vlastní struktuře (Zeller a Classen 2014). Rozlišení pozitivní a maladaptivní plasticity je však velmi náročné (Tomassini et al. 2012).

Zatímco existuje mnoho studií zkoumajících neuroplasticitu a kortikální reorganizaci u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS), je důležité si uvědomit, že tento výzkum je stále v procesu bádání, a ne všechny závěry jsou definitivní. Výsledky se mohou lišit v závislosti na specifických aspektech studie, metodologii a vzorku pacientů. Například některé studie zkoumají změny v mozkové činnosti pomocí funkční magnetické rezonance (fMR) (Rocca et al. 2003) a ukazují, že mozky pacientů s RS mohou vykazovat reorganizaci aktivace kortikálních oblastí v důsledku demyelinizace. Jiné studie se zaměřují na změny v senzorických nebo motorických funkcích u pacientů s RS a sledují, jak se tělo snaží kompenzovat tato poškození v souvislosti s klinickými projevy (Řasová et al. 2014).

Intervence, které tuto formu neuroplasticity podporují v souvislosti s rehabilitací budou zmíněny v nadcházejících kapitolách.

## 2. Synaptická plasticita

Některé studie naznačují, že i přes poškození myelinu a nervové tkáně může docházet k obnově nebo kompenzaci na úrovni synapsí. To může být důležité pro udržení funkce a kompenzaci za ztracené spojení (Stampanoni Bassi et al. 2017; Ksiazek-Winiarek et al. 2015).

Synaptická plasticita je schopnost nervového systému přizpůsobit se a měnit své synaptické spoje v důsledku zkušeností, učení a změn v prostředí. Tento proces umožňuje mozku přizpůsobit se novým podmínkám a optimalizovat komunikaci mezi neurony (Stampanoni Bassi et al. 2017).

Tato forma plasticity může probíhat na několika úrovních morfologické (strukturální) a funkční úrovni, které si v následujícím odstavci blíže popíšeme.

**Morfologická plasticita** zahrnuje změny ve struktuře synaptických spojení, jako je růst nových synapsí, změny ve tvaru synaptických výběžků a vytváření nových dendritických větví. Například učení nové dovednosti může vést k růstu nových synapsí a ke zvětšení objemu neuronální sítě zapojené do této dovednosti (Holtmaat a Svoboda 2009). Tato schopnost se u RS mění z důvodu přetrvávajícího zánětu, který způsobuje dysregulaci tohoto systému (Centonze et al. 2010).

**Funkční plasticita** se týká změn v síle a účinnosti synaptických spojení. Změny ve funkční plasticitě mohou zahrnovat zvýšení nebo snížení počtu neurotransmiterů uvolněných v synaptické šterbině, změny v citlivosti postsynaptických receptorů nebo změny v propustnosti iontových kanálů. Tyto změny mohou ovlivnit sílu signálu

přenášeného mezi neurony a tím modulovat funkci nervového obvodu (Gulyaeva 2017).

Poškození nervové tkáně a zánětlivé procesy spojené s RS mohou narušit normální přenos signálů v nervovém systému. To může ovlivnit synchronizaci neuronální aktivity a komunikaci mezi různými mozkovými oblastmi (Ksiazek-Winiarek et al. 2015).

### **3. Neurogeneze**

Jedná se proces tvorby nových neuronů z neurálních progenitorových buněk. Je pro ni důležitá celá řada faktorů a to stimulace z prostředí, včetně fyziologických podnětů jako je cvičení (Yau et al. 2014), zdravá výživa (Heberden 2016), spánek (Kreutzmann et al. 2015) a mentální stimulace (Apple et al. 2017). Probíhá především během vývoje mozku v embryonálním a postnatálním období, ale i v dospělosti dochází k určité míře neurogeneze v určitých oblastech mozku, zejména v hipokampu, subventrikulární zóně a dalších specifických regionech (Lie et al. 2004). Proces neurogeneze byl zjištěn i u roztroušené sklerózy a to konkrétně v chronických lézích a je tedy možné, že neurogeneze může probíhat i v různých fázích onemocnění (Chang et al. 2008).

Dle množství studií uvedených dále v textu, se v kontextu s RS objevuje axonální postižení již v raných fázích onemocnění, aniž by docházelo ke klinicky viditelným funkčním poruchám. Předpokládá se, že díky adaptivním schopnostem mozku dochází k zachování normálních motorických funkcí (Reddy et al. 2000).

Motorické učení je zachováno zejména v raných fázích onemocnění a zdá se, že u úkolů, kde je zapotřebí integrace sensorických informací, se tato schopnost může ztrácet se zvýšenou progresí nemoci (Leocani et al. 2007). Studie Tomassini et al. 2011 ale došla k výsledkům, že motorické učení neboli schopnost nové motorické dovednosti (jak krátkodobé, tak dlouhodobé) je zachováno u široké škály rozpětí EDSS a různého stupně strukturálního poškození mozku. K spontánnímu zotavení tedy dochází částečně i po prodělané atace, kdy se ukazuje, že dochází k reorganizaci mozkové aktivity i u vyšších stupňů disability a strukturálního poškození mozku u RS (Tomassini et al. 2011).

## 3.2 Neuroplasticita a pohyb

Cvičení a pohyb mají pozitivní vliv na neuroplasticitu mozku díky několika mechanismům, které jsme již popsali výše, jelikož většina pohybové aktivity vychází z principu motorického učení a motorické kontroly. Neuroplasticita spojená s motorickým učením může také zahrnovat procesy jako je neurogeneze a myelinizace, které přispívají k rozvoji a upevňování nových pohybových schopností. Navíc, interakce mezi různými neurotransmitery, jako je například dopamin, může ovlivnit motivaci, učení a paměť spojené s motorickým učením (Hötting a Röder 2013).

Erickson et al. 2011 udává, že cvičením byl zvětšen hippocampus u zdravých dospělých. Jedním z důležitých procesů probíhajících při cvičení je neurogeneze (Yau et al. 2014), která při pohybu či cvičení může probíhat na základě několika mechanismů:

### 1. Zvýšený průtok krve

Cvičení zvyšuje průtok krve do mozku, což znamená zvýšený přísun kyslíku a živin, které jsou nezbytné pro normální funkci buněk mozku. To může posílit energetické procesy a podporovat obnovu neuronů (Mellow et al. 2020).

### 2. Zvýšená hladina neurotrofních faktorů

V několika studiích bylo sledováno, jak cvičení může ovlivnit neuroplasticitu na molekulární úrovni (Shobeiri et al. 2022; Castellano a White 2008). Předpokládá se, že cvičení stimuluje produkci neurotrofních faktorů, zejména BDNF (brain-derived neurotrophic factor), který je klíčový pro přežívání, růst a diferenciaci nových neuronů. Vyšší hladiny BDNF jsou spojovány s podporou neurogeneze (Numakawa et al. 2018). Zásadním nálezem byla schopnost „up regulace“ BDNF díky cvičení, tudíž je charakterizován jako aktivita-dependenční – má schopnost facilitace synaptických funkcí a neuronální excitability (Vaynman et al. 2005). Fyzická aktivita také aktivuje mechanismus signálového přenosu. To znamená, že na základě fyzické aktivity je možné, že jsou aktivovány prvky neuronální genové exprese, což je významné pro podporu dlouhotrvajících či permanentních změn morfologických funkcí nervového systému (Hortobágyi et al. 2022) .

Právě díky schopnosti BDNF podpořit růst a diferenciaci neuronů (působí tedy neuroprotektivně) by tento hormon mohl hrát významnou roli v kontextu se zánětem u RS. Nicméně, neexistuje úplné porozumění přesné role BDNF u



roztroušené sklerózy a studie na toto téma jsou často nejednoznačné (Nociti a Romozzi 2023).

Bylo ale zjištěno, že různé typy cvičení (aerobní (Bansi et al. 2013), anaerobní, odporový trénink či kombinovaně (Ozkul et al. 2018)) významně zvyšuje hladiny BDNF v krvi u pacientů s RS.

Doposud ale neexistuje studie, která by se zabývala BDNF v kontextu s neurorehabilitací, propioceptivními či facilitačními metodami nebo jinými koncepty (Shobeiri et al. 2022).

### **3. Snížení zánětlivých markerů**

Pravidelné fyzické cvičení je spojeno se snížením zánětlivých markerů v mozku (Mee-Inta et al. 2019) a zlepšenou neuroplasticitou (viz. již zmiňované studie výše v textu), což má potenciál pro ochranu mozku před neurodegenerativními procesy. Studie naznačují, že cvičení může vést ke snížení hladin zánětlivých markerů, jako je CRP a IL-6, což může být důležité pro omezení neuroinflamace spojené s neurodegenerativními onemocněními, jako je Alzheimerova choroba (Yau et al. 2014; Kelly 2018).

Zatím však chybí dostatečné množství přímých důkazů založených na studiích, které by přímo zkoumaly vliv cvičení na zánětlivé markery u pacientů s RS (Guo et al. 2020). V souvislosti s tímto tématem v kontextu RS bylo provedeno několik studií na myších modelech, které potvrdily, že cvičení snižuje zánět v nervové tkáni (Bernardes et al. 2013). Místo specifického zaměření na snížení zánětlivých markerů se výzkum často zaměřuje na celkové účinky cvičení na fyzické a psychologické aspekty RS, jako jsou různé formy neuroplasticity (Chaves et al. 2020; Leavitt et al. 2014), celkové zlepšení fyziologické kondice, síly, flexibility a celkového zdravotního stavu pacientů (Grazioli et al. 2019).

Přes omezený důkaz o účincích aerobního a silového cvičení na zánětlivé markery u lidí s RS existují pozorované trendy k ústupu zánětu po cvičení, které naznačují, že cvičení může mít potenciál modulovat zánětlivé procesy u těchto jedinců (Wong a Holahan 2019).

Podle dostupných studií není jednoznačně stanoveno, jaký specifický cvičební režim či plán by měli pacienti s roztroušenou sklerózou volit pro dosažení nejlepších výsledků. Každá studie se zaměřuje na různé proměnné a má odlišné

cíle, což znamená, že není jednotný návod na ideální cvičební protokol pro tento typ pacientů (Platta et al. 2016; Asano et al. 2009).

V kontextu snížení zánětlivých markerů pomocí neurorehabilitace u RS jsme byli schopni dohledat pouze dvě studie, kde se autoři zaměřili na hodnocení vlivu počítačového kognitivního tréninku na únavu, kognici a změny zánětlivých biomarkerů u pacientů s RS. Závěrem studie se ukázalo, že přidáním počítačového kognitivního tréninku ke konvenčnímu rehabilitačnímu programu (aerobní cvičení, odporový trénink) u pacientů s RS, dochází k snížení stupni únavy, zlepšení kognitivních schopností a došlo ke snížení hladiny zánětlivých biomarkerů (Moustafaa et al. 2022).

Jediná studie, která se zabývá biomarkery, které charakterizují myelinizační proces (konkrétně v této studii se jednalo o lipidy ze vzorku slzy) v kontextu specifických konceptů jako je Vojtova reflexní lokomoce a Bobath koncept je studie (Abreu-Corrales et al. 2023), výsledky jsou ovšem nejednoznačné.

#### **4. Podpora kortikospinální excitability**

Excitabilita kortikospinální dráhy se týká její schopnosti reagovat na různé stimuly a generovat tak akční potenciály. Jedná se o ukazatele funkční integrity dráhy (Kennefick et al. 2019). Tato schopnost se děje okruhy napříč celým mozkem. Vyšší excitabilita znamená, že kortikospinální dráha je více aktivní a má větší pravděpodobnost generování motorických signálů. Toto může být pozorováno například při provádění motorických úloh nebo během fyzické aktivity (Badawy et al. 2013).

Je množství faktorů, které ovlivňují neuronální excitabilitu na několika úrovních. Jak na buněčné úrovni pomocí iontové homeostázy (Debanne et al. 2003), pomocí neurotransmiterů ( v kontextu s RS je sledována např. GABA a glutamát) (Akyuz et al. 2023) , a to jak ve smyslu stimulace, tak inhibice. Roli hraje také koncentrace iontů v okolním prostředí (Chesler a Kaila 1992) či celkový stav neuronální sítě (Badawy et al. 2013).

Studie, které se zabývají, jaká forma cvičení je schopna podporovat kortikospinální excitabilitu mají rozdílné výsledky na základě typu a délky zatížení. Ukazuje se, že střední až vysoká intenzita u zdravých mladých jedinců má tendence podpořit kortikospinální excitabilitu (MacDonald et al. 2019).

Kortikospinální excitabilita se zdá být různorodá u různých pacientů s RS, to znamená, že můžeme sledovat různé stupně excitability u různých stupňů EDSS (Neva et al. 2016). Byla zjištěna korelace mezi poruchou kortikospinální excitability a vyšším stupněm EDSS u RS (Mori et al. 2013). Dle některých autorů je tedy možné, aby se stala jedním z biomarkerů charakterizujících toto onemocnění (Chaves et al. 2020).

Ve studii Chaves et al. 2020 autoři uvádí, že zvýšení kortikospinální excitability u RS po cvičení by naznačovalo, že cvičení má stimulační účinek na motorický systém i přes značné neurodegenerativní poškození, což by mohlo mít důležité důsledky pro funkčnost a rehabilitaci u pacientů s progresivní formou roztroušené sklerózy.

Všeobecně je ale potvrzeno, že cvičení a pohyb obecně má pozitivní vliv na průběh RS (Dalgas et al. 2009; Latimer-Cheung et al. 2013).

### **3.3 Neuroplasticita u RS v kontextu s rehabilitací**

Rehabilitace je důležitou součástí komplexní léčby roztroušené sklerózy (Lipp a Tomassini 2015). Studie potvrzují, že správně volená fyzioterapie nebo pohybová intervence napomáhá zlepšit motorické funkce, stabilitu, kvalitu chůze a celkový psychický stav pacienta, zároveň zlepšuje celkovou fyzickou úroveň jak vytrvalostní, tak silovou, poukazuje však na to, že žádná forma neurorehabilitace či pohybové terapie není nadřazená (Motl et al. 2017; Tavazzi et al. 2018; Řasová et al. 2014).

Jak již bylo popsáno v této práci, rehabilitace by měla mít na základě porozumění neurofyziologie a principech neuroplasticity tendence podporovat neuroplasticitu mozku na různých úrovních (Sandroff et al. 2020), ale doposud existuje pouze malé množství studií, které by byly schopny objektivně hodnotit a popsat přesné principy efektu různých forem rehabilitace u RS (Tavazzi et al. 2018). Dle studie (Ontaneda et al. 2017) rehabilitace na neurofyziologickém podkladě (tzv. neuromotorická) a kognitivní rehabilitace hraje významnou roli v léčbě roztroušené sklerózy. Existuje množství technik a metodik, které se využívají u terapie RS. Jsou to například neurofacilitační metody jako je Vojtova reflexní terapie (Lopez et al. 2021), Motorické programy aktivující terapie (Prochazkova et al. 2021; Řasová et al. 2014), Bobath koncept (Castelli et al. 2022), Proprioceptivní neuromuskulární facilitace a další. Využívají se také metodiky jako je

cvičení na chůzovém trenažéru, robotická terapie nebo constraint induced movement therapy (Beer et al. 2012). Žádná z technik dle uvedených výzkumů neprokazuje nadřazenost nad ostatními a častokrát se autoři setkávají z různorodými výsledky.

Data o efektu neurorehabilitace u RS jsou nedostatečná a často protichůdná, což vede k nedostatku evidence-based terapeutických guidelinů, postupů (Khan et al. 2007; Motl et al. 2017) a pochopení mechanismů léčby.

Cesty, kterými by mohla být rehabilitace schopna zlepšit funkční zotavení, může být vysvětlena na základě všeobecných buněčných, molekulárních a behaviorálních mechanismů mozku po jeho poškození, a tím podpořit kompensatorní strategie nebo stimulaci adaptivních odpovědí (Matthews et al. 2004):

### **1. Reparace:**

Neboli molekulární a buněčné změny, které jsou schopny navrácení funkce poškozeného systému. V kontextu poškození mozku se bavíme o již mnohokrát zmiňovaném pojmu remyelinizace. Pro její podporu se využívají mechanismy fyzické aktivity (Feter et al. 2018), ale i obecné principy neurorehabilitace (Tavazzi et al. 2021) (vč. kognitivní terapie (Brochet 2018), zdravý životní styl (Langley et al. 2020) a farmakoterapie (Plemel et al. 2017).

### **2. Kompenzace:**

Zahrnuje behaviorální, ale i změny na strukturální a funkční úrovni (celkově popsáno v kapitole Neuroplasticita), které vedou ke změnám strategií k dosažení cíle (López-Góngora et al. 2015).

### **3. Podpora kortikální reorganizace:**

Dle již zmiňovaných studií v kapitole Neuroplasticita by rehabilitace měla fungovat v kontextu s kortikální reorganizací tím, že využívá právě principy neuroplasticity k podpoře adaptace a změn v mozku, což může vést k zlepšení funkce a kvality života u lidí s roztroušenou sklerózou a dalšími neurologickými poruchami. Studie, které zkoumají vliv rehabilitace na reorganizaci mozku, je málo a platnost jejich výsledků je omezena několika faktory. Mezi ně patří malý počet účastníků, možné zkreslení způsobené absencí registrace protokolu a velká rozmanitost dat, co se týče charakteristik pacientů, prostředí rehabilitace, použitých MR protokolů a způsobů zpracování dat (Tavazzi et al. 2021). Níže

uvádíme některé z příkladů terapeutických přístupů a jejich efekt na kortikální reorganizaci.

Krátkodobé cvičení pravou rukou (během minut) vizuomotorických úkolů u pacientů s RS může způsobit zlepšení výkonu, který je spojen s funkční reorganizací ipsilaterálních (pravých) sensorimotorických oblastí, jejichž aktivita je spojena s klinickým postižením (Tomassini et al. 2012).

Další formy intervence je tzv. „MIP“ = motor imaginery practice (v překladu vizualizace konkrétních pohybů). Tato forma tréninku vychází z teorie, že jak vizualizované, tak fyzicky prováděné (jak jednoduché, tak složité pohyby) vycházejí ze stejných principů motorické kontroly (Jackson et al. 2001).

Jedním z rehabilitačních přístupů je „Constraint Induced Movement Therapy“, neboli terapie omezující pohyb, která se opírá o překonání naučené nečinnosti. Tento přístup je zkoumán v léčbě RS s poměrně pozitivními výsledky (Abdullahi et al. 2023).

### **3.3.1 Principy a efekt neurorehabilitace v kontextu s neuroplasticitou: neurofacilitační metody**

Je důležité zmínit, že významnou součástí celkového přístupu neurorehabilitace obecně je multidisciplinární tým. Je důležitý ze strany koordinace péče, její odbornosti a zároveň komplexity. Cílem tohoto týmu je, aby pacient obdržel potřebnou péči a podporu (Khan et al. 2007).

Hlavním modelem pro principy neurorehabilitace je motorické učení a motorická kontrola. Tento systém motorické kontroly můžeme rozdělit dle Matthews et al. 2004 na 4 stupně:

#### **1. Nejvyšší stupeň:**

Tento systém zprostředkovává pozornost a vnímání pohybu a zahrnuje prefrontální oblast, důležitou oblastí je také limbický systém, který zprostředkovává motivaci k pohybu. Prefrontální oblast je aktivována velmi brzy. Když přemýšlíme o alternativních přístupech u neurorehabilitace, je zajímavé poznamenat, že některé části tohoto „přípravného systému pro akci“ jsou využívány obdobným způsobem i při úkolech souvisejících s motorickou představivostí, a to pouze při představování si pohybu (Malouin et al. 2003).

## 2. **Druhý stupeň:**

Zahrnuje procesy a kooperace senzomotorického systému, které jsou nezbytné pro vytvoření hrubé struktury pro v budoucnu velmi podrobný plán pohybu. Tento proces zahrnuje rozsáhlé mechanismy, které se nacházejí jak v primární sensitivní kůře, tak v asociační kůře – ty pak přispívají k rozvoji detailního plánu pro budoucí pohyb – to znamená, že pro tvorbu detailního plánu je zapotřebí dostatečné množství stimulů a informací z periferie (Rothwell 2012).

Na podkladě proprioceptivní stimulace fungují právě neurofacilitační metody jako je Vojtova reflexní lokomoce (VRL) nebo MPAT. VRL využívá přístup stimulace tzv. reflexních zón v přesně definovaných pozicích, a to stimulace, které jsou zaměřeny na usnadnění pohybu prostřednictvím vhodných podnětů, které mají za cíl usnadnit určité pohybové vzory nebo potlačovat nežádoucí (pohybové) aktivity, či k ovlivnění prahu taktilní dráždivosti, přičemž využívají podněty k posílení propojení mezi neurony vytvářejícími funkční sítě. Tím se umožňuje vyvolání pohybu i při slabém a nedostatečném podnětu. (Lopez et al. 2021; Vojta 1973). MPAT využívá různé druhy aferentních somatosenzorických podnětů (převážně proprioceptivní, ale také taktilní, vizuální, sluchové atd.), které jsou kombinovány v různých funkčně zaměřených výchozích posturálních pozicích (sezení, stání), aby se staly přípravou pro různé pohyby (vstávání, chůze). V této přípravě jsou aferentní somatosenzorické podněty opět kombinovány, aby spustily/aktivizovaly automatické motorické programy v mozku (Řasová et al. 2014).

3. **Třetí stupeň:** Se zaměřuje na exekuci samotného motorického plánu. Při explicitních motorických úkolech je zapojena suplementární motorická kůra, premotorická a primární motorická kůra (Cunnington et al. 1996). Pokud se jedná o zautomatizované pohyby, stačí k tomu okruhy na subkortikální úrovni – tedy cerebellum a bazální ganglia. Subkortikální oblasti hrají klíčovou roli při výběru konkrétních pohybů a motorických programů (Takakusaki 2013). Významnou funkci může mít v případě patologií sekundární dráha z premotorické a suplementární motorické oblasti, ačkoli význam této sekundární dráhy je stále diskutován a je tématem několika studií, které se zabývají kortikální reorganizací při patologických stavech (Michielsen et al. 2011).
4. **System zpětné vazby:** V kontextu neurorehabilitace hraje důležitou roli princip tzv. feedbacku neboli zpětné vazby (Molier et al. 2010). Při pohybu slouží

především k tomu, aby se neustále kontrolovaly vybrané pohybové programy, opravovaly se chyby a zesilovaly se správně provedené pohyby. Z pohledu neurofyziologie zde mozeček hraje významnou úlohu při neustálém srovnávání předpokládaného modelu pohybu s informacemi, které přicházejí z propioceptivního a somatosensorického systému během prováděného pohybu (Seidler et al. 2004). Principy neurorehabilitace vycházejí z neurofyziologických poznatků motoriky, na základě kterých může být využíván právě feedback. Tím je vizuální feedback, který využívá vizuální podněty, které ukazují pacientovi provedení pohybu nebo úkolu. Jako další se využívá auditivní, taktilní či multimodální feedback, který je kombinací více forem zpětné vazby (Molier et al. 2010; Huang et al. 2006).

Důležitost objektivizace účinku neurorehabilitace nebo jiné fyzioterapeutické metody byla vysvětlena již několikrát v této práci.

## 4. CÍLE A HYPOTÉZY

Cílem diplomové práce je zjistit:

1. Zda léze v kortikospinálním traktu může u lidí s RS ovlivnit rovnováhu a chůzi hodnocených pomocí klinických testů Timed Up and Go (TUG), Berg Balance Scale (BBS) a Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12).
2. Zda má dvouměsíční facilitační terapie vliv na rovnováhu a chůzi hodnocenou pomocí TUG, BBS a MSWS-12 u lidí s RS s lézí v CST
3. Zda se efekt dvouměsíční facilitační terapie liší v závislosti na zasažení kortikospinálního traktu lézí.

### **Hypotézy:**

**H1:** Rovnováha a chůze (hodnoceny pomocí klinických testů TUG, BBS a MSWS-12) jsou u lidí s RS negativně ovlivněny lézí v kortikospinálním traktu.

**H2:** Po dvouměsíční facilitační terapii dochází ke zlepšení rovnováhy a chůze (hodnocené pomocí klinických testů TUG, BBS a MSWS-12) u lidí s RS s lézí v CST.

**H3:** Efekt dvouměsíční facilitační terapie u lidí s RS se liší v závislosti na zasažení CST lézí.



## 5. PRAKTICKÁ ČÁST

### 5.1 METODIKA

#### 5.1.1 Design studie

Tato práce je součástí studie „Neuroproprioceptive "Facilitation, Inhibition" and Brain Plasticity (NEFAI)“, registrované pod číslem NCT04355663. Paraklinická měření (MRI) a klinická měření (Timed Up and Go test (TUG), Berg Balance Scale (BBS) a dotazníkové šetření 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS)) proběhla během let 2015 až 2017 na FN Královské Vinohrady a Nemocnice Motol. Vyznačování lézí proběhlo v roce 2022 v rámci mé BP v programu 3D slicer, Pro diplomovou práci jsou obrazy MR lidí s roztroušenou s vyznačenými lézemi zarovnány v programu ITK – SNAP 4.0.2 (Yushkevich et al. 2006) s maskou externího mozku T1 vážené MRI (Fonov VS, Evans AC, McKinstry RC, Almlí C, Collins D (2009)). “Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood.” *NeuroImage*, **47**, S102.). Toto zarovnání je důležité pro přesné proložení další externí maskou, a to kortikospinálního traktu (<https://identifiers.org/neurovault.image:1400>). Na základě toho, zda pacienti mají kortikospinální trakt (CST) zasažen lézí, či nikoli, jsou rozděleni do dvou skupin: skupina s lézí v CST a skupina bez léze v CST.

#### Vstupní kritéria

- 2 vizity a podstoupení klinických testů (TUG, BBS a dotazník MSWS) a paraklinických vyšetření (MR) před začátkem terapeutického plánu a těsně po jeho ukončení
- vyznačení léze na MR mozku před a po ukončení terapeutického plánu
- jednoznačná diagnóza RS
- přítomnost spastické parézy
- stabilní klinický obraz
- žádné změny terapie v posledních 3 měsících (stabilizovaný stav)

#### Kritéria k vyloučení:

- méně než 3 klinická vyšetření (TUG, BBS a dotazník MSWS) před a po ukončení terapeutického plánu
- jiné neurologické diagnózy znemožňující pohyb

Pacienti podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí 3. LF UK schválenou dne 12.11.2012 (Příloha 1 a 2).

### **Vstupní vyšetření**

Demografická (věk, pohlaví, váha a výška) a anamnestická data byla shromážděna neurology mezi lety 2015 až 2017 ve FN Královské Vinohrady a Nemocnice Motol, taktéž data vztahující se k onemocnění jako je stupeň postižení dle EDSS, typ RS, délka trvání onemocnění.

### **Primární výstupy – paraklinická vyšetření**

Pro sledování strukturálních změn byla získána data magnetické rezonance-T2 vážené obrazy s parametry TR=9100ms, TE= 96ms, FOV=260x211 mm 64 souvislé řezy s 2 mm tloušťkou, b=0 a 1100 s/mm<sup>2</sup>, 64 směrů gradientu. Všichni pacienti podstoupili toto MRI vyšetření na 3T scanneru magnetické rezonance (Siemens Trio Tim, Erlangen Germany) s použitím 12- ti kanálové cívky s fázovým polem. Data byla získána v roce 2015 až 2017 neurology ve FN Královské Vinohrady a Nemocnice Motol. Pacienti byli takto vyšetřeni před začátkem a těsně po ukončení terapeutické intervence.

### **Sekundární výstupy – klinická vyšetření**

Klinické testy (TUG a BBS) a dotazníkové šetření 12položková Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS) na začátku studie a po ukončení fyzioterapeutické intervence byly v roce 2015-2017 vyšetřeny na základě přesně daných parametrů testovacích baterií (Příloha 3).

#### **1. Berg Balance Scale, BBS [časový úsek 2 měsíce] převzato z Berg et al. 1992**

- 14 položkové měření statické rovnováhy a rizika pádu (56 – funkční rovnováha, <45 pacient s nízkou funkcí rovnováhy)

Tato škála se využívá pro objektivní zhodnocení schopnosti či neschopnosti pacienta udržet rovnováhu během jednotlivých předepsaných úkolů. Každý úkol je hodnocen dle kvality provedení od 0 do 4 (0 jako nejnižší stupeň provedení, 4 jako nejkvalitnější provedení).

#### **2. Timed up and go Test, TUG [časový úsek 2 měsíce]**

Převzato z Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991)

- čas potřebný k postavení se, chůzi 3 metry, otočení, chůzi zpět a posazení se na židli

Pacient provádí úkol zcela sám bez asistence. Začíná v sedě, se zády opřenými o opěrku židle, paže na područkách židle a jeho pomůckou pro chůzi v ruce. Je instruován, při slovu „start“ se zvedne a pro něj bezpečným tempem započne chůzi po vyznačené čáře, obrátí se u značky, vrátí se zpět a sedne si. Měří se čas v sekundách, kdy dosedne.

### 3. **The 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale, MSWS-12 [časový úsek 2 měsíce] (převzato a přeloženo z: Engelhard et al. 2016)**

Vlastní hodnocení pacienta dopadu roztroušené sklerózy na jeho chůzi formou dotazníku. Součástí je 12 otázek zohledňující omezení chůze kvůli roztroušené skleróze během posledních 2 týdnů. Každá část má 5 možností odpovědi (1 ve smyslu žádné limitace a 5 extrémní limitace).

Celkové skóre může být generováno a transformováno na škálu od 0 až 100, a to odstraněním minimálního možného skóre (12) z pacientova celkového skóre, vydělením maximálního možného skóre mínus nejmenší možné skóre (60-12 nebo 48) a vynásobením výsledku 100. Zlepšení chůze na 12 položkové škále MSWS - 12 je indikováno negativními změnami skóre.

#### **Metoda zakreslování lézí – vyznačení strukturálních změn**

Léze byly ručně zakresleny na T2 vážených obrazech na transversálním řezu pomocí aplikace 3D Slicer v jednotlivých vrstvách na MRI před a těsně po ukončení fyzioterapeutické intervence.

#### **Metoda zarovnání MRI mozku pacienta s vyznačenými lézemi s externím obrazem**

V programu ITK-SNAP 4.0.2 (Yushkevich et al. 2006) zarovnána maska externího mozku T1 vážené MRI (Fonov VS. et al. 2009) s MRI mozku, kde byly již vyznačené léze. Sledován byl transversální řez.

#### **Metoda proložení MRI obrazu pacienta s externím maskou kortikospinální dráhy**

Díky zarovnání MRI obrazu pacienta s vyznačenými lézemi s externím obrazem mohl být v programu ITK – SNAP 4.0.2 tento obraz proložen externím maskou kortikospinální dráhy (<https://identifiers.org/neurovault.image:1400>). Sledován byl transversální řez.

## **Určení zasažení kortikospinálního traktu – rozdělení pacientů do skupin**

Aspekčně bylo zhodnoceno, zda byl kortikospinální trakt kdekoli ve svém průběhu v jakékoli vrstvě na transversálním řezu zasažen, či nikoli. Na základě tohoto zjištění byli pacienti rozděleni do dvou skupin: skupina s lézí v CST zasažen a bez léze v CST.

## **Terapie**

Všichni vybraní účastníci podstoupili v letech 2015-2017 dvouměsíční facilitační terapii (MPAT nebo VRL – typ terapie v této studii nehrál roli). Terapie probíhala 1 hodinu 2x týdně, dohromady tedy 16 terapií za 2 měsíce.

MPAT (Motorické programy aktivující terapie) využívá různé druhy aferentních somatosenzorických podnětů (převážně proprioreceptivní, ale také taktilní, vizuální, sluchové atd.), které jsou kombinovány v různých funkčně zaměřených výchozích posturálních pozicích (sezení, stání), aby se staly přípravou pro různé pohyby (vstávání, chůze). V této přípravě jsou aferentní somatosenzorické podněty opět kombinovány, aby spustily/aktivizovaly automatické motorické programy v mozku (Řasová et al. 2014).

Doba a intenzita léčby byly upraveny podle reakce na stimuly. Sada stimulů byla použita k změně polohy s anatomicou centrací kloubů při sezení s náklonem k vstávání a při stání s náklonem k pohybu vpřed. Každý stimul trval asi 1 až 10 sekund, když byl aplikován na jednom místě, například na vnější části kolene (místa, kde byly aplikovány manuální stimuly, jsou popsána níže). Po správné reakci na stimulaci pokračovala stimulace na dalším místě po dobu 1 až 10 sekund, například na hrudník a vnější část pravého kolene. Místa stimulace se neustále měnila 7-10krát v každé poloze. Celková stimulace obvykle trvala 10-20 minut (Řasová et al. 2021). Terapie byla prováděna ve Fakultní Nemocnici Královské Vinohrady

VRL (Vojtova Reflexní Lokomoce) využívá přístup stimulace tzv. reflexních zón v přesně definovaných pozicích, a to stimulace, které jsou zaměřeny na usnadnění pohybu prostřednictvím vhodných podnětů, které mají za cíl usnadnit určité pohybové vzory nebo potlačovat nežádoucí (pohybové) aktivity, či k ovlivnění prahu taktilní dráždivosti, přičemž využívají podněty k posílení propojení mezi neurony vytvářejícími funkční sítě. Tím se umožňuje vyvolání pohybu i při slabém a nedostatečném podnětu. (Lopez et al. 2021; Vojta 1973).

Probandi byli nastaveni do přesně definované počáteční pozice s určitým úhlovým nastavením končetin. V této terapii byly použity tři globální vzory – reflexní plazení (v

leže na břiše), reflexní otáčení (v leže na zádech nebo na boku) a proces vertikalizace (v klečící pozici). Většina aktivizačních zón (oblast trupu, akromion, lopatka, mediální epikondyl humeru, processus styloideus radii, spina iliaca anterior superior, musculus gluteus, mediální epikondylus femuru, calcaneus) a jejich kombinace byly stimulovány s přesnou lokalizací a směrem tlaku. Tlak byl aplikován manuálně terapeutem pomocí jeho/jejího palce umístěného na jedné z předem definovaných zón. Tento trvalý manuální tlakový podnět na specifické body na povrchu kůže („bodové stimuly“ nebo „stimulační/reflexní“) postupně vyvolával široce rozšířenou motorickou reakci (asymetrickou svalovou kontrakci na obou stranách krku, trupu a končetin). Kromě motorické nevědomé reakce byla také aktivována senzorická a autonomní odezva (Řasová et al. 2021). Terapie byla prováděna ve Fakultní Nemocnici Motol.

### **5. 1. 2. Statistická analýza**

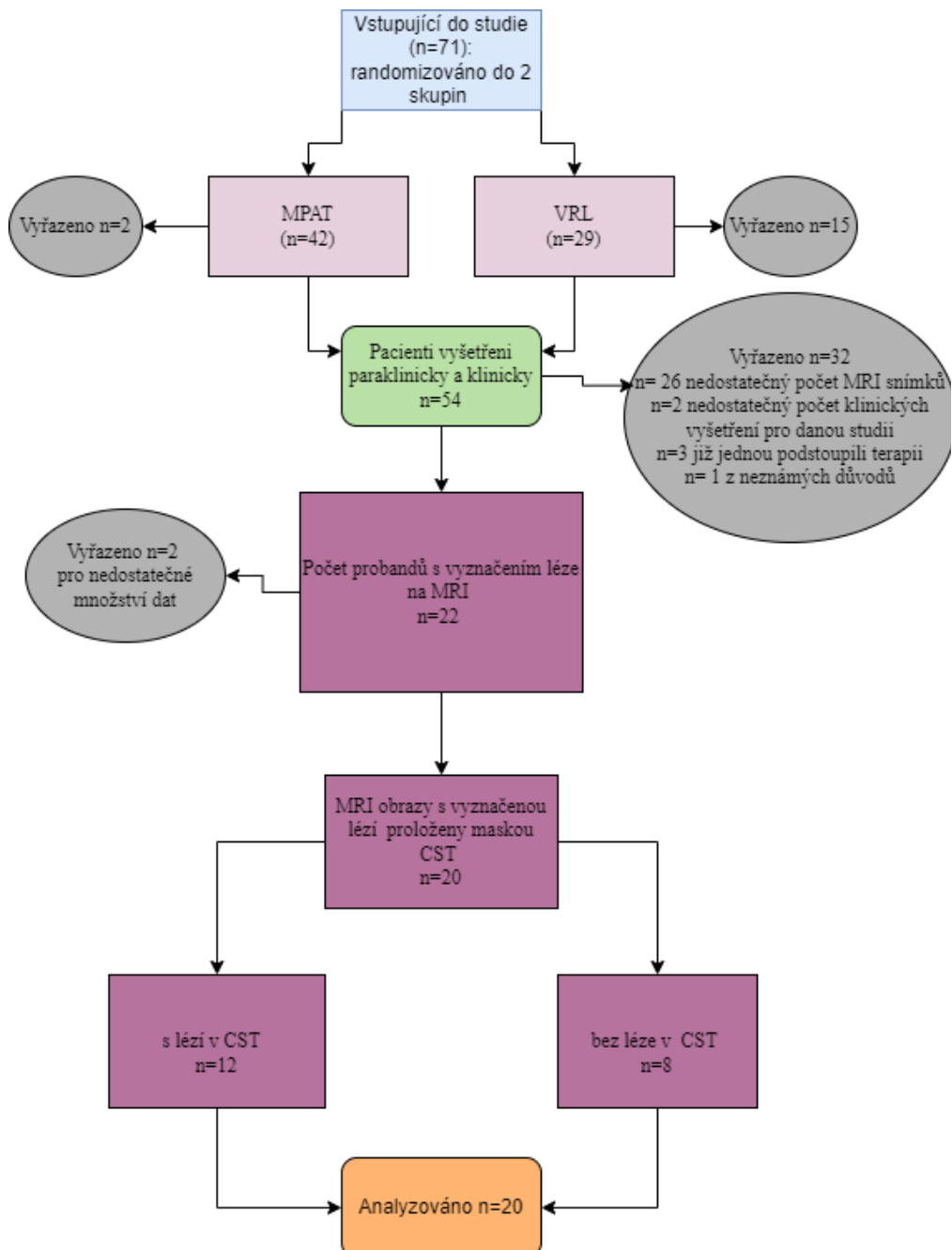
Pro statistickou analýzu byly provedeny neparametrické testy a to Mann – Whitney U test pro porovnání klinických výsledků (TUG a BBS) a výsledků dotazníku MSWS- 12 u lidí s RS se zasažením a bez zasažení CST lézí. Tato analýza byla provedena také pro porovnání skupin se zasažením CST a bez zasažení CST po dvouměsíční facilitační terapii.

Pro analýzu efektu terapeutické intervence u pacientů se zasažením CST lézí (tedy porovnání výsledků před a po terapii) byl využit Willcoxonův neparametrický test.

## 6. VÝSLEDKY

### 6.1 Charakteristika zkoumaného souboru

Statistické analýze byla podrobena data 20 účastníků s RS (n=20) 13 žen a 7 mužů ve věku od 22 do 71 let s délkou trvání nemoci od 1 až 22 let od diagnózy RS a škálou EDSS 1- 6,5. Probandi byli rozděleni do dvou skupin: s lézí v CST a bez léze v CST. Stručný popis viz. Tabulka 2 a flow chart diagram níže.



Obrázek 1: Flow chart diagram studie

<b>Zkoumaný soubor probandů</b>				
<b>Charakteristika</b>	<b>Všichni pacienti (n=20)</b>	<b>Pacienti se zasažením CST (n= 12)</b>	<b>Pacienti bez zasažení CST lézí (n=8)</b>	<b>p-hodnota ≤0,05</b>
<b>Pohlaví (muži/ženy)</b>	7/13	2/10	5/3	0,05
<b>Věk (roky): střední hodnota (SD; rozsah)</b>	47,5 (13,01; 22-71)	44 (13,35;32-71)	51,5 (13,61;22-63)	0,45
<b>EDSS střední hodnota (SD; rozsah)</b>	4 (1,68; 1-6,5)	4,75 (1,69; 2,5-6,5)	3 (1,53; 2-6)	0,029
<b>Délka nemoci (roky): střední hodnota (SD; rozsah)</b>	10,5 (5,68; 1-22)	11,5 (4,79; 3-22)	9,5 (6,78; 1-22)	0,11

## **6.2 Výsledky měření**

### **Vliv léze v CST na rovnováhu a chůzi u lidí s RS (před terapií)**

Výsledky měření jednotlivých klinických testů (TUG, BBS a MSWS-12) u lidí s RS s lézí v CST a bez léze v CST jsou blíže popsány v Tabulce 3 a v Grafech 1-6 níže.

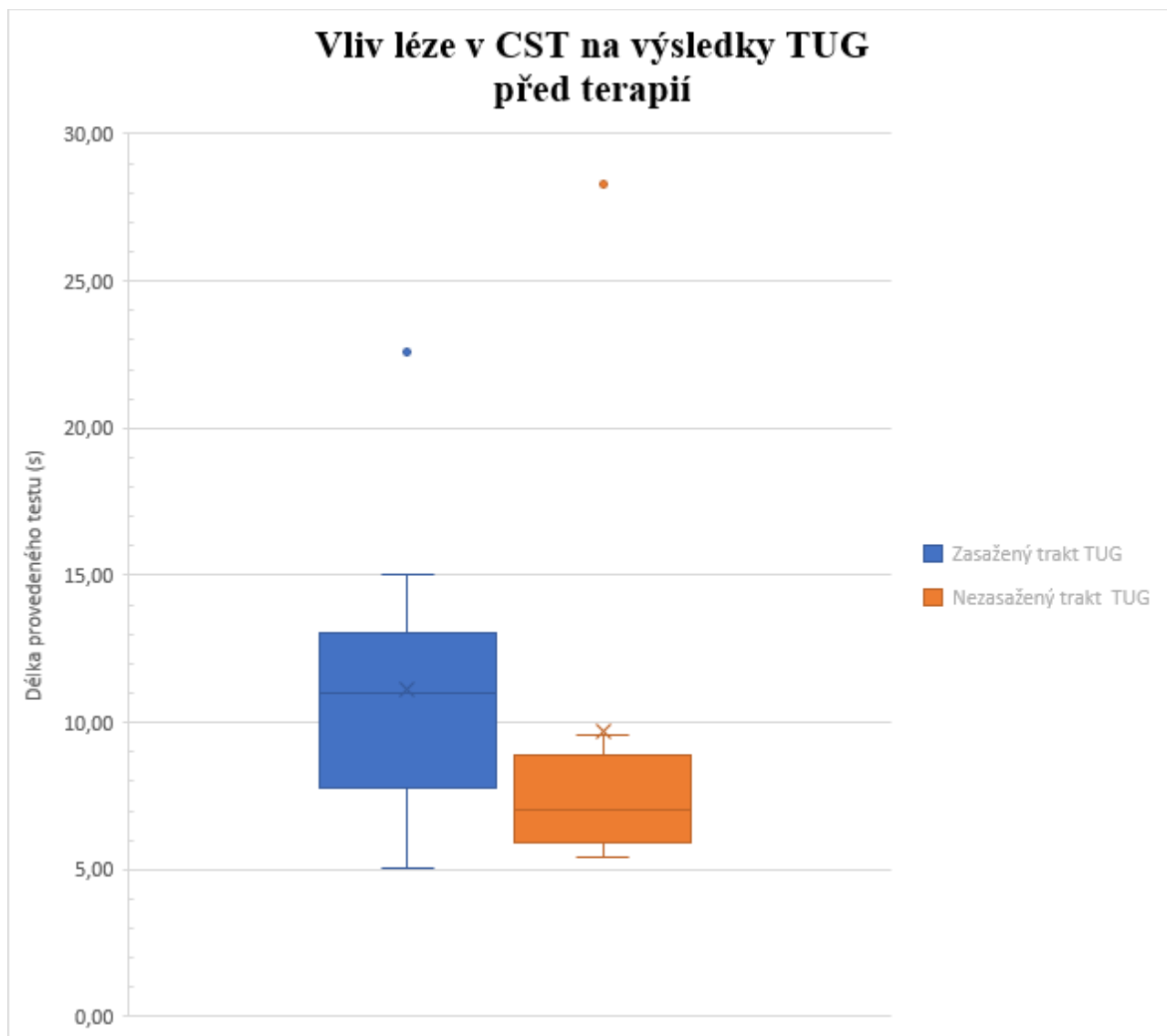


Tabulka 2 : Znáznorňuje popisné hodnoty pro přehled dat pro jednotlivé skupiny pacientů před terapií: BBS = Berg Balance Scale, TUG= Timed Up and Go test, MSWS= 12-item Multiple sclerosis Walking Scale

<b>Výsledky klinických testů v závislosti na zasažení CST lézí (před terapií)</b>											
<b>Skupina 1</b>						<b>Skupina 2</b>					
<b>S lézí v CST (před terapií)</b>						<b>Bez léze v CST (před terapií)</b>					
	<b>Průměr</b>	<b>Minimum</b> /	<b>Q1</b>		<b>Q3</b>	<b>Průměr</b>	<b>Minimum/</b>	<b>Q1</b>		<b>Q3</b>	
	<b>(SD)</b>	<b>Maximum</b>	<b>(První kvartil)</b>	<b>Medián</b>	<b>(Třetí kvartil)</b>	<b>(SD)</b>	<b>Maximum</b>	<b>(První kvartil)</b>	<b>Medián</b>	<b>(Třetí kvartil)</b>	<b>p-hodnota (p≤0,05)</b>
<b>BBS</b>	46,27 (8,48)	31/56	41,5	46,75	53,27	51,87 (9,52)	28,5/56	53	55,75	56	<b>0,08</b>
<b>TUG</b>	11,11(4,81)	5,06/22,57	7,12	10,97	13,15	9,69 (7,67)	5,7/ 28,32	5,61	7,02	9,35	<b>0,39</b>
<b>MS WS-12</b>	35,16 (13,42)	15/ 58	22,5	35,5	47,25	28,12 (10,76)	15	18	26,5	37,25	<b>0,15</b>

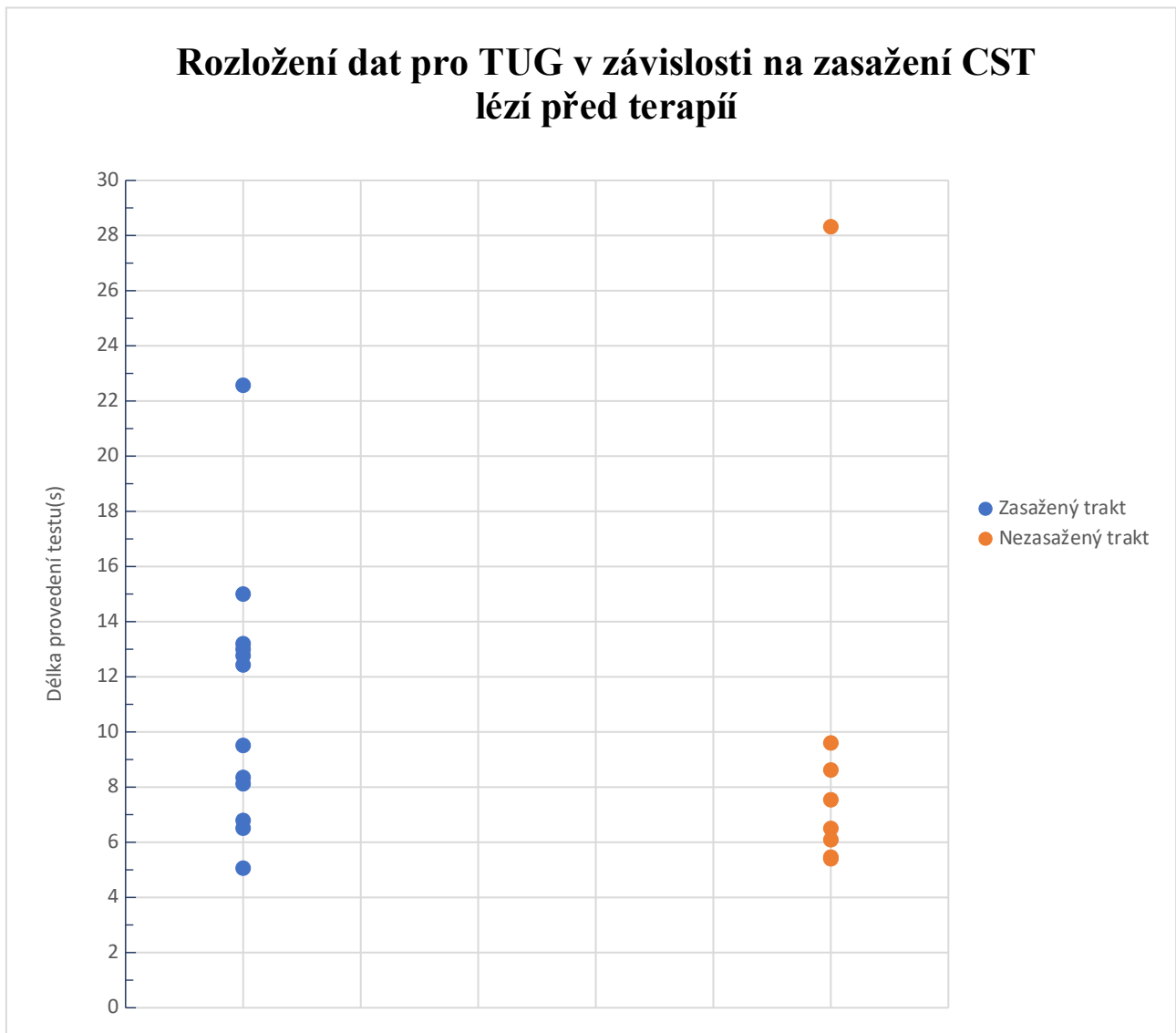
### 6.2.1. Vliv zasažení CST lézí na výsledky TUG test před terapií

Nepozorovali jsme statisticky významný vliv léze v CST na výsledky TUG ( $p=0,39$ ).  
(Graficky znázorněno na Grafu 1 a Grafu 2).



Graf 1: Znázorňuje datové rozložení výsledků testu TUG před terapií u lidí s RS se zasažením CST lézí a u lidí s RS bez zasažení (delší provádění testu v sekundách znázorňuje **horší výsledek testu**). Legenda: Vousy: proměnlivost mimo horní a dolní kvartil (minimum a maximum); Box = horní a dolní kvartil; Střední čára=medián; Kříž = průměr; Tečka= odlehle hodnoty

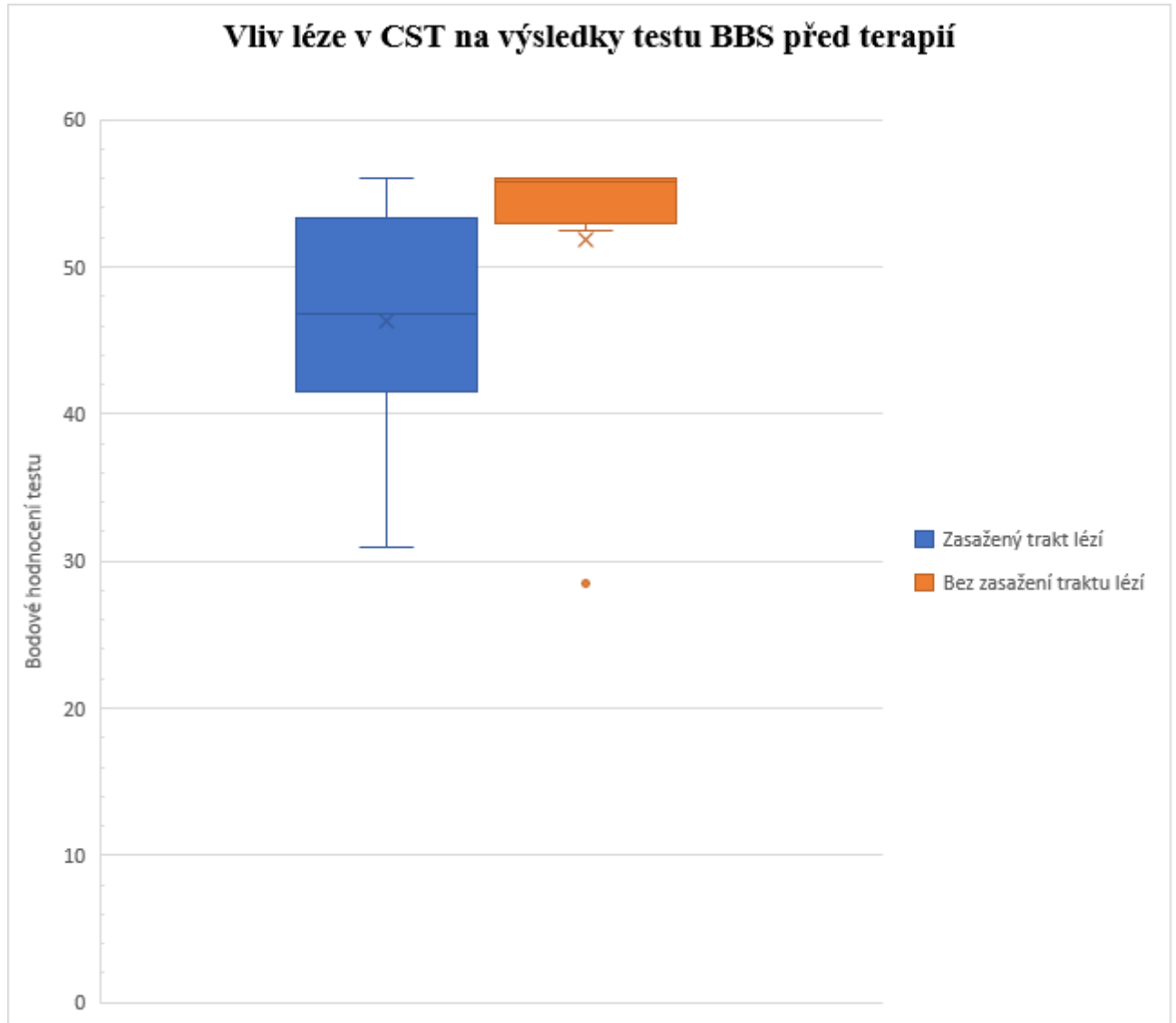
**Pokračování - 6.2.1. Vliv zasažení CST lézí na výsledky TUG testu před terapií**



*Graf 2: Znárodnění rozložení jednotlivých dat výsledků testu TUG před začátkem terapie u lidí s RS se zasažením CST traktu lézí a u pacientů bez zasažení CST lézí (Y-OSA: výsledky testu)*

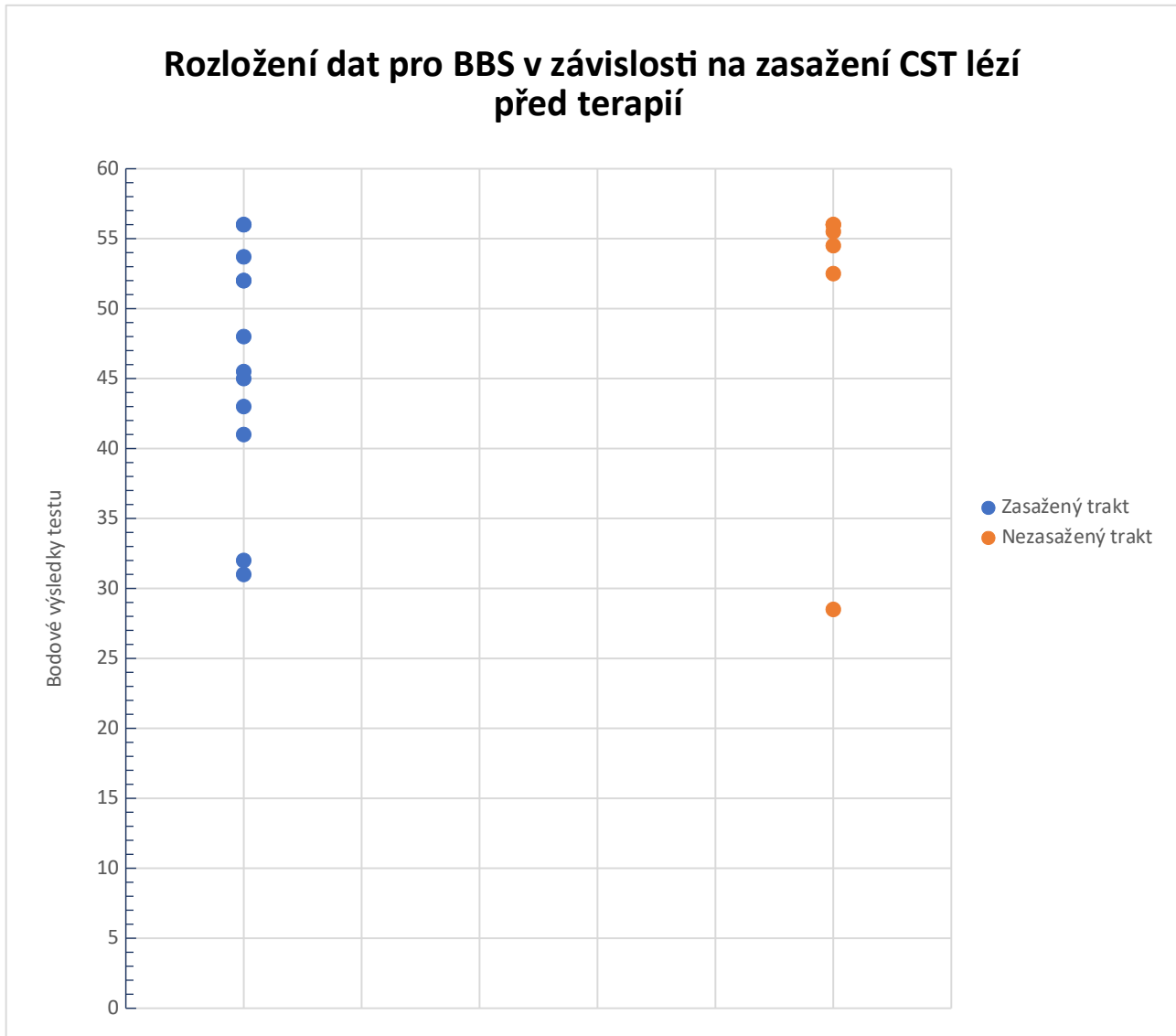
### 6.2.2. Vliv zasažení CST lézí na výsledky BBS testu před terapií

Nepozorovali jsme statisticky významný vliv léze v CST na výsledky BBS, ačkoli se výsledek byl z daných testů nejbližší k hladině významnosti ( $p=0,08$ ). (Graficky znázorněno na Grafu 3 a 4)



Graf 3: Znáznorňuje datové rozložení výsledků testu BBS před terapií u lidí s RS se zasažením CST lézí a u lidí s RS bez zasažení (nižší bodové hodnocení značí **horší výsledek testu**). Legenda: Vousy: proměnlivost mimo horní a dolní kvartil (minimum a maximum); Box = horní a dolní kvartil; Střední čára=medián; Kříž = průměr; Tečka= odlehlé hodnoty

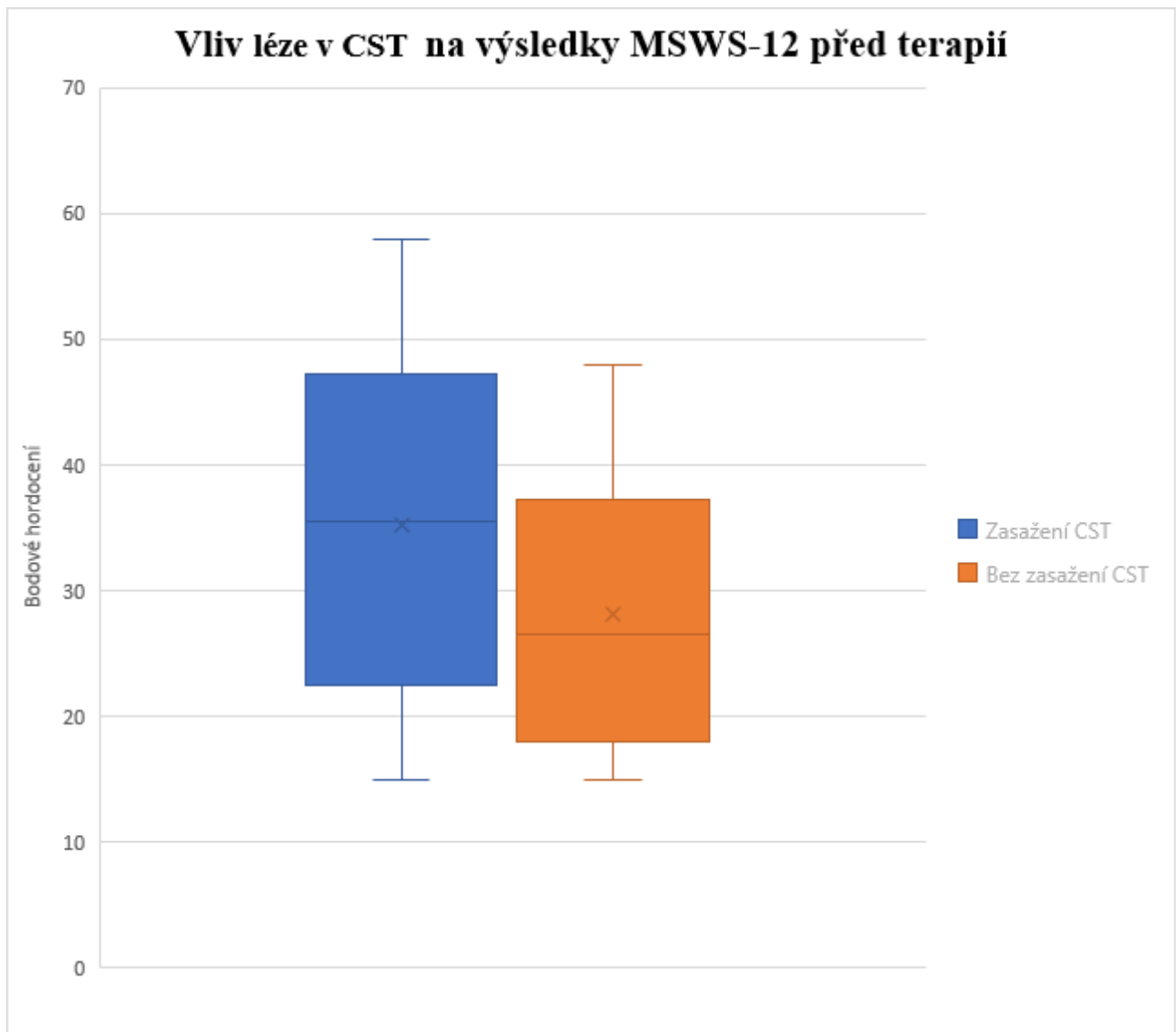
## Pokračování - 6.2.2. Vliv zasažení CST lézí na výsledky BBS testu před terapií



Graf 4: Znárodnění rozložení jednotlivých dat výsledků testu BBS před začátkem terapie u lidí s RS se zasažením CST traktu lézí a u pacientů bez zasažení CST lézí (Y-OSA: výsledky testu)

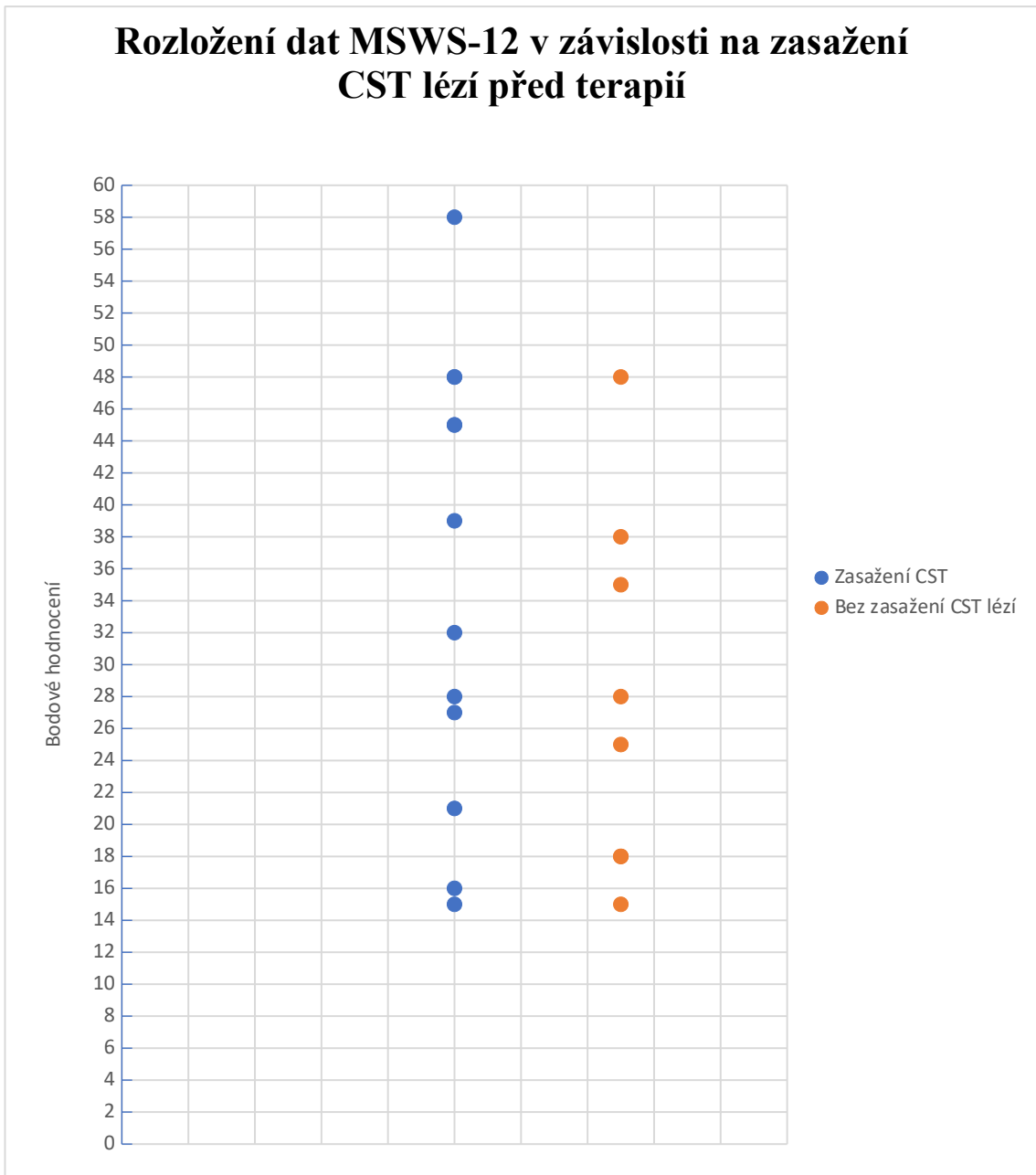
### 6.2.3 Vliv zasažení CST lézí na výsledky MSWS-12 před terapií

Nepozorovali jsme statisticky významný vliv léze v CST na výsledky dotazníku MSWS-12 ( $p=0,15$ ). (Graficky znázorněno na Grafu 5 a 6)



Graf 5: Znázorňuje datové rozložení výsledků dotazníku MSWS-12 před terapií u lidí s RS se zasažením CST lézí a u pacientů bez zasažení (Zlepšení chůze na 12 položkové škále MSWS-12 je indikováno negativními změnami skóre).  
Legenda: Vousy: proměnlivost mimo horní a dolní kvartil (minimum a maximum); Box = horní a dolní kvartil;  
Střední čára=medián; Kříž = průměr

**Pokračování: 6.2.3 Vliv zasažení CST lézí na výsledky MSWS-12 před terapií**



Graf 6: Znázornění rozložení jednotlivých dat výsledků dotazníku MSWS-12 před začátkem terapie u lidí s RS se zasažením CST traktu lézí a u pacientů bez zasažení CST lézí (Y-OSA: výsledky testu)

### **Vliv dvouměsíční facilitační terapie na rovnováhu a chůzi u lidí s RS s lézí v CST**

Výsledky měření u jednotlivých klinických testů (TUG, BBS a MSWS-12) po dvouměsíční facilitační terapii u lidí s RS s lézí v CST jsou popsány a shrnuty v Tabulce 3 a v Grafu 7-12 níže.



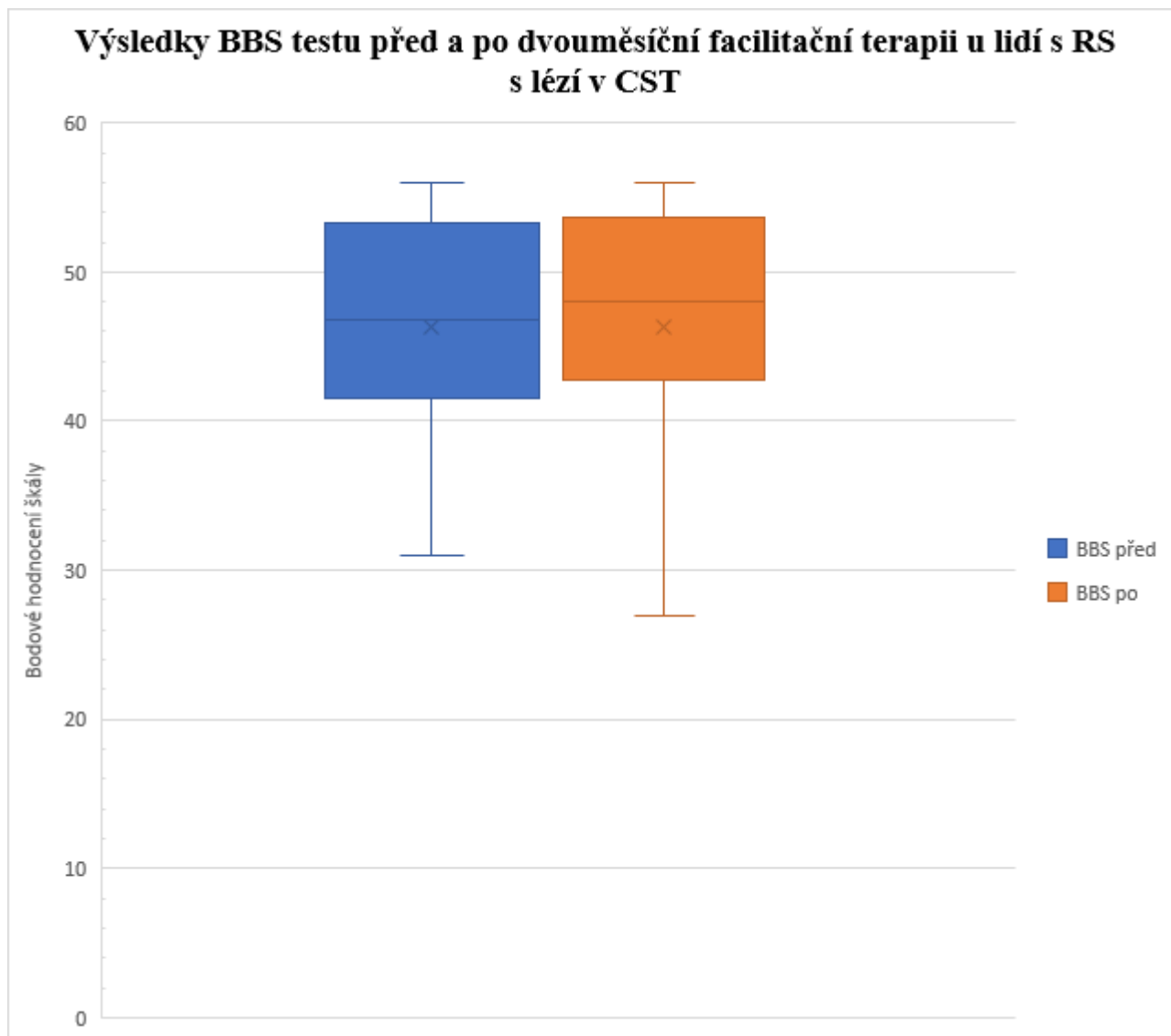
Tabulka 3: Znázorňuje popisné hodnoty pro přehled výsledků klinických testů a dotazníkového šetření pro jednotlivé pro experimentální skupinu před a po terapii

### Výsledky klinických testů před a po dvouměsíční terapii u skupiny s lézí v CST

Skupina 1						Skupina 2					
Pacienti s lézí v CST (před terapií)						Pacienti s lézí v CST (po terapii)					
	Průměr (SD)	Minimum / Maximum	Q1 (První kvartil)	Medián	Q3 (Třetí kvartil)	Průměr (SD)	Minimum/ Maximum	Q1 (První kvartil)	Medián	Q3 (Třetí kvartil)	p-hodnota ( $p \leq 0,05$ )
<b>BBS</b>	46,27 (8,48)	31/56	41,5	46,75	53,27	46,25 (9,35)	27 / 56	44,25	48	52,88	<b>0,46</b>
<b>TUG</b>	11,11(4,81)	5,06/22,57	7,12	10,97	13,15	10,58 (5,64)	5,48 / 25,39	7,21	9,11	11,62	<b>0,48</b>
<b>MS WS- 12</b>	35,16 (13,42)	15/ 58	22,5	35,5	47,25	33 (12,69)	16 / 55	19,25	35	42,75	<b>0,17</b>

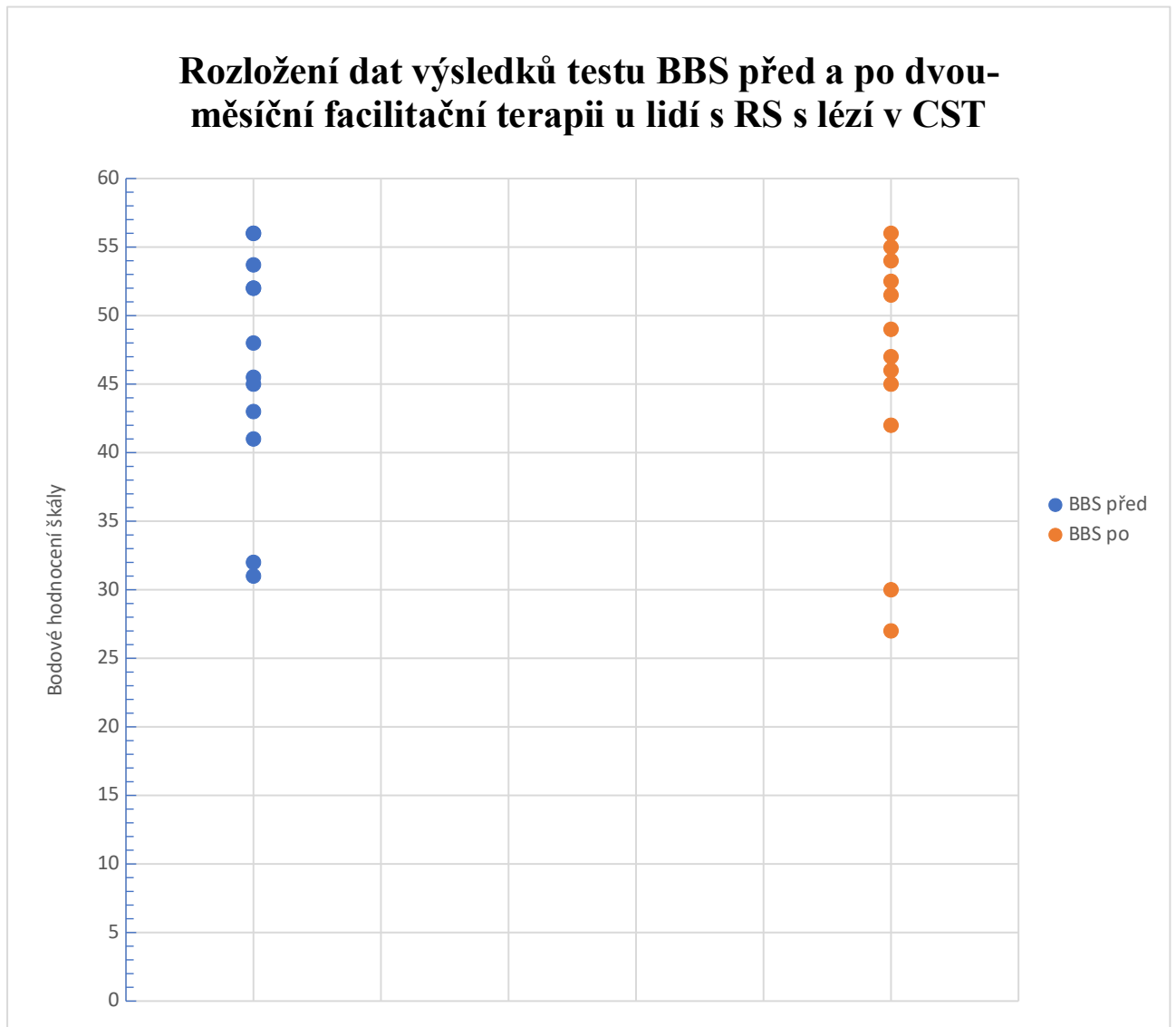
#### 6.2.4 Vliv dvouměsíční facilitační terapie na výsledky BBS u lidí s RS s lézí v CST lézí

Nepozorovali jsme statisticky významné ovlivnění výsledků BBS testu po dvouměsíční facilitační terapii při zasažení CST lézí ( $p=0,46$ ). (Graficky znázorněno na Grafu 7 a 8).



Graf 7: Znázorňuje datové rozložení výsledků testu BBS po dvouměsíční u pacientů se zasažením CST (nižší bodové hodnocení značí horší výsledek testu). Legenda: Vousty: proměnlivost mimo horní a dolní kvartil (minimum a maximum); Box = horní a dolní kvartil; Střední čára=medián; Kříž = průměr; Tečka= odlehlé hodnoty

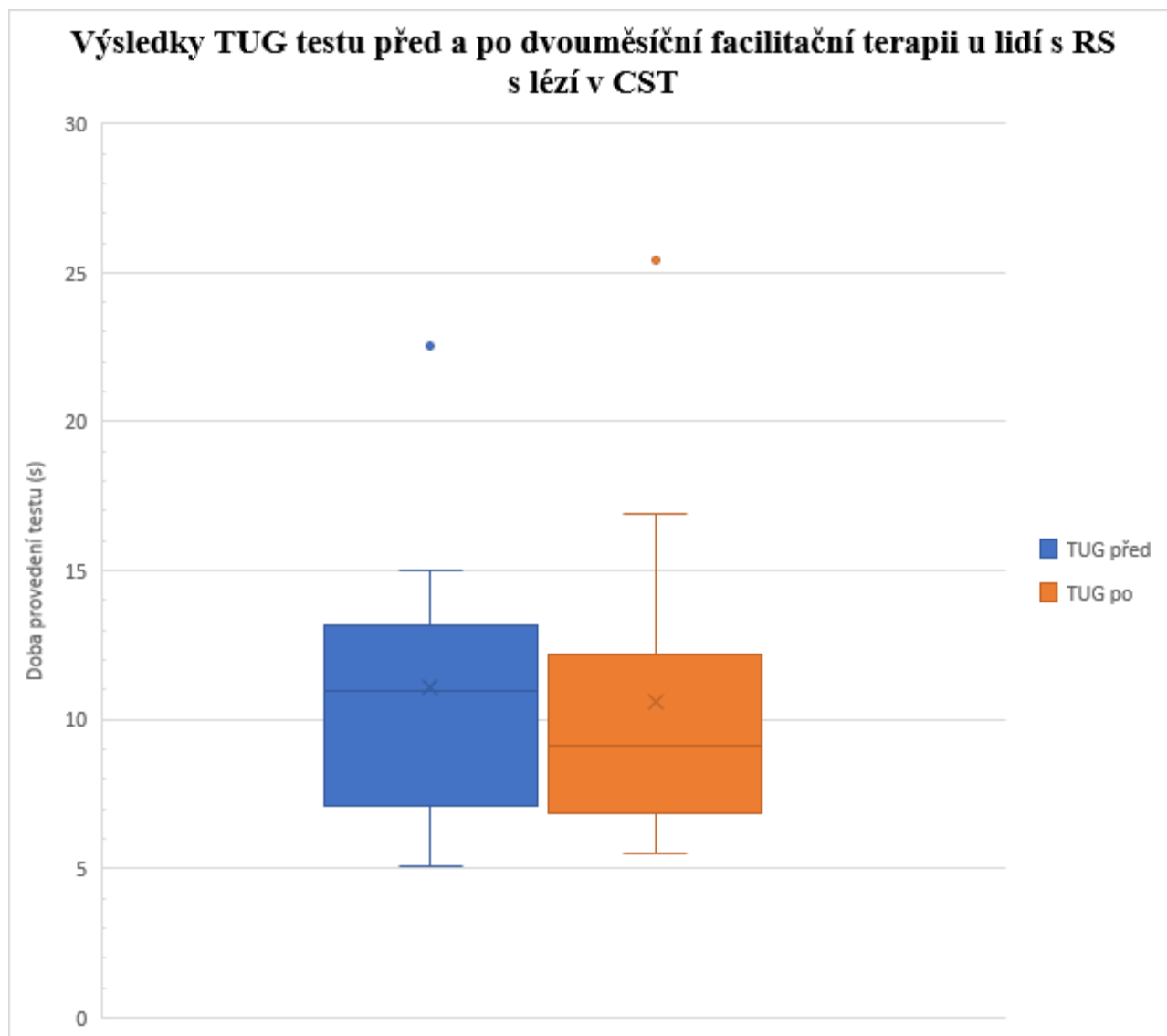
**Pokračování: 6.2.4 Vliv dvouměsíční facilitační terapie na výsledky BBS u lidí s RS s lézí v CST lézí**



Graf 8: Znázornění rozložení jednotlivých dat výsledků testu BBS před začátkem terapie a po ukončení dvouměsíční terapie na neurofyzilogickém podkladě u pacientů se zasažením CST traktu lézí (Y-OSA: výsledky testu)

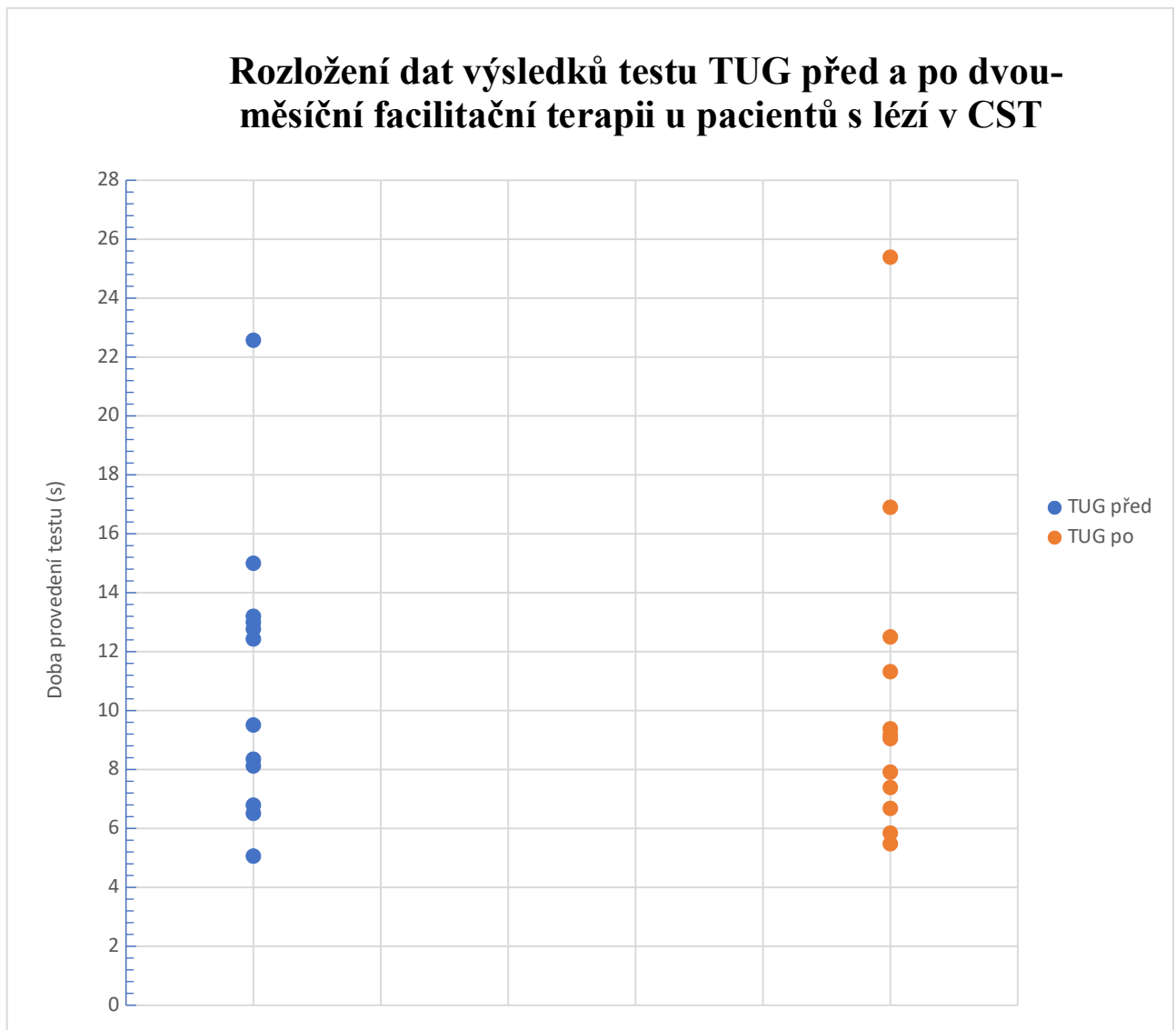
### 6.2.5 Vliv dvouměsíční facilitační terapie na výsledky TUG u lidí s RS s lézí v CST

Nepozorovali jsme statisticky významné ovlivnění výsledků TUG testu po dvouměsíční facilitační terapii při zasažení CST lézí ( $p=0,48$ ).



Graf 9: Znáznorňuje výsledky testu TUG před terapií a po terapii u pacientů se zasažením CST lézí (delší provádění testu v sekundách znázorňuje horší výsledek testu). Legenda: Vousy: proměnlivost mimo horní a dolní kvartil (minimum a maximum); Box = horní a dolní kvartil; Střední čára

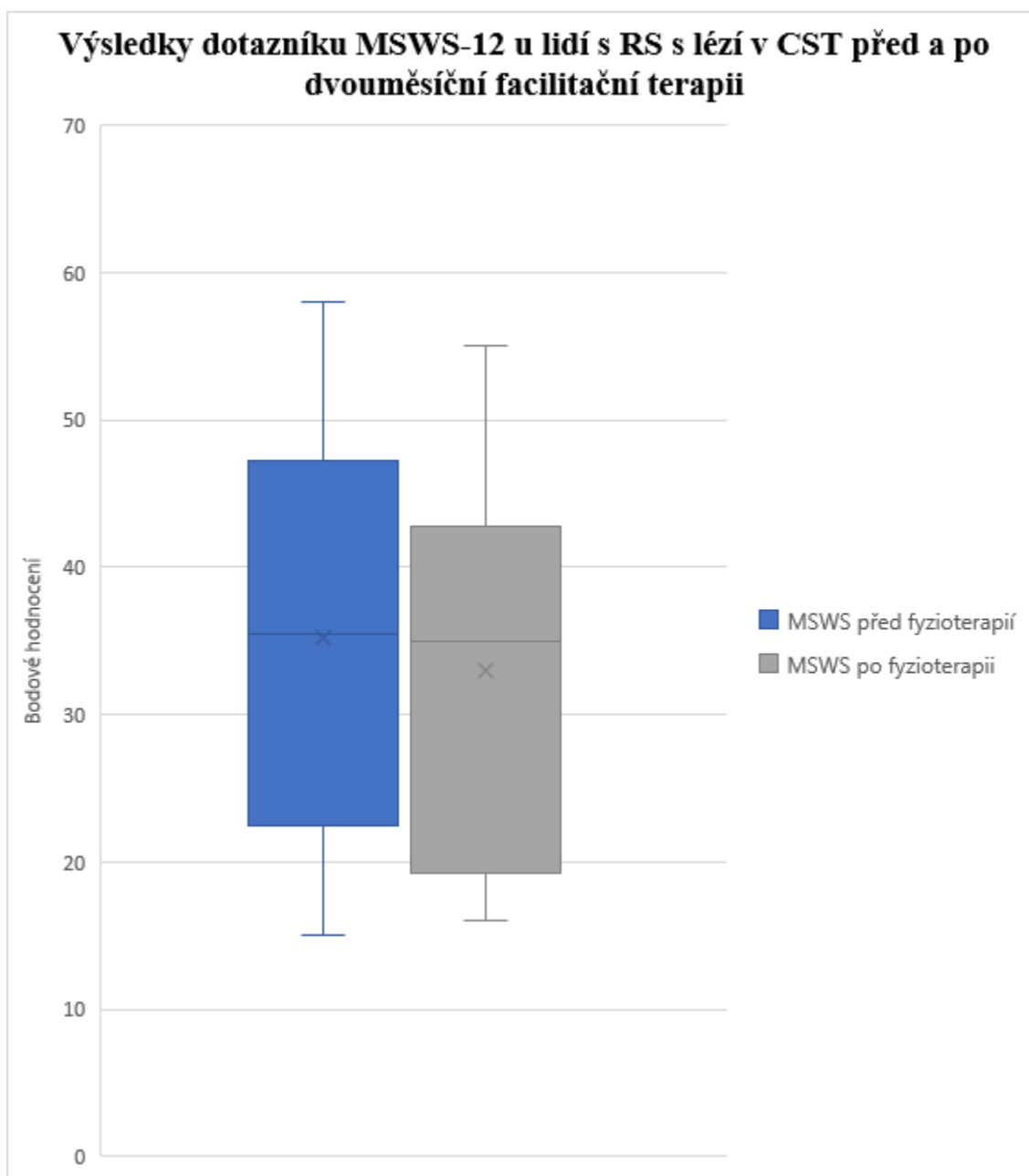
**Pokračování: 6.2.5 Vliv dvouměsíční facilitační terapie na výsledky TUG u lidí s RS s lézí v CST**



Graf 10: Znárodnění rozložení jednotlivých dat výsledků testu TUG před začátkem terapie a po ukončení dvouměsíční terapie na neurofyziologickém podkladě u pacientů se zasažením CST traktu lézí (Y-OSA: výsledky testu)

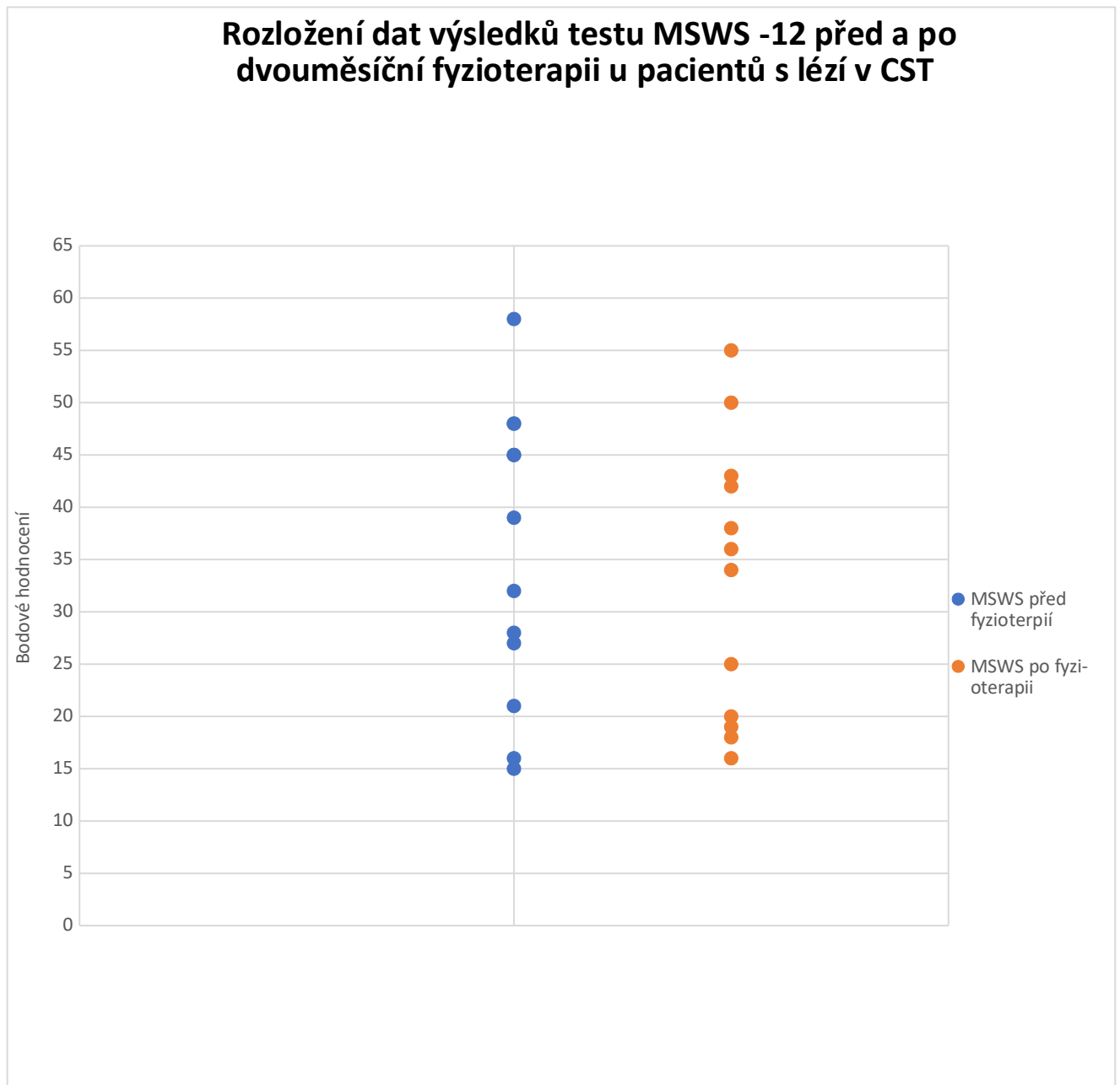
### 6.2.6 Vliv dvouměsíční facilitační terapie na výsledky MSWS-12 u lidí s RS s lézí v CST

Nepozorovali jsme statisticky významné ovlivnění výsledků dotazníku MSWS-12 po dvouměsíční facilitační terapii při zasažení CST lézí ( $p=0,17$ ). (Graficky znázorněno v Grafu 11 a 12)



Graf 11: Znázorňuje výsledky dotazníku MSWS před terapií a po terapii u pacientů se zasažením CST lézí (Zlepšení chůze na 12 položkové škále MSWS je indikováno negativními změnami skóre). Legenda: Vousy: proměnlivost mimo horní a dolní kvartil (minimum a maximum); Box = horní a dolní kvartil; Střední čára

**Pokračování: 6.2.6 Vliv dvouměsíční facilitační terapie na výsledky MSWS-12 u lidí s RS s lézí v CST**



Graf 12: Zázornění rozložení jednotlivých dat výsledků dotazníku MSWS před začátkem terapie a po ukončení dvouměsíční terapie na neurofyziologickém podkladě u pacientů se zasaženým CST traktu lézí (Y-OSA: výsledky testu)

## **Efekt dvouměsíční facilitační terapie v závislosti na zasažení CST (porovnání skupin s lézí v CST a bez léze v CST)**

Výsledky měření u jednotlivých klinických testů (TUG, BBS a MSWS-12) po dvouměsíční facilitační terapii u lidí s RS s lézí v CST a bez léze v CST jsou také shrnuty v Tabulce 4.

### **6.2.7 Efekt dvouměsíční facilitační terapie v závislosti na zasažení CST lézí na výsledky BBS testu**

Nepozorovali jsme statisticky významné rozdíly výsledků BBS testu po dvouměsíční facilitační terapii u lidí s RS s lézí v CST v porovnání s výsledky testů u lidí s RS bez léze v CST ( $p=0,18$ )

### **6.2.8 Efekt dvouměsíční facilitační terapie v závislosti na zasažení CST lézí na výsledky TUG testu**

Nepozorovali jsme statisticky významné rozdíly výsledků TUG testu po dvouměsíční facilitační terapii u lidí s RS s lézí v CST v porovnání s výsledky testů u lidí s RS bez léze v CST ( $p=0,052$ ), ačkoli se  $p$  – hodnota blížila hladině významnosti.

### **6.2.9 Efekt dvouměsíční facilitační terapie v závislosti na zasažení CST lézí na výsledky MSWS-12**

Nepozorovali jsme statisticky významné rozdíly výsledků dotazníku MSWS-12 po dvouměsíční facilitační terapii u lidí s RS s lézí v CST v porovnání s výsledky testů u lidí s RS léze v CST ( $p=0,31$ ).



Tabulka 4: Výsledky klinických testů po terapii v závislosti zasažení CST lézí (rozdíly výsledků po dvouměsíční facilitační terapii mezi skupinou s lézí v CST a bez léze v CST)

Výsledky klinických testů po dvouměsíční facilitační terapii v závislosti zasažení CST lézí											
Skupina 1						Skupina 2					
S lézí v CST (po terapii)						Bez léze v CST (po terapii)					
	Průměr (SD)	Minimum / Maximum	Q1  První kvartil	Medián	Q3  Třetí kvartil	Průměr (SD)	Minimum / Maximum	Q1  První kvartil	Medián	Q2  Druhý kvartil	p-hodnota
<b>BBS</b>	46,25 (9,35)	27 / 56	44,25	48	52,88	50,07 (11,1)	26 / 56	50,5	55,5	56	<b>0,18</b>
<b>TUG</b>	10,58 (5,64)	5,48 / 25,39	7,21	9,11	11,62	9,66 (7,47)	5,22 / 27,65	6,11	6,8	9,3	<b>0,052</b>
<b>MSWS-12</b>	33 (12,69)	16 / 55	19,25	35	42,75	29,75 (8,21)	15 / 42	23	30	37,25	<b>0,31</b>

## 7 Diskuse

Studium strukturálních změn (konkrétně lézí) u RS v souvislosti s klinickým stavem je důležité jak pro porozumění patofyziologie tohoto onemocnění, tak pro kvalitnější a efektivnější diagnostiku. Heterogenita tohoto onemocnění však znesnadňuje jeho výzkum, a proto se jeví jako důležité sledovat specificky jednotlivé proměnné. Jednou z nich je právě specifické umístění léze a jeho možné ovlivnění klinického stavu u RS.

Tato práce navazuje na poznatky z mé bakalářské práce, jejíž výsledky potvrdily, že pouhé sledování lesion loadu (objemového zatížení lézemi) pro korelaci s klinickými výsledky nestačí a je nutné se detailněji a specifičtěji zaměřit na dané proměnné.

Proto jsme v této diplomové práci zkoumali vliv zasažení CST lézí (tedy specifické umístění léze) na rovnováhu a chůzi (měřené pomocí klinických testů BBS, TUG a dotazníkem MSIS-12) u lidí s RS.

Hlavním cílem bylo zjistit, zda lidé s RS se zasaženým CST budou mít horší klinické výsledky (rovnováha a chůze) ve srovnání s lidmi s RS, kteří zasažený CST trakt nemají. Tzn. zda je zasažení CST lézí schopno významně ovlivnit motorické dovednosti u lidí s RS. Na základě neurofyziologických poznatků jsme předpokládali, že zasažení CST lézí významně ovlivní rovnováhu a chůzi u lidí s RS.

Dále jsme zkoumali, zda u lidí s RS s lézí v CST dochází ke zlepšení motorických dovedností (rovnováhy a chůze) po dvouměsíční facilitační terapii. Předpokládali jsme, že díky možné podpoře neuroplasticity pomocí facilitační terapeutické intervence dojde ke zlepšení i přes zasažení traktu lézí.

Pozorovali jsme také efekt dvouměsíční facilitační terapie v závislosti na zasažení CST lézí. Cílem bylo zjistit, zda se budou výsledky u skupiny s lézí v CST a u skupiny bez léze v CST po dvouměsíční facilitační terapii lišit.

## 7.1. Vliv zasažení CST lézí na rovnováhu a chůzi u lidí s RS před fyzioterapií

V této diplomové práci jsme nepozorovali rozdíly mezi výsledky klinických testů rovnováhy a chůze (TUG, BBS a dotazník MSWS-12) u skupiny s lézí v CST a skupiny bez zasažení CST lézí na MR. Výsledky v naší studii se jeví velice nekonzistentně, ačkoli můžeme sledovat jistý trend horších výsledků klinických testů u lidí s lézí v CST. K statistické významnosti se přiblížil pouze výsledek testu BBS ( $p=0,08$ ). Výsledné hodnoty TUG testu ( $p=0,39$ ) a MSWS-12 ( $p=0,15$ ) se vzdalovali od hladiny významnosti ( $p=0,05$ ). Nesledovali jsme tedy ovlivnění motorických dovedností u lidí s RS v důsledku zasažení CST lézí před dvouměsíční fyzioterapií. Dle našich výsledků zasažení CST lézí nemusí významně ovlivňovat motorické dovednosti jako je chůze a rovnováha u RS, ačkoli můžeme sledovat trend jednotlivých dat, a to horší výsledky u lidí s lézí v CST. Všeobecně se ale naše výsledky lišily od studií uvedených níže.

Většina studií, které se zabývají podobným tématem jako naše práce, využívají k objektivizaci integrity CST sledovanou pomocí DTI. Například mikrostrukturální změny v oblasti CST dle Hubbard et al. 2016 korelovaly s poruchou chůze u lidí s RS. Konkrétně bylo zjištěno, že nižší míra integrity CST byla spojena s horší chůzí a vyšší mírou postižení u těchto pacientů. To podporuje i výsledek studie Baird et al. 2018, kde shledali korelace mezi integritou CST a silou dolních končetin, avšak upozorňují na to, že tato korelace se mění v závislosti na věku a pohlaví.

Rozdílné výsledky od naší studie prezentovali ve studii Charil et al. 2003. Ti sice nezkoumali specificky motorické dovednosti jako je chůze a rovnováha, ale na poměrně velkém vzorku pacientů (452 MR zobrazení lidí s RS) mapovali místa na mozku zodpovědná za různé typy disability (měřenou EDSS). Korelace našli mezi stupněm EDSS a lézemi viditelnými v oblasti capsula interna sinistra (hl.v oblasti genu, tedy rohu) a periventrikulární bílé hmotě (tady zasahuje i pyramidová dráha) v levé hemisféře. Pyramidové deficity korelovaly pouze v jedné aree, a to v levé capsula interna v korelaci s EDSS. Porucha koordinace korelovala s oblastmi interhemisférickými a s pyramidovým periventrikulárním bílým traktem a inferiorním a superiorním longitudinálním fasciklem a nejvíce zasaženou oblastí v oblasti corpus callosum.

Také výsledky D.S. Reich et al. 2008 naznačují, že abnormality v kortikospinálním traktu, identifikované pomocí MR, jsou spojeny se závažností motorické slabosti (měřenou svalovou silou v oblasti kotníku ) u lidí s RS.

Zvýšený stupeň disability (měřenou EDSS) může být způsoben zvýšenou frekvencí lézí, celkovým objemovým zatížením zejména v oblasti CST v krční oblasti míchy(Kerbrat et al. 2020).

Jednou ze studií, které pro tento typ výzkumu využívají DTI byla Tovar-Moll et al. 2015 . Bylo zjištěno, že pacienti s větším počtem a většími lézemi v kortikospinálním traktu měli často větší stupeň motorické disability – charakterizovanou pomocí (EDSS) a Timed 25 – Foot Walk test (T25FW).

## **7.2 Vliv zasažení CST lézí na rovnováhu a chůzi u lidí s RS po dvouměsíční facilitační fyzioterapii u skupiny s lézí v CST**

Dle výsledků této diplomové práce jsme nezjistili změny rovnováhy a chůze (měřených klinickými testy TUG, BBS a dotazníkem MSWS-12) u lidí s RS s lézí v CST. Nepozorovali jsme statisticky významný rozdíl mezi výsledky testů před a po dvouměsíční facilitační fyzioterapii (TUG:  $p=0,48$ ; BBS:  $p=0,46$ ; MSWS-12:  $p=0,17$ ), ačkoli opět můžeme při sledování jednotlivých dat pozorovat mírný trend zlepšení po facilitační terapii.

Zároveň je nutné dodat, že jsme nepozorovali výrazný rozdíl mezi skupinou s lézí v CST a skupinou bez léze v CST v efektu dvouměsíční facilitační terapie na chůzi a rovnováhu u lidí s RS, tzn. neshledali jsme statisticky významné rozdíly mezi výsledky klinických testů po dvouměsíční facilitační terapii těchto skupin (TUG:  $p= 0,052$ ; BBS:  $p=0,18$ ; MSWS- 12:  $p=0,31$ ). Ačkoli výsledky TUG se blížily statistické významnosti ( $p=0,052$ ). Výsledky BBS a MSWS-12 byly nekonzistentní. Tyto výsledky by mohly poukazovat na to, že pro podporu neuroplasticity je zapotřebí déle trvající terapie (i u lidí bez léze v CST).

Tématem efektu různých forem rehabilitace u lidí s RS ve vztahu k funkčním změnám na různých úrovních mozku (např. konkrétně CST) se zabývalo množství studií, nevyhledali jsme však studii, která by pro hodnocení využívala pouze MR nebo studie, které by sledovali efekt fyzioterapie u lidí s RS se strukturálním poškozením na specifickém místě

(jako je např. CST). Nejčastěji byla hodnocena integrita bílé hmoty mozkové po různých formách rehabilitace v korelaci se zlepšením klinických výsledků (měřených různými testy).

Jedna z mála studií, která nenalezla signifikantní změnu integrity (na poměrně malém vzorku pacientů  $n=29$ ) na úrovni nejen CST po rehabilitaci v korelaci se zlepšením klinických výsledků byla Tavazzi et al. 2018. Zatímco ostatní studie zabývající se tímto tématem většinou přichází s pozitivními výsledky. Pro hodnocení integrity CST využili ve studii Bonzano et al. 2014 DTI a zjistili její zvýšení v oblasti CST po dvouměsíční rehabilitaci horních končetin v korelaci s klinickým zlepšením. Množství studií se zabývalo zejména reorganizací mozku po rehabilitaci, či strukturálními přestavbami v senzomotorických oblastech ve vztahu se zlepšením klinických měření odrážejících motorické funkce. Pozitivní výsledky rehabilitace na zvýšení integrity motorických drah referovali ve studiích (Prosperini et al. 2015).

Specificky se strukturálními změnami v kontextu facilitační terapie zabývali ve studiích Řasová et al. 2014; Prochazkova et al. 2021, které shledali zvýšení integrity v oblasti corpus cingulum (nikoli tedy v CST) po dvouměsíční facilitační terapii.

Celkovou problematiku bychom mohli zakončit studií Tomassini et al. 2011, kde autoři uvádí, že možnost učení nových motorických dovedností je možná i přes různý stupeň strukturálního poškození mozku a díky neuroplasticitě může i přes rozsáhlá poškození docházet ke stejnému klinickému zlepšení jako u pacientů s menším poškozením .

Závěrem je nutno podotknout, že výsledky studií jsou stále nekonzistentní, každá využívá jiný typ rehabilitace, jinak dlouho trvající intervenci, vzorek pacientů je různý a k objektivizaci využívají různých zobrazovacích metod. Všeobecně ale můžeme říct, že různé formy rehabilitace mají tendence k podpoře integrity různých drah u lidí s RS v různých stádiích nemoci.

### **7.3. Limitace studie**

Jedním z důvodů, proč jsme nebyli úspěšní v potvrzení naší hypotézy může být malý vzorek pacientů ( $n=20$ ), který jsme zároveň museli na základě zasažení CST lézí rozdělit do dvou skupin (se zasažením CST  $n=12$  a bez zasažení CST lézí  $n=8$ ). Výsledky na omezeném počtu pacientů pak mohou být významně ovlivněny extrémními hodnotami (viz. Tabulka 2).

Samotná heterogenita RS u jednotlivých pacientů může mít výrazný vliv na výsledné hodnoty. Sledovali jsme vzorek pacientů s poměrně širokou škálou EDSS (1-6,5), ačkoli šíře EDSS se ve skupinách nelišila. Skupiny se ale lišily ve věkovém rozptylu (ten byl pro celý vzorek 22-71 let) – opět nám mohou u menšího vzorku probandů extrémní hodnoty významně ovlivňovat výsledky. Ukazuje se, že věk může být jednou z důležitých proměnných v kontextu s reparačním potenciálem, který s věkem klesá, kde se navíc přidává celoživotní oxidativní stres (Absinta et al. 2020). S tím souvisí i atrofie mozku, která může přispívat ke klinickým projevům nemoci (Sastre-Garriga et al. 2017)(Jacobsen et al. 2014) , ale v naší studii jsme s touto proměnnou nepracovali.

Náš vzorek probandů se vyznačoval škálou délky trvání nemoci (1-22), kde se skupiny lišily. Problematika této proměnné tkví ve změně charakteru zánětu a samotné léze s progresí nemoci (Bodini et al. 2011; Lassmann et al. 2007) a atrofie i normálně se jevící se bílé hmoty (Magliozzi et al. 2010). Zároveň může docházet k většímu objemovému zatížení v progresivních fázích onemocnění (Kerbrat et al. 2020).

Náš vzorek probandů měl různý poměr žen a mužů. To dle některých studií může mít vztah s klinickými projevy nemoci u RS (Baird et al. 2018; Tomassini et al. 2005).

Specifické umístění léze v oblasti CST jeví jako jedna z důležitých proměnných v vztahu se stupněm disability, pyramidovými deficity či poruchami koordinace (Charil et al. 2003), zejména v oblastech jako je capsula interna a periventrikulární bílá hmota. Jedním z faktorů může být také celkové objemové zatížení lézí v infratentoriální oblasti (Prosperini et al. 2011) ve vztahu s poruchou rovnováhy. Dále celkový počet lézí může být také jednou z významných proměnných lidí s RS (Minneboo et al. 2004).

Celková problematika bohužel není tak jednoduchá. Motorika obecně je výsledkem spolupráce několika navzájem propojených systémů nervové soustavy. Proto i léze mimo motorický trakt mohou být součástí rapidnějšího zhoršení mobility (Rizzolatti a Matelli 2003).

V naší studii jsme zkoumali pouze CST probíhající oblastmi mozku, nikoli v míše. Jelikož se léze mohou nacházet jak v šedé, tak bílé hmotě míšni, zasažení CST v této oblasti může také přispívat k celkové disabilitě a tedy poruše motorických dovedností lidí s RS (Petrova et al. 2017; Agosta et al. 2007).

Jak jsme již zmínili v BP a teoretické části, samotný limit přináší i MR, která dle některých studií není schopna rozlišit histo-patologické procesy léze (Inglese a Petracca 2018) .Dalším omezením může být délka terapie, která během dvou měsíců nemusí být schopna dostatečně podpořit neuroplasticitu či celkové klinické zlepšení lidí s RS.

## 8. Závěr

V této práci jsme neprokázali, že by léze v CST traktu měla na našem vzorku lidí s RS vliv na rovnováhu a chůzi. Výsledky klinických testů TUG, BBS a MSWS-12 se mezi skupinami lidí s RS s lézí v CST a bez léze v CST v dle statistické analýzy nelišily, ačkoli můžeme sledovat trend horších výsledků u lidí s lézí v CST. Naše práce naznačuje, že léze v CST nemusí hrát hlavní roli při ovlivnění chůze a rovnováhy, jak již potvrdily jiné studie, je jednou z proměnných. Stejně jsme neprokázali pozitivní efekt dvoutřídíční facilitační terapie na zlepšení rovnováhy a chůze u lidí s RS s lézí v CST. Ani zde se výsledky klinických testů TUG, BBS a MSWS-12 před a po dvoutřídíční facilitační terapii u lidí s RS ve skupině s lézí v CST z pohledu statistické analýzy nelišily, ale opět jsme při sledování jednotlivých dat mohli pozorovat trend zlepšení po facilitační terapii. Důležité ale je, že jsme při porovnání vlivu dvoutřídíční facilitační terapie mezi skupinou s lézí v CST a bez léze v CST nesledovali signifikantní rozdíly, to by mohlo poukazovat na to, že dva měsíce terapie nejsou dostatečné ani u jedné ze skupin. K hladině významnosti se blížily pouze výsledky testu TUG ( $p=0,052$ ). Efekt dvoutřídíční facilitační terapie na chůzi a rovnováhu se tedy výrazně nelišil u lidí s RS s lézí v CST od lidí s RS bez léze v CST.

V budoucím výzkumu specifických strukturálních změn u RS je důležité se zaměřit na větší a méně heterogenní vzorky pacientů s doplňkovými zobrazovacími metodami jako je DTI či fMR a tuto problematiku v kontextu s klinickými projevy hlouběji studovat.



## Použitá literatura

ABDULLAHI, Auwal, Thomson Wai-Lung WONG a Shamay Sheung-Mei NG, 2023. Effects of constraint induced movement therapy in patients with multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [online]. **71** [vid. 2024-03-05]. ISSN 2211-0348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2023.104569

ABREU-CORRALES, Aymara, Ana VELASCO, Alicia CUESTA-GÓMEZ a Juan Luis SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, 2023. Impact of reflex locomotion and the Bobath concept on clinical and biomolecular parameters in people with multiple sclerosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Frontiers in Neurology* [online]. **14**, 1209477. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2023.1209477

ABSINTA, Martina, Hans LASSMANN a Bruce D. TRAPP, 2020. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* [online]. **33**(3), 277–285. ISSN 1473-6551. Dostupné z: doi:10.1097/WCO.0000000000000818

AGOSTA, Federica, Elisabetta PAGANI, Domenico CAPUTO a Massimo FILIPPI, 2007. Associations Between Cervical Cord Gray Matter Damage and Disability in Patients With Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* [online]. **64**(9), 1302–1305 [vid. 2023-08-25]. ISSN 0003-9942. Dostupné z: doi:10.1001/archneur.64.9.1302

AKYUZ, Enes, Betül Rana CELIK, Feyza Sule ASLAN, Humeyra SAHIN a Efthalia ANGELOPOULOU, 2023. Exploring the Role of Neurotransmitters in Multiple Sclerosis: An Expanded Review. *ACS Chemical Neuroscience* [online]. **14**(4), 527–553. Dostupné z: doi:10.1021/acchemneuro.2c00589

APPLE, Deana M., Rene Solano FONSECA a Erzsebet KOKOVAY, 2017. The role of adult neurogenesis in psychiatric and cognitive disorders. *Brain Research* [online]. **1655**, 270–276. ISSN 0006-8993. Dostupné z: doi:10.1016/j.brainres.2016.01.023

ASANO, M, DJ DAWES, A ARAFAH, C MORIELLO a NE MAYO, 2009. What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? *Multiple Sclerosis Journal* [online]. **15**(4), 412–421 [vid. 2024-02-27]. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458508101877

BADAWY, Radwa A.B., Tobias LOETSCHER, Richard A.L. MACDONELL a Amy BRODTMANN, 2013. Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology. *Functional Neurology* [online]. **27**(3), 131–145 [vid. 2024-02-11]. ISSN 0393-5264. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3812767/>

BAIRD, Jessica F., Elizabeth A. HUBBARD, Bradley P. SUTTON a Robert W. MOTL, 2018. The relationship between corticospinal tract integrity and lower-extremity strength is attenuated when controlling for age and sex in multiple sclerosis. *Brain Research* [online]. **1701**, 171–176. ISSN 0006-8993. Dostupné z: doi:10.1016/j.brainres.2018.09.013

BARKHOF, Frederik, 2002. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Current Opinion in Neurology* [online]. **15**(3), 239–245. ISSN 1350-7540. Dostupné z: doi:10.1097/00019052-200206000-00003

BARKHOF, Frederik, Wolfgang BRÜCK, Corline J. A. DE GROOT, Elisabeth BERGERS, Sandra HULSHOF, Jeroen GEURTS, Chris H. POLMAN a Paul VAN DER VALK, 2003. Remyelinated Lesions in Multiple Sclerosis: Magnetic Resonance Image Appearance. *Archives of Neurology* [online]. **60**(8), 1073–1081 [vid. 2022-12-05]. ISSN 0003-9942. Dostupné z: doi:10.1001/archneur.60.8.1073

BASINGER, Hayden a Jeffery P. HOGG, 2023. *Neuroanatomy, Brainstem* [online]. B.m.: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Dostupné z: <http://europepmc.org/abstract/MED/31335017>

BEER, Serafin, Fary KHAN a Jürg KESSELRING, 2012. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *Journal of Neurology* [online]. **259**(9), 1994–2008. ISSN 1432-1459. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-012-6577-4

BERG, K. O., B. E. MAKI, J. I. WILLIAMS, P. J. HOLLIDAY a S. L. WOOD-DAUPHINEE, 1992. Clinical and laboratory measures of postural balance in an elderly population. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. **73**(11), 1073–1080. ISSN 0003-9993.

BERNARDES, Danielle, Onésia Cristina OLIVEIRA-LIMA, Thiago Vitarelli DA SILVA, Camila Cristina Fraga FARACO, Hércules Ribeiro LEITE, Maria Aparecida JULIANO, Daniel Moreira DOS SANTOS, John R. BETHEA, Roberta BRAMBILLA, Jacqueline M. ORIAN, Rosa Maria Esteves ARANTES a Juliana CARVALHO-TAVARES, 2013. Differential brain and spinal cord cytokine and BDNF levels in experimental autoimmune encephalomyelitis are modulated by prior and regular exercise. *Journal of Neuroimmunology* [online]. **264**(1), 24–34 [vid. 2024-02-27]. ISSN 0165-5728. Dostupné z: doi:10.1016/j.jneuroim.2013.08.014

BEVAN, Ryan J., Rhian EVANS, Lauren GRIFFITHS, Lewis M. WATKINS, Mark I. REES, Roberta MAGLIOZZI, Ingrid ALLEN, Gavin MCDONNELL, Rachel KEE, Michelle NAUGHTON, Denise C. FITZGERALD, Richard REYNOLDS, James W. NEAL a Owain W. HOWELL, 2018. Meningeal inflammation and cortical demyelination in acute multiple sclerosis.

*Annals of Neurology* [online]. **84**(6), 829–842. ISSN 1531-8249. Dostupné z: doi:10.1002/ana.25365

BJARTMAR, C., J. R. WUJEK a B. D. TRAPP, 2003. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. **206**(2), 165–171. ISSN 0022-510X. Dostupné z: doi:10.1016/s0022-510x(02)00069-2

BODINI, B., M. BATTAGLINI, N. De STEFANO, Z. KHALEELI, F. BARKHOF, D. CHARD, M. FILIPPI, X. MONTALBAN, C. POLMAN, M. ROVARIS, A. ROVIRA, R. SAMSON, D. MILLER, A. THOMPSON a O. CICCARELLI, 2011. T2 lesion location really matters: a 10 year follow-up study in primary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **82**(1), 72–77 [vid. 2023-08-01]. ISSN 0022-3050, 1468-330X. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.2009.201574

BODRANGHIEN, Florian, Amy BASTIAN, Carlo CASALI, Mark HALLETT, Elan D. LOUIS, Mario MANTO, Peter MARIËN, Dennis A. NOWAK, Jeremy D. SCHMAHMANN, Mariano SERRAO, Katharina Marie STEINER, Michael STRUPP, Caroline TILIKETE, Dagmar TIMMANN a Kim VAN DUN, 2016. Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *The Cerebellum* [online]. **15**(3), 369–391. ISSN 1473-4230. Dostupné z: doi:10.1007/s12311-015-0687-3

BONZANO, Laura, Andrea TACCHINO, Giampaolo BRICHETTO, Luca ROCCATAGLIATA, Adriano DESSYPRIS, Paola FERACO, Maria L. LOPES DE CARVALHO, Mario A. BATTAGLIA, Giovanni L. MANCARDI a Marco BOVE, 2014. Upper limb motor rehabilitation impacts white matter microstructure in multiple sclerosis. *NeuroImage* [online]. **90**, 107–116 [vid. 2022-02-21]. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2013.12.025

BOSKI, Neha, Vaibhav GULATI, Rohan RAJ a Parveen GULATI, 2021. Multiple Sclerosis-Minimizing Errors in Radiological Diagnosis. *Neurology India* [online]. **69**(6), 1539 [vid. 2023-08-03]. ISSN 0028-3886. Dostupné z: doi:10.4103/0028-3886.333497

BROCHET, Bruno, 2018. Neuroprotection and cognition in multiple sclerosis: Effects of cognitive and brain reserve. In: *Cognition and behavior in multiple sclerosis*. [online]. Washington, DC, US: American Psychological Association, s. 321–343. ISBN 1-4338-2932-0. Dostupné z: doi:10.1037/0000097-016

BROWNLEE, Wallace J, Dan R ALTMANN, Ferran PRADOS, Katherine A MISZKIEL, Arman ESHAGHI, Claudia A M GANDINI WHEELER-KINGSHOTT, Frederik BARKHOF a Olga

CICCARELLI, 2019. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain* [online]. **142**(8), 2276–2287 [vid. 2023-08-25]. ISSN 0006-8950, 1460-2156. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awz156

CAMINERO, Francheska a Marco CASCELLA, 2023. *Neuroanatomy, Mesencephalon Midbrain* [online]. B.m.: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Dostupné z: <http://europepmc.org/abstract/MED/31855353>

CASTELLANO, Vanessa a Lesley J. WHITE, 2008. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. **269**(1), 85–91 [vid. 2024-02-11]. ISSN 0022-510X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2007.12.030

CASTELLI, Letizia, Silvia GIOVANNINI, Chiara IACOVELLI, Augusto FUSCO, Roberta PASTORINO, Denise Pires MARAFON, Carlo POZZILLI a Luca PADUA, 2022. Training-dependent plasticity and far transfer effect enhanced by Bobath rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [online]. **68**, 104241. ISSN 2211-0356. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2022.104241

CATANI, Marco, Robert J. HOWARD, Sinisa PAJEVIC a Derek K. JONES, 2002. Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain. *NeuroImage* [online]. **17**(1), 77–94 [vid. 2023-08-24]. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1006/nimg.2002.1136

CENTONZE, D., L. MUZIO, S. ROSSI, R. FURLAN, G. BERNARDI a G. MARTINO, 2010. The link between inflammation, synaptic transmission and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Death & Differentiation* [online]. **17**(7), 1083–1091. ISSN 1476-5403. Dostupné z: doi:10.1038/cdd.2009.179

COLE, James H, Joel RAFFEL, Tim FRIEDE, Arman ESHAGHI, Wallace J BROWNLEE, Declan CHARD, Nicola DE STEFANO, Christian ENZINGER, Lukas PIRPAMER, Massimo FILIPPI, Claudio GASPERINI, Maria Assunta ROCCA, Alex ROVIRA, Serena RUGGIERI, Jaume SASTRE-GARRIGA, Maria Laura STROMILLO, Bernard M J UITDEHAAG, Hugo VRENKEN, Frederik BARKHOF, Richard NICHOLAS, Olga CICCARELLI, a =MAGNIMS STUDY GROUP, 2020. Longitudinal Assessment of Multiple Sclerosis with the Brain-Age Paradigm. *Ann Neurol* [online]. **88**(1), 93–105. ISSN 0364-5134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.25746

CUNNINGTON, Ross, John L. BRADSHAW a Robert IANSEK, 1996. The role of the supplementary motor area in the control of voluntary movement. *Movement Control: A Southern*

*Hemisphere Perspective* [online]. **15**(5), 627–647. ISSN 0167-9457. Dostupné z: doi:10.1016/0167-9457(96)00018-8

DAAMS, Marita, Martijn D. STEENWIJK, Mike P. WATTJES, Jeroen J. G. GEURTS, Bernard M. J. UITDEHAAG, Prejaas K. TEWARIE, Lisanne J. BALK, Petra J. W. POUWELS, Joep KILLESTEIN a Frederik BARKHOF, 2015. Unraveling the neuroimaging predictors for motor dysfunction in long-standing multiple sclerosis. *Neurology* [online]. **85**(3), 248–255. ISSN 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000001756

DALGAS, U., E. STENAGER, J. JAKOBSEN, T. PETERSEN, H. J. HANSEN, C. KNUDSEN, K. OVERGAARD a T. INGEMANN-HANSEN, 2009. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* [online]. **73**(18), 1478–1484 [vid. 2024-03-06]. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0b013e3181bf98b4

DALTON, C M, B BODINI, R S SAMSON, M BATTAGLINI, L K FISNIKU, A J THOMPSON, O CICCARELLI, D H MILLER a D T CHARD, 2012. Brain lesion location and clinical status 20 years after a diagnosis of clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* [online]. **18**(3), 322–328. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458511420269

DEANGELIS, Tracy M. a Aaron MILLER, 2014. Diagnosis of multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology* [online]. **122**, 317–342. ISSN 0072-9752. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00013-3

DEBANNE, Dominique, Gaël DAOUDAL, Valérie SOURDET a Michaël RUSSIER, 2003. Brain plasticity and ion channels. *Neuroscience and Computation* [online]. **97**(4), 403–414. ISSN 0928-4257. Dostupné z: doi:10.1016/j.jphysparis.2004.01.004

DINSE, Hubert R., 2006. Cortical reorganization in the aging brain. In: Aage R. MØLLER, ed. *Progress in Brain Research* [online]. B.m.: Elsevier, s. 57–387. ISBN 0079-6123. Dostupné z: doi:10.1016/S0079-6123(06)57005-0

DISANTO, Giulio, Antonio J. BERLANGA, Adam E. HANDEL, Andrea E. PARA, Amy M. BURRELL, Anastasia FRIES, Lahiru HANDUNNETHI, Gabriele C. DE LUCA a Julia M. MORAHAN, 2010. Heterogeneity in Multiple Sclerosis: Scratching the Surface of a Complex Disease. *Autoimmune Diseases* [online]. **2011**, 932351. ISSN 2090-0422. Dostupné z: doi:10.4061/2011/932351

DOBRYAKOVA, Ekaterina, Helen M. GENOVA, John DELUCA a Glenn R. WYLIE, 2015. The Dopamine Imbalance Hypothesis of Fatigue in Multiple Sclerosis and Other Neurological

Disorders. *Frontiers in Neurology* [online]. **6** [vid. 2024-02-06]. ISSN 1664-2295. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2015.00052>

D.S. REICH, K.M. ZACKOWSKI, E.M. GORDON-LIPKIN, S.A. SMITH, B.A. CHODKOWSKI, G.R. CUTTER, a P.A. CALABRESI, 2008. Corticospinal Tract Abnormalities Are Associated with Weakness in Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* [online]. **29**(2), 333. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A0788

EMOS, Marc Christopher a Sanjeev AGARWAL, 2022. Neuroanatomy, Upper Motor Neuron Lesion. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [vid. 2022-02-22]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537305/>

ENGELHARD, Matthew M., Karen M. SCHMIDT, Casey E. ENGEL, J. Nicholas BRENTON, Stephen D. PATEK a Myla D. GOLDMAN, 2016. The e-MSWS-12: improving the multiple sclerosis walking scale using item response theory. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* [online]. **25**(12), 3221–3230. ISSN 1573-2649. Dostupné z: doi:10.1007/s11136-016-1342-2

ERICKSON, Kirk I., Michelle W. VOSS, Ruchika Shaurya PRAKASH, Chandramallika BASAK, Amanda SZABO, Laura CHADDOCK, Jennifer S. KIM, Susie HEO, Heloisa ALVES, Siobhan M. WHITE, Thomas R. WOJCICKI, Emily MAILEY, Victoria J. VIEIRA, Stephen A. MARTIN, Brandt D. PENCE, Jeffrey A. WOODS, Edward MCAULEY a Arthur F. KRAMER, 2011. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **108**(7), 3017–3022. ISSN 1091-6490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1015950108

ERIKSSON, Maja, Oluf ANDERSEN a Björn RUNMARKER, 2003. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* [online]. **9**(3), 260–274. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1191/1352458503ms914oa

FETER, N., M.P. FREITAS, N.G. GONZALES, D. UMPIERRE, R.K. CARDOSO a A.J. ROMBALDI, 2018. Effects of physical exercise on myelin sheath regeneration: A systematic review and meta-analysis. *Science & Sports* [online]. **33**(1), 8–21. ISSN 0765-1597. Dostupné z: doi:10.1016/j.scispo.2017.06.009

FILIPPI, Massimo, Paolo PREZIOSA a Maria A. ROCCA, 2019. Brain mapping in multiple sclerosis: Lessons learned about the human brain. *Mapping diseased brains* [online]. **190**, 32–45. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2017.09.021

FILIPPI, Massimo, Maria A. ROCCA, Olga CICCARELLI, Nicola De STEFANO, Nikos EVANGELOU, Ludwig KAPPOS, Alex ROVIRA, Jaume SASTRE-GARRIGA, Mar TINTORÈ, Jette L. FREDERIKSEN, Claudio GASPERINI, Jacqueline PALACE, Daniel S. REICH, Brenda BANWELL, Xavier MONTALBAN a Frederik BARKHOF, 2016. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology* [online]. **15**(3), 292–303 [vid. 2024-02-05]. ISSN 1474-4422, 1474-4465. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(15)00393-2

Fonov VS, Evans AC, McKinstry RC, Almli C, Collins D (2009). “Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood.” *NeuroImage*, **47**, S102.

FORD, Helen, 2020. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clinical Medicine* [online]. **20**(4), 380–383 [vid. 2023-11-29]. ISSN 1470-2118. Dostupné z: doi:10.7861/clinmed.2020-0292

FRISCHER, Josa M., Stephen D. WEIGAND, Yong GUO, Nilufer KALE, Joseph E. PARISI, Istvan PIRKO, Jay MANDREKAR, Stephan BRAMOW, Imke METZ, Wolfgang BRÜCK, Hans LASSMANN a Claudia F. LUCCHINETTI, 2015. Clinical and Pathological Insights into the Dynamic Nature of the White Matter Multiple Sclerosis Plaque. *Annals of neurology* [online]. **78** (5), 710–721 [vid. 2022-02-21]. ISSN 0364-5134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.24497

GAITÁN, María I., Colin D. SHEA, Iordanis E. EVANGELOU, Roger D. STONE, Kaylan M. FENTON, Bibiana BIELEKOVA, Luca MASSACESI a Daniel S. REICH, 2011. Evolution of the blood-brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology* [online]. **70** (1), 22–29. ISSN 1531-8249. Dostupné z: doi:10.1002/ana.22472

GELFAND, Jeffrey M., 2014. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handbook of Clinical Neurology* [online]. **122**, 269–290. ISSN 0072-9752. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X

GEURTS, Jeroen J G a Frederik BARKHOF, 2008. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* [online]. **7**(9), 841–851 [vid. 2022-02-22]. ISSN 1474-4465. Dostupné z: doi:10.1016/s1474-4422(08)70191-1

GRAZIOLI, Elisa, Eliana TRANCHITA, Giovanna BORRIELLO, Claudia CERULLI, Carlo MINGANTI a Attilio PARISI, 2019. The Effects of Concurrent Resistance and Aerobic Exercise Training on Functional Status in Patients with Multiple Sclerosis. *Current Sports Medicine Reports* [online]. **18**(12), 452–457. ISSN 1537-8918. Dostupné z: doi:10.1249/JSR.0000000000000661

- GRUCHOT, Joel, Vivien WEYERS, Peter GÖTTLE, Moritz FÖRSTER, Hans-Peter HARTUNG, Patrick KÜRY a David KREMER, 2019. The Molecular Basis for Remyelination Failure in Multiple Sclerosis. *Cells* [online]. **8**(8). ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells8080825
- GULYAEVA, N. V., 2017. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Bi ochemistry. Biokhimiia* [online]. **82**(3), 237–242. ISSN 1608-3040. Dostupné z: doi:10.1134/S0006297917030014
- GUO, Ling Yi, Brian LOZINSKI a Voon Wee YONG, 2020. Exercise in multiple sclerosis and its models: Focus on the central nervous system outcomes. *Journal of Neuroscience Research* [online]. **98**(3), 509–523. ISSN 1097-4547. Dostupné z: doi:10.1002/jnr.24524
- HABEK, Mario, 2013. Evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. **13**(3), 299–311 [vid. 2022-02-24]. ISSN 1473-7175, 1744-8360. Dostupné z: doi:10.1586/ern.13.18
- HAUSER, Stephen L. a Bruce A. C. CREE, 2020. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine* [online]. **133**(12), 1380-1390.e2. ISSN 1555-7162. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjmed.2020.05.049
- HEBERDEN, Christine, 2016. Modulating adult neurogenesis through dietary interventions. *Nutrition Research Reviews* [online]. 2016/07/01 vyd. **29**(2), 163–171. ISSN 0954-4224. Dostupné z: doi:10.1017/S0954422416000081
- HEESEN, C, J BÖHM, C REICH, J KASPER, M GOEBEL a SM GOLD, 2008. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. **14**(7), 988–991 [vid. 2024-03-28]. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458508088916
- HESS, C. W., K. R. MILLS, N. M. MURRAY a T. N. SCHRIEFER, 1987. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* [online]. **22**(6), 744–752. ISSN 0364-5134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.410220611
- HESS, G. a J. P. DONOGHUE, 1996. Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* [online]. **56**(1), 397–405. ISSN 0065-1400. Dostupné z: doi:10.55782/ane-1996-1143
- HOHLFELD, Reinhard a Hartmut WEKERLE, 2004. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proceedings*



*of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **101 Suppl 2**(Suppl 2), 14599–14606. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0404874101

HOLTMAAT, Anthony a Karel SVOBODA, 2009. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nature Reviews Neuroscience* [online]. **10**(9), 647–658. ISSN 1471-0048. Dostupné z: doi:10.1038/nrn2699

HORÁKOVÁ, MUDr Dana, 2008. Roztroušená skleróza a úloha praktického lékaře. *Medicina pro praxi*. **5**(10), 378–382.

HORÁKOVÁ, MUDr Dana, 2011. Roztroušená skleróza – naše současné možnosti při diagnostice, stanovení prognózy nemoci a sledování efektivity léčby. *Neurologie pro praxi*. **13**(4), 265–269.

HORTOBÁGYI, Tibor, Tomas VETROVSKY, Guilherme Moraes BALBIM, Nárlon Cássio Boa SORTE SILVA, Andrea MANCA, Franca DERIU, Mia KOLMOS, Christina KRUUSE, Teresa LIU-AMBROSE, Zsolt RADÁK, Márk VÁCZI, Hanna JOHANSSON, Paulo Cezar Rocha DOS SANTOS, Erika FRANZÉN a Urs GRANACHER, 2022. The impact of aerobic and resistance training intensity on markers of neuroplasticity in health and disease. *Ageing Research Reviews* [online]. **80**, 101698. ISSN 1872-9649. Dostupné z: doi:10.1016/j.arr.2022.101698

HÖTTING, Kirsten a Brigitte RÖDER, 2013. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* [online]. **37**(9 Pt B), 2243–2257. ISSN 1873-7528. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2013.04.005

HUANG, He, Steven L. WOLF a Jiping HE, 2006. Recent developments in biofeedback for neuromotor rehabilitation. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* [online]. **3**(1), 11. ISSN 1743-0003. Dostupné z: doi:10.1186/1743-0003-3-11

HUBBARD, Elizabeth A., Nathan C. WETTER, Bradley P. SUTTON, Lara A. PILUTTI a Robert W. MOTL, 2016. Diffusion tensor imaging of the corticospinal tract and walking performance in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. **363**, 225–231. ISSN 1878-5883. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2016.02.044

CHANG, Ansi, Maria C. SMITH, Xinghua YIN, Robert J. FOX, Susan M. STAUGAITIS a Bruce D. TRAPP, 2008. Neurogenesis in the chronic lesions of multiple sclerosis. *Brain* [online]. **131**(9), 2366–2375 [vid. 2024-02-26]. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awn157

CHARIL, Arnaud, Alex P ZIJDENBOS, Jonathan TAYLOR, Cyrus BOELMAN, Keith J WORSLEY, Alan C EVANS a Alain DAGHER, 2003. Statistical mapping analysis of lesion

location and neurological disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets. *NeuroImage* [online]. **19**(3), 532–544 [vid. 2023-07-18]. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/S1053-8119(03)00117-4

CHAVES, Arthur R., Augustine J. DEVASAHAYAM, Liam P. KELLY, Ryan W. PRETTY a Michelle PLOUGHMAN, 2020. Exercise-Induced Brain Excitability Changes in Progressive Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Journal of Neurologic Physical Therapy* [online]. **44**(2). ISSN 1557-0576. Dostupné z: [https://journals.lww.com/jnpt/fulltext/2020/04000/exercise\\_induced\\_brain\\_excitability\\_changes\\_in.3.aspx](https://journals.lww.com/jnpt/fulltext/2020/04000/exercise_induced_brain_excitability_changes_in.3.aspx)

CHESLER, M. a K. KAILA, 1992. Modulation of pH by neuronal activity. *Trends in Neurosciences* [online]. **15**(10), 396–402 [vid. 2024-02-11]. ISSN 0166-2236. Dostupné z: doi:10.1016/0166-2236(92)90191-A

INDER, Terrie E., Petra S. HUPPI, Simon WARFIELD, Ron KIKINIS, Gary P. ZIENTARA, Patrick D. BARNES, Ferenc JOLESZ a Joseph J. VOLPE, 1999. Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. **46**(5), 755–760.

INGLESE, Matilde a Maria PETRACCA, 2018. MRI in multiple sclerosis: clinical and research update. *Current Opinion in Neurology* [online]. **31**(3), 249–255. ISSN 1473-6551. Dostupné z: doi:10.1097/WCO.0000000000000559

JACKSON, Philip L., Martin F. LAFLEUR, Francine MALOUIN, Carol RICHARDS a Julien DOYON, 2001. Potential role of mental practice using motor imagery in neurologic rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* [online]. **82**(8), 1133–1141 [vid. 2024-03-05]. ISSN 0003-9993. Dostupné z: doi:10.1053/apmr.2001.24286

JACOBSEN, Cecilie, Jesper HAGEMEIER, Kjell-Morten MYHR, Harald NYLAND, Kirsten LODE, Niels BERGLAND, Deepa P RAMASAMY, Turi O DALAKER, Jan Petter LARSEN, Elisabeth FARBU a Robert ZIVADINOV, 2014. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **85**(10), 1109–1115 [vid. 2022-02-24]. ISSN 0022-3050, 1468-330X. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp-2013-306906

JANG, Sung Ho, 2011. Diffusion tensor imaging studies on corticospinal tract injury following traumatic brain injury: A review. *NeuroRehabilitation* [online]. **29**(4), 339–345. ISSN 1878-6448. Dostupné z: doi:10.3233/NRE-2011-0710

JANG, Sung Ho, 2014. The corticospinal tract from the viewpoint of brain rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Medicine* [online]. **46**(3), 193–199 [vid. 2024-02-05]. Dostupné z: doi:10.2340/16501977-1782

JAVED, Kinaan, Vamsi REDDY a Forshing LUI, 2022. *Neuroanatomy, Lateral Corticospinal Tract* [online]. B.m.: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Dostupné z: <http://europepmc.org/abstract/MED/30521239>

KARUSSIS, Dimitrios, 2014. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases* [online]. **48–49**, 134–142. ISSN 0896-8411. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaut.2014.01.022

KELLY, Áine M., 2018. Exercise-Induced Modulation of Neuroinflammation in Models of Alzheimer's Disease. *Brain Plasticity (Amsterdam, Netherlands)* [online]. **4**(1), 81–94. ISSN 2213-6312. Dostupné z: doi:10.3233/BPL-180074

KENNEFICK, Michael, Joel S. BURMA, Paul VAN DONKELAAR a Chris J. MCNEIL, 2019. Corticospinal excitability is enhanced while preparing for complex movements. *Experimental Brain Research* [online]. **237**(3), 829–837. ISSN 1432-1106. Dostupné z: doi:10.1007/s00221-018-05464-0

KERBRAT, Anne, Charley GROS, Atef BADJI, Elise BANNIER, Francesca GALASSI, Benoit COMBÈS, Raphaël CHOUTEAU, Pierre LABAUGE, Xavier AYRIGNAC, Clarisse CARRA-DALLIERE, Josefina MARANZANO, Tobias GRANBERG, Russell OUELLETTE, Leszek STAWIARZ, Jan HILLERT, Jason TALBOTT, Yasuhiko TACHIBANA, Masaaki HORI, Kouhei KAMIYA, Lydia CHOUGAR, Jennifer LEFEUVRE, Daniel S REICH, Govind NAIR, Paola VALSASINA, Maria A ROCCA, Massimo FILIPPI, Renxin CHU, Rohit BAKSHI, Virginie CALLOT, Jean PELLETIER, Bertrand AUDOIN, Adil MAAROUF, Nicolas COLLONGUES, Jérôme DE SEZE, Gilles EDAN a Julien COHEN-ADAD, 2020. Multiple sclerosis lesions in motor tracts from brain to cervical cord: spatial distribution and correlation with disability. *Brain* [online]. **143**(7), 2089–2105 [vid. 2022-12-05]. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awaa162

KHAN, F., L. TURNER-STOKES, L. NG a T. KILPATRICK, 2007. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*

[online]. 2007(2), CD006036. ISSN 1469-493X. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD006036.pub2

KIM, Jong S. a Amy POPE, 2005. Somatotopically located motor fibers in corona radiata: evidence from subcortical small infarcts. *Neurology* [online]. 64(8), 1438–1440. ISSN 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/01.WNL.0000158656.09335.E7

KIM, Jun-Soon, 2023. Protein biomarkers in multiple sclerosis. *Encephalitis* [online]. 3(2), 54–63 [vid. 2024-02-05]. ISSN 2765-4559. Dostupné z: doi:10.47936/encephalitis.2022.00101

KINCSES, ZT, S ROPELE, M JENKINSON, M KHALIL, K PETROVIC, M LOITFELDER, C LANGKAMMER, E ASPECK, M WALLNER-BLAZEK, S FUCHS, M JEHNA, R SCHMIDT, L VÉCSEI, F FAZEKAS a C ENZINGER, 2011. Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 17(6), 681–689 [vid. 2023-07-20]. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458510391342

KRASKOV, Alexander, Stuart BAKER, Demetris SOTEROPOULOS, Peter KIRKWOOD a Roger LEMON, 2019. The Corticospinal Discrepancy: Where are all the Slow Pyramidal Tract Neurons? *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* [online]. 29(9), 3977–3981. ISSN 1460-2199. Dostupné z: doi:10.1093/cercor/bhy278

KRASULOVÁ, MUDr Eva a E. HAVRDOVA, 2008. LÉČBA RELAPS-REMITENTNÍ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ. *Neurologie pro praxi*. (9(4)), 218–22.

KREUTZMANN, J.C., R. HAVEKES, T. ABEL a P. MEERLO, 2015. Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Hippocampal vulnerability: from molecules to disease* [online]. 309, 173–190. ISSN 0306-4522. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroscience.2015.04.053

KSIAZEK-WINIAREK, Dominika Justyna, Piotr SZPAKOWSKI a Andrzej GLABINSKI, 2015. Neural Plasticity in Multiple Sclerosis: The Functional and Molecular Background. *Neural Plasticity* [online]. 2015, 307175 [vid. 2023-11-05]. ISSN 2090-5904. Dostupné z: doi:10.1155/2015/307175

KUHLMANN, Tanja, Samuel LUDWIN, Alexandre PRAT, Jack ANTEL, Wolfgang BRÜCK a Hans LASSMANN, 2017. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathologica* [online]. 133(1), 13–24 [vid. 2023-08-24]. ISSN 1432-0533. Dostupné z: doi:10.1007/s00401-016-1653-y

KUTZELNIGG, Alexandra, Claudia F. LUCCHINETTI, Christine STADELMANN, Wolfgang BRÜCK, Helmut RAUSCHKA, Markus BERGMANN, Manfred SCHMIDBAUER, Joseph E. PARISI a Hans LASSMANN, 2005. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology* [online]. **128**(Pt 11), 2705–2712. ISSN 1460-2156. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awh641

KWON, Hyeok Gyu, Jeong-Hee YANG, Jun Bum PARK, Min Ho KIM, Soon Ho CHOI a Dong Seok YANG, 2014. Anatomical location and somatotopic organization of the corticospinal tract in the corona radiata of the normal human brain: a diffusion tensor tractography study. *NeuroReport* [online]. **25**(9), 710 [vid. 2023-12-08]. ISSN 0959-4965. Dostupné z: doi:10.1097/WNR.0000000000000170

LANGLEY, Monica R., Erin M. TRIPLET a Isobel A. SCARISBRICK, 2020. Dietary influence on central nervous system myelin production, injury, and regeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [online]. **1866**(7), 165779. ISSN 0925-4439. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbadis.2020.165779

LASSMANN, Hans, 2013. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. **333**(1), Special Section: The Robert Lisak Symposium, 2012, 1–4 [vid. 2024-02-05]. ISSN 0022-510X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2013.05.010

LASSMANN, Hans, Wolfgang BRÜCK a Claudia F. LUCCHINETTI, 2007. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathology* [online]. **17**(2), 210–218 [vid. 2023-08-02]. ISSN 1750-3639. Dostupné z: doi:10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x

LATIMER-CHEUNG, Amy E., Kathleen A. MARTIN GINIS, Audrey L. HICKS, Robert W. MOTL, Lara A. PILUTTI, Mary DUGGAN, Garry WHEELER, Ravin PERSAD a Karen M. SMITH, 2013. Development of Evidence-Informed Physical Activity Guidelines for Adults With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* [online]. **94**(9), 1829-1836.e7 [vid. 2024-03-06]. ISSN 0003-9993. Dostupné z: doi:10.1016/j.apmr.2013.05.015

LEAVITT, V. M., C. CIRNIGLIARO, A. COHEN, A. FARAG, M. BROOKS, J. M. WECHT, G. R. WYLIE, N. D. CHIARAVALLOTI, J. DELUCA a J. F. SUMOWSKI, 2014. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurocase* [online]. **20**(6), 695–697. ISSN 1465-3656. Dostupné z: doi:10.1080/13554794.2013.841951

LEE, M., H. REDDY, H. JOHANSEN-BERG, S. PENDLEBURY, M. JENKINSON, S. SMITH, J. PALACE a P. M. MATTHEWS, 2000. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. **47**(5), 606–613. ISSN 0364-5134.

LEOCANI, Letizia, Eleonora COMI, Pietro ANNOVAZZI, Marco ROVARIS, Paolo ROSSI, Marco CURSI, Mauro COMOLA, Vittorio MARTINELLI a Giancarlo COMI, 2007. Impaired short-term motor learning in multiple sclerosis: evidence from virtual reality. *Neurorehabilitation and Neural Repair* [online]. **21**(3), 273–278. ISSN 1545-9683. Dostupné z: doi:10.1177/1545968306294913

LETIZIA LEOCANI, TIZIANA LOCATELLI, VITTORIO MARTINELLI, MARCO ROVARIS, MONICA FALAUTANO, MASSIMO FILIPPI, GIUSEPPE MAGNANI, a GIANCARLO COMI, 2000. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **69**(2), 192. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.69.2.192

LIE, D. Chichung, Hongjun SONG, Sophia A. COLAMARINO, Guo-li MING a Fred H. GAGE, 2004. Neurogenesis in the Adult Brain: New Strategies for Central Nervous System Diseases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* [online]. **44**(1), 399–421 [vid. 2024-02-26]. ISSN 0362-1642. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121631

LIPP, Ilona a Valentina TOMASSINI, 2015. Neuroplasticity and Motor Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology* [online]. **6**, 59 [vid. 2023-11-02]. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2015.00059

LOHIA, Akash a Juanette MCKENZIE, 2022. *Neuroanatomy, Pyramidal Tract Lesions* [online]. B.m.: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Dostupné z: <http://europepmc.org/abstract/MED/31082020>

LOPEZ, Luis Perales, Natalia Valdez PALMERO, Laura Garcia RUANO, Clara SAN LEON PASCUAL, Paula White ORILE, Adrian Vegue DOWN, Ma Dolores GOR GARCIA-FOGEDA a Silvia TORÉ, 2021. The implementation of a reflex locomotion program according to Vojta produces short-term automatic postural control changes in patients with multiple sclerosis. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* [online]. **26**, 401–405. ISSN 1532-9283. Dostupné z: doi:10.1016/j.jbmt.2021.01.001

LÓPEZ-GÓNGORA, Mariana, Antonio ESCARTÍN, Saul MARTÍNEZ-HORTA, Ramón FERNÁNDEZ-BOBADILLA, Luis QUEROL, Sergio ROMERO, Miquel Àngel MAÑANAS a Jordi RIBA, 2015. Neurophysiological Evidence of Compensatory Brain Mechanisms in Early-

Stage Multiple Sclerosis. *PloS One* [online]. **10**(8), e0136786. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0136786

LUBETZKI, Catherine, Bernard ZALC, Anna WILLIAMS, Christine STADELMANN a Bruno STANKOFF, 2020. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *The Lancet Neurology* [online]. **19**(8), 678–688 [vid. 2024-02-25]. ISSN 1474-4422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(20)30140-X

LUBLIN, Fred D., Stephen C. REINGOLD, Jeffrey A. COHEN, Gary R. CUTTER, Per Soelberg SØRENSEN, Alan J. THOMPSON, Jerry S. WOLINSKY, Laura J. BALCER, Brenda BANWELL, Frederik BARKHOF, Bruce BEBO, Peter A. CALABRESI, Michel CLANET, Giancarlo COMI, Robert J. FOX, Mark S. FREEDMAN, Andrew D. GOODMAN, Matilde INGLESE, Ludwig KAPPOS, Bernd C. KIESEIER, John A. LINCOLN, Catherine LUBETZKI, Aaron E. MILLER, Xavier MONTALBAN, Paul W. O’CONNOR, John PETKAU, Carlo POZZILLI, Richard A. RUDICK, Maria Pia SORMANI, Olaf STÜVE, Emmanuelle WAUBANT a Chris H. POLMAN, 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* [online]. **83**(3), 278–286. ISSN 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000000560

LUCCHINETTI, Claudia F., Bogdan F. G. POPESCU, Reem F. BUNYAN, Natalia M. MOLL, Shanu F. ROEMER, Hans LASSMANN, Wolfgang BRÜCK, Joseph E. PARISI, Bernd W. SCHEITHAUER, Caterina GIANNINI, Stephen D. WEIGAND, Jay MANDREKAR a Richard M. RANSOHOFF, 2011. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* [online]. **365**(23), 2188–2197. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1100648

LUDWIN, S. K., 2000. The neuropathology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America*. **10**(4), 625-648 ,vii. ISSN 1052-5149.

MACDONALD, Monica A., Hawazin KHAN, Sarah N. KRAEUTNER, Francesco USAI, Emily A. ROGERS, Derek S. KIMMERLY, Gail DECHMAN a Shaun G. BOE, 2019. Intensity of acute aerobic exercise but not aerobic fitness impacts on corticospinal excitability. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* [online]. **44**(8), 869–878 [vid. 2023-11-12]. ISSN 1715-5312. Dostupné z: doi:10.1139/apnm-2018-0643

MADSEN, Mads A J, Vanessa WIGGERMANN, Marta F M MARQUES, Henrik LUNDELL, Stefano CERRI, Oula PUONTI, Morten BLINKENBERG, Jeppe ROMME CHRISTENSEN, Finn SELLEBJERG a Hartwig R SIEBNER, 2022. Linking lesions in sensorimotor cortex to

contralateral hand function in multiple sclerosis: a 7 T MRI study. *Brain* [online]. **145**(10), 3522–3535 [vid. 2024-10-03]. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awac203

MAGLIOZZI, Roberta, Owain W. HOWELL, Cheryl REEVES, Federico RONCAROLI, Richard NICHOLAS, Barbara SERAFINI, Francesca ALOISI a Richard REYNOLDS, 2010. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* [online]. **68**(4), 477–493. ISSN 1531-8249. Dostupné z: doi:10.1002/ana.22230

MAKHANI, Naila a Helen TREMLETT, 2021. The multiple sclerosis prodrome. *Nature Reviews Neurology* [online]. **17**(8), 515–521 [vid. 2023-08-02]. ISSN 1759-4758, 1759-4766. Dostupné z: doi:10.1038/s41582-021-00519-3

MALOUIN, Francine, Carol L. RICHARDS, Philip L. JACKSON, Francine DUMAS a Julien DOYON, 2003. Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Human Brain Mapping* [online]. **19**(1), 47–62. ISSN 1065-9471. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.10103

MARKOVIC-PLESE, Silva a Henry F. MCFARLAND, 2001. Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Current Neurology and Neuroscience Reports* [online]. **1**(3), 257–262 [vid. 2023-12-11]. ISSN 1534-6293. Dostupné z: doi:10.1007/s11910-001-0028-4

MARTINEZ SOSA, Santiago a Kenneth J. SMITH, 2017. Understanding a role for hypoxia in lesion formation and location in the deep and periventricular white matter in small vessel disease and multiple sclerosis. *Clinical Science* [online]. **131**(20), 2503–2524 [vid. 2023-08-28]. ISSN 0143-5221, 1470-8736. Dostupné z: doi:10.1042/CS20170981

MARTÍNEZ-HERAS, Eloy, Elisabeth SOLANA, Ferran PRADOS, Magí ANDORRÀ, Aleix SOLANES, Elisabet LÓPEZ-SOLEY, Carmen MONTEJO, Irene PULIDO-VALDEOLIVAS, Salut ALBA-ARBALAT, Nuria SOLA-VALLS, Maria SEPÚLVEDA, Yolanda BLANCO, Albert SAIZ, Joaquim RADUA a Sara LLUFRIU, 2020. Characterization of multiple sclerosis lesions with distinct clinical correlates through quantitative diffusion MRI. *NeuroImage: Clinical* [online]. **28**, 102411. ISSN 2213-1582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2020.102411

MATTHEWS, P. M., H. JOHANSEN-BERG a H. REDDY, 2004. Non-invasive mapping of brain functions and brain recovery: applying lessons from cognitive neuroscience to neurorehabilitation. *Restorative Neurology and Neuroscience*. **22**(3–5), 245–260. ISSN 0922-6028.



MEE-INTA, Onanong, Zi-Wei ZHAO a Yu-Min KUO, 2019. Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation. *Cells* [online]. **8**(7), 691. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells8070691

MELLOW, Maddison L., Mitchell R. GOLDSWORTHY, Scott COUSSENS a Ashleigh E. SMITH, 2020. Acute aerobic exercise and neuroplasticity of the motor cortex: A systematic review. *Journal of Science and Medicine in Sport* [online]. **23**(4), 408–414. ISSN 1878-1861. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsams.2019.10.015

MICHIELSEN, Marian E., Ruud W. SELLES, Jos N. VAN DER GEEST, Martine ECKHARDT, Gunes YAVUZER, Henk J. STAM, Marion SMITS, Gerard M. RIBBERS a Johannes B.J. BUSSMANN, 2011. Motor Recovery and Cortical Reorganization After Mirror Therapy in Chronic Stroke Patients: A Phase II Randomized Controlled Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair* [online]. **25**(3), 223–233 [vid. 2024-02-11]. ISSN 1545-9683. Dostupné z: doi:10.1177/1545968310385127

MINNEBOO, Arjan, Frederick BARKHOF, Chris H. POLMAN, Bernard M. J. UITDEHAAG, Dirk L. KNOL a Jonas A. CASTELIJNS, 2004. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Archives of Neurology* [online]. **61**(2), 217–221. ISSN 0003-9942. Dostupné z: doi:10.1001/archneur.61.2.217

MOLIER, Birgit I., Edwin H. F. VAN ASSELDONK, Hermie J. HERMENS a Michiel J. A. JANNINK, 2010. Nature, timing, frequency and type of augmented feedback; does it influence motor relearning of the hemiparetic arm after stroke? A systematic review. *Disability and Rehabilitation* [online]. **32**(22), 1799–1809. ISSN 0963-8288. Dostupné z: doi:10.3109/09638281003734359

MOLYNEUX, P. D., M. FILIPPI, F. BARKHOF, C. GASPERINI, T. A. YOUSRY, L. TRUYEN, H. M. LAI, M. A. ROCCA, I. F. MOSELEY a D. H. MILLER, 1998. Correlations between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion volume in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* [online]. **43**(3), 332–339. ISSN 0364-5134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.410430311

MORI, Francesco, Hajime KUSAYANAGI, Fabrizia MONTELEONE, Alessandro MOSCATELLI, Carolina G. NICOLETTI, Giorgio BERNARDI a Diego CENTONZE, 2013. Short interval intracortical facilitation correlates with the degree of disability in multiple sclerosis. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* [online]. **6**(1), 67–71 [vid. 2024-03-02]. ISSN 1935-861X. Dostupné z: doi:10.1016/j.brs.2012.02.001

MOTL, Robert W., Brian M. SANDROFF, Gert KWAKKEL, Ulrik DALGAS, Anthony FEINSTEIN, Christoph HEESEN, Peter FEYS a Alan J. THOMPSON, 2017. Exercise in patients with multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology* [online]. **16**(10), 848–856. ISSN 1474-4465. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(17)30281-8

MOUSTAFAA, Engy BadrEldin S., Moshera H. DARWISH, Mohammed S. EL-TAMAWY a Shima T. ABU ELKASEM, 2022. Fatigue, cognition and inflammatory biomarkers changes in response to computer-based cognitive training in multiple sclerosis patients: A randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation* [online]. **51**(2), 315–324. ISSN 1878-6448. Dostupné z: doi:10.3233/NRE-220001

NARAYANA, Ponnada A, Yuxiang ZHOU, Khader M HASAN, Sushmita DATTA, Xiaojun SUN a Jerry S WOLINSKY, 2014. Hypoperfusion and T1-hypointense lesions in white matter in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. **20**(3), 365–373 [vid. 2023-11-11]. ISSN 1352-4585. Dostupné z: doi:10.1177/1352458513495936

NEGARESH, R., R. W. MOTL, P. ZIMMER, M. MOKHTARZADE a J. S. BAKER, 2019. Effects of exercise training on multiple sclerosis biomarkers of central nervous system and disease status: a systematic review of intervention studies. *European Journal of Neurology* [online]. **26**(5), 711–721. ISSN 1468-1331. Dostupné z: doi:10.1111/ene.13929

NETTLE, Daniel a Melissa BATESON, 2015. Adaptive developmental plasticity: what is it, how can we recognize it and when can it evolve? *Proceedings. Biological Sciences* [online]. **282**(1812), 20151005. ISSN 1471-2954. Dostupné z: doi:10.1098/rspb.2015.1005

NEVA, J.L., B. LAKHANI, K.E. BROWN, K.P. WADDEN, C.S. MANG, N.H.M. LEDWELL, M.R. BORICH, I.M. VAVASOUR, C. LAULE, A.L. TRABOULSEE, A.L. MACKAY a L.A. BOYD, 2016. Multiple measures of corticospinal excitability are associated with clinical features of multiple sclerosis. *Behavioural Brain Research SreeTestContent1* [online]. **297**, 187–195. ISSN 0166-4328. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbr.2015.10.015

NOCITI, Viviana a Marina ROMOZZI, 2023. The Role of BDNF in Multiple Sclerosis Neuroinflammation. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **24**(9), 8447 [vid. 2024-03-01]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms24098447

NOGA, Brian R. a Patrick J. WHELAN, 2022. The Mesencephalic Locomotor Region: Beyond Locomotor Control. *Frontiers in Neural Circuits* [online]. **16** [vid. 2024-02-06]. ISSN 1662-5110. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncir.2022.884785>

NUMAKAWA, Tadahiro, Haruki ODAKA a Naoki ADACHI, 2018. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **19**(11). ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms19113650

OH, Jiwon, Katayoun ALIKHANI, Tania BRUNO, Virginia DEVONSHIRE, Paul S. GIACOMINI, Fabrizio GIULIANI, Hamid R. NAKHAIPOUR, Robyn SCHECTER a Catherine LAROCHELLE, 2019. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegenerative Disease Management* [online]. **9**(6), 301–317. ISSN 1758-2032. Dostupné z: doi:10.2217/nmt-2019-0024

ONTANEDA, Daniel, Alan J. THOMPSON, Robert J. FOX a Jeffrey A. COHEN, 2017. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet (London, England)* [online]. **389**(10076), 1357–1366. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(16)31320-4

OZKUL, C., A. GUCLU-GUNDUZ, C. IRKEC, I. FIDAN, Y. AYDIN, T. OZKAN a G. YAZICI, 2018. Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* [online]. **316**, 121–129 [vid. 2024-03-01]. ISSN 0165-5728. Dostupné z: doi:10.1016/j.jneuroim.2018.01.002

PANTANO, Patrizia, Gian Domenico IANNETTI, Francesca CARAMIA, Caterina MAINERO, Silvia DI LEGGE, Luigi BOZZAO, Carlo POZZILLI a Gian Luigi LENZI, 2002. Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* [online]. **125**(7), 1607–1615 [vid. 2024-11-02]. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awf164

PANTANO, Patrizia, Caterina MAINERO, Delia LENZI, Francesca CARAMIA, Gian Domenico IANNETTI, Maria Cristina PIATTELLA, Isabella PESTALOZZA, Silvia DI LEGGE, Luigi BOZZAO a Carlo POZZILLI, 2005. A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain* [online]. **128**(9), 2146–2153 [vid. 2024-04-03]. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awh549

PAVLOVA, Marina, Martin STAUDT, Alexander SOKOLOV, Niels BIRBAUMER a Ingeborg KRÄGELOH-MANN, 2003. Perception and production of biological movement in patients with early periventricular brain lesions. *Brain* [online]. **126**(3), 692–701 [vid. 2023-08-29]. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awg062

PETERKA, Marek a Pavel POTUŽNÍK, 2021. Early diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurologie pro praxi* [online]. **22**(2), 128–131 [vid. 2022-02-22]. ISSN 12131814, 18035280. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2021.003

PETERSON, Janey C., 2012. The Adaptive Neuroplasticity Hypothesis of Behavioral Maintenance. *Neural Plasticity* [online]. **2012**, 516364. ISSN 2090-5904. Dostupné z: doi:10.1155/2012/516364

PETROVA, Natalia, Daniele CARASSITI, Daniel R. ALTMANN, David BAKER a Klaus SCHMIERER, 2017. Axonal loss in the multiple sclerosis spinal cord revisited. *Brain Pathology* [online]. **28**(3), 334–348 [vid. 2023-08-25]. ISSN 1015-6305. Dostupné z: doi:10.1111/bpa.12516

PLATTA, Matthew E., Ipek ENSARI, Robert W. MOTL a Lara A. PILUTTI, 2016. Effect of Exercise Training on Fitness in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* [online]. **97**(9), 1564–1572. ISSN 0003-9993. Dostupné z: doi:10.1016/j.apmr.2016.01.023

PLEMEL, Jason R., Wei-Qiao LIU a V. Wee YONG, 2017. Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis. *Nature Reviews Drug Discovery* [online]. **16**(9), 617–634. ISSN 1474-1784. Dostupné z: doi:10.1038/nrd.2017.115

PONATH, Gerald, Calvin PARK a David PITT, 2018. The Role of Astrocytes in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology* [online]. **9**, 217. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2018.00217

PROHAZKOVA, Marie, Jaroslav TINTERA, Sarka SPANHELOVA, Terezie PROKOPIUSOVA, Jan RYDLO, Marketa PAVLIKOVA, Antonin PROHAZKA a Kamila RASOVA, 2021. Brain activity changes following neuroproprioceptive „facilitation, inhibition" physiotherapy in multiple sclerosis: a parallel group randomized comparison of two approaches. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* [online]. **57**(3), 356–365. ISSN 1973-9095. Dostupné z: doi:10.23736/S1973-9087.20.06336-4

PROSPERINI, Luca, Anna KOULERIDOU, Nikolaos PETSAS, Laura LEONARDI, Francesca TONA, Patrizia PANTANO a Carlo POZZILLI, 2011. The relationship between infratentorial lesions, balance deficit and accidental falls in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. **304**(1–2), 55–60 [vid. 2022-02-23]. ISSN 0022510X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2011.02.014

PROSPERINI, Luca, Maria Cristina PIATTELLA, Costanza GIANNÌ a Patrizia PANTANO, 2015. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plasticity* [online]. **2015**, 481574. ISSN 1687-5443. Dostupné z: doi:10.1155/2015/481574

REDDY, H., S. NARAYANAN, R. ARNOUDELIS, M. JENKINSON, J. ANTEL, P. M. MATTHEWS a D. L. ARNOLD, 2000. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology* [online]. **123 ( Pt 11)**, 2314–2320. ISSN 0006-8950. Dostupné z: doi:10.1093/brain/123.11.2314

RIZZO, Francesca Romana, Alessandra MUSELLA, Francesca DE VITO, Diego FRESEGNA, Silvia BULLITTA, Valentina VANNI, Livia GUADALUPI, Mario STAMPANONI BASSI, Fabio BUTTARI, Georgia MANDOLESI, Diego CENTONZE a Antonietta GENTILE, 2018. Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 $\beta$  Modulate Synaptic Plasticity during Neuroinflammation. *Neural Plasticity* [online]. **2018**, 8430123. ISSN 2090-5904. Dostupné z: doi:10.1155/2018/8430123

RIZZOLATTI, Giacomo a Massimo MATELLI, 2003. Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Experimental Brain Research* [online]. **153(2)**, 146–157. ISSN 0014-4819. Dostupné z: doi:10.1007/s00221-003-1588-0

ROCCA, Maria A., Martina ABSINTA, Angelo GHEZZI, Lucia MOIOLA, Giancarlo COMI a Massimo FILIPPI, 2009. Is a preserved functional reserve a mechanism limiting clinical impairment in pediatric MS patients? *Human Brain Mapping* [online]. **30(9)**, 2844–2851. ISSN 1097-0193. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.20712

ROCCA, Maria A., Bruno COLOMBO, Andrea FALINI, Angelo GHEZZI, Vittorio MARTINELLI, Giuseppe SCOTTI, Giancarlo COMI a Massimo FILIPPI, 2005. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *The Lancet Neurology* [online]. **4(10)**, 618–626 [vid. 2024-03-04]. ISSN 1474-4422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(05)70171-X

ROCCA, Maria A., Andrea FALINI, Bruno COLOMBO, Giuseppe SCOTTI, Giancarlo COMI a Massimo FILIPPI, 2002. Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Annals of Neurology* [online]. **51(3)**, 330–339. ISSN 0364-5134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.10120

ROCCA, Maria A., Domenico M. MEZZAPESA, Andrea FALINI, Angelo GHEZZI, Vittorio MARTINELLI, Giuseppe SCOTTI, Giancarlo COMI a Massimo FILIPPI, 2003. Evidence for

axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *NeuroImage* [online]. **18**(4), 847–855. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/s1053-8119(03)00043-0

ROT, Uroš, Alenka Horvat LEDINEK a Saša Šega JAZBEC, 2008. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [online]. **110**(3), 233–238. ISSN 0303-8467. Dostupné z: doi:10.1016/j.clineuro.2007.11.001

ROTHWELL, J.C., 2012. Overview of neurophysiology of movement control. *Restorative Neurology and Motor Control* [online]. **114**(5), 432–435. ISSN 0303-8467. Dostupné z: doi:10.1016/j.clineuro.2011.12.053

ROTSTEIN, Dalia a Xavier MONTALBAN, 2019. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* [online]. **15**(5), 287–300. ISSN 1759-4766. Dostupné z: doi:10.1038/s41582-019-0170-8

RUDICK, Richard A., Jar-Chi LEE, Jack SIMON a Elizabeth FISHER, 2006. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Annals of Neurology* [online]. **60**(2), 236–242 [vid. 2022-12-05]. ISSN 1531-8249. Dostupné z: doi:10.1002/ana.20883

ŘASOVÁ, Kamila, Marie PROCHÁZKOVÁ, Jaroslav TITĚRA, Ibrahim IBRAHIM, Denisa ZIMOVÁ a I. ŠTĚTKÁŘOVÁ, 2014. Motor programme activating therapy influences adaptive brain functions in multiple sclerosis: Clinical and MRI study. *International Journal of Rehabilitation Research* [online]. **38**. Dostupné z: doi:10.1097/MRR.000000000000090

ŘASOVÁ, Kamila, Barbora REHÁK BUČKOVÁ, Terezie PROKOPIUSOVÁ, Marie PROCHÁZKOVÁ, Gabriela ANGEL, Magdaléna MARKOVÁ, Natália HRUŠKOVÁ, I. STETKAROVA, Šárka ŠPAŇHELOVÁ, Jan MAREŠ, Jaroslav TINTERA, Petr ZACH, Vladimír MUSIL a Jaroslav HLINKA, 2021. A Three-Arm Parallel-Group Exploratory Trial documents balance improvement without much evidence of white matter integrity changes in people with multiple sclerosis following two months ambulatory neuroproprioceptive „facilitation and inhibition" physical therapy. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* [online]. **57**, 889–899. Dostupné z: doi:10.23736/S1973-9087.21.06701-0

SANDROFF, Brian M., C. Danielle JONES, Jessica F. BAIRD a Robert W. MOTL, 2020. Systematic Review on Exercise Training as a Neuroplasticity-Inducing Behavior in Multiple Sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair* [online]. **34**(7), 575–588. ISSN 1552-6844. Dostupné z: doi:10.1177/1545968320921836

SASTRE-GARRIGA, Jaume, Deborah PARETO a Àlex ROVIRA, 2017. Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America* [online]. **27**(2), 289–300 [vid. 2022-04-18]. ISSN 10525149. Dostupné z: doi:10.1016/j.nic.2017.01.002

SASTRE-GARRIGA, Jaume, M. TINTORÉ, C. NOS, C. TUR, J. RÍO, N. TÉLLEZ, J. CASTILLÓ, A. HORGA, H. PERKAL, M. COMABELLA, A. ROVIRA a X. MONTALBAN, 2010. Clinical features of CIS of the brainstem/cerebellum of the kind seen in MS. *Journal of Neurology* [online]. **257**(5), 742–746 [vid. 2022-02-24]. ISSN 0340-5354, 1432-1459. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-009-5403-0

SECHI, Elia, B. Mark KEEGAN, Timothy J. KAUFMANN, Orhun H. KANTARCI, Brian G. WEINSHENKER a Eoin P. FLANAGAN, 2019. Unilateral motor progression in MS. *Neurology* [online]. **93**(7), e628–e634 [vid. 2024-03-26]. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000007944

SEIDLER, R.D, D.C NOLL a G THIERS, 2004. Feedforward and feedback processes in motor control. *NeuroImage* [online]. **22**(4), 1775–1783. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2004.05.003

SHARMA, Nikhil, Joseph CLASSEN a Leonardo G. COHEN, 2013. Chapter 1 - Neural plasticity and its contribution to functional recovery. In: Michael P. BARNES a David C. GOOD, ed. *Handbook of Clinical Neurology* [online]. B.m.: Elsevier, s. 3–12. ISBN 0072-9752. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-444-52901-5.00001-0

SNELL, Richard S. *Clinical Neuroanatomy*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. ISBN 978-0781794275.

SHOBEIRI, Parnian, Amirali KARIMI, Sara MOMTAZMANESH, Antônio L. TEIXEIRA, Charlotte E. TEUNISSEN, Erwin E. H. van WEGEN, Mark A. HIRSCH, Mir Saeed YEKANINEJAD a Nima REZAEI, 2022. Exercise-induced increase in blood-based brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of exercise intervention trials. *PLOS ONE* [online]. **17**(3), e0264557 [vid. 2024-02-11]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0264557

SORMANI, M. P., L. BONZANO, L. ROCCATAGLIATA a N. DE STEFANO, 2011. Magnetic resonance imaging as surrogate for clinical endpoints in multiple sclerosis: data on novel oral drugs. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* [online]. **17**(5), 630–633. ISSN 1477-0970. Dostupné z: doi:10.1177/1352458510393770

SORMANI, Maria Pia a R.T. NAISMITH, 2019. Measuring disability in multiple sclerosis. *Neurology* [online]. **93**(21), 919–920 [vid. 2024-03-28]. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.00000000000008515

STAMPANONI BASSI, Mario, Francesco MORI, Fabio BUTTARI, Girolama A. MARFIA, Andrea SANCESARIO, Diego CENTONZE a Ennio IEZZI, 2017. Neurophysiology of synaptic functioning in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology* [online]. **128**(7), 1148–1157. ISSN 1388-2457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2017.04.006

STRIK, Myrte, L Eduardo COFRÉ LIZAMA, Camille J SHANAHAN, Anneke VAN DER WALT, Frederique M C BOONSTRA, Rebecca GLARIN, Trevor J KILPATRICK, Jeroen J G GEURTS, Jon O CLEARY, Menno M SCHOONHEIM, Mary P GALEA a Scott C KOLBE, 2021. Axonal loss in major sensorimotor tracts is associated with impaired motor performance in minimally disabled multiple sclerosis patients. *Brain Communications* [online]. **3**(2), fcab032 [vid. 2024-10-03]. ISSN 2632-1297. Dostupné z: doi:10.1093/braincomms/fcab032

TAKAKUSAKI, Kaoru, 2013. Neurophysiology of gait: From the spinal cord to the frontal lobe. *Movement Disorders* [online]. **28**(11), 1483–1491 [vid. 2024-02-11]. ISSN 0885-3185. Dostupné z: doi:10.1002/mds.25669

TAVAZZI, Eleonora, Niels BERGSLAND, Davide CATTANEO, Elisa GERVASONI, Maria Marcella LAGANÀ, Ottavia DIPASQUALE, Cristina GROSSO, Francesca Lea SAIBENE, Francesca BAGLIO a Marco ROVARIS, 2018. Effects of motor rehabilitation on mobility and brain plasticity in multiple sclerosis: a structural and functional MRI study. *Journal of Neurology* [online]. **265**(6), 1393–1401. ISSN 1432-1459. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-018-8859-y

TAVAZZI, Eleonora, Marta CAZZOLI, Alice PIRASTRU, Valeria BLASI, Marco ROVARIS, Niels BERGSLAND a Francesca BAGLIO, 2021. Neuroplasticity and Motor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review on MRI Markers of Functional and Structural Changes. *Frontiers in Neuroscience* [online]. **15**, 707675. ISSN 1662-4548. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2021.707675

THOMPSON, Alan J., Sergio E. BARANZINI, Jeroen GEURTS, Bernhard HEMMER a Olga CICCARELLI, 2018. Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)* [online]. **391**(10130), 1622–1636. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(18)30481-1

TOMASSINI, V, E ONESTI, C MAINERO, E GIUGNI, A PAOLILLO, M SALVETTI, F NICOLETTI, F NICOLETTI a C POZZILLI, 2005. Sex hormones modulate brain damage in



multiple sclerosis: MRI evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [online]. **76**(2), 272–275. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.2003.033324

TOMASSINI, Valentina, Heidi JOHANSEN-BERG, Saad JBABDI, Richard G. WISE, Carlo POZZILLI, Jacqueline PALACE a Paul M. MATTHEWS, 2012a. Relating Brain Damage to Brain Plasticity in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair* [online]. **26**(6), 581–593 [vid. 2022-03-13]. ISSN 1545-9683, 1552-6844. Dostupné z: doi:10.1177/1545968311433208

TOMASSINI, Valentina, Heidi JOHANSEN-BERG, Laura LEONARDI, Luis PAIXAO, Saâd JBABDI, Jackie PALACE, Carlo POZZILLI a Paul M. MATTHEWS, 2011. Preservation of motor skill learning in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. **17**, 103–115. Dostupné z: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:13950325>

TOMASSINI, Valentina, Paul M. MATTHEWS, Alan J. THOMPSON, Daniel FUGLØ, Jeroen J. GEURTS, Heidi JOHANSEN-BERG, Derek K. JONES, Maria A. ROCCA, Richard G. WISE, Frederik BARKHOF a Jacqueline PALACE, 2012b. Neuroplasticity and functional recovery in multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology* [online]. **8**(11), 635–646. ISSN 1759-4766. Dostupné z: doi:10.1038/nrneurol.2012.179

TOVAR-MOLL, Fernanda, Iordanis E. EVANGELOU, Annie W. CHIU, Sungyoung AUH, Christina CHEN, Mary EHRMANTRAUT, Joan M. OHAYON, Nancy RICHERT a Francesca BAGNATO, 2015. Diffuse and Focal Corticospinal Tract Disease and Its Impact on Patient Disability in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging* [online]. **25**(2), 200–206 [vid. 2023-12-04]. ISSN 1051-2284, 1552-6569. Dostupné z: doi:10.1111/jon.12171

VAN WITTENBERGHE, Isabella C. a Diana C. PETERSON, 2022. *Corticospinal Tract Lesion* [online]. B.m.: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Dostupné z: <http://europepmc.org/abstract/MED/31194358>

VANECKOVA, Manuela, Gian Franco PIREDDA, Michaela ANDELOVA, Jan KRASENSKY, Tomas UHER, Barbora SRPOVA, Eva Kubala HAVRDOVA, Karolína VODEHNALOVA, Dana HORAKOVA, Tom HILBERT, Bénédicte MARÉCHAL, Mário João FARTARIA, Veronica RAVANO a Tobias KOBER, 2022. Periventricular gradient of T1 tissue alterations in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical* [online]. **34**, 103009. ISSN 2213-1582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2022.103009

Vaynman S, Gomez-Pinilla F. License to Run: Exercise Impacts Functional Plasticity in the Intact and Injured Central Nervous System by Using Neurotrophins. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2005;19(4):283-295. doi:[10.1177/1545968305280753](https://doi.org/10.1177/1545968305280753)

VELLINGA, M.m., J.j.g. GEURTS, E. ROSTRUP, B.m.j. UITDEHAAG, C.h. POLMAN, F. BARKHOF a H. VRENKEN, 2009. Clinical correlations of brain lesion distribution in multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [online]. **29**(4), 768–773 [vid. 2022-12-05]. ISSN 1522-2586. Dostupné z: doi:10.1002/jmri.21679

VOJTA, V., 1973. [Early diagnosis and therapy of cerebral movement disorders in childhood. C. Reflexogenous locomotion--reflex creeping and reflex turning. C1. The kinesiologic content and connection with the tonic neck reflexes]. *Zeitschrift Fur Orthopadie Und Ihre Grenzgebiete*. **111**(3), 268–291. ISSN 0044-3220.

WEIER, Katrin, Brenda BANWELL, Antonio CERASA, D. Louis COLLINS, Anne-Marie DOGONOWSKI, Hans LASSMANN, Aldo QUATTRONE, Mohammad A. SAHRAIAN, Hartwig R. SIEBNER a Till SPRENGER, 2015. The Role of the Cerebellum in Multiple Sclerosis. *The Cerebellum* [online]. **14**(3), 364–374. ISSN 1473-4230. Dostupné z: doi:10.1007/s12311-014-0634-8

WILSON, M, C R TENCH, P S MORGAN a L D BLUMHARDT, 2003. Pyramidal tract mapping by diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: improving correlations with disability. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **74**(2), 203–207 [vid. 2023-08-28]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.74.2.203

WONG, Vicki L. a Matthew R. HOLAHAN, 2019. A systematic review of aerobic and resistance exercise and inflammatory markers in people with multiple sclerosis. *Behavioural Pharmacology* [online]. **30**(8), 653–660. ISSN 1473-5849. Dostupné z: doi:10.1097/FBP.0000000000000514

YAU, Suk-yu, Joana GIL-MOHAPEL, Brian R. CHRISTIE a Kwok-fai SO, 2014. Physical exercise-induced adult neurogenesis: a good strategy to prevent cognitive decline in neurodegenerative diseases? *BioMed Research International* [online]. **2014**, 403120. ISSN 2314-6141. Dostupné z: doi:10.1155/2014/403120

YUSHKEVICH, Paul A., Joseph PIVEN, Heather Cody HAZLETT, Rachel Gimpel SMITH, Sean HO, James C. GEE a Guido GERIG, 2006. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage* [online]. **31**(3), 1116–1128. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.015

ZELLER, D. a J. CLASSEN, 2014. Plasticity of the motor system in multiple sclerosis. *Neuroscience* [online]. **283**, 222–230. ISSN 1873-7544. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroscience.2014.05.043

ZHOU, Xiaoliang, Kailin LI, Si CHEN, Wenbin ZHOU, Jing LI, Qing HUANG, Tingting XU, Zhiyuan GAO, Dongyu WANG, Shuo ZHAO a Hao DONG, 2022. Clinical application of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology* [online]. **13**, 902658. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2022.902658

## Příloha 1 Souhlas etické komise se studií

Mgr. Marie Rybníčková  
PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.  
Klinika rehabilitačního lékařství  
3. LF UK, Praha  
Ruská 87  
Praha 10, 100 00

V Praze 12. listopadu 2012

**Věc:** Souhlas Etické komise 3. LF UK se žádostí o projekt "Vliv fyzioterapie na mikrostrukturu mozku u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšni".

Vážená paní kolegyně,

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

Předloženy byly tyto dokumenty:  
protokol studie  
informovaný souhlas

S pozdravy

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

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

**Příloha 2** Vzor informovaného souhlasu

**Informovaný souhlas účastníka studie**

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

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

Jméno:

.....

Rodné číslo:

.....

Identifikační

kód.....

1. Zcela dobrovolně souhlasím s účastí v této studii.
2. Byl(a) jsem plně informován(a) o účelu této studie, o procedurách s ní souvisejících a o tom, co se ode mne očekává. Měl(a) jsem možnost položit jakýkoliv dotaz, týkající se použité metody i účelu této studie a potvrzuji, že všechny mé dotazy byly zodpovězeny.
3. Souhlasím, že budu plně spolupracovat s lékaři studie a budu je ihned informovat, pokud se objeví změny mého zdravotního stavu nebo nečekané či neobvyklé projevy.
4. Vím, že mohu kdykoli svobodně ze studie odstoupit, aniž by to mělo vliv na kvalitu mého dalšího léčení.
5. Chápu, že informace v mé zdravotnické dokumentaci jsou významné pro vyhodnocení výsledků studie. Souhlasím s využitím těchto informací s vědomím, že bude zachována důvěrnost těchto informací.

**Koordinátor studie:** PhDr. Kamila Řasová, Ph.D. [kamila.rasova@centrum.cz](mailto:kamila.rasova@centrum.cz),  
604511416

Podpis pacienta:

„Souhlasím“

Jméno pacienta:

Datum:

## Příloha 3

### Klinické testy

#### 1. Berg Balance Scale, BBS [časový úsek 2 měsíce] převzato z Berg et al. 1992

- 14 – ti položkové měření statické rovnováhy a rizika pádu (56 – funkční rovnováha, <45 pacient s nízkou funkcí rovnováhy)

Tato škála se využívá pro objektivní zhodnocení schopnosti či neschopnosti pacienta udržet rovnováhu během jednotlivých předepsaných úkolů. Každý úkol je hodnocen dle kvality provedení od 0 do 4 (0 jako nejnižší stupeň provedení, 4 jako nejkvalitnější provedení)

Potřebné pomůcky:

- pravítko (alespoň 25 cm)
- 2 židle (jedna s opěrkami a jedna bez opěrek)
- stolička nebo schod
- stopky nebo hodinky

U většiny položek je pacient požádán, aby udržel danou pozici po určitou dobu a postupně se odečítají body pokud:

- nejsou splněny požadavky na čas
- výkon pacienta je s dopomocí
- pacient se dotýká externí podpory

Úkoly:

#### **ZE SEDU DO STOJE**

- (4) pacient vstane bez pomoci rukou a je stabilní ve stoje
- (3) pacient vstane za pomoci rukou
- (2) pacient vstane za pomoci rukou po několika pokusech
- (1) potřebuje malou dopomoc vstát nebo udržet rovnováhu
- (0) potřebuje střední až maximální dopomoc do stoje

#### **STOJ po dobu 2 minut bez opory**

- (4) schopnost stoje celé 2 minuty bez opory
- (3) schopnost stoje po celé 2 minuty pod dohledem

- (2) schopnost stoje bez opory pouze 30 s
- (1) schopnost stoje 30 s až po několika pokusech
- (0) neschopnost stát 30 s bez opory

### **SAMOSTATNÝ SED (SED BEZ OPORY ZAD A RUKOU, ALE S OPOROU NOHOU O PODLOŽKU ČI STOLIČKU)**

- (4) samostatný sed bez opory po dobu 2 minut
- (3) sed po dobu 2 minut s dohledem
- (2) schopnost sedu 30 s
- (1) schopnost sedu 10 s
- (0) neschopnost sedu bez opory po dobu 10 s

### **ZE STOJE DO SEDU**

- (4) bezpečný sed bez opory rukou
- (3) kontrola dosedu za pomoci rukou
- (2) kontrola dosedu pomocí doteku dolních končetin o okraj židle
- (1) sed bez opory, ale s nekontrolovatelným dosed
- (0) potřeba asistence pro posazení se

### **PŘESUNY**

Budeme potřebovat dvě židle, jednu s opěrkami a jednu bez nich, nebo postel a židli s opěrkami. Připravte sedadla pro pivotový přesun, tzn., že jsou natočeny tak, aby spolu svíraly úhel 90°. Požádejte klienta, aby se přesunul v jednom směru k židli s opěrkami a v druhém směru k sedadlu bez opěrek

- (4) schopnost bezpečného přesunu bez dopomoci rukou
- (3) schopnost přesunu s dopomocí rukou
- (2) schopnost přesunu s verbálním vedením nebo pod dohledem
- (1) potřeba jednoho člověka pro přesun
- (0) potřeba dvou lidí pro přesun

### **STOJ SE ZAVŘENÝMA OČIMA**

- (4) schopnost bezpečného stoje po dobu 10 sekund

- (3) schopnost bezpečného stoje po dobu 10 sekund pod dohledem
- (2) neschopnost stoje po dobu 3 sekund
- (1) neschopnost udržet zavřené oči po dobu 3 sekund, ale bezpečně stojí
- (0) potřeba pomoci, aby nedošlo k pádu

### **STOJ NA ÚZKÉ BÁZI**

- (4) schopnost samostatně a bezpečně stát s nohama u sebe po dobu 1 minuty
- (3) schopnost samostatně a bezpečně stát s nohama u sebe bezpečně po dobu 1 minuty pod dohledem
- (2) schopnost samostatného stoje, ale pouze po dobu 30 sekund
- (1) udržení stoje s dopomocí a pouze po dobu 15 sekund s nohama u sebe
- (0) udržení stoje pouze s dopomocí a neschopnost udržet pozici po dobu 15 sekund

### **NATAŽENÍ SE VE STOJE DOPŘEDU S NATAŽENÝMI HORNÍMI KONČETINAMI**

Požádáme pacienta, aby předpažil horní končetiny do 90 stupňů, napjal prsty a natáhl se co nejvíce dopředu. Vyšetřující umístí pravítko na konec prstů, když je paže v úhlu 90°. Poté následuje napřažení končetin vpřed. Zaznamenává se vzdálenost, které bylo dosaženo prsty. Při napřahování doporučujeme používat obě paže a tím se vyhnout rotaci trupu.

- (4) S jistotou se natáhne 25 cm
- (3) S jistotou se natáhne 12 cm
- (2) S jistotou se natáhne 5 cm
- (1) Natáhne se, ale s dohledem
- (0) Ztráta kontroly během pokusu o natažení, nutnost dopomoci

### **ZVEDNUTÍ PŘEDMĚTU ZE ZEMĚ VE STOJI**

- (4) schopnost jednoduše a bezpečně zvednout předmět ze země
- (3) schopnost zvednout předmět, ale pod dohledem
- (2) neschopnost zvednout předmět, ale dosáhne 2-5 centimetrů od předmětu a udrží rovnováhu
- (1) neschopnost zvednout předmět a potřeba dohledu



(0) bez schopnosti se alespoň pokusit o zvednutí a neschopnost udržet rovnováhu

### **POHLED ZA PRAVÉ A LEVÉ RAMENO (rotace)**

(4) pohled za levé i pravé rameno se dobrým přenášením váhy

(3) kontrolovaný pohled za jedno rameno pouze na jednu stranu, pohled na druhou stranu se špatnou kontrolou přenesení váhy

(2) otočí se pouze do strany, ale drží rovnováhu

(1) potřebuje podporu pro otočení

(0) potřebuje asistenci, aby nedošlo ke ztrátě rovnováhy

### **OTOČKA O 360 STUPŇŮ**

(4) schopnost bezpečné otočky za 4 sekundy nebo méně

(3) schopnost bezpečné otočky pouze na jednu stranu za 4 sekundy nebo méně

(2) schopnost bezpečné otočky, ale velmi pomalu

(1) otočka za výrazného dohledu nebo verbální instrukce

(0) neschopnost pacienta udržet rovnováhu a započít úkol

### **VÝSTUP NA STOLIČKU (s výměnou nohou) NEBO SCHOD VE ZE STOJE**

(4) bezpečně a samostatně provede 8 výstupů během za 20 sekund

(3) bezpečně a samostatně provede 8 výstupů během za <20 sekund

(2) 4 výstupy bez dohledu

(1) <2 kroky s minimální dopomocí

(0) potřeba dopomoci před pádem / neschopnost se alespoň pokusit o úkol

### **STOJ S NOHAMA TĚSNĚ PŘED SEBOU (tandemový stoj)**

(4) schopnost tandemového stoje a udržení po dobu 30 sekund

(3) schopnost položit jednu nohu před druhou a udržet 30 sekund

(2) schopnost udělat malý krok a udržet stoj 30 sekund

(1) potřeba dopomoci ke kroku, ale schopnost udržet 15 sekund

(0) ztráta rovnováhy během nároku nebo stoje

### **STOJ NA JEDNÉ NOZE**

- (4) schopnost stoje na jedné noze a udržet ji ve vzduchu >10 sekund
- (3) schopnost stoje na jedné noze a udržet ji ve vzduchu 5-10 sekund
- (2) schopnost stoje na jedné noze a udržet ji ve vzduchu méně než 3 sekundy
- (1) neschopnost zvednout nohu, ale stoj bez dopomoci
- (0) neschopnost pokusu o zvednutí a nutnost dopomoci k udržení rovnováhy

#### **9. Timed up and go Test, TUG [časový úsek 2 měsíce]**

Převzato z Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991)

- čas potřebný k postavení se, chůzi 3 metry, otočení, chůzi zpět a posazení se na židli

Pacient provádí úkol zcela sám bez asistence. Začíná v sedě, se zády opřenými o opěrku židle, paže na područkách židle a jeho pomůckou pro chůzi v ruce. Je instruován, při slovu „start“ se zvedne a pro něj bezpečným tempem započne chůzi po vyznačené čáře, obrátí se u značky, vrátí se zpět a sedne si. Měří se čas v sekundách, kdy dosedne.

#### **10. The 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale, MSWS - 12 [časový úsek 2 měsíce] (převzato a přeloženo z: Engelhard et al. 2016)**

Vlastní hodnocení pacienta dopadu roztroušené sklerózy na jeho chůzi formou dotazníku. Součástí je 12 otázek zohledňující omezení chůze kvůli roztroušené skleróze během posledních 2 týdnů. Každá část má 5 možností odpovědi (1 ve smyslu žádné limitace a 5 extrémní limitace).

Celkové skóre může být generováno a transformováno na škálu od 0 až 100, a to odstraněním minimálního možného skóre (12) z pacientova celkového skóre, vydělením maximálního možného skóre mínus nejmenší možné skóre (60-12 nebo 48) a vynásobením výsledku 100. Zlepšení chůze na 12 položkové škále MSWS - 12 je indikováno negativními změnami skóre.

### Škála hodnocení chůze při roztroušené skleróze (MSWS-12)

Tyto otázky se týkají omezení vaší chůze z důvodu roztroušené sklerózy (RS) v posledních dvou týdnech.

U každého výroku prosím zakroužkujte jedno číslo, které nejlépe vystihuje stupeň vašeho omezení.

Odpovězte prosím na všechny otázky, i když se některé zdají hodně podobné jiným, anebo se vám nezdají důležité.

Pokud nemůžete chodit vůbec, zaškrtněte prosím toto políčko.

Jak dalece vaše RS v posledních dvou týdnech ...	Vůbec ne	Trochu	Mírně	Hodně	Extrémně
1. Omezovala vaši schopnost chodit?	1	2	3	4	5
2. Omezovala vaši schopnost běhat?	1	2	3	4	5
3. Omezovala vaši schopnost chodit nahoru a dolů po schodech?	1	2	3	4	5
4. Ztěžovala provádění činností při stání?	1	2	3	4	5
5. Omezovala vaši rovnováhu při stoje či při chůzi?	1	2	3	4	5
6. Omezovala vzdálenost, kterou jste schopni ujit?	1	2	3	4	5
7. Zvyšovala vaše úsilí potřebné pro chůzi?	1	2	3	4	5
8. Nutila vás používat oporu při chůzi uvnitř (např. přidržovat se nábytku, používat hůl atd.)?	1	2	3	4	5
9. Nutila vás používat oporu při chůzi venku (např. používat hůl, chodítko atd.)?	1	2	3	4	5
10. Zpomalovala vaši chůzi?	1	2	3	4	5
11. Ovlivňovala plynulost vaší chůze?	1	2	3	4	5
12. Donutila vás soustředit se na chůzi?	1	2	3	4	5

Prosím zkontrolujte, že jste zakroužkovali JEDNO číslo u KAŽDÉ otázky

Obrázek 2: Převzato z: Kolčava, J., Sládečková, M., Kočica, J., Štourač, P., Vlčková, E., & Bednařík, J. (2021). [Validace dotazníku pro poruchy chůze u pacientů s roztroušenou sklerózou – česká verze MSWS-12]. *Cesk Slov Neurol N*, 84(4), 367-373. <https://doi.org/10.48095/ccsnn2021367>