

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Bc. Ivana Boková

**VLIV ŘÍZENÉHO TRÉNINKU CHŮZE NA ÚNAVU U
OSOB S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU**

(DIPLOMOVÁ PRÁCE)

Praha 2024

Autor práce: Bc. Ivana Boková

Vedoucí práce: Mgr. Klára Novotná, Ph.D.

Oponent: práce: MUDr. Martina Kővári, Ph.D.

Datum obhajoby: 10. 6. 2024

Bibliografický záznam

BOKOVÁ, Ivana. Vliv řízeného tréninku chůze na únavu u osob s roztroušenou sklerózou. Praha, 2024, 84 s., přílohy. Diplomová práce. Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství. Vedoucí práce Klára Novotná.

Abstrakt

Diplomová práce shrnuje v teoretické části poznatky o únavě, hypotézách vzniku u pacientů s RS a také možnosti objektivizace. Dále je zde popsán vliv cvičení na její subjektivní vnímání a další možné benefity pohybové aktivity pro pacienty s RS. V práci jsou také shrnuty výhody využití telerehabilitace.

Praktická část shrnuje výsledky experimentální skupiny (16 probandů) po 12 týdnech tréninku formou chůze. Tyto výsledky jsou porovnány s kontrolní skupinou (13 probandů). Byly využity dotazníky hodnotící únavu Fatigue Severity Scale a Modified Fatigue Impact Scale, k hodnocení parametrů chůze 6-Minute Walking Test, Timed 25 Foot Test, TUG Timed Up and Go Test a Six Spot Step Test. Vzhledem k nerovnoměrnému počtu žen a mužů v kontrolní a experimentální skupině, byly výsledky statisticky vyhodnoceny pouze pro skupiny žen. Po intervenci nepozorujeme v žádném z parametrů signifikantní rozdíly a minimální klinický rozdíl byl pozorován pouze dotazníku Fatigue Severity Scale.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, únava, chůze, trénink, telerehabilitace

Abstract:

The thesis is concluding theoretical knowledge about fatigue, its originates at patients with multiple sclerosis and also the possible ways of objectivizations of fatigue. There is also description of impact of exercise on fatigue and other benefits for these patients. Moreover, the advantages of the telerehabilitation are described.

In the second part of thesis, we are evaluating results after a 12-week walking programme in the experimental group (16 patients with multiple sclerosis). For testing, the participants filled questionnaires (Fatigue Severity Scale, Modified Fatigue Severity Scale) and did the walking tests 6 Minute Walking Test, Timed 25 Foot Test, Timed Up and Go Test and Six Spot Step Test. Finally, we statistically compared them with the data from the control group. Because of the different numbers of men and women between groups, we provided statistically analysis only in the group of women. Nonetheless, after intervention no significant changes were found and only clinical meaningful change was for Fatigue Severity Scale score.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, walking, training, telerehabilitation

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

V Praze dne

Děkuji za pomoc a za rady při tvorbě této práce mojí vedoucí Mgr. Et Mgr. Kláře Novotné, Ph.D. a Mgr. Barboře Grosserové za pomoc při měření dat pacientů. Poděkování patří i pracovníkům Ústavu tělovýchovného lékařství 1. LF UK a VFN za ochotu při měření ergometrie. Dále děkuji Mgr. Tamaře Zlámalové za zprostředkování zapůjčení akcelerometrů. Za pomoc se zpracováním dat děkuji Ing. Lukáši Sobíškovi, Ph.D. V neposlední řadě děkuji svým nejbližším za nekonečnou podporu při studiu.

OBSAH

ÚVOD	11
1. PŘEHLED POZNATKŮ	14
1.1. Etiologie	14
1.2. Klinický obraz pacientů	15
1.3. Klinický obraz pacientů v raných stádiích (0 – 3,0 dle EDSS).....	15
1.3.1. Poruchy chůze u pacientů v raných stádiích roztroušené sklerózy	16
1.3.2. Únava.....	16
1.3.3. Další symptomy v raných stádiích	17
1.4. Léčba roztroušené sklerózy	17
1.4.1. Farmakologická léčba.....	17
1.4.2. Rehabilitace	18
1.4.3. Mechanismy vlivu cvičení na RS.....	18
1.4.4. Tréninková doporučení.....	21
1.4.5. Chůze jako terapeutická intervence u roztroušené sklerózy	23
1.4.6. Chůze jako intervence u dalších diagnóz a zdravé populace	25
1.4.7. Telerehabilitace	25
1.4.8. Odporový trénink	26
1.4.9. Další intervence zaměřené na snížení únavy.....	27
1.5. Únava	28
1.5.1. Dělení únavy.....	28
1.5.2. Patofyziologie únavy	29
1.5.3. Hodnocení únavy.....	33
1.6. Funkční testy chůze.....	36
2. CÍLE A HYPOTÉZY	38
2.1. Cíle	38
2.2. Hypotézy	39
3. METODIKA	40

3.1.	Popis vyšetření	40
3.1.1.	Vyšetření subjektivní únavy	40
3.1.2.	Vyšetření chůze	40
3.2.	Popis intervence	40
4.	VÝSLEDKY	43
4.1.	Charakteristika sledovaných souborů	43
4.2.	Adherence k terapii	44
4.3.	Změny sledovaných parametrů po intervenci	45
4.3.1.	Výskyt vnímané únavy	45
4.3.2.	Funkční testy chůze	47
4.4.	Vyhodnocení hypotéz.....	49
5.	DISKUSE.....	50
5.1.	Diskuze k teoretické části.....	50
5.2.	Diskuze k praktické části	50
5.2.1.	Diskuze k hypotéze 1	51
5.2.2.	Diskuze k hypotéze 2	53
5.2.3.	Vedlejší cíle.....	56
5.3.	Bezpečnost a drop outs.....	56
5.4.	Adherence k terapii	56
5.5.	Nastavení terapie z hlediska řešitele	57
5.6.	Limity práce	58
6.	ZÁVĚRY	59
7.	REFERENČNÍ SEZNAM	60
8.	SEZNAM PŘÍLOH.....	78
9.	PŘÍLOHY	79
9.1.	Příloha 1 – Informovaný souhlas	79
9.2.	Příloha 2 – PLÁN INTERVENCE.....	80

9.3. Příloha 3 – ZÁZNAMOVÝ ARCH PRO PACIENTY.....	81
9.4. Příloha 4 – POUŽITÝ MODEL FITBIT HR.....	83
9.5. Příloha 5 - SCREENSHOT Z PROSTŘEDÍ FITBIT TRÉNINKU JEDNOHO Z PROBANDŮ.....	84

SEZNAM ZKRATEK

6MWT - 6 Minute Walking Test

ANS – Autonomní nervový systém

CNS - Centrální nervová soustava

EDSS - Expanded Disability Status Scale

EXP – Experimentální skupina

EXP_{ženy} - Experimentální skupina pouze žen

FSS - Fatigue Severity Scale

KON – Kontrolní skupina

KON_{ženy} – Kontrolní skupiny pouze ženy

MFIS - Modified Fatigue Impact Scale

RS - Roztroušená skleróza

SSST - Six Spot Step Test

T25FWT - Timed 25 Foot Test

TF - Tepová frekvence

TF_{max} - Maximální tepová frekvence

TUG - Timed Up and Go Test

TUG + KOGN – Timed Up and Go Test s kognitivním úkolem

ÚVOD

Roztroušená skleróza (dále jen RS) patří k demyelinizačním onemocněním, počínající především v produktivním věku a třikrát častěji u žen (McGinley, Goldschmidt an Rae-Grant, 2021). Až do počátku 19. století nebyla diagnóza roztroušené sklerózy známá pod tímto názvem, avšak již ze středověkých popisů léčitelů a lékařů víme, že se tato nemoc objevuje stovky let. Na druhou stranu, v okamžiku, kdy se medicína stala více vědeckou disciplínou, byla roztroušená skleróza jednou z prvních skutečně vědecky popsáných nemocí. V roce 1868 Jean-Martin Charcot vyšetřil mladou ženu, která trpěla typem třesu, který doposud nepotkal. Povšiml si také její setřelé řeči a neobvyklých pohybů očních bulbů. Když tato žena zemřela a on provedl pitvu, objevil na jejím mozku tzv. plakety. Profesor Charcot tuto skutečnost popsal a od té doby bylo učiněno nespočet pokusů o léčbu tohoto onemocnění se zaměřením na odstranění těchto plaků. Dnes již víme, že se jedná o autoimunitní chorobu, u které velkou roli hrají i další faktory (Rolak, 2003).

Celosvětově s roztroušenou sklerózou žije 2,8 milionu obyvatel (Walton *et al.*, 2020). Díky časně diagnostice a pokročilým možnostem symptomatické léčby je možné pacientům zajistit dlouhou dobu života, avšak i přes to je oproti běžné populaci odhadováno zkrácení života o 6-10 let (Lunde *et al.*, 2017). U těchto pacientů je také v porovnání s jinými chronickými onemocněními nižší kvalita života – velkou mírou se na tomto faktu podílí i krom motorické disability únava, deprese a poruchy spánku (Berrigan *et al.*, 2016).

Únava provází pacienty již od počátku onemocnění a její závažnost či výskyt nekoreluje s mírou postižení či stupněm na Kurtzkeho škále Expanded Disability Status Scale (dále jen EDSS) (Ayache *et al.*, 2022). Dle Kobelt *et al.* (2017) udává mírnou až střední únavu 95 % pacientů, obecně se však uvádí výskyt u 70-90 % pacientů. Únava má navíc negativní vliv na pracovní kapacitu pacientů s roztroušenou sklerózou (Flensner *et al.*, 2013). Pozornost by měla být věnována také mladším pacientům, kdy často nejsou kromě únavy patrné žádné jiné symptomy, a právě únava může negativně ovlivňovat zapojování těchto osob ve společnosti. Navíc, čím sedavější způsob je jejich života, tím je menší energetický výdej a zátěž organismu. Toto snížení aktivity má za následek redukci svalové hmoty a tím i další negativní důsledky (Razazian *et al.*, 2020) a může dále potencovat pocity únavy a vyčerpání. Únava

vzhledem ke své komplexitě je obtížně ovlivnitelný symptom – víme, že pozitivní efekt mohou mít různé formy meditace (Requier *et al.*, 2023) a dále tzv. energy-saving-techniques (Blikman *et al.*, 2013). Pohybová aktivita (či cvičení, v anglické literatuře popisováno jako exercise) je nedílnou součástí léčby. Právě fyzická aktivita má pozitivní efekt na kvalitu života, na mobilitu, pomáhá ke snížení depresivních příznaků a také pozitivně ovlivňuje nejčastější symptom – únavu (Dalgas a Stenager, 2012; Motl a Sandroff, 2015) avšak pro pacienty může být přístup či motivace k pravidelné pohybové aktivitě překážkou (Riemann-Lorenz *et al.*, 2020). Nabízí se možnost účasti skupinových či individuálních cvičení, ale často z důvodu složité dopravy (což vzhledem k některým symptomům RS může představovat velkou překážku) či z časových možností není toto řešení pro pacienty možné. I následkem pandemie Covid-19 nastal velký “boom“ v programech zahrnující online intervenci, tzv. telerehabilitaci. Ta skýtá mnoho výhod jakožto i úskalí (např. kontroly techniky provedení u jiných typů cvičení, otázka bezpečnosti aj.). Nicméně i u neurologických pacientů, osob s RS nevyjímaje, se tato možnost ukazuje jako velice přínosnou, a i s velkou adherencí k terapii (Chirra *et al.*, 2019; Di Tella *et al.*, 2020; Yeroushalmi *et al.*, 2020; Ghahfarrokhi *et al.*, 2021).

Stejně jako s farmakologickou léčbou, je i s pohybovou terapií či cvičením více než vhodné začít od počátku onemocnění, pokud to stav jedince dovoluje (Riemenschneider *et al.*, 2018). Jedněmi z benefitů, pokud pacienti začnou s pravidelnou pohybovou aktivitou již od počátku onemocnění, je zvýšení kardiiovaskulární zdatnosti, zvýšení svalové síly a vytrvalosti, snížení pocíťované únavy a zvýšená schopnost činnosti během běžných denních aktivit (Razazian *et al.*, 2020). Kromě těchto nezanedbatelných výhod existuje i teorie, která hovoří o vytvoření funkční rezervy, a to ve smyslu muskulárním, tak i pro neurony (Riemenschneider *et al.*, 2018). Bohužel, většina studií testujících efektivitu cvičebních programů je zaměřena převážně na pacienty se stupněm postižením 3,0 – 5,0 EDSS (Feys *et al.*, 2019).

Proto je tato práce zaměřena na pacienty v počátečních fázích onemocnění s minimální disabilitou. Jedním z cílů je zvýšení pravidelné pohybové aktivity u těchto pacientů a také praktický přínos do intervenčního repertoáru u této skupiny pacientů. V neposlední řadě z klinické zkušenosti je známé, že jednou z nejčastěji

doporučovaných pohybových aktivit (zejména u neaktivních jedinců) je právě chůze, ale existuje žalostně málo důkazů o jejích benefitech u pacientů s RS.

1. PŘEHLED POZNATKŮ

V této části bude stručně popsána etiologie a klinický obraz RS a její farmakologická a rehabilitační léčba. V popisu klinického obrazu bude detailněji rozebrána únava a možnosti jejího hodnocení, zejm. použitých v metodice této práce. Dále budou uvedena tréninková doporučení pro tuto skupinu pacientů, doplněna o mechanismy vlivu na únavu. V neposlední řadě bude zmíněna telerehabilitace jakožto jedna z možností fyzioterapie u pacientů s RS.

1.1. Etiologie

RS patří k zánětlivým autoimunitní chorobám napadající obalové struktury nervů především v centrální nervové soustavě (dále jen CNS). RS je charakterizována 2 základními patologickými mechanismy – zánětem spojeným s demyelinizací a s proliferací glií a neurodegenerací (Hauser a Cree, 2020). Axony nervů jsou v brzkých fázích onemocnění relativně zachovány. Poškození narůstá s progresí nemoci i s rostoucím věkem. S vyšším věkem klesá již tak limitovaná schopnost regenerace napadených struktur a dochází tedy k jejich nevratnému zničení (Trapp *et al.*, 1998). Již od počátku onemocnění dochází také k poškození dalších struktur CNS – kromě zmíněných neuronů a jejich axonů jsou poničeny také cévy zásobujících postižené regiony. Poškození cév vede k hypoxii a hypoperfuzi nervů a celkově mozkové tkáni. To je mimo jiné podloženo i snímky z magnetické rezonance, kde je možné pozorovat hypoperfuzi mezi 2 poškozenými cévami (Cerqueira *et al.*, 2018).

U této nemoci neexistuje jedna konkrétní příčina, nicméně jistě známe rizikové faktory, ke kterým patří nedostatek zdrojů vitamínu D, infekce virem Epstein-Barrové, obezita a kouření. Ty spolu s genetickými predispozicemi mohou vést k rozvoji choroby. Dále se uvádí častější prevalence u žen v poměru 3:1 (Taláb a Talábová, 2017; Dobson a Giovannoni, 2019).

Nejčastějším subtypem RS je relaps-remitentní forma, která je charakteristická epizodami atak s následnými neurologickými deficity. Relapsy se obvykle rozvíjí několik hodin až dní, následky trvají v řádech týdnů, posléze dochází k částečnému či úplnému zlepšení stavu. U 5-15 % pacientů s RS nedochází k remisím od počátku – zde hovoříme o primárně progresivní formě. U těchto osob se poměrně rychle objevují funkční deficity, nejčastěji spastická paraparéza, mozečková ataxie a kognitivní poruchy. V neposlední řadě je popisována i dětská forma RS. O pediatrické RS

hovoříme, pokud začátek onemocnění je datován před 18. rokem života. S prevalencí 2,9 / 100 000 se jedná se o poměrně vzácný subtyp RS (Dobson a Giovannoni, 2019).

1.2. Klinický obraz pacientů

Vzhledem k variabilitě vzniku lézí je značná i rozmanitost symptomů – pacienti mohou udávat senzitivní poruchy (např. brnění, snížení povrchového či hlubokého čítí), poruchy rovnováhy, svalovou slabost, dysfunkce močového měchýře a střev ale také depresi či jiné psychiatrické a kognitivní poruchy (Geddes *et al.*, 2009). K prvním symptomům patří nejčastěji poruchy zraku (následkem optické neuritidy), dále poruchy rovnováhy a motorické či senzitivní deficity dolních končetin (Dobson a Giovannoni, 2019). Klinický obraz pacientů se z velké části odvíjí od stádia onemocnění. V literatuře je obvykle používáno rozdělení na základě Kurtzkeho škály EDSS – mírné postižení (0 – 4,5), střední (5,0 – 6,5) a těžké (7,0 -9,0) (Kalb *et al.*, 2020). Kurtzkeho škála vychází kromě hodnocení schopnosti chůze také z hodnocení tzv. funkčních systémů. Do těch patří systém zrakový, mozečkový, pyramidový, kmenový, senzitivní, mentální a sfinkterové funkce. Na základě výsledků vyšetření těchto funkcí je stanoveno celkové skóre (Dufek, 2011).

1.3. Klinický obraz pacientů v raných stádiích (0 – 3,0 dle EDSS)

V klinické praxi je progrese nemoci hodnocena především na základě schopnosti chůze a dalších neurologických symptomů. Chůze však bývá výrazněji postižená až v pozdější fázi nemoci – u většiny pacientů dochází nejprve k postižení kognitivních funkcí a také k vyššímu výskytu únavy (Cerqueira *et al.*, 2018). Avšak při objektivních klinických testech či při objektivních rozborech běhu lze zaznamenat deficit oproti zdravým jedincům (Martin *et al.*, 2006; Kalron *et al.*, 2014). Thru et al. (2021) ve svém review uvádějí deficit či postižení i u pacientů, u kterých nebyl při klinickém vyšetření nalezen žádný nebo minimální neurologický deficit. Také se ve svém review zaměřili na pacienty v rané fázi onemocnění - tj. do 5 let od diagnózy RS. U této populace pacientů je na základě subjektivního hodnocení potvrzen vyšší výskyt depresivních symptomů oproti zdravým jedincům (Thru *et al.*, 2021). Co se týče charakterizace pacientů dle EDSS, u pacientů se skórem nižší než 3,0 není ve většině případů pouhou aspekci patrné žádné postižení schopnosti chůze, může být však odhaleno pomocí objektivních testů, např. Six Spot Step Testem (dále jen SSST; Skjerbæk *et al.*, 2023) . Stupeň 0 značí normální nález, u 1. stupně je nález v jednom

z funkčních systémů, 1,5 značí dva funkční systémy. Na rozdíl od stupně 1 a 1,5 je u druhého již přítomná minimální disabilita v jednom funkčním systému, o půl stupně výše již ve dvou systémech. Stupeň 3,0 EDSS značí již střední disabilitu v jednom ze systémů a o klinicky významném postižení chůze hovoříme od stupně 4,0 EDSS (Dufek, 2011).

1.3.1. Poruchy chůze u pacientů v raných stádiích roztroušené sklerózy

U většiny pacientů, kteří mají hodnocení dle Kurtzkeho škály nižší než tři, není při běžné aspekcii a většině klinických testech patrné žádné postižení chůze. Oproti tomu ve studiích, kde byly využity objektivní hodnotící systémy (např. GAITRite) jsou již oproti zdravé populaci patrné rozdíly. Např. studie Sosnoffa et al. (2012), ve které autoři porovnali 43 pacientů s RS a 43 zdravých osob, byly pozorovány výrazné rozdíly v několika aspektech chůze – osoby s RS chodily pomaleji, dělaly méně kratších a širších kroků, a také oproti kontrolní skupině strávily delší časový úsek ve stejné fázi na obou dolních končetinách (Sosnoff, Sandroff a Motl, 2012).

Další autoři se ve výzkumu zaměřili na biomechanické parametry chůze – již Benedetti s kolegy ve studii z roku 1999 uvádějí změny v kinematice pohybu – např. snížení extenze v kyčelním kloubu při odvíjení plosky. Další autoři potvrzují prodloužení stejné fáze kroku a změny v timingu pohybu jako např. plantární flexe v hleznu v předšvihové fázi kroku (Molina-Rueda *et al.*, 2022).

Studie Martina a kolektivu (2006) porovnávala pacienty s RS s minimální disabilitou (do 2,5 stupně EDSS) se zdravými jedinci. Skupina pacientů zahrnovala 10 pacientů s mírnými pyramidovými příznaky a 10 pacientů bez těchto příznaků. U všech pacientů byl zaznamenán deficit v rychlosti a délce kroku oproti kontrolní skupině. Dalším rozdílem byl pohyb hleznu během krokového cyklu. Dále byl testován Functional Reach Test, kdy v patientské skupině byl patrný deficit v rovnovážných funkcích (Martin *et al.*, 2006).

1.3.2. Únava

Únava je nejčastěji uváděným symptomem u osob s RS. Objevuje se ve všech fázích onemocnění, všech subtypech a má vliv na profesní i osobní život pacientů (Ayache *et al.*, 2022). Pro pacienty v raných fázích onemocnění je únava jeden z hlavních a nejvíce obtěžujících symptomů (Thruue *et al.*, 2021). Únavu lze dle Millse & Younga (2008) definovat jako: „*Reverzibilní úbytek motorických a kognitivních*

kapacit spojený se sníženou motivací a zvýšenou potřebou odpočinku. Tento úbytek se může objevit spontánně či může být vyvolán různými faktory, např. zvýšenou kognitivní či fyzickou námahou, počasím nebo infekcí.“ (Mills a Young, 2008).

The Multiple Sclerosis Council pro klinická praktická doporučení popisuje únavu jako *subjektivní nedostatek fyzické anebo mentální energie, který je pocíťován jedincem či pečující osobou a ovlivňuje běžné a nutné denní aktivity (Ayache a Chalah, 2017).* Únava může být také potencionována stresem nebo větším fyzickým či mentálním vypětím (Coates *et al.*, 2020). Tento symptom bude podrobněji rozveden ve speciální části práce.

1.3.3. Další symptomy v raných stádiích

K prvním příznakům často patří senzitivní poruchy (např. pocity mravenčení, pálení), motorické poruchy (např. svalová slabost, tuhost) včetně potíží s chůzí a také poruchy zraku (Giovannoni *et al.*, 2016). Dále bývají u pacientů časté také depresivní symptomy a úzkosti (Rintala *et al.*, 2019). Často jsou udávány (i před samotnou diagnózou) kognitivní poruchy. Jedná se především o zhoršení dlouhodobé paměti, zpracování informací a exekutivní funkce. Dalšími významnými “neviditelnými“ symptomy jsou neuropsychiatrické symptomy, jako jsou např. úzkosti, deprese, poruchy spánku a migrény (Ontaneda *et al.*, 2023). Mohou se objevit i poruchy vestibulárních funkcí (Macmahon a Refaie, 2021).

V dánské průřezové studii na základě dotazníků, vyplněných 2009 osobami s RS (do stupně 4,0 EDSS) byly nejčastěji udávanými symptomy dysfunkce močového měchýře a trávicího systému (74 %), únava (66 %), poruchy spánku (59 %), spasticita (51 %) a poruchy chůze (38 %). Kromě únavy a poruch spánku se tyto obtíže stupňovaly souběžně se stoupající disabilitou (Gustavsen *et al.*, 2021)

1.4. Léčba roztroušené sklerózy

Léčba u tohoto onemocnění představuje kombinaci tzv. disease-modifying therapy (zaměřená na imunopatologické procesy) a podpůrné léčby, jejíž nedílnou součástí mimo fyzioterapie je i ergoterapie, psychoterapie a další (McGinley, Goldschmidt a Rae-Grant, 2021).

1.4.1. Farmakologická léčba

Dnes je dostupných přibližně 16 léků ovlivňujících chorobu, primárně zaměřených na snížení počtu relapsů. Bohužel i přes toto množství je farmakologická léčba pouze částečně účinná na většinu dalších symptomů RS, jako např. postižení

motorických funkcí. Na některé symptomy, jako je únava a poruchy kognitivních funkcí, farmaka nemají žádný vliv (Dalgas *et al.*, 2019).

1.4.2. Rehabilitace

Fyzioterapie u pacientů s RS, vzhledem k variabilitě symptomů, může nabývat různých forem – od technik měkkých tkání pro uvolnění svalů, prolongovaného strečinku k uvolnění spasticity, přes balanční cvičení až k intervalovým tréninkům.

Vzhledem k tématu práce budou v následujících odstavcích popsány zejména výsledky cvičení vytrvalostního (aerobního) charakteru. Kromě viditelných symptomů (spasticity, svalové síly aj.) je možné cvičením ovlivnit i ty na pohled méně patrné – únavu, kognitivní dysfunkce, kvalitu spánku a celkově i kvalitu života (Motl a Sandroff, 2015; Dalgas *et al.*, 2019). Někteří autoři uvádějí, že cvičením je možné ovlivnit i progresi samotné nemoci (viz. dále), nicméně pro toto tvrzení není doposud dostatek důkazů.

1.4.3. Mechanismy vlivu cvičení na RS

Pacienti s RS mají často oproti věkově odpovídající zdravé populaci sníženou aerobní kapacitu a svalovou sílu. Logicky se tento rozdíl zvyšuje paralelně s rostoucí disabilitou a sníženou schopností chůze a únavou (Motl, 2020). Obecně výsledky studií ukazují, že pohybová aktivita má příznivý efekt na parametry chůze, neurologické symptomy, bolest, kardiovaskulární zdatnost, svalovou sílu a vytrvalost, tělesnou hmotnost, rovnovážné funkce, psychické zdraví (např. depresi, úzkosti, kognitivní funkce, únavu) a kvalitu života (Motl a Sandroff, 2015; Kim *et al.*, 2019; Motl, 2020). Nicméně zůstává otázkou, zda se jedná o zlepšení oproti neaktivnímu způsobu života či skutečně pomoci cvičení dokážeme ovlivnit vývoj nemoci samotné. Některé práce uvádějí protektivní efekt cvičení na struktury CNS, s jistotou však víme, že u pacientů s RS, stejně jako u zdravých jedinců, dochází k periferní adaptaci (změně metabolismu mitochondrií, kapilarizaci svalů, efektivitě myokardu, aj.) a tudíž i vytvoření funkční rezervy (Giovannoni *et al.*, 2016; Riemenschneider *et al.*, 2018).

Primární a sekundární prevence

Zpočátku bylo cvičení vnímáno pouze jako optimální prostředek k ovlivnění symptomů nemoci, v posledních letech se však pozornost obrací i k možnosti ovlivnění samotného průběhu nemoci a probíhajících patologických procesů právě pomocí



různých forem cvičení. Jedná se zejména o zpomalení či zastavení progresu choroby, a dokonce i jako prevence jejího rozvoje (Dalgas *et al.*, 2019; Kalb *et al.*, 2020). Kupříkladu, jedním z rizikových faktorů rozvoje RS je obezita (Schreiner a Genes, 2021). Ta je v posledních letech středem zájmu nejen u interních chorob ale i u demencí a dalších neurologických onemocnění. Pravidelnou pohybovou aktivitou jí lze předcházet. Review vydané v roce 2019 Dalgasem a kolektivem shrnuje poznatky dosavadních studií potvrzující asociaci vyšší úrovně kardiovaskulární zdatnosti a sníženou incidenci rozvoje RS. Uvádí zde také teorii, že díky cvičení dochází k pozdějšímu rozvoji nemoci samotné, tzv. exercise-induced postponement theory. U pacientů, kteří provozovali pravidelně fyzickou aktivitu, byl o 25 % snížen počet relapsů v porovnání s jedinci bez pohybové aktivity (Riemenschneider *et al.*, 2018). Tato tvrzení se také opírají o studie, ve kterých byl prokázán neuroprotektivní vliv vytrvalostního i odporového tréninku. Stále je však valná většina pozornosti a pohybových intervencí často cílená až na pacienty s klinicky manifestními symptomy RS. Tzv. „window of opportunity“ pro pohybovou léčbu u pacientů s RS v počátečních fázích onemocnění je stále přehlíženo, i přes všechny zmíněné a cenné benefity (Riemenschneider *et al.*, 2018).

Dále je také znám pozitivní efekt cvičení a vytrvalostního tréninku na prevenci atrofie šedé i bílé kůry u zdravé geriatrické populace a také u pacientů s Parkinsonovou chorobou či Alzheimerovou demencí (Dalgas a Stenager, 2012; Pedersen a Saltin, 2015; Motl, 2020). Díky pohybové aktivitě může také dojít ke změnám struktur CNS – výsledky z magnetické rezonance z animálních studií a ze studií u geriatrické populace prokázali zvětšení hippocampu a v návaznosti také zlepšení schopnosti učení a paměti. Dále je poukazováno na spojitost fyzické zdatnosti a fyzické aktivity na velikost bazálních ganglií, hippocampu a thalamu i u osob s RS (Motl, 2020). Výsledky studií také ukazují, že úroveň kardiorespirační zdatnosti může být prediktivním faktorem kortikální plasticity a je spojována s objemem šedé hmoty a konektivity bílé hmoty. V intervenčních studiích progresivní aerobní trénink, kombinovaná cvičení a balanční cvičení vedla ke zlepšení funkční konektivity, viskoelasticitě a plasticitě bílé hmoty u osob s RS (Dalgas *et al.*, 2019). Progresivní aerobní trénink, kombinované tréninky a balanční cvičení prokazatelně zlepšují funkční konektivitu a plasticitu bílé hmoty u pacientů s RS.

V neposlední řadě vzniká množství symptomů (např. svalová slabost, větší únavnost) sekundárně jako důsledek snížené fyzické aktivity (Dalgas *et al.*, 2019). Je tedy zřejmé, že cvičením v různých formách můžeme u pacientů dosáhnout zvýšení funkční a pravděpodobně i neurologické rezervy – ať již samotnými fyziologickými mechanismy či alespoň eliminací snížené fyzické aktivity u těchto osob (shrnutí viz obrázek 1).

Terciární prevence

Review zahrnující přes 240 článků shrnuje nejčastější komorbidity u pacientů s RS – jako nejčastější je udávána deprese (23,7 %), úzkosti (21,9 %), hypertenze (18,6 %), hypercholesterolemie (10,9 %) a chronická plicní onemocnění (10 %) (Magyari a Sorensen, 2020). Již po krátké periodě pravidelné fyzické aktivity mohou pacienti pociťovat benefity, jako je zlepšení fyzické kondice, zvýšení svalové síly a vytrvalosti, snížení celkové únavnosti a pocit větší energie při provádění běžných denních aktivit (Motl, 2020).

	OSOBY S RS VS. ZDRAVÍ JEDINCI	EFEKT CVIČENÍ U OSOB S RS
 FUNKČNÍ REZERVA	Aerobní kapacita	↓
	Svalová hmota	↓
	Svalová síla	↓
	Svalová aktivace	↓
	Únava a unavitelnost	↓
	Úroveň fyzické aktivity	↓
	Funkční kapacita - rovnováha	↓
	Funkční kapacita - chůze	↓
 NEUROLOGICKÁ REZERVA	Objem mozku	↓
	Kognice	↓
	Četnost relapsů	X
	Četnost lézí	X

Obrázek 1. Efekt cvičení u osob s RS (Riemenschneider *et al.*, 2018; upraveno)

Únava a cvičení

Obecně výsledky metaanalýz ukazují, že fyzická aktivita je efektivní ke snížení únavy u pacientů s RS. Spolu se snížením únavy dochází ke zmírnění depresivních symptomů (Motl, 2020). Dle Motla a Sandroffa (2015) je cvičení efektivnějším prostředkem k ovlivnění únavy u pacientů s RS než farmakologická léčba. Dále vyvracejí názor, který hovoří o možném zvýšení únavy pacientů po cvičení – je

však stále nutné respektovat individuální a aktuální stav jedince (Motl a Sandroff, 2015). Toto tvrzení potvrzují i Heine a kolegové ve svém review z roku 2015. V současnosti je pozitivní vliv fyzické aktivity na únavu u pacientů s RS vysvětlován 3 mechanismy. Za prvé, na základě zvýšení fyzické kondice a efektivity funkce kardiopiračního systému dochází ke zvýšení energetických a funkčních rezerv, a tudíž ke snížení unavitelnosti. Dalším mechanismem je již zmíněný neuroprotektivní vliv. V neposlední řadě může cvičení normalizovat funkci hypotalamo-pituito-adrenální osy (Heine *et al.*, 2015). Dle metaanalýzy Heineho *et al.* (2015) se jako aerobní či vytrvalostní trénink ve studiích využívá rotopedu, dále chůze na pásu, případně různých kombinací. I přes rozdílnost v délkách intervencí, frekvenci a intenzitě, u všech je patrné snížení subjektivně vnímané únavy (Heine *et al.*, 2015).

V rámci posilovacích programů jsou voleny různé strategie – některé studie se zaměřují pouze na sílu svalstva dolních končetin, jiné zahrnují tzv. full body tréninky. Rozdíly jsou patrné i v délce a frekvencích cvičebních jednotek. Nicméně, pravděpodobně i vzhledem k rozdílnosti programů, jsou efekty na únavu nejednoznačné, avšak v žádné studii nedošlo ke zhoršení symptomů (Heine *et al.*, 2015). Další možností jsou tzv. kombinované programy zahrnující vytrvalostní i posilovací cvičební jednotky. Ke snížení vnímané únavy by měly být dostačující minimální tréninková doporučení uvedená dále. K dalším alternativním metodám patří kognitivně behaviorální terapie, cvičení, mindfulness a tzv. energy-saving strategies.

1.4.4. Tréninková doporučení

Vzhledem k charakteru této práce budou na následujících řádcích popsána pouze doporučení pro osoby s mírným a středním postižením (tedy do stupně 4,5 dle EDSS). Obecně je důležité, aby v rámci každého plánování cvičebního programu byla brána v potaz individualita jedince a jeho fyzické schopnosti. Tréninkové programy by měly být vytvářeny příslušným odborníkem – např. fyzioterapeutem či dostatečně erudovaným trenérem. Vždy je také třeba brát v potaz aktuální stav jedince a jeho případné postižení či komorbidity. Obecně Kalb *et al.* (2020) doporučují minimálně 150 minut pohybové aktivity týdně. Cvičení jako takové je formou volnočasové aktivity, je obvykle prováděno opakovaně (trénink) se specifickým objektivním cílem (např. zlepšení zdatnosti, fyzického výkonu či zdraví). Je klíčové neopomenout, že fyzická aktivita je pro pacienty vždy prospěšná, i když ji musí provádět jiným

způsobem než v minulosti. Je také pro pacienty vhodné vždy pohybovou aktivitu konzultovat s příslušným odborníkem (Kalb *et al.*, 2020; Motl, 2020).

Začátečnická doporučení

Tréninková doporučení je vždy potřeba brát v kontextu individuálních potřeb a schopností jedince. Na základě existujících doporučení platí tato minimální doporučení: aerobní cvičení 2-3x týdně střední intenzity (40-60% TF_{max} či 11-13 stupně vnímaného úsilí na 20-stupňové Borgově škále) 10-30 minut, kdy je optimální začínat s frekvencí dvakrát týdně. Z modalit lze využít např. klasický či ruční ergometr, chůzi venku či na páse, veslování, běh, cvičení ve vodě apod. (Kalb *et al.*, 2020). Co se týče odporového tréninku, je doporučován 2-3x do týdne s 10-15 cviky v 1-3 setech s 10-15 opakováními. Zahrnout lze cvičení na strojích, s činkami, odporovými gumami či s vlastní vahou (Kim *et al.*, 2019; Kalb *et al.*, 2020). Pro obě modalit platí, že celková progrese měla začít prodloužením délky trvání či zvýšením frekvence. Zvyšování intenzity by mělo probíhat na základě tolerance konkrétního jedince až poté, co je optimálně tolerováno zvýšení frekvenci a doby trvání (Pilutti *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2019; Kalb *et al.*, 2020).

Doporučení pro pokročilé

Pro již zdatnější pacienty je vhodné postupné navýšení frekvence tréninků na 5x týdně s dobou trvání 40 minut a více, s intenzitou 70 % VO_{2max} nebo 80 % TF_{max} , či subjektivně na úrovni 15 z 20 opakování před hranicí vyčerpání. Z modalit lze využít např. běh, silniční cyklistiku či nordic walking (Kalb *et al.*, 2020).

Lze také využít tzv. high-intensity interval training – ten je doporučován 1x týdně s 30-ti až 90-ti sekundovými intervaly a s intenzitou 90-100% TF_{max} s ekvivalentním intervalem odpočinku; je možné tímto nahradit jednu jednotku aerobního tréninku. Modalit jsou stejné jako u aerobního cvičení (Kalb *et al.*, 2020).

Dlouhodobost a udržitelnost

K dosažení a udržení žádoucích pozitivních efektů pohybové aktivity je potřeba konzistentnosti a udržitelnosti. Především v začátcích je nutné podporovat pacienty k vytvoření příslušných návyků. Jako podpůrné motivační prostředky je možné využít např. skupinová cvičení, cvičení pod dohledem fyzioterapeuta či trenéra, mobilní aplikace, nastavení upozornění a další. Fyzická aktivita může být také podpořena

behaviorálními strategiemi (self-monitoring apod.), zaznamenávání pomocí tréninkového deníku či mobilních aplikací. K častým překážkám patří prostředí, nutnost dojíždění, teplotní podmínky, sociální faktory (např. strach z reakce okolí apod.), socioekonomické faktory, zdravotní stav, kognitivní symptomy (např. deprese, únava, strach), časové možnosti a případná otázka financí. Naopak jako podporující faktory je usnadnění přístupnosti, instrukce, podpora rodiny a supervizora, vidina cíle, léčba komorbidit, kognitivní strategie (např. deník, self-monitoring) a podpora např. RS spolky (Kalb *et al.*, 2020).

Bezpečnost

Co se týče rizika relapsů, review zahrnující 26 studií s 1295 participanty s RS udávali četnost relapsů 4,6 % u skupin provádějících fyzickou aktivitu a 6,3 % u kontrolních skupin, tedy v prospěch fyzické aktivity (Pilutti *et al.*, 2014). Je také důležité neopomenout možnost dalších vedlejších událostí – avšak i v tomto ohledu se zdá být cvičení pro osoby s RS bezpečné, kdy nebylo vyšší riziko oproti zdravé populaci. K nejčastějším negativním důsledkům patří bolesti muskuloskeletálního systému, často spojená s odporovým cvičením (Kalb *et al.*, 2020; Motl, 2020).

Novější review s metaanalýzou, které revidovalo bezpečnost u studií publikovaných mezi 2013 a 2022 neprokázalo signifikantní riziko cvičení, nehledě na typ cvičení, jeho provedení (s či bez supervize atd.), stupeň EDSS nebo zda bylo cvičení v souladu s doporučeními pro tuto skupinu pacientů (Learmonth *et al.*, 2023).

1.4.5. Chůze jako terapeutická intervence u roztroušené sklerózy

V Mezinárodní klasifikaci funkčních schopností, disability a zdraví (2001) je chůze také definována jako „*Pohyb po povrchu na nohou, krok za krokem tak, že jedna noha je vždy na podlaze, jako při procházce, loudání se, kráčení vpřed, zpět nebo do strany.*“ (World Health Organization, 2001) Z hlediska pohybových aktivit je charakterizována jako rytmická dynamická aktivita velkých svalových skupin s řadou benefitů a zároveň minimálními riziky. U chůze, na rozdíl od např. joggingu, nedochází se zvyšující se frekvencí také ke zvýšenému riziku úrazů či pádů (Morris a Hardman, 1997).

Chůze je finančně nenáročná, snadno proveditelná a nepotřebuje žádné speciální vybavení, trénink nebo dohled (Lee a Buchner, 2008). Chůze jako forma pohybové aktivity skýtá mnoho zdravotních benefitů, např. zlepšení rovnovážných funkcí, snížení rizika pádů, zvýšení kostní denzity, prevenci kontraktur a zvýšení mobility (Semaan *et al.*, 2022). Díky chůzi lze docílit zvýšení svalové síly svalů dolních končetin a také zlepšení neuromuskulární kontroly pohybu. Dalším potenciálem této pohybové aktivity je prevence nadváhy a obezity (Morris a Hardman, 1997; Lee a Buchner, 2008) spolu s pozitivními efekty na funkci kardiovaskulárního systému. Tyto dvě zmíněné oblasti patří ke zdroji nejčastějších komorbidit u pacientů s RS (Magyari a Sorensen, 2020). Nieste *et al.* (2022) dále uvádějí zvýšené riziko rozvoje diabetu mellitu II. typu u pacientů s RS následkem několika faktorů – snížené pohybové aktivity, dysfunkce imunitního systému a také některých farmak (např. kortikosteroidů) (Nieste *et al.*, 2022), kdy může být zvýšení pohybové aktivity např. právě chůzí, jednoduchým řešením. K dalším častým komorbiditám patří deprese a úzkosti (je otázkou, zda jsou považovány za komorbiditu či symptom RS, tato debata je nad rámec této diplomové práce). I zde může mít chůze jako forma pohybové aktivity svůj přínosný efekt. Navíc, pomocí chůze lze dosáhnout zlepšení motorických a kognitivních funkcí, snížení pocitů únavy a zvýšení kvality života. Chůze také stimuluje v mozku vylučování serotoninu a endorfinů, které dále snižují bolest a zlepšují náladu jedince (Young, 2007; Serra *et al.*, 2022).

V review publikovaném Bokovou a kolektivem (2024) se zaměřili na efekt chůze jako formy intervence u RS. Ze shromážděných dat vyplývá, že probandi po intervencích (které trvaly 2 týdny a déle) se zlepšili ve funkčních testech chůze a zároveň nedošlo ke zhoršení symptomů či jiným nežádoucím událostem (Boková *et al.*, 2024).

Zmíněno dříve, pohybová aktivita má příznivý vliv na vytváření funkčních rezerv – jak nervových, tak i fyzických (např. množství svalové hmoty aj.). Pokud je fyzická aktivita dlouhodobá, dochází k funkčním změnám v CNS, především v prefrontálních oblastech. Z dlouhotrvajících efektů lze zmínit např. zlepšení pozornosti.

1.4.6. Chůze jako intervence u dalších diagnóz a zdravé populace

Co se týče využití chůze (chůze bez nordic walkingových holí či bez asistence robotickými zařízeními) jako terapie u dalších diagnóz, i zde je množství literatury poměrně nízké. Např. u pacientů s Parkinsonovou chorobou Robinson et al. (2019) prokázali pozitivní efekt po absolvování tréninku chůze na páse, avšak počet zařazených studií je nízký. Dále u pacientů po cévní mozkové příhodě došlo ke zlepšení rychlosti a vytrvalosti v chůzi. Je potřebné zmínit, že ke zlepšení došlo pouze u pacientů, kteří zvládali samostatnou chůzi již na počátku léčby. Na druhou stranu, jako pozitivní zjištění se ukázalo, že počet nežádoucích událostí či drop outs byl stejný, jako u skupiny, která neabsolvovala chůzi na běžecím páse (Mehrholtz, Thomas a Elsner, 2017).

Ze studií zaměřených na běžnou populaci lze vyčíst, že chůze může být využita ke zlepšení kondice a rovnovážných funkcí, snížení rizika pádů, zvýšení síly dolních končetin a podpora neuromuskulární kontroly pohybu (Morris a Hardman, 1997; Lee a Buchner, 2008; Semaan et al., 2022).

1.4.7. Telerehabilitace

Díky pandemii Covid-19 došlo ke zvýšenému využívání telekomunikačních prostředků napříč spektrem všech chronických i akutních onemocnění, kdy je celý tento koncept nazýván telemedicínou. Telemedicína je metoda, kdy jsou využívány technické prostředky k zajištění klinické péče i přes fyzickou vzdálenost pacienta a zprostředkovatele. Využívá komunikačních technologií ve 3 základních oblastech –

- 1) k určování disability a symptomů nemoci
- 2) k intervenci a léčbě symptomů
- 3) a ke sledování adherence k nastavené terapii (Seron *et al.*, 2021)

V rámci péče o pacienty s RS je relevantních několik typů telemedicíny – clinical video telehealth, z názvu vyplývající, je komunikace zprostředkována videokonferencí v aktuálním čase přímo mezi pacientem a zdravotníkem. Tato možnost může být využita ke konzultaci vyžadující vyšetření. Další možností je tzv. store-and-forward telemedicína, kdy je využíváno technologií umožňujících uchování dat – typicky např. technologie určené k pohybové aktivitě. Toto uchování dat umožňuje pozdější zhodnocení odborníkem. Home-based telemedicína zahrnuje mobilní

monitoraci, posílání zpráv a využití video technologií ke koordinaci neurologické péče v domácím prostředí, ať již v aktuálním čase či retrospektivně. Home-based telemedicína se ukázala jako stejně či více přínosnou oproti standartní rehabilitační péči u osob s RS. Dále byla prokázána oboustranná spokojenost pacientů i zprostředkovatelů péče (Yeroushalmi *et al.*, 2020).

Pozadu nezůstala ani fyzioterapie, kdy pomocí komunikačních prostředků začala být zprostředkována i diagnostika. Telerehabilitaci lze definovat jako poskytování rehabilitace v oblasti fyzikální terapie zprostředkované mimo obvyklé zdravotnické prostředí a s terapeutem vzdáleným od pacienta využívající telekomunikačních prostředků. Prvotním účelem bylo omezení osobního kontaktu, a tedy šíření infekce, avšak do budoucna nelze opomenout i další výhody telerehabilitace (Seron *et al.*, 2021). Telerehabilitace může být také řešením k odstranění některých sociálních a okolnostních bariér limitujících dostupnost rehabilitační péče. Ghahfarrokhi *et al.* (2021) udávají, že domácí cvičení prováděné 2 či více dní v týdnu může být užitečným prostředkem ke zlepšení výsledků u osob s RS. Dále, pokud je domácí intervence prováděna 2-7 dní v týdnu, může dojít ke zlepšení fyzických schopností (např. rovnováhy, chůze, svalové síly a aerobní kapacity), snížení únavy a zvýšení kvality života (Chirra *et al.*, 2019; Di Tella *et al.*, 2020; Ghahfarrokhi *et al.*, 2021).

Senzory (měřicí zařízení) představují potenciální řešení k trvalému a nepřetržitému měření výkonu v domácím prostředí. Review Chirry *et al.* (2018), kde se zaměřili na možnosti využití telekomunikačních technologií u pacientů s neurologickými onemocněními udávají telefonní konzultace a internetové monitorování jako příklad zlepšení adherence k léčbě u pacientů s RS. Telefonní, telekonferenční a internetové intervence jsou efektivním prostředkem ke zvýšení fyzické aktivity a snížení deprese a únavy u těchto pacientů (Khan *et al.*, 2015; Chirra *et al.*, 2019). Využití krokoměrů je jednoduchým a také finančně dostupným prostředkem k měření fyzického výkonu ale také jako motivace ke zvýšení pohybové aktivity (Tudor-Locke a Bassett, 2004)

1.4.8. Odporový trénink

Z několika prací lze soudit, že odporový trénink je možný využít pro snížení vnímané únavy (Dalgas *et al.*, 2010; Novotna *et al.*, 2019). Není však jisté, zda účinek odporového tréninku má přímý vliv na centrální mechanismy únavy či se jedná spíše

o vytvoření funkčních rezerv a oddálení pocitu únavy (tedy spíše unavitelnosti). Nicméně v rámci zmíněných studií došlo i k poklesům v dotaznících hodnotící únavu, tudíž celkově pozitivnímu efektu. Oproti tomu výsledky review a metaanalýzy Heineho a kolegů (2015) nepoukazují na významný efekt odporového tréninku na snížení únavy (Heine *et al.*, 2015).

1.4.9. Další intervence zaměřené na snížení únavy

Muzikoterapie

Účinky muzikoterapie se vysvětlují na základě audiomotorické stimulace a senzomotorické stimulace. Dále se v této terapii uplatňuje striatohalamo-kortikální systém zahrnující bazální ganglia, premotorické oblasti, suplementární motorické oblasti a dorsolaterální prefrontální kortex. Jsou také prezentovány pozitivní výsledky pro koordinaci horních a dolních segmentů těla a jak symetricky, tak asymetricky (Lopes a Keppers, 2021).

Review Lopese a Kepperse (2021) rozlišuje 2 strategie – rytmickou a taneční. U rytmické strategie byly pospány pozitivní výsledky na únavu, ale také na celkovou kvalitu života. Je nutné podotknout, že tento závěr je na základě 3 rozličných studií. Taneční strategii hodnotily pouze 2 ze zahrnutých studií. I ta se ukázala efektivní pro hodnocení vnímané únavy a také dalších parametrů.

Neinvazivní mozková stimulace

Neinvazivní mozková stimulace je poměrně novou metodou na poli neuromodulačních metod. Do této kategorie řadíme transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem, transkraniální magnetickou stimulaci a další. Obecně se tato metoda ukázala účinná při léčbě chronické bolesti a také u některých neurologických onemocnění. Pro léčbu únavy u RS se by mohla být efektivní transkraniální stimulace stejnosměrným proudem, zejména v některých oblastech jako jsou somatosenzorické oblasti a další (Zielińska-Nowak *et al.*, 2020; Ayache *et al.*, 2022).

Ostatní metody

Je obecně známé, že řada symptomů u pacientů s RS se zhoršuje s narůstající teplotou. Proto i pro léčbu únavy byly studovány různé způsoby ochlazování. K nim patří i užití kryoterapie, která kromě pozitivních účinků na fyzickou stránku se zdá slibná právě i pro redukci vnímané únavy (Zielińska-Nowak *et al.*, 2020). Další účinnou

možností jsou tzv. energy saving techniques (Blikman *et al.*, 2013), jóga (Heine *et al.*, 2015; Arji *et al.*, 2022), techniky mindfulness či akupunktura (Arji *et al.*, 2022).

1.5. Únava

1.5.1. Dělení únavy

Je důležité rozlišovat mezi únavou (v zahraniční literatuře pod pojmem *fatigue*) a unavitelností (*fatigability*). V rámci klinické praxe podstatným rozdílem je fakt, že únava je subjektivní vjem, který můžeme hodnotit pouze na základě dotazníků či anamnézy. Oproti tomu unavitelnost, kterou dále rozlišujeme na vnímanou a výkonnostní, můžeme objektivizovat pomocí testů. Unavitelnost je také podkladem pro popis tzv. vlastní (objektivní) únavy, v literatuře pod pojmem *trait fatigue* (viz obrázek 2). Druhým typem únavy je tzv. aktuálně popisovaná únava (*state fatigue*).

1. Vlastní (objektivní) únava = *trait fatigue*

= odkazuje na patologickou únavu, je častá, dlouhotrvající a konstantně ovlivňující pocit vyčerpání po dlouhou dobu zasahující běžné denní aktivity (Drebinger *et al.*, 2020).

1a. Vnímaná unavitelnost = podložena psychickým stavem jedince a fyzickou kapacitou těla udržet homeostázu, je možné ji měřit pomocí dotazníků (Drebinger *et al.*, 2020).

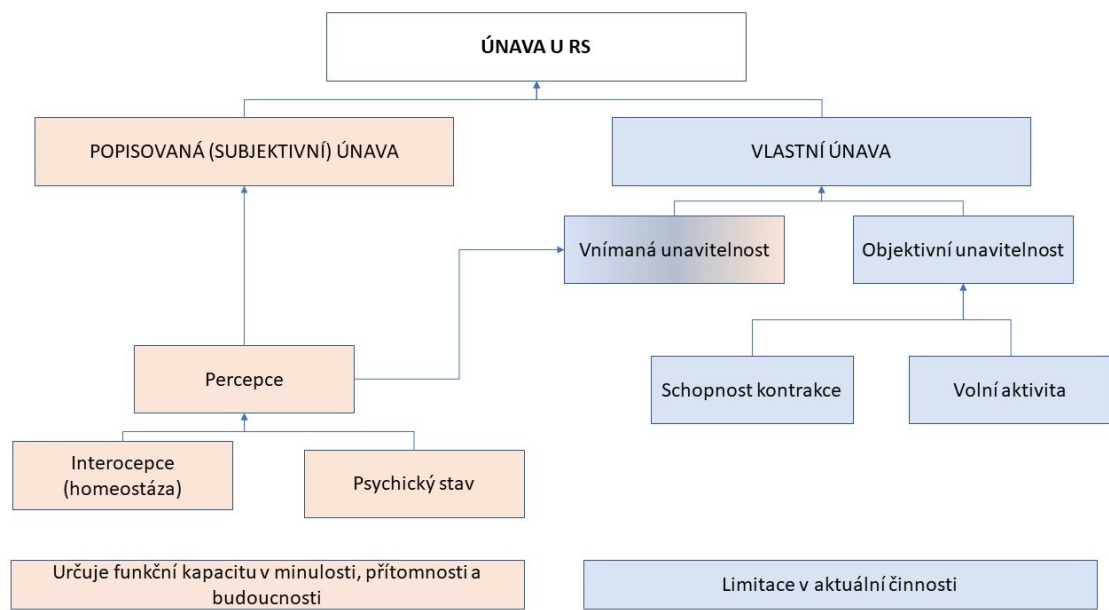
1b. Objektivní unavitelnost = změny během aktuálního výkonu

= podložena sníženou kapacitou vykonávat určitou činnost, může být pozorována jako snížení výkonnosti u aktivit vyžadujících úsilí. Je měřitelná pomocí změn parametrů chůze u 6-ti minutového testu chůze (6 Minute Walking Test, dále jen 6MWT), případně u dalších statických a dynamických déletrvajících činností (Drebinger *et al.*, 2020).

Vnímaná unavitelnost se odráží od psychického stavu jedince a jeho fyzické kondice. Objektivní (výkonnostní) je podmíněná schopností nervového systému adekvátní odpovědi a aktivity, např. při svalové kontrakci. Z toho vyplývá, že výkonnostní unavitelnost můžeme měřit pomocí motorických testů zahrnující např. maximální svalové kontrakce či větší množství opakování kontrakcí (Zijdwind, Prak a Wolkorte, 2016; Enoka *et al.*, 2021).

2. Aktuálně popisovaná únava = *state fatigue*

= pocit únavy v situacích, které vyžadují úsilí, fyziologicky přechodné a dochází ke spontánní úpravě po odpočinku. Je možné ji hodnotit Borgovou škálou vnímaného úsilí po např. 6MWT, je možné využít i vizuální analogovou škálu (Drebinger *et al.*, 2020).



Obrázek 2. Rozdělení únavy u RS (Enoka *et al.*, 2021; upraveno)

Dále je možné rozdělit únavu podle systému, který je nejvíce ovlivněn, na fyzickou, kognitivní a psychosociální. V neposlední řadě je také možné dělení na základě příčiny – primární a sekundární, kdy o sekundární hovoříme v souvislosti s ostatními symptomy (např. deprese, poruchy spánku, spasmy). Je však jasné, že hranice v rámci dělení nejsou ostré a že vždy jednotlivé elementy se navzájem ovlivňují.

1.5.2. Patofyziologie únavy

Vznik únavy je výsledkem kombinace velkého množství faktorů – centrálního poškození, periferních poruch, depresivních symptomů, psychického stavu jedince v danou chvíli a také sekundárními důsledky choroby (např. inaktivita). U pacientů s RS se považují za nejvýznamnější právě centrální mechanismy (Ayache *et al.*, 2022).

Centrální mechanismy

V současné době bylo popsáno několik nervových okruhů v souvislosti s RS a únavou – frontostriální, parieto-striální, kortiko-kortikální (především fronto-

frontální a fronto-parietální oblasti) a interhemisferální síť sestávající z corpus callosum a vycházejících vláken. Všechny tyto okruhy vytváří tzv. „kortiko-striatální-thalamo-kortikální smyčku (okruh)“ únavy u RS (Ayache a Chalah, 2017). Dle Rottoliho et al. (2017) je jako klíčový centrální mechanismus označováno poškození nervových struktur sestupných motorických drah podílejících se na volní kontrole pohybu. Je otázkou, zda existuje spojitost mezi strukturálním poškozením (lézemi bílé a šedé hmoty či atrofií) a úrovní únavy. Výsledky některých studií našly spojitost mezi úplnou lézí či atrofií a únavou. Pokud se jednalo o signifikantní nález, strukturální změny se obvykle nacházely ve frontálním laloku, corpus callosum, prefrontálním kortexu a pravém parieto-temporálním laloku (Zijdewind, Prak a Wolkorte, 2016; Rottoli et al., 2017).

Výskyt únavy může být také podmíněn abnormálním náborem neuronů mezi frontálními a talamickými drahami následkem funkčních anebo anatomických patologií způsobených lézemi již od raných fází nemoci (Rottoli *et al.*, 2017). Byla popsána i zvýšená aktivita v primárních a sekundárních motorických oblastech (suplementární motorické oblasti, premotorickém kortexu, oblasti cingula) během komplexních motorických činností a usilovné kontrakce. Výsledky ze zobrazovacích metod u osob s RS ukazují, že zvýšená aktivita je přítomná již během submaximálního či jednoduchého motorického úkolu. Z konkrétních oblastí se zvýšenou aktivací patří např. ipsilaterální cerebellum, thalamus, anteriorní cingulární kortex, basální ganglia, parietální kortex a orbitofrontální kortex. Obdobné výsledky byly nalezeny i u kognitivně náročných činností – vyšší aktivitu oproti zdravým jedincům vykazovaly oblasti cingulárního kortexu, striata a dorsolaterálního a ventromediálního prefrontálního kortexu (Zijdewind, Prak a Wolkorte, 2016).

Další významnou oblastí v souvislosti s únavou a unavitelností je interoceptivní síť (insula, dorsální anteriorní cingulární kortex). Úkolem této sítě je zprostředkování informací o homeostatickém stavu těla a také vyhodnocování. Interoceptivní signály jsou přenášeny podél vzestupných drah do insuly a anteriorního cingulárního kortexu, kde jsou generovány emoce (insula) a „tvoří se“ motivace (anteriorní cingulární kortex) jako odpověď na nerovnováhu v homeostáze. Osoby s RS udávající zvýšený výskyt únavy ukazují dysfunkci v této síti (Enoka *et al.*, 2021). Ve studiích zahrnující funkční zobrazení mozkových struktur byla také u těchto pacientů patrná zvýšená funkční konektivita mezi insulou a dorsálním anteriorním cingulárním kortexem s ostatními

částmi mozku a současně subjektivně udávané vyšší skóre na vizuální analogové škále (Enoka *et al.*, 2021). Navíc, hyperkonektivita v rámci interoceptivní sítě byla doprovázena sníženou konektivitou s okruhy odměny. Výsledky funkční magnetické rezonance měřící úroveň aktivity sítě odměny (ventrální striatum) byly změněny paralelně se skórem na vizuální analogové škále během odměňujících podmínek u osob s RS. Také depresivní symptomy, u kterých je patrná snížená motivace a snížené zapojení drah odměny, je silně spojena s klinicky manifestní úrovní únavy u osob s RS. Tyto nálezy ukazují, že úkony spojené s odměnou mohou ovlivnit pocit únavy (state) i únavu na základě klinických testů (trait) (Enoka *et al.*, 2021). Dále, nálezy ze zobrazovacích metod ukazují u pacientů s RS udávajících únavu znatelnou atrofii v oblasti ncl. accumbens. Ten je součástí dopaminergního okruhu, ke kterému dále náleží prefrontální kortex, amygdala a ventrální pallidum. Ncl. accumbens je zodpovědný za kontrolu motivace a odměny a reguluje funkce související s vynaloženým úsilím. Existují důkazy naznačující, že nerovnováha v hladinách dopaminu může hrát významnou roli v rozvoji únavy a také to, že centrální vznik únavy je založen na poruše nemotorických funkcí basálních ganglií (Rottoli *et al.*, 2017).

Současně s hypotézou, že síť zahrnující insulu a anteriorní cingulární kortex má klíčovou roli v tvorbě pocitu únavy, je uvažován i vliv poškození funkce autonomního nervového systému jakožto jednoho z činitelů ovlivňujícího homeostázu organismu. Je známo, že funkce autonomního nervového systému je u pacientů s RS velmi často poškozena. Udává se spojitost s klinickou únavou a dysfunkcí autonomního systému (dále jen ANS) (na základě dotazníku Composite Autonomic Symptom Score 31), avšak výsledky jsou nekonzistentní mezi subjektivními výsledky dotazníků únavy a objektivního měření funkce ANS. Pokud byla nalezena spojitost mezi dysfunkcí ANS a únavou, typicky zahrnovala abnormální odpovědi na testy zaměřené na sympatikus (Enoka *et al.*, 2021).

Další studie vysvětlují vznik únavy na základě spojitosti s dysregulací hypothalamo-pituitární-adrenální osy - u pacientů s RS popisujících únavu byly naměřeny vyšší hodnoty adrenokortikotropních hormonů oproti pacientům bez únavy (Rottoli *et al.*, 2017; Ayache *et al.*, 2022). Hypothalamus je hlavním regulátorem procesů zajišťujících homeostázu a může ovlivňovat výskyt únavy u RS hned několika způsoby. Kromě zmíněné dysregulace hypothalamo-pituitární-adrenální osy je součástí imunitní reakce, kdy hladiny imunologických faktorů, jako jsou cytokiny a buňky

produkcující cytokininy byly nalezeny ve větším množství u osob s RS udávajících únavu oproti těm bez únavy. Z konkrétních zástupců se jedná především o tumor-necrosis factor a interferon gamma, z mediátorů např. interleukin-6 (Ayache a Chalah, 2017).

Je tedy zřejmé, že centrální vznik únavy je podmíněn poškozením (funkčním i anatomickým) několika okruhů, ke kterým náleží thalamus, basální ganglia a frontální kortex. Všechny zmíněné struktury mohou být poškozeny či ovlivněny probíhajícím zánětlivým procesem a lézemi (Rottoli *et al.*, 2017). Výzkumy ukazují, že osoby s RS jsou schopny stejného náboru motoneuronů během submaximální motorické činnosti, avšak v porovnání se zdravými jedinci je vyžadována zvýšená kortikální aktivace (Zijdewind, Prak a Wolkorte, 2016). Je nutné tyto závěry brát s určitou rezervou, neboť únava je častým doprovodem depresí – práce zaměřené na únavu a deprese u pacientů s RS našly překrývající se oblasti poškození. Nicméně, většina oblastí, u kterých je strukturální poškození spojováno s pocitem únavy, se účastní také udržování pozornosti, homeostázy nebo zprostředkování vnímání úsilí (Zijdewind, Prak a Wolkorte, 2016). Současně nejlépe popsáním a nejvíce podloženým centrálním mechanismem vzniku primární únavy je „kortiko-striální-thalamo-kortikální smyčka (okruh)“ únavy u RS.

Periferní mechanismy

Periferní mechanismy mohou vznikat na základě výše popsaných centrálních mechanismů, následkem sekundárních symptomů či kombinací obou. Oproti zdravým jedincům bylo u pacientů s RS nalezeno menší množství svalových vláken typu I, menší velikost všech typů vláken a nižší aktivita některých mitochondriálních enzymů. To naznačuje menší podíl aerobního mechanismu, a tudíž rychlejší nástup svalové únavy (Ayache a Chalah, 2017). Tato skutečnost může být z velké části způsobena fyzickou inaktivitou pacientů.

Sekundární únava

O sekundární únavě hovoříme ve spojitosti s dalšími faktory provázející chorobu samotnou. Jedná se zejména o vedlejší účinky léků, poruchy spánku a depresivní symptomy. Všechny tyto skutečnosti jsou dále podtrženy i motorickými symptomy (spasticita, svalová atrofie aj.) a často celkově sníženou fyzickou kondicí.

Dalším významným faktorem jsou zevní podmínky – např. vliv vyšší okolní i tělesné teploty (Rottoli *et al.*, 2017).

Poruchy spánku jsou častým problémem u pacientů s RS – udává se třikrát častější výskyt oproti zdravé populaci. Vznik je podmíněn součinností několika faktorů – bolesti, spasmů, dysfunkcí močového měchýře, úzkosti, deprese a vedlejších účinků některých léků. Mohou být také součástí větších syndromů, jako jsou např. syndrom neklidných nohou či spánková apnoe. U tak závažného onemocnění jako je RS, není překvapivým zjištěním, že až 95 % těchto osob během života může trpět depresí, úzkostmi a dalšími psychiatrickými komorbiditami. Tyto syndromy jsou často doprovázeny pocitem vyčerpání či únavou léky, které mohou jako vedlejší efekt způsobovat epizody únavy. Mezi tyto léky patří některá myorelaxancia (např. baclofen), analgetika, antidepressiva, anxiolytika (např. benzodiazepiny), hypnotika, beta-blokátory a imunosupresiva. Ze skupiny léčiv ovlivňující onemocnění samotné mohou např. interferony-beta způsobovat či zvyšovat únavu. Naproti tomu, natalizumab může mít opačný efekt (Ayache a Chalah, 2017).

Pro shrnutí, na vzniku únavy se podílí centrální faktory (různé lokace strukturálního poškození, hladiny neurotransmiterů a hormonů, poruchy konektivity) s kombinací funkčního deficitu pacientů a také imunologické faktory (Ayache a Chalah, 2017), v posledních letech je v této spojitosti popisován i vliv poruch funkce autonomního nervového systému.

1.5.3. Hodnocení únavy

Vzhledem k povaze a složitosti únavy je takřka nemožné ji objektivizovat. I přes to, že se nejedná o problematiku pouze u pacientů s RS ale i u např. Parkinsonovy nemoci, u osob po proděláním cévní mozkové příhody či revmatoidních onemocnění, nejsou známé žádné objektivní měřitelné markery (Ayache *et al.*, 2022). Stále jsou tedy nepostradatelnou součástí anamnestická data. V klinické praxi je únava často kvantifikována pomocí dotazníků, ve kterých respondenti určují na základě zkušenosti v minulosti jejich schopnost provádět kognitivní, fyzické a psychické úkony, retrospektivně tedy určují vnímanou unavitelnost. Oproti tomu můžeme objektivně měřit změny během aktuálního výkonu (Enoka *et al.*, 2021). Spojitost mezi únavou a unavitelností může být dle Enoky *et al.* (2021) kvantifikována modelem zahrnujícím měření deprese (vnímaná únavnost) a snížení síly (výkonnostní únavnost). Rozlišení

mezi únavou a unavitelností je kritické pro vybudování efektivní strategie ke snížení této symptomatiky u pacientů s RS.

Dotazníky

Mezi první škály hodnotící únavu patří Fatigue Severity Scale (dále jen FSS), vytvořená v roce 1989 Kruppem et al. Tento dotazník obsahuje 9 položek primárně zaměřených na fyzickou podstatu únavy a její vliv na běžné denní aktivity. Některé z nich se soustředí více na kvalitu únavy než její kvantitu (Krupp *et al.*, 1989). V této 8-stupňové škále (0 až 7 bodů) respondenti hodnotí položky v kontextu činností během uplynulého týdne. Celkové skóre se odvíjí od průměrného hodnocení všech položek, kdy průměrné skóre 4 a více značí významnou úroveň únavy. Minimální rozdíl pro klinicky významnou změnu je stanoven na 0,5 až 0,89 bodů (Enoka *et al.*, 2021). O několik let později byl představen další dotazník Modified Fatigue Impact Scale (dále jen MFIS), který je zkrácenou verzí 40 položkové škály Fatigue Impact Scale. MFIS se svými 21 položkami zastřešuje všechny komponenty únavy – fyzickou (9 položek), kognitivní (10 položek) a psychosociální (2 položky) (Larson, 2013). Tyto aspekty jsou hodnoceny za poslední 4 týdny a každý z nich je hodnocen 5 body – 0 za nikdy a 4 za vždy. Celkové skóre vyšší než 38 značí klinicky signifikantní úroveň únavy a jako minimální klinicky významnou změnu je rozdíl 4 až 6 bodů (Enoka *et al.*, 2021).

Výhodou MFIS a FSS je jejich časová nenáročnost a dobrá validita. Avšak není možné rozlišit mezi primární a sekundární únavou, a tudíž stanovit optimální léčbu. Velice jednoduchým nástrojem je vizuální analogová škála (VAS), kdy pacienti hodnotí závažnost únavy – 0 značí žádnou únavu, 10 extrémní únavu (Ayache a Chalah, 2017). K dalším užívaným škálám patří Neurological Fatigue Index z roku 2010, Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions z roku 2009 (Sellitto *et al.*, 2021).

Motorické testy

Sellitto et al. ve svém review z roku 2021 našli celkem 45 diagnostických možností k hodnocení fyzické únavy u pacientů s RS. Částečně je tento aspekt únavy obsažen i ve výše zmíněných dotaznících, proto budou na následujících řádcích popsány testy zaměřené na výkonnostní/motorickou unavitelnost.

U pacientů s RS je popisována vyšší únavnost u opakovaných svalových kontrakcí o maximální intenzitě. Funkčním důsledkem je např. zpomalení během

vytrvalostních testů chůze (Leone *et al.*, 2016), je tedy možné využít např. 6-minutového testu chůze. Ten je obecně považován za standardní vyšetření pro unavitelnost, ale i pro celkovou kardiorespirační zdatnost osob (nejen) s RS. Studie zahrnující 208 účastníků prokázala, že pacienti, u kterých došlo ke zpomalení o více než 15 % během 6MWT, jsou ti, kteří popisovali motorickou únavu při chůzi. Tento náález může naznačovat, že zpomalení je způsobeno únavou periferních svalů. Avšak kontinuální zpomalení může nastat také v návaznosti na další motorické symptomy a poškození CNS. Zpomalení o 15 % mezi 1. a 6. minutou testu bylo určeno jako hranice na základě průměrného zpomalení udávaného i v předchozích studiích (Leone *et al.*, 2016). Drebinger *et al.* (2020) ve své studii porovnali 19 pacientů s RS udávajících únavu se zdravými jedinci. Unavitelnost při výkonu byla spojena s pocitem vyčerpání po 6MWT (state fatigue) a disabilitou v rámci RS ale lišila se od hodnocení únavy (trait fatigue). V této studii našli rozdíly v postuře a v souhybu paží během chůze a také síle úchopu. Tyto funkce by mohly být využity jako indikátory únavy (Drebinger *et al.*, 2020). Delší chůzové testy (kromě 6MWT také jeho kratší 2-minutová verze) jsou doporučovány k hodnocení unavitelnosti i Kieseierem a Pozzillim (2012).

Kognitivní testy

Symbol Dignity Modalities Test je standardní součástí neuropsychologického vyšetření u pacientů s RS. Je využíván k vyšetření rychlosti zpracování informací. V tomto testu proband spojuje čísla s příslušnými symboly na základě klíče. Proband má na splnění úkolu 90 vteřin, kdy se snaží vyplnit co nejvíce políček se správnými čísly bez toho, aniž by nějaké políčko vynechal. Mackay *et al.* (2021) neprokázali korelaci se subjektivně udávanou kognitivní únavou a výsledkem tohoto testu, nicméně sami autoři udávají, že je potřeba v této oblasti více studií (Mackay *et al.*, 2021).

Andreasen *et al.* ve své studii z roku 2019 popisují korelaci s výsledky z dotazníku Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions s výsledky Symbol Dignity Modalities Test. Tato korelace byla nezávislá na úrovni EDSS, depresi, věku a pohlaví. Byla nalezena i korelace i s motorickou částí tohoto testu, avšak pouze u pacientů s depresí (Andreasen *et al.*, 2019).

Zmíněno dříve, existuje korelace mezi subjektivními hodnocení únavy (FSS a MFIS) a objektivním měřením unavitelnosti. Enoka *et al.* (2021) popisují výsledky z několika metaanalýz a systematických review, na jejichž základě udávají střední korelaci

měření objektivní a subjektivní únavy. Výsledky tohoto systematického review poukazují, že měření objektivní únavy pomocí funkčních úkonů odpovídá subjektivně popisované únavě. Úrovně únavy a unavitelnosti mohou být také modulovány drahami odměny a bolesti (Enoka *et al.*, 2021).

1.6. Funkční testy chůze

U pacientů s RS bývá chůze jednou z prvních porušených motorických dovedností (Thruer *et al.*, 2021). Dále má markantní vliv na vykonávání práce, činnosti ADL (Salter *et al.*, 2010) a tudíž značně snižuje kvalitu života pacientů (Kohn *et al.*, 2014). Proto patří funkční testy chůze ke standardním vyšetřením pacientů s RS. V zásadě rozlišujeme vytrvalostní testy (např. již zmíněný 6MWT), rychlostní testy (např. 10-timetrový test chůze) a testy s úkolem (např. Timed Up and Go Test). Na následujících řádcích budou popsány testy, které byly využity při testování pacientů v rámci této práce.

Pro testování vytrvalostních parametrů je u pacientů s RS využíván 6MWT, který dle Baerta a kolektivu (2014) je považován za vhodný k hodnocení intervencí u těchto pacientů. Je také výhodný pro porovnávání změn v čase u těchto pacientů, kdy s rostoucí disabilitou se zkracuje překonaná vzdálenost (Cederberg *et al.*, 2019). Za minimální významnou klinickou změnu, definovanou Baert *et al.* (2014), považujeme 21,6 m u minimálně postižených osob s RS.

Pro testování rychlostní složky a případných změn v čase lze využít testu 25 stop (Timed 25 Foot Walk Test, dále jen T25FWT), který je nejčastěji využívaným testem v ambulantní praxi (Inojosa, Schriefer a Ziemssen, 2020). Pacient je instruován k tomu, aby šel co nejrychleji, co zvládne, ale bezpečně. Zároveň je důležité ho upozornit, že se jedná o test chůze, a tudíž nesmí přejít do běhu. Pro osoby s RS, které mají nízkou úroveň EDSS, je obvyklá doba testu 3 až 5 sekund (Kaufman, Moyer a Norton, 2000). U pacientů, kterým test trval déle než 6 vteřin, jsou již ovlivněny běžné denní činnosti (Goldman *et al.*, 2013). Jako minimální rozdíl pro klinickou významnost bylo určena změna o minimálně 20 % původních hodnot (Paltamaa *et al.*, 2008; Goldman *et al.*, 2013).

Six Spot Step Test byl v roce 2006 popsán a publikován autorem a jeho kolegy. Tento test byl vytvořen přímo pro pacienty s RS aby sloužil jako ekvivalent 9 Hole Peg Testu pro dolní končetinu. Provedení spočívá v ujití vzdálenosti 5 metrů, kterou má

pacient překonat co nejrychleji a u toho kopnout do 5 rozmístěných válců o průměru 8 cm a výšce 4 cm. Tyto válečky jsou rozmístěny v pruhu širokém 1 metr na šířku a 5 m na délku (Nieuwenhuis *et al.*, 2006). Tento test je považován za citlivější parametr při detekování funkčních změn u pacientů s RS, potenciál má zejména v ranějších fázích onemocnění (Nieuwenhuis *et al.*, 2006; Skjerbæk *et al.*, 2023). Autoři Skjerbæk a kolektiv (2023) došli ve své RCT studii k závěru, že SSST je citlivějším testem než 6MWT a T25FWT pro zaznamenání disability u RS a přičítají tuto skutečnost větší komplexnosti testu, kdy je testována i balanční a koordinační složka pohybu. Dále také vyčlenili skupinu pacientů s mírným nebo žádným stupněm disability (celkem 23 probandů) a i u nich, přes to, že problémy s chůzí neudávali, našli odchylky od zdravé populace. Deficit našli také u pacientů, kteří měli méně než 2 roky od diagnózy onemocnění.

Dalším běžným testem je Timed Up and Go Test (dále jen TUG). Tento test začíná vsedě na židli bez područek. Po odstartování má pacient za úkol co nejrychleji vstát, ujít vzdálenost 3 metrů, otočit se a dojít zpět k židli, na kterou se posadí (Podsiadlo a Richardson, 1991). Tento test je výpovědní i u pacientů s mírným neurologickým postižením (do stupně 4,0 EDSS). Jako minimální změna je označen rozdíl o 1,32 vteřiny (či 17 %) původních hodnot (Valet *et al.*, 2019).

2. CÍLE A HYPOTÉZY

2.1. Cíle

Cílem praktické části této práce je objektivizovat využití prosté chůze jako prostředku terapie u pacientů s RS. Středem zájmu bylo zjistit, zda chůzi jako řízenou pohybovou aktivitu lze využít ke snížení vnímané únavy i u pacientů s nízkým stupněm postižení. Dále nás zajímalo, zda se vyskytne i pozitivní efekt ve funkčních testech chůze.

Vedlejšími cíli bylo zjistit, zda je tuto intervenci možno provést formou telerehabilitace a také zda bude signifikantní účinek i na jiné parametry - např. na parametry chůze a rovnováhu. Dále také ověření možnosti využití akcelerometrů jako motivačního prostředku.

Chůze jako intervence byla pro tuto práci vybrána z několika důvodů:

1) S naším zaměřením na pacienty v raných fázích onemocnění ji považujeme jako jednu z nejjednodušších, nejpřístupnějších metod ke zvýšení aktivity pacientů.

2) Je možné ji provádět bez supervize terapeuta vzhledem k její bezpečnosti a přirozenosti.

3) Chůze v každém množství a intenzitě zajistí zvýšený výdej energie, což je rozhodně pozitivní v rámci prevence obezity, která zvyšuje riziko vzniku nových lézí (Kappus *et al.*, 2016).

4) Chůze je považována za aerobní aktivitu a víme, že má pozitivní efekt na kognici (Giovannoni *et al.*, 2016), a i jako možnou prevenci vzniku atak (Riemenschneider *et al.*, 2018).

5) V neposlední řadě je chůze postižená jako jedna z prvních a hypoteticky je možné tímto tréninkem vytvořit i funkční rezervu pro pacienty s RS (Riemenschneider *et al.*, 2018; Thue *et al.*, 2021).

2.2. Hypotézy

Hypotéza č. 1

H₀: Po 12 týdnech domácího aerobního tréninku formou chůze nedojde ke snížení subjektivně vnímané únavy.

H₁: Po 12 týdnech domácího aerobního tréninku formou chůze dojde ke snížení subjektivně vnímané únavy.

Hypotéza č. 2

H₀: Po 12 týdnech domácího aerobního tréninku formou chůze nedojde ke statisticky a klinicky významným změnám funkčních testů chůze.

H₂: Po 12 týdnech domácího aerobního tréninku formou chůze dojde ke statisticky a klinicky významným změnám funkčních testů chůze.

3. METODIKA

Původní soubor zahrnoval celkem 29 pacientů, 16 v kontrolní a 13 v experimentální skupině. Do studie byly zařazeny dospělé osoby s roztroušenou sklerózou do 3 let od diagnózy a do 55 let věku. Míra postižení se pohybovala v rozmezí 0,0 - 3,0 EDSS. Pacienti s krátkou dobou od diagnózy byli osloveni vedoucí práce v RS centru Neurologické kliniky 1.LF UK a VFN v Praze.

Vylučujícími faktory pro účast ve studii byla ataka v posledních 60 dnech, změna léčby v posledních 30 dnech, těhotenství, nespolupráce pacienta a komorbidity znemožňující chůzi.

3.1. Popis vyšetření

Při prvním měření absolvovali účastníci zátěžové vyšetření na Ústavu tělovýchovného lékařství 1.LF UK a VFN v Praze pro určení maximální tepové frekvence (dále jen TF_{max}) a VO_{2max} pro výpočet daných tréninkových parametrů.

3.1.1. Vyšetření subjektivní únavy

K objektivizaci vnímané únavy jsme využili dotazníky Fatigue Severity Scale a Modified Fatigue Impact Scale (Krupp et al., 1989; Ayache a Chalah, 2017).

3.1.2. Vyšetření chůze

Pro hodnocení změn byly využity tyto testy: test rychlé chůze Timed 25 Foot Walk Test (Kaufman, Moyer a Norton, 2000), vytrvalostní test chůze 6 Minute Walking Test (Baert *et al.*, 2014; Cederberg *et al.*, 2019) a Six Spot Step Test (Nieuwenhuis *et al.*, 2006).

Kromě výše zmíněných ukazatelů byl hodnocen také Timed Up and Go Test (Podsiadlo a Richardson, 1991; Valet *et al.*, 2019), a to i včetně kognitivního úkolu jako vedlejší ukazatele možného zlepšení.

Tyto testy byly provedeny pro sledování změn parametrů chůze u těchto pacientů a také pro možnou korelaci s únavou (Özdoğan *et al.*, 2021).

3.2. Popis intervence

Účastníci byli rozděleni do dvou skupin – experimentální (dále jen EXP) a kontrolní (dále jen KON). Experimentální skupina byla edukována o domácím vytrvalostním tréninku (chůzi), probíhajícím třikrát až pětkrát týdně po dobu 12 týdnů.

Probandi v této skupině byli v kontaktu s řešitelkou pomocí online komunikace. Kontrolní skupina byla beze změny cvičebního režimu a edukace.

Vytrvalostní trénink intervenční skupiny probíhal 3-5x týdně po dobu 30-50 minut dle plánu (viz Příloha 2) s intenzitou určenou na základě zátěžového vyšetření a odebrané anamnézy. Každý účastník dostal podklady k domácímu cvičení a akcelometr, dále také instrukce k zapisování odchozených jednotek a dopsání i subjektivního pocitu zátěže (viz Příloha 3). Použili jsme akcelerometry značky FitBit, typ Inspire HR, zapůjčené z Fakulty tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci (viz. Příloha 4). Tento typ akcelerometru je poměrně malé velikosti, snímá tep po celou dobu nošení a je možné ho spárovat s aplikací v mobilním telefonu či počítači. Dále je možné využít i přesné zaměření polohy a zaznamenávat např. trasu chůze. Pacienti v experimentální skupině byli edukováni o správném používání a poučení o pravidelné synchronizaci dat. Podmínkou bylo odchodit požadovaný počet jednotek za týden v určené intenzitě. Celá intervence probíhala formou telerehabilitace – účastníci měli možnost se kdykoliv spojit s řešitelkou, avšak minimálně jednou do týdne absolvovali povinnou konzultaci. Pro objektivizaci intenzity zatížení byli pacienti instruováni ke kontrole tepové frekvence a také k subjektivnímu hodnocení únavy dle Borgovy škály. Tato škála hodnotí intenzitu zátěže od 6 do 20, kdy 6 označuje minimální zátěž a 20 již značí zátěž extrémní (Borg, 1998). Borgova škála je využitelná u zdravých jedinců (Lamb, Eston a Corns, 1999) i u osob s RS (Cleland *et al.*, 2016).

U všech pacientů byly intenzity nastaveny na základě zátěžového testu (počáteční intenzita od 55 % TF_{max} a s progresivním zatěžováním, viz. Příloha 2). Dále byly modifikovány tak, aby za první 2 týdny žádný z nich neuváděl subjektivní úsilí dle Borgovy škály vyšší než 10 ale zároveň aby dosáhla alespoň hodnoty 7. Po každém tréninku zaznamenali probandi intenzitu pomocí Borgovy škály do záznamového archu. K použití této škály byli edukováni a byla také vzorově přiložena k jejich záznamovému archu.

Byla zpracována popisná statistika parametrů experimentální a kontrolní skupiny. Pro charakteristiky (proměnné) sledovaných subjektů měřené byla provedena popisná statistika souhrnně pro každou skupinu (EXP, KON) pomocí průměru a směrodatné odchylky. Z důvodu nerovnoměrného zastoupení mužů v obou skupinách

bylo statistické porovnání provedeno pouze pro ženy z experimentální a kontrolní skupiny.

Vzhledem k normální distribuci dat byly využity parametrické statistické testy, konkrétně párový t-test vstupních hodnot a hodnot po 12 týdnech mezi experimentální skupinou žen (dále jen EXP_{ženy}) a kontrolní skupinou žen (dále jen KON_{ženy}). Všechny statistické testy byly hodnoceny na 5 % hladině významnosti (0.05). Statistické výpočty byly provedeny externím statistikem ve statistickém systému R verze 3.5.3

(www.project-r.org)

4. VÝSLEDKY

4.1. Charakteristika sledovaných souborů

Do experimentální skupiny bylo zařazeno celkem 7 mužů a 11 žen s RS relaps-remitentního typu, z nichž celou intervenci dokončilo 5 mužů a 8 žen. Důvody k opuštění výzkumu byly následující:

- Malá intenzita zátěže (2)
- Časová náročnost programu (2)
- Nečekaná operace kolenního kloubu (1)

Kontrolní skupina na začátku měla 13 probandů (2 muže a 11 žen) taktéž pouze s relaps-remitentní RS, z nichž výstupní vyšetření absolvovalo pouze 9 (2 muži a 7 žen). Důvody snížení početnosti této skupiny byly následující:

- Neplánované těhotenství (1)
- Neplánovaná operace horní končetiny (1)
- Neabsolvování výstupního měření z neznámých důvodů (2)

Hodnota EDSS se u experimentální skupiny pohybovala mezi 0,0 a 3,0, u skupiny kontrolní 0,0 a 2,5. Nejkratší čas od diagnózy RS v KON byly 3 měsíce, nejdelší 3 roky. V kontrolní skupině představoval čas od diagnózy 1 až 3 roky. Nejmladšímu pacientovi v EXP bylo 23 let, nejstaršímu 48 let. V kontrolní skupině se věk probandů pohyboval mezi 31 a 41 roky. Při porovnávání experimentálních a kontrolních skupin nepozorujeme významné rozdíly v charakteristikách, u skupiny žen podtržené i hodnotou p.

V Tabulce 1 jsou shrnuty podrobné charakteristiky všech probandů, kteří dokončili intervenci, v Tabulce 2 jsou charakteristiky pouze žen.

Parametr	EXP (N=13) Průměr (SD)	KON (N=9) Průměr (SD)
VĚK	35.38 (8.10)	35.56 (4.56)
EDSS	1.77 (0.75)	1.61 (0.96)
ROKY OD DIAGNÓZY	1.71 (1.00)	1.89 (0.78)

Tabulka 1. Charakteristiky sledovaných souborů

Zkratky: EDSS= Kurtzke Expanded Disability Status Scale; EXP – Experimentální skupina; KON - Kontrolní skupina

Parametr	EXP_{ženy} (N=8) Průměr (SD)	KON_{ženy} (N=7) Průměr (SD)	Hodnoty p
VĚK	35.62 (7.80)	36.86 (4.34)	0.717
EDSS	1.88 (0.69)	1.79 (0.86)	0.827
ROKY OD DIAGNÓZY	2.00 (0.80)	1.79 (0.76)	0.605

Tabulka 2. Charakteristiky sledovaných souborů – pouze ženy

Zkratky: EDSS= Kurtzke Expanded Disability Status Scale; EXP_{ženy} – Experimentální skupina žen; KON_{ženy} – Kontrolní skupina žen

4.2. Adherence k terapii

Během intervence nastalo několik neočekávaných událostí, které byly vzaty v potaz pro celý plán intervence pro modifikaci (např. mírné snížení intenzity zátěže).

Jednalo se o:

- Virózy a další onemocnění dýchacího systému (3)
- Pád na lyžích (1)

U jednoho pacienta došlo během intervence ke zhoršení příznaků nemoci (zhoršení zraku při velké zátěži). Tento pacient uváděl tyto obtíže již před zahájením intervence. Při návštěvě neurologie a následném vyšetření na magnetické rezonanci byly objeveny nové léze.

Všichni pacienti dosáhli minimální účasti na programu (80 %) a tudíž žádný z nich nebyl z tohoto důvodu vyloučen. Průměrná adherence představovala 89,1 % (SD 7,2) a průměrně strávili chůzí 1640,5 minut v součtu za 12 týdnů intervence. U ženské

skupiny byla průměrná adherence k intervenci 90, 25 % (SD 7, 09) a probandky strávily chůzi průměrně 1658,75 (SD 241,21) minut.

4.3. Změny sledovaných parametrů po intervenci

4.3.1. Výskyt vnímané únavy

Největší změny pozorujeme v rámci rozdílů skóre dotazníku FSS.

V experimentální skupině došlo ke snížení o celých 6,00 bodů (SD 11, 15). Oproti tomu v kontrolní skupině došlo k průměrnému navýšení hodnot o 5,89 (SD 13,11).

Naproti tomu výsledky dotazníku MFIS došlo k poklesu pouze o 2,00 body (SD 10, 12) body u skupiny EXP. Překvapivě u KON došlo ke snížení o 3,78 (SD 6,1). Tyto výsledky jsou shrnuty v tabulce 3 a 4.

Při hodnocení pouze skupin žen nepozorujeme žádné klinicky ani statisticky významné změny. Výsledky skupiny žen jsou také prezentovány ve formě grafů, viz Graf 1 a Graf 2.

Parametr	EXP (N=13)			KON (N=9)		
	Vstupní data (SD)	Výstupní data (SD)	Rozdíl (SD)	Vstupní data (SD)	Výstupní data (SD)	Rozdíl (SD)
FSS	30.85 (13.46)	24.85 (13.99)	-6.00 (11.15)	24.78 (13.92)	30.67 (15.60)	5.89 (13.11)
MFIS	20.46 (14.51)	18.46 (12.06)	-2.00 (10.12)	25.22 (12.11)	21.44 (13.60)	-3.78 (6.10)

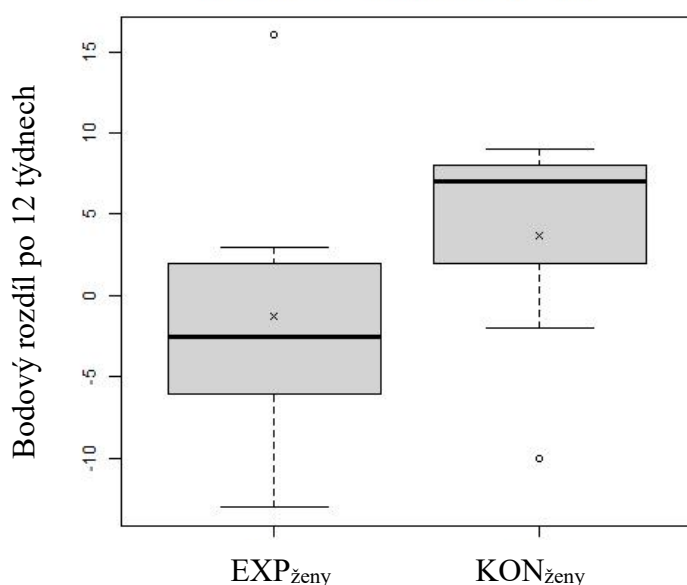
Tabulka 3. Změny vnímané únavy u experimentální a kontrolní skupiny

Zkratky: EXP_{mix} – Experimentální skupina; FSS= Fatigue Severity Scale; KON- Kontrolní skupina; MFIS= Modified Fatigue Impact Scale

Parametr	EXP _{ženy} (N=8)			P value	KON _{ženy} (N=7)			P value	t- test
	Vstupní data (SD)	Výstupní data (SD)	Rozdíl (SD)		Vstupní data (SD)	Výstupní data (SD)	Rozdíl (SD)		
FSS	32.25 (14.78)	31.00 (14.86)	-1.25 (8.61)	0.694	29.86 (16.40)	29.86 (16.40)	3.71 (7.09)	0.215	0.890
MFIS	20.62 (14.78)	22.25 (13.85)	1.62 (6.44)	0.498	24.00 (14.08)	24.00 (14.08)	-1.14 (2.19)	0.217	0.812

Tabulka 4. Změny vnímané únavy u ženské experimentální a kontrolní skupiny

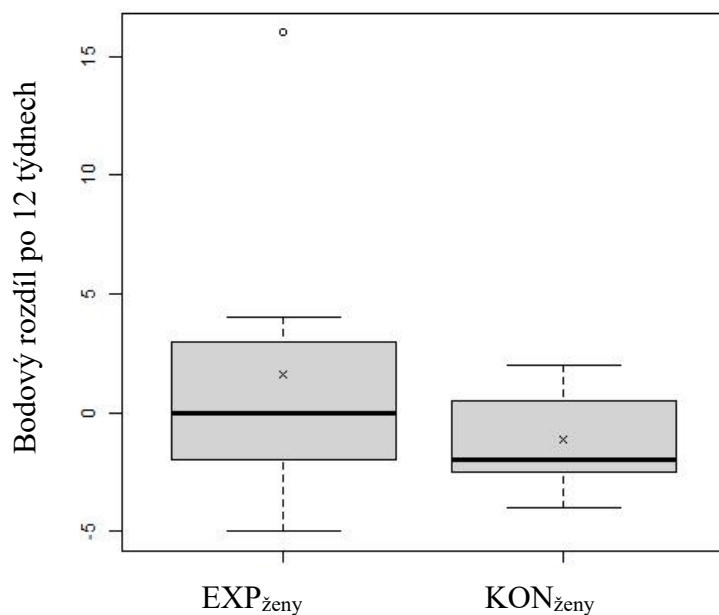
Zkratky: EXP_{ženy} – Experimentální skupina žen; FSS= Fatigue Severity Scale; KON_{ženy} – Kontrolní skupina žen; MFIS= Modified Fatigue Impact Scale



Graf 1. Zobrazení absolutních změn mezi experimentální a kontrolní skupinou žen v rámci dotazníku FSS

Legenda: Svislá osa – rozdíl skóre na začátku intervence a při kontrolním měření po 12 týdnech

Zkratky: EXP_{ženy} = Experimentální skupina žen; KON_{ženy} = Kontrolní skupina žen



Graf 2. Zobrazení absolutních změn mezi experimentální a kontrolní skupinou žen v rámci dotazníku MFIS

Legenda: Svislá osa – rozdíl skóre na začátku intervence a při kontrolním měření po 12 týdnech

Zkratky: EXP_{ženy} = Experimentální skupina žen; KON_{ženy} = Kontrolní skupina žen

4.3.2. Funkční testy chůze

Čas u krátkého testu T25FWT se téměř nezměnil v čase u žádné ze skupin. Ve vytrvalostním testu 6MWT došlo k prodloužení vzdálenosti u obou skupin, avšak nejedená se významnou změnu v čase. Významné rozdíly nepozorujeme ani u SSST či TUG. Podrobné výsledky jsou sepsané v tabulce 5 a 6.

Zmíněno dříve, statistická analýza byla provedena pouze u žen. U žádné sledované charakteristiky nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl (na 5 % hladině významnosti) mezi experimentální a kontrolní skupinou. Ani změny v čase u experimentální nebo u kontrolní skupiny nejsou statisticky významné.

Parametr	EXP (N=13)			KON (N=9)		
	Vstupní data (SD)	Výstupní data (SD)	Rozdíl (SD)	Vstupní data (SD)	Výstupní data (SD)	Rozdíl (SD)
T25FWT (s)	4.01 (0.42)	3.92 (0.35)	-0.08 (0.52)	4.32 (0.74)	4.33 (0.60)	0.01 (0.38)
6MWT (m)	555.39 (81.30)	562.21 (45.29)	6.82 (57.21)	528.00 (54.34)	536.89 (56.83)	8.89 (42.72)
SSST – DOM (s)	5.64 (2.68)	6.87 (1.06)	0.18 (1.10)	6.88 (1.31)	6.36 (0.79)	-0.52 (1.23)
SSST-NEDOM (s)	5.74 (2.79)	6.45 (0.71)	-0.28 (0.86)	7.13 (1.04)	6.91 (0.97)	-0.22 (1.05)
TUG (s)	5.30 (1.01)	5.14 (0.90)	-0.17 (1.09)	6.06 (1.21)	5.64 (0.89)	-0.41 (0.86)
TUG + KOGN (s)	6.35 (1.78)	6.21 (0.96)	-0.15 (1.74)	7.12 (1.31)	7.04 (2.65)	-0.08 (1.61)

Tabulka 5. Výsledky funkčních testů chůze

Zkratky: 6MWT= 6-Minute Walking Test; EXP = Experimentální skupina; KON = Kontrolní skupina; SSST – DOM = Six Spot Step Test dominantní končetina; SSST – NEDOM = Six Spot Step Test nedominantní končetina; T25FWT = Timed 25-Foot Walk Test; TUG = Timed Up and Go Test; TUG + KOGN= Timed Up and Go Test s kognitivním úkolem

Parametr	EXP _{ženy} skupina (N=8)				KON _{ženy} (N= 7)				t test
	Vstupní data (SD)	Výstupní data (SD)	Rozdíl (SD)	P value	Vstupní data (SD)	Výstupní data (SD)	Rozdíl (SD)	P value	
T25FWT (s)	4.09 (0.50)	4.08 (0.35)	-0.01 (0.64)	0.958	4.57 (0.64)	4.47 (0.60)	-0.10 (0.32)	0.435	-0.1 (0.32)
6MWT (m)	539.62 (77.43)	556.24 (48.32)	16.61 (54.59)	0.418	516.43 (56.85)	515.00 (42.30)	-1.43 (43.20)	0.933	-1.43 (43.20)
SSST – DOM (s)	5.95 (2.60)	6.73 (0.67)	-0.06 (1.31)	0.896	7.04 (1.40)	6.49 (0.85)	-0.56 (1.40)	0.333	-0.56 (1.40)
SSST- NEDOM (s)	5.90 (2.58)	6.36 (0.51)	-0.34 (0.93)	0.340	7.19 (1.19)	6.76 (1.04)	-0.43 (1.12)	0.349	-0.43 (1.12)
TUG (s)	5.17 (0.91)	5.24 (0.52)	0.08 (0.68)	0.765	6.27 (1.28)	5.87 (0.88)	-0.40 (0.97)	0.319	-0.40 (0.97)
TUG + KOGN (s)	6.39 (1.78)	6.28 (0.88)	-0.11 (2.10)	0.884	7.21 (1.48)	7.44 (2.87)	0.23 (1.69)	0.732	0.23 (1.69)

Tabulka 6. Výsledky funkčních testů u ženských skupin

Zkratky: 6MWT= 6-Minute Walking Test; EXP_{ženy} = Experimentální skupina žen; KON_{ženy} = Kontrolní skupina žen; SSST – DOM = Six Spot Step Test dominantní končetina; SSST – NEDOM = Six Spot Step Test nedominantní končetina; T25FWT = Timed 25-Foot Walk Test; TUG = Timed Up and Go Test; TUG + KOGN= Timed Up and Go Test s kognitivním úkolem

4.4. Vyhodnocení hypotéz

Nebyly nalezeny signifikantní změny, proto zamítáme alternativní hypotézy a platí nulové hypotézy.

5. DISKUSE

5.1. Diskuze k teoretické části

Únava patří k nejčastějším symptomům RS již od počátku onemocnění (Thruet *et al.*, 2021) a má také významný vliv na pracovní kapacitu a celkovou kvalitu života pacientů (Flensner *et al.*, 2013). Jedná se o komplexní symptom, u kterého je konkrétní etiologie neznámá. Víme, že je zde primární podíl centrálních mechanismů (Ayache a Chalah, 2017; Rottoli *et al.*, 2017; Enoka *et al.*, 2021), a imunitních a periferních faktorů (Ayache a Chalah, 2017). Dále je zde patrný vliv i sekundární únavy jakožto následek dekondice, poruch spánku a dílem i depresivních symptomů (Rottoli *et al.*, 2017).

Na základě studií se zdá, že pravidelnou pohybovou aktivitou, v podstatě nezávislou na formě, můžeme snížit vnímanou únavu pacientů a tím i zlepšit kvalitu jejich života (Heine *et al.*, 2015; Razazian *et al.*, 2020). Dále u pacientů v počátečních fázích onemocnění s nízkým stupněm EDSS lze pohybovou aktivitu využít i jako potenciální terciární prevence (Dalgas *et al.*, 2019; Thruet *et al.*, 2021).

I přes svou praktickou dostupnost, nízkou cenu a flexibilitu nejsou ve světové literatuře dostupná téměř žádná data popisující chůzi (chůzi bez robotických systémů, funkční elektrické stimulace a dalších podpůrných systémů) jako formu intervence u této skupiny pacientů. Systematické review od Bokové *et al.*, publikované na jaře 2024 analyzuje studie zabývající se chůzí jako intervencí u osob s RS. V tomto review byly zahrnuty pouze studie, kde probandí chodili “volně“ anebo s použitím pasivních pomůcek (např. nordic walkingových holí, ortéz) (Boková *et al.*, 2024). Analýza dříve publikovaných dat, která zahrnovala 200 pacientů s EDSS 0-7,5 poukazuje na zlepšení parametrů rychlostních a vytrvalostních testů chůze. Dále bylo reportováno minimum pádů. I zde výsledky musíme brát s rezervou vzhledem k malé a různorodé skupině pacientů a také kvalitě zařazených studií.

5.2. Diskuze k praktické části

I přes plánovaný počet probandů v každé skupině (minimálně 16 KON a 16 EXP), finální počet probandů představoval 13 v EXP a 9 v KON skupině s nepoměrem množství mužů a žen. Této skutečnosti jsme si vědomi, a proto jsme se rozhodli výsledky rozdělit a zvláště statisticky vyhodnotit a uvést skupinu s oběma pohlavími a skupiny složené pouze ze žen. S jistotou víme, že RS postihuje převážně ženy,

a to v poměru 3:1 vůči mužům. Dalším důvodem je rozdílný vývoj onemocnění napříč pohlavími, např. u žen začíná onemocnění zpravidla dříve a je charakteristické četnějšími relapsy. Oproti tomu u mužského pohlaví jsou výsledky horší ale stabilnější a dochází k rychlejší progresi onemocnění (Ysrraelit a Corrales, 2019).

5.2.1. Diskuze k hypotéze 1

Největší rozdíl pozorujeme u EXP, kdy v rámci dotazníku FSS celkové skóre v čase kleslo o 6,00 (11, 15) bodů. U KON naopak vzrostlo o 5,89 (13,11) bodů. U obou skupin došlo k rozdílu, který splňuje minimum pro klinicky významnou změnu (stanoveno na průměrný rozdíl položek o 0,50 až 0,89 bodů) (Enoka *et al.*, 2021). Oproti tomu skóre dotazníku MFIS se snížilo o 2,00 (10, 12) bodů u EXP a překvapivě pokleslo o 3,78 (6, 10) u skupiny kontrolní. Ani jedna ze skupin nespĺňuje minimum pro označení za klinicky významnou změnu dle Enoky *et al.* (2021). U skupiny žen oproti tomu nepozorujeme žádné klinicky významné ani statisticky signifikantní rozdíly.

Obdobné výsledky byly publikovány v roce 2009 skupinou Geddes a kolektivu. Tato studie zahrnovala pacienty se stupněm EDSS nižším než 6,0 a dobou od diagnózy delší než 1 rok. Intervence se zúčastnilo 8 osob, kontrolní skupina měla osoby 4. V této studii bylo cílem zjistit, zda 12-ti týdenní domácí trénink formou chůze bude mít pozitivní efekt na kardiovaskulární zdatnost, vnímání únavy a funkční testy chůze u pacientů s RS. Jejich program určoval chůzi třikrát týdně po dobu 30 minut. K určení intervalu intenzity byla použita Karvonevova rovnice. Tito řešitelé využili monitorace TF pomocí hodinek Polar. Mezi sledované parametry patřil také 6MWT a dotazník FSS, u kterých po 12 týdnech programu nedošlo k žádným signifikantním rozdílům mezi skupinami. Dále také nebyly zaznamenány žádné nežádoucí události či zhoršení vnímané únavy (Geddes *et al.*, 2009).

Jedna ze studií využívající chůzi jako formu intervence (pomocí mobilní aplikace Walk With Me) určila délku intervence na o něco kratší dobu. V prvním týdnu intervence byli probandi instruováni a motivováni k chůzi alespoň dvakrát za týden po dobu minimálně 10 minut, ale tak, aby dosáhli subjektivního maxima. Každý týden bylo k danému maximu doby chůze přidáno 5 minut. Je nutno podotknout, že v této studii bylo pouze 12 pacientů, z nichž dva při chůzi museli používat pomůcku. Bohužel nevíme, na jakém stupni EDSS pacienti byli, avšak všichni byli schopni samostatné

chůze po dobu minimálně 30 minut. Avšak shodně se za 10 týdnů intervence neprokázaly žádné signifikantní změny skóre MFIS či FSS. Je však nutné podotknout, že primárním cílem studie nebylo snížení únavy ale zvýšení aktivity pacientů s RS (Van Geel *et al.*, 2020).

Feys a kolektiv publikovali v roce 2019 práci, ve které bylo cílem probandů s RS po 12 týdnech tréninku uběhnout 5 km. Dalšími cíli studie bylo zjistit, zda dojde ke zlepšení parametrů vnímané únavy, funkčních testů chůze a také zda budou patrné změny v objemu mozkové tkáně měřené pomocí magnetické rezonance. Intervence zahrnovala tréninky 3 dny v týdnu, při čemž intenzita byla stanovena na základě individuální aerobní kapacity. Tyto tréninky nebyly pod přímým vedením terapeuta, avšak byla sledována aktivita účastníků. Pokud účastník nebyl aktivní, jeden z řešitelů se s ním telefonicky spojil. Navíc, během 4. a 8. týdne byl zorganizovaný společný trénink všech účastníků. Po 3 měsících tréninku a uběhnutí 5 km v rámci veřejného závodu byla zopakována počáteční měření. Opět shodně s našimi výsledky, nedošlo k významnému rozdílu u vnímané únavy testované v rámci The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function (Feys *et al.*, 2019).

Ani délka naší intervence se nezdá být nedostatečným faktorem. Studie Riemenschneidera a kolegů (2023) probíhala po dobu 48 týdnů a bylo zde porovnáváno aerobní cvičení experimentální skupiny s kontrolní skupinou bez intervence. Do této studie bylo zahrnuto 84 pacientů s průměrnou hodnotou EDSS 1,6 (SD 1,0). Po skončení intervence nebyly pozorovány žádné významné ani signifikantní změny ve vnímané únavě hodnocené dotazníkem MFIS (Riemenschneider *et al.*, 2023).

Oproti tomu v roce 2022 publikovala skupina autorů Englund *et al.* studii zaměřující se na snížení únavy u pacientů s RS. Jako typ intervence zvolili odporový trénink o vysoké intenzitě zaměřený na svaly dolní končetiny. V této studii bylo zahrnuto 71 pacientů s RS do stupně EDSS 3,0. Ti byli rozděleni do dvou skupin, kdy jedna skupina docházela na hodinovou intervenci jednou týdně, a druhá dvakrát. Po 12 týdnech intervence byla zopakována původní měření a k porovnání s kontrolní skupinou bez intervence. V rámci dotazníků FSS, došlo u všech skupin ke snížení vnímané únavy, avšak bez signifikantní či klinické významnosti. Ovšem v komplexní škále Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function byly zaznamenány minimální

klinické změny, a to v obou intervenčních skupinách (Englund, Piehl a Kierkegaard, 2022).

Odporový trénink byl využit i skupinou Dalgase et al. (2010), kdy během 12 týdnů absolvovali pacienti s RS (EDSS 3,0 – 5,5) progresivní odporový trénink. 31 probandů bylo rozděleno do experimentální a kontrolní skupiny. Frekvence tréninků, zaměřených především na sílu dolních končetin, byla stanovena na 2 jednotky týdně. V porovnání s kontrolní skupinou došlo k malým, ale signifikantním změnám ve skóre únavy. Je nutné podotknout, že tito autoři pracovali s pacienty s vyšším stupněm postižení než ti, které byli zařazeni do naší práce (Dalgas *et al.*, 2010).

Další účinnou intervencí se zdá být kruhový trénink, který využili autoři Kocica et al. (2022). Během 12 týdnů absolvovali pacienti s RS (průměrně EDSS 2,33) kruhové tréninky s vyšší intenzitou zátěže. Výsledkem bylo signifikantní zlepšení skóre MFIS oproti kontrolní skupině (Kocica *et al.*, 2022).

Subjektivní pocity pacientů

Během hovorů s pacienty a také závěrečné zpětné vazby jsme zjistili, že pacienti byli s intervencí spokojeni a většina z nich neudávala zhoršování pocitů únavy. Výjimku tvořila jedna pacientka, která dosahovala na škále EDSS stupně postižení 2,5 a některé dny udávala únavu již před zahájením tréninku. Naopak u pacientů s mírnějším postižením a nesportujících jsme zaznamenali nadšení z intervence a pocity přívalu energie. V budoucnu by tedy bylo vhodné dotazníky hodnotící únavu vyplňovat průběžně, např. každé 4 týdny intervence.

V rámci naší práce bohužel nedošlo ke kýženému výsledku tedy ke snížení pocitu únavy pacientů. Avšak za pozitivní pokládáme fakt, že nedošlo ani k výraznému zhoršení stavu pacientů, a tudíž nemáme do budoucna důvod pacienty omezovat v pohybových aktivitách, zejména chůzi.

5.2.2. Diskuze k hypotéze 2

Krátký test chůze (T25FWT)

U skupiny s oběma pohlavími nedošlo k významné změně času ani u jedné ze skupin a rozdíl nedosáhl hodnot ani pro klinický význam (Paltamaa *et al.*, 2008; Goldman *et al.*, 2013). Obdobné výsledky pozorujeme i u skupiny složené pouze z žen.

Vytrvalostní test chůze (6MWT)

Vzdálenost absolvovaná v rámci 6MWT se zvětšila u obou smíšených skupin – o 6, 82 (57, 21) m u EXP a o 8, 89 (42, 72) m u KON. Experimentální skupina žen urazila o něco větší vzdálenost, a to průměrně o 16, 61 (54, 59) metrů více než před intervencí. V KON složené z žen nedošlo k zásadní změně – došlo pouze k průměrnému snížení vzdálenosti o 1, 43 (43, 20) metru. U žádné ze skupin změna ujití vzdálenosti nepředstavovala významnou klinickou změnu, definovanou Baert et al. (2014) jako 21,6 m u minimálně postižených pacientů. U skupiny žen jsme rovněž nepozorovali významnou statistickou změnu.

Six Spot Step Test

U experimentální skupiny došlo k nárůstu času potřebného pro absolvování SSST dominantní dolní končetinou o 0, 18 (1,10) a naopak poklesu 0,52 (1,23) sekund u skupiny kontrolní. Jiný výsledek pozorujeme při užití nedominantní dolní končetiny, kdy čas u EXP poklesl o 0,28 (0,86) vteřiny a o 0,22 (1,05) u KON.

Ve stejném testu si skupina složená pouze z žen vedla o trochu lépe a při testování dominantní dolní končetiny snížila svůj čas o 0,06 (1,31) vteřiny, a o 0,34 (0,93) vteřiny u nedominantní dolní končetiny. U žen z kontrolní skupiny se potřebný čas snížil průměrně o - 0,56 (1,4) s u dominantní a o -0,43 (1,12) vteřin u nedominantní dolní končetiny. Dle Pommerich a kolegů (2022) je u mírně až těžce postižených pacientů možné změnu o 2,1 až 4,9 s označit jako minimum pro klinickou významnost, čehož nedosáhla žádná z pozorovaných skupin. Tento test je výhodné využít u pacientů v raných stádiích onemocnění, kdy práce Özdoğan et al. (2021) poukazuje na možnou korelaci s únavou (Özdoğan *et al.*, 2021).

Sekundární výsledky (TUG)

Jako sekundární výstup jsme zvolili TUG. U smíšených skupin poklesl čas o 0,17 (1,09) u EXP a o 0,41 (0,86) u KON. Při přidání kognitivního úkolu TUG došlo po 12 týdnech rovněž ke snížení času u obou skupin a to o 0,15 (1,74) vteřin u EXP, a o 0,08 (1,61) u KON.

U skupin žen v EXP narostl potřebný čas v průměru o 0, 08 (0,68) s, naproti tomu poklesl o 0,40 (0,97) vteřin u KON. S kognitivním úkolem pozorujeme opačný trend, kdy u intervenční skupiny poklesl o 0,11 (2,10) s a narostl u EXP o 0,23 (1,69) s.

Ani zde žádnou ze změn nemůžeme označit za klinicky významnou tak, jak je definována v odborné literatuře (Nilsagard, 2007; Valet *et al.*, 2019) a u skupiny žen také nepozorujeme statisticky významné rozdíly mezi skupinami.

V této intervenci nedošlo k předpokládaným změnám parametrů chůze. Obdobné zjištění popisují i autoři, kteří zkoumali efekt různých typů kombinovaného kruhového tréninku. V této práci byli pacienti s RS rozděleni do 2 skupiny, kdy 24 participantů se účastnilo aerobně-odporového kruhového tréninku a 26 probandů docházelo čistě na odporový kruhový trénink. Všichni probandi docházeli na tréninky v délce 60 minut dvakrát týdně. Medián hodnot EDSS byl 3,5 a medián doby od diagnózy RS 13,5 let. Výsledky této studie neukázaly žádný významný nebo signifikantní výsledek v rámci T25FWT či TUG ani u jedné ze skupin. Došlo ovšem k poklesu hodnot MFIS, a to průměrně o 4,9 bodu (Novotna *et al.*, 2019). Oproti tomu další studie, taktéž využívající kruhového tréninku jako intervence popisuje signifikantní zlepšení času u TUG. Ti však zahrnuli pacienty s průměrným EDSS 2,3 (Kocica *et al.*, 2022).

Na změny 6MWT se zaměřila i pracovní skupina Sandroffa (2016). V této randomizované studii absolvovala experimentální skupina trénink chůze na páse 3 dny v týdnu po dobu 12 týdnů. Obdobně jako v naší práci, do studie byli zařazeni pacienti s nízkým stupněm EDSS. Intervence zahrnovala také postupnou progresi zátěže v intenzitě i délce trvání. Pro kontrolu intenzity využili monitoring srdeční frekvence. Po skončení intervence došlo ke statisticky nesignifikantnímu zlepšení vzdálenosti 6MWT. Avšak participantů v experimentální skupině se zlepšili průměrně o 54 stop a v kontrolní skupině dokonce došlo k poklesu o 24 stop. I zde však vzhledem k malému vzorku musíme brát výsledky s rezervou (Sandroff *et al.*, 2016).

Obdobné výsledky ukázala práce využívající mobilní aplikaci Walk With Me, kdy po 10 týdnech intervence nedošlo k signifikantním změnám 6MWT či T25FWT (Van Geel *et al.*, 2020).

V neposlední řadě také dříve zmíněná studie Feyse a kolektivu (2019), kteří probandům zprostředkovali běžecké tréninky, neudává zlepšení parametrů v 6MWT i přes větší intenzitu zátěže.

Je možné, že pro změny funkčních parametrů chůze je u této skupiny pacientů zapotřebí delší intervence. Po 48 týdnech aerobního tréninku u osob s nízkým EDSS

(1,6) došlo k výraznému vzrůstu vzdálenosti v 6MWT oproti kontrolní skupině. Malý až střední efekt byl zaznamenán i u rychlostního testu T25FWT a SSST, avšak bez dosažení hranice pro minimální klinickou změnu (Riemenschneider *et al.*, 2023).

5.2.3. *Vedlejší cíle*

Jako vedlejší cíl bylo ověření telerehabilitace jako možnosti terapie u pacientů s RS a také, zda budou mít akcelerometry nějaký motivační efekt.

Využití hodinek FitBit Inspire a následné nahrávání do aplikace i s vizuálním doprovodem (viz. Příloha 5) se ukázala jako přínosný motivační prvek. V naší práci na tuto skutečnost poukazujeme i průměrnou adhezí k terapii přes 90 %. Obdobnou zkušenost poukazují i některé další práce (Riemann-Lorenz *et al.*, 2020). Sdílení dat poskytlo i možnost pravidelně sledovat aktivitu pacientů a případně je kontaktovat pro podporu pokračování v terapii. I to bylo usnadněno zvolenou formou telerehabilitace, kdy bylo možné pacienty prakticky kdykoliv kontaktovat či si s nimi domluvit videocall. Shodné pozitivní efekty zaznamenali také další autoři (Feys *et al.*, 2019; Van Geel *et al.*, 2020).

5.3. Bezpečnost a drop outs

V rámci této práce bylo drop outs 30,8 % v kontrolní skupině – a v experimentální 26,3 %. Výsledky review Dennett *et al.* (2020) naznačují, že drop outs v rámci studií zaměřených na pohybovou intervenci je obdobné v kontrolních i intervenčních skupinách. Dále poukazují na fakt, že u intervenčních skupin je snížené riziko relapsu o 27 %, a také že relaps nebývá důvodem k vyloučení ze studie. Jako rizikové faktory pro drop outs popisuje toto review délku trvání intervence, věk participantů a také množství žen v intervenční skupině.

Co lze dále považovat za přínosné, je fakt, že nedošlo k výraznému zhoršení žádného z pozorovaných parametrů chůze či únavy hodnocené příslušnými dotazníky.

5.4. Adherence k terapii

V naší práci byla průměrná adherence k terapii 89,12 % (SD 7,17) což odpovídá i výsledkům review Dennetta a kolektivu z roku 2020, kde bylo zahrnuto 81 intervenčních studií, z nichž více než 78 % udávalo adhezí vyšší než 80 %.

Je důležité podotknout, že z těchto studií většina (80 %) zahrnovala docházení na supervidované cvičební jednotky (Dennett *et al.*, 2020).

Na základě rozhovorů s odborníky a pacienty poukázala skupina Riemann-Lorenze (2020) na několik faktorů, které mohou přispívat k lepší adherenci pacientů s RS ke cvičení. Jedním z nich je možnost provádět aktivitu sám a ve svém okolí bez nutnosti dojíždění. Tuto možnost shledávají důležitou pro pravidelnost ale i dlouhodobost. Dalším problémem mohou být pro pacienty finance. V neposlední řadě se jedná o únavu, deprese a kognitivní poruchy. Co může být další překážkou, je pocit, že „nemá cenu se hýbat, protože mě to stejně nevyлéčí“. Zde je potřeba uplatnit lepší edukaci pacientů o benefitech pramenících z pravidelné pohybové aktivity a zlepšení motivace. Dalším klíčovým bodem k udržitelnosti je zařazení pohybové aktivity každý den, a to v rámci určování si reálných dosažitelných cílů (Riemann-Lorenz *et al.*, 2020). O to jsme se také pokusili v rámci pravidelné komunikace s pacienty, poskytnutím záznamového archu, který sloužil jako tréninkový deník a v neposlední řadě i samotným akcelerometrem a následnou možností vidět výsledky v aplikaci. I někteří z pacientů sami kladně hodnotili poslední možnost jako motivační a oceňovali i vizualizaci jejich výsledků.

5.5. Nastavení terapie z hlediska řešitele

Při nastavování tréninkového programu jsem se inspirovala několika zahraničními pracemi (Geddes *et al.*, 2009; Sandroff *et al.*, 2016) zároveň se snahou učinit intervenci dostupnou pro pacienty. Dalším motivátorem byla skutečnost, že práci zabývajících se cvičením u pacientů s nízkým stupněm postižení je velmi málo i přes slibné pozitivní efekty (Riemenschneider *et al.*, 2018). Tato práce zahrnovala velké množství měření a nutnost zapojení většího počtu osob, což považuji za jeden z nedostatků. Zároveň ale vnímám jako pozitivní ochotu pracovníků z Ústavu Tělovýchovného lékařství k měření a věřím, že v budoucnu bude toto vyšetření běžnou praxí u pacientů s RS. Dalším pozitivem je možnost komunikovat s pacienty kdykoliv a poměrně flexibilně díky využití videocallů, které jsou pohodlnější pro obě strany. S tím souvisí i využití akcelerometrů s možností nahrávání aktivity, kterou jsem mohla sledovat a zároveň fungovala jako motivační prvek pro pacienty. Pro další monitoraci pravidelné aktivity byl vytvořen tréninkový deník (či záznamový arch). Ten by bylo do budoucna vhodné vytvořit v praktičtější a estetičtější formě. Někteří pacienti si tento soubor nahráli na Google Disk, kde jsem měla opět možnost mít ho sdílený a průběžně

aktivitu sledovat. Z mého pohledu bylo však obtížné sledovat více pacientů najednou. Do budoucna bych zvažila i vytvoření skupiny, kde by se pacienti mohli sledovat a také podporovat navzájem. Dalším drobným nedostatkem jsou akcelerometry, které nejsou úplně nejlepší metodou pro měření tepové frekvence a spíše pro účely další studie by bylo jistě lepší vybavit probandy lepším modelem doplněným i o hrudní pás. V neposlední řadě bylo také obtížné standardizovat podmínky pro chůzi, kdy někteří pacienti prováděli program v městském prostředí, jiní v parku a někteří i v kopcovitém terénu (avšak stále na doporučené intenzitě).

5.6. Limity práce

Jako hlavní limit práce vidíme obtíže při objektivizaci únavy i přes to, že jsme zařadili velké množství testů. I přes to jsme si vědomi, že se jedná o subjektivní vjem, který může být ovlivněn i např. aktuální náladou pacienta. V neposlední řadě víme, že je v budoucnu potřeba zařadit více pacientů a snažit se o rovnoměrné zastoupení žen a mužů v obou skupinách. V budoucnu by bylo také vhodné zařadit i jiné funkční testy chůze a dotazníky, jako je např. 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale.

Do experimentu byli zařazeni pacienti, kteří subjektivně udávali únavu. Avšak u některých, po vyplnění dotazníků MFIS a FSS nebylo dosaženo minimálního počtu bodů pro to, abychom jim mohli objektivně považovat za významnou. Nicméně jsme se rozhodli se orientovat zejména subjektivními pocity pacientů a i ty, kteří nedosáhli této úrovně, do práce zařadit. V dalším výzkumu by bylo ovšem lepší tyto pacienty nezařazovat.

Dalším nedostatkem je různorodost pacientů, zejm. co se týče jejich fyzické zdatnosti a také toho, že se někteří dlouhodobě aktivně věnují nějaké další fyzické aktivitě. Zmíněno dříve, jedním z důvodů opuštění studie byla malá intenzita zátěže. V budoucnu by bylo vhodné rozdělit pacienty do skupin i podle toho, jak moc jsou spontánně fyzicky aktivní.

V neposlední řadě v rámci intervence nebyly limitovány některé aspekty chůze jako je např. volba terénu. I přes to, že byli pacienti instruováni k dodržování dané TF, avšak jsme si vědomi, že tato hodnota může kolísat a také toho, že využití hodinky nepatří k nejpřesnějším modelům.

6. ZÁVĚRY

Hlavním tématem této práce bylo přiblížení podstaty únavy u osob s RS a přehled možností terapie již od počátku onemocnění. V teoretickém úvodu byly popsány mechanismy vzniku únavy u RS a některé z možných léčebných postupů. Z této části vyplývá, že na vzniku únavy u těchto osob se podílí strukturální léze v CNS, periferní mechanismy ale také přidružené symptomy onemocnění jako jsou deprese, nepsavost a další. To vše může vést ke snížení pohybové aktivity a dalšímu prohloubení pociťované únavy a také únavnosti. Důsledkem je mimo jiné snížená kvalita života.

Cílem práce bylo objektivizovat účinky často klinicky doporučované chůze u pacientů s RS v raných stádiích nemoci. Jako sledované parametry byly vybrány dotazníky FSS a MFIS, dále funkční testy chůze 6MWT, T25FWT, SSST a TUG. Došlo ke klinicky významnému poklesu skóre dotazníku FSS, oproti tomu u dotazníku MFIS tento pokles nebyl pozorován. Ani u jednoho ze zvoleného parametrů únavy nebyl pozorován statisticky signifikantní rozdíl. Na základě předchozích prací může být tato skutečnost dána nízkou intenzitou pro tyto pacienty s nízkým stupněm EDSS.

Žádné významné ani signifikantní změny nebyly pozorovány ani v rámci funkčních testů chůze, kdy největšího rozdílu bylo dosaženo v 6MWT. I zde může být na vině nízká intenzita pro tuto skupinu pacientů. Na druhou stranu, u žádného z nich jsme nepozorovali významnou nízkou počáteční vzdálenost.

Dále zvolená forma telerehabilitace s pravidelnými hovory a vedení si tréninkového deníku se zdá být efektivní a pro obě strany i pohodlnou možností intervence. V neposlední řadě pro některé pacienty byla tato intervence impulzem k pravidelné pohybové aktivitě.

V rámci této práce jsme chtěli i poukázat na důležitost zahájení včasné pohybové intervence i u pacientů, kteří nemají žádnou disabilitu. Na základě všech výsledky můžeme tvrdit, že tato pohybová aktivita je pro pacienty bezpečná a lze ji využít jako např. začátek pohybové aktivity, avšak s následnou kombinací se cvičením o vyšší intenzitě.

7. REFERENČNÍ SEZNAM

ANDREASEN, Anne Katrine, Pernille IVERSEN, Lisbet MARSTRAND, Volkert SIERSMA, Hartwig Roman SIEBNER a Finn SELLEBJERG, 2019. Structural and cognitive correlates of fatigue in progressive multiple sclerosis. *Neurological Research*. Taylor and Francis, 41(2), 168-176. Dostupné z: doi:10.1080/01616412.2018.1547813

ARJI, Goli, Hossein REZAEIZADEH, Abdolreza Naser MOGHADASI, Mohammad Ali SAHRAIAN, Mehrdad KARIMI a Mojtaba ALIZADEH, 2022. Complementary and alternative therapies in multiple sclerosis: a systematic literature classification and analysis: a systematic literature classification and analysis. *Acta Neurologica Belgica*. Springer Science and Business Media Deutschland, 122(2), 281-303. Dostupné z: doi:10.1007/s13760-021-01847-3

ASANO, Miho a Marcia L. FINLAYSON, 2014. Meta-Analysis of Three Different Types of Fatigue Management Interventions for People with Multiple Sclerosis: Exercise, Education, and Medication: Exercise, Education, and Medication. *Multiple Sclerosis International*. Hindawi Limited, 2014, 1-12. Dostupné z: doi:10.1155/2014/798285

AYACHE, Samar S. a Moussa A. CHALAH, 2017. Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Neurophysiologie Clinique*. Elsevier Masson SAS, 47(2), 139-171. Dostupné z: doi:10.1016/j.neucli.2017.02.004

AYACHE, Samar S., Nicolas SERRATRICE, Georges N. ABI LAHOUD a Moussa A. CHALAH, 2022. Fatigue in Multiple Sclerosis: A Review of the Exploratory and Therapeutic Potential of Non-Invasive Brain Stimulation: A Review of the Exploratory and Therapeutic Potential of Non-Invasive Brain Stimulation. *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A, 13, 1-22. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2022.813965

BAERT, Ilse, Jennifer FREEMAN, Tori SMEDAL, et al., 2014. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: A European multicenter study: A European multicenter study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. SAGE Publications, 28(7), 621-631. Dostupné z: doi:10.1177/1545968314521010

BENEDETTI, M G, R PIPERNO, L SIMONCINI, P BONATO, A TONINI a S GIANNINI, 1999. Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 5(5), 363-368. Dostupné z: doi:10.1177/135245859900500510

BERRIGAN, Lindsay I, John D FISK, Scott B PATTEN, et al., 2016. Health-related quality of life in multiple sclerosis Direct and indirect effects of comorbidity. *American Academy of Neurology*. 86(4), 1417-1424.

BIDDLE, Stuart J.H., Enrique BENGOCHEA GARCÍA, Zeljko PEDISIC, Jason BENNIE, Ineke VERGEER a Glen WIESNER, 2017. Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews: A Review of Reviews. *Current Obesity Reports*. Current Medicine Group LLC 1, 6(2), 134-147. Dostupné z: doi:10.1007/s13679-017-0256-9

BLIKMAN, Lyan J., Bionka M. HUISSTEDE, Hedwig KOOIJMANS, Henk J. STAM, Johannes B. BUSSMANN a Jetty VAN MEETEREN, 2013. Effectiveness of Energy Conservation Treatment in Reducing Fatigue in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 94(7), 1360-1376. Dostupné z: doi:10.1016/j.apmr.2013.01.025

BOKOVÁ, Ivana, Tobias GAEMELKE, Klara NOVOTNÁ, Lars G. HVID a Ulrik DALGAS, 2024. Effects of walking interventions in persons with multiple sclerosis—A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V, 84, 1-11. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2024.105511

BORG, G., 1998. Borg's Perceived exertion and pain scales. In: *Champaign (IL): Human Kinetics*. s. 104-104.

CEDERBERG, Katie L.J., E. Morghen SIKES, Alfred A. BARTOLUCCI a Robert W. MOTL, 2019. Walking endurance in multiple sclerosis: Meta-analysis of six-minute walk test performance: Meta-analysis of six-minute walk test performance. *Gait and Posture*. Elsevier B.V, 73, 147-153. Dostupné z: doi:10.1016/j.gaitpost.2019.07.125

CERQUEIRA, João J., D. Alastair S. COMPSTON, Ruth GERALDES, Mario M. ROSA, Klaus SCHMIERER, Alan THOMPSON, Michela TINELLI a Jacqueline

PALACE, 2018. *Time matters in multiple sclerosis: Can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis?: Can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis?* 89. BMJ Publishing Group, s. -850, 844 s. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp-2017-317509

CLELAND, Brice T., Benjamin A. INGRAHAM, Molly C. PITLUCK, Douglas WOO a Alexander V. NG, 2016. Reliability and Validity of Ratings of Perceived Exertion in Persons With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 97(6), 974-982. Dostupné z: doi:10.1016/j.apmr.2016.01.013

COATES, Kyla D, Saied Jalal ABOODARDA, Renata L KRÜ GER, Tristan MARTIN, Luanne M METZ, Scott E JARVIS a Guillaume Y MILLET, 2020. Multiple sclerosis-related fatigue: the role of impaired corticospinal responses and heightened exercise fatigability: the role of impaired corticospinal responses and heightened exercise fatigability. *J Neurophysiol*. 124, 1131-1143. Dostupné z: doi:10.1152/jn.00165.2020.-It

COCA-TAPIA, María, Alicia CUESTA-GÓMEZ, Francisco MOLINA-RUEDA a María CARRATALÁ-TEJADA, 2021. Gait pattern in people with multiple sclerosis: A systematic review: A systematic review. *Diagnostics*. MDPI, 11(4). Dostupné z: doi:10.3390/diagnostics11040584

CONROY, Susan S., Min ZHAN, William J. CULPEPPER, Walter ROYAL a Mitchell T. WALLIN, 2018. Self-directed exercise in multiple sclerosis: Evaluation of a home automated tele-management system: Evaluation of a home automated tele-management system. *Journal of Telemedicine and Telecare*. SAGE Publications, 24(6), 410-419. Dostupné z: doi:10.1177/1357633X17702757

CRISTINE MOURA FERNANDES PUCCI CASSIANO RICARDO RECH, Gabrielle I, Rodrigo I SIQUEIRA REIS a Gabrielle CRISTINE MOURA FERNANDES PUCCI, 2012. Rogério César Fermino I,II *Association between physical activity and quality of life in adults*. Rev Saúde Pública. 46(1), 1-12. Dostupné také z: www.scielo.br/rsp

DALGAS, Ulrik, Martin LANGESKOV-CHRISTENSEN, Egon STENAGER, Morten RIEMENSCHNEIDER a Lars G. HVID, 2019. *Exercise as Medicine in*

Multiple Sclerosis—Time for a Paradigm Shift: Preventive, Symptomatic, and Disease-Modifying Aspects and Perspectives: Preventive, Symptomatic, and Disease-Modifying Aspects and Perspectives. 19. Current Medicine Group LLC 1. Dostupné z: doi:10.1007/s11910-019-1002-3

DALGAS, Ulrik a Egon STENAGER, 2012. Exercise and disease progression in multiple sclerosis: Can exercise slow down the progression of multiple sclerosis?: Can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 5(2), 81-95. Dostupné z: doi:10.1177/1756285611430719

DALGAS, U., E. STENAGER, J. JAKOBSEN, T. PETERSEN, H. J. HANSEN, C. KNUDSEN, K. OVERGAARD a T. INGEMANN-HANSEN, 2010. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple Sclerosis*. 16(4), 480-490. Dostupné z: doi:10.1177/1352458509360040

DENNETT, Rachel, Laurits T. MADSEN, Luke CONNOLLY, Joanne HOSKING, Ulrik DALGAS a Jennifer FREEMAN, 2020. Adherence and drop-out in randomized controlled trials of exercise interventions in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analyses: A systematic review and meta-analyses. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V, 43, 1-17. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2020.102169

DI TELLA, Sonia, Chiara PAGLIARI, Valeria BLASI, Laura MENDOZZI, Marco ROVARIS a Francesca BAGLIO, 2020. Integrated telerehabilitation approach in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Telemedicine and Telecare*. SAGE Publications, 26(7-8), 385-399. Dostupné z: doi:10.1177/1357633X19850381

DOBSON, R. a G. GIOVANNONI, 2019. Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing, 26(1), 27-40. Dostupné z: doi:10.1111/ene.13819

DREBINGER, Daniel, Ludwig RASCHE, Daniel KRONEBERG, et al., 2020. Association Between Fatigue and Motor Exertion in Patients With Multiple Sclerosis— a Prospective Study. *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A, 11. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2020.00208

DUFEK, Michal, 2011. Roztroušená skleróza – EDSS (expanded disability status scale), tzv. Kurtzkeho škála. *Neurologie pro praxi*. 12, 6-9.

DUVALL, Jason, 2011. Enhancing the benefits of outdoor walking with cognitive engagement strategies. *Journal of Environmental Psychology*. 31(1), 27-35.
Dostupné z: doi:10.1016/j.jenvp.2010.09.003

ENGLUND, S., F. PIEHL a M. KIERKEGAARD, 2022. High-intensity resistance training in people with multiple sclerosis experiencing fatigue: A randomised controlled trial: A randomised controlled trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V, 68. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2022.104106

ENOKA, Roger M., Awad M. ALMUKLASS, Mohammed ALENAZY, Enrique ALVAREZ a Jacques DUCHATEAU, 2021. Distinguishing between Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. SAGE Publications, 35(11), 960-973. Dostupné z: doi:10.1177/15459683211046257

FEYS, Peter, Lousin MOUMDJIAN, Florian VAN HALEWYCK, Inez WENS, Bert O. EIJNDE, Bart VAN WIJMEERSCH, Veronica POPESCU a Paul VAN ASCH, 2019. Effects of an individual 12-week community-located “start-to-run” program on physical capacity, walking, fatigue, cognitive function, brain volumes, and structures in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications, 25(1), 92-103. Dostupné z: doi:10.1177/1352458517740211

FLENSNER, Gullvi, Anne Marie LANDTBLOM, Olle SÖDERHAMN a Anna Christina EK, 2013. Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: A cross-sectional study: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 13(1). Dostupné z: doi:10.1186/1471-2458-13-224

GEDDES, E Lynne, Ellen COSTELLO, K RAIVEL a ; R WILSON, 2009. The Effects of a Twelve-Week Home Walking Program on Cardiovascular Parameters and Fatigue Perception of Individuals with Multiple Sclerosis: A Pilot Study: A Pilot Study. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*. 20(1), 5-12.

GHAHFARROKHI, Majid Mardaniyan, Ebrahim BANITALEBI, Raoof NEGARESH a Robert W. MOTL, 2021. Home-Based Exercise Training in Multiple Sclerosis: A Systematic Review with Implications for Future Research: A Systematic

Review with Implications for Future Research. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V, 55, 1-10. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2021.103177

GIOVANNONI, Gavin, Helmut BUTZKUEVEN, Suhayl DHIB-JALBUT, et al., 2016. Brain health: time matters in multiple sclerosis: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V, 9, S5-S48. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2016.07.003

GOLDMAN, Myla D, Robert W MOTL, John SCAGNELLI, John H PULA, Jacob J SOSNOFF a Diego CADAVID, 2013. Clinically meaningful performance benchmarks in MS. *American Academy of Neurology*. 81, 1856-1863. Dostupné také z: www.neurology.org

GUMUS, Haluk, 2018. Fatigue Can Be Objectively Measured in Multiple Sclerosis. *Archives of Neuropsychiatry*. Turk Noropsikiyatri Dernegi. Dostupné z: doi:10.29399/npa.23396

GUSTAVSEN, S., A. OLSSON, H. B. SØNDERGAARD, S. R. ANDRESEN, P. S. SØRENSEN, F. SELLEBJERG a A. OTURAI, 2021. The association of selected multiple sclerosis symptoms with disability and quality of life: a large Danish self-report survey: a large Danish self-report survey. *BMC Neurology*. BioMed Central, 21(1). Dostupné z: doi:10.1186/s12883-021-02344-z

HARRISON, Anthony M., Reza SAFARI, Tom MERCER, Federica PICARIELLO, Marietta L. VAN DER LINDEN, Claire WHITE, Rona MOSS-MORRIS a Sam NORTON, 2021. *Which exercise and behavioural interventions show most promise for treating fatigue in multiple sclerosis? A network meta-analysis*. 27. SAGE Publications, s. -1678, 1657 s. Dostupné z: doi:10.1177/1352458521996002

HAUSER, Stephen L. a Bruce A.C. CREE, 2020. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review: A Review. *American Journal of Medicine*. Elsevier, 133(12), 1380-1390. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjmed.2020.05.049

HEESEN, Christoph, J. BÖHM, C. REICH, J. KASPER, M. GOEBEL a S. M. GOLD, 2008. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: Gait and visual function are the most valuable: Gait and visual function are the most valuable. *Multiple Sclerosis*. 14(7), 988-991. Dostupné z: doi:10.1177/1352458508088916

HEINE, Martin, Ingrid VAN DE PORT, Marc B. RIETBERG, Erwin E.H. VAN WEGEN a Gert KWAKKEL, 2015. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons, 2015(9). Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD009956.pub2

CHIRRA, Martina, Luca MARSILI, Linsdey WATTLEY, et al., 2019. Telemedicine in Neurological Disorders: Opportunities and Challenges: Opportunities and Challenges. *Telemedicine and e-Health*. Mary Ann Liebert, 25(7), 541-550. Dostupné z: doi:10.1089/tmj.2018.0101

INOJOSA, Hernan, Dirk SCHRIEFER a Tjalf ZIEMSEN, 2020. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review: A review. *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V, 19(5), 1-9. Dostupné z: doi:10.1016/j.autrev.2020.102512

KALB, Rosalind, Theodore R. BROWN, Susan COOTE, et al., 2020. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications, 26(12), 1459-1469. Dostupné z: doi:10.1177/1352458520915629

KALRON, Alon, Zeevi DVIR, Uri GIVON, Hani BARANSI a Anat ACHIRON, 2014. Gait and jogging parameters in people with minimally impaired multiple sclerosis. *Gait and Posture*. 39(1), 297-302. Dostupné z: doi:10.1016/j.gaitpost.2013.07.124

KAPPUS, Natalie, Bianca WEINSTOCK-GUTTMAN, Jesper HAGEMEIER, et al., 2016. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group, 87(2), 181-187. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp-2014-310051

KAUFMAN, M, D MOYER a J NORTON, 2000. The significant change for the Timed 25-Foot Walk in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Multiple Sclerosis Journal*. 6(4), 286-290. Dostupné z: doi:10.1177/135245850000600411

KHAN, Fary, Bhasker AMATYA, Jurg KESSELRING a Mary GALEA, 2015. Telerehabilitation for persons with multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. (4). Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD010508.pub2

KIESEIER, Bernd C. a Carlo POZZILLI, 2012. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 18(7), 914-924. Dostupné z: doi:10.1177/1352458512444498

KIM, Yumi, Byron LAI, Tapan MEHTA, Mohanraj THIRUMALAI, Sangeetha PADALABALANARAYANAN, James H. RIMMER a Robert W. MOTL, 2019. Exercise Training Guidelines for Multiple Sclerosis, Stroke, and Parkinson Disease: Rapid Review and Synthesis: Rapid Review and Synthesis. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. Lippincott Williams and Wilkins, 98(7), 613-621. Dostupné z: doi:10.1097/PHM.0000000000001174

KOBELT, Gisela, Alan THOMPSON, Jenny BERG, Mia GANNEDAHL a Jennifer ERIKSSON, 2017. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis*. SAGE Publications, 23(8), 1123-1136. Dostupné z: doi:10.1177/1352458517694432

KOCICA, Jan, Jan KOLCAVA, Michaela SLADECKOVA, Pavel STOURAC, Eva VLCKOVA, Filip DOSBABA, Jitka KRATOCHVILOVA a Josef BEDNARIK, 2022. INTENSIVE CIRCUIT CLASS THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS. *Journal of Rehabilitation Medicine*. Foundation for Rehabilitation Information, 54. Dostupné z: doi:10.2340/jrm.v54.2027

KOHN, Christine G., William L. BAKER, Matthew F. SIDOVAR a Craig I. COLEMAN, 2014. Walking speed and health-related quality of life in multiple sclerosis. *Patient*. Adis International, 7(1), 55-61. Dostupné z: doi:10.1007/s40271-013-0028-x

KRUPP, Lauren B, Nicholas G LAROCCA, Joanne MUIR-NASH a Alfred D STEINBERG, 1989. The Fatigue Severity Scale Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Archives of Neurology*. 1121-1123. ISBN 25:12711277. Dostupné také z: <https://jamanetwork.com/>

LAMB, K. L., R. G. ESTON a D. CORNS, 1999. Reliability of ratings of perceived exertion during progressive treadmill exercise. *British Journal of Sports Medicine*. 33(5), 336-339. Dostupné z: doi:10.1136/bjism.33.5.336

LARSON, Rebecca D., 2013. Psychometric properties of the modified fatigue impact scale. *International Journal of MS Care*. 15(1), 15-20. Dostupné z: doi:10.7224/1537-2073.2012-019

LEARMONTH, Yvonne C., Matthew P HERRING, Daniel I. RUSSELL, et al., 2023. Safety of exercise training in multiple sclerosis: An updated systematic review and meta-analysis: An updated systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications, 29(13), 1604-1631. Dostupné z: doi:10.1177/13524585231204459

LEE, I. Min a David M. BUCHNER, 2008. The importance of walking to public health. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 40. Dostupné z: doi:10.1249/MSS.0b013e31817c65d0

LEONE, Carmela, Deborah SEVERIJNS, Vendula DOLEŽALOVÁ, et al., 2016. Prevalence of walking-related motor fatigue in persons with multiple sclerosis: Decline in walking distance induced by the 6-minute walk test: Decline in walking distance induced by the 6-minute walk test. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. SAGE Publications, 30(4), 373-383. Dostupné z: doi:10.1177/1545968315597070

LOPES, Josiane a Ivo Ilvan KEPPERS, 2021. Music-based therapy in rehabilitation of people with multiple sclerosis: a systematic review of clinical trials: a systematic review of clinical trials. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Associacao Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 79(6), 527-535. Dostupné z: doi:10.1590/0004-282X-ANP-2020-0374

LUNDE, Hanne Marie Bøe, Jörg ASSMUS, Kjell Morten MYHR, Lars BØ a Nina GRYTEN, 2017. Survival and cause of death in multiple sclerosis: A 60-year longitudinal population study: A 60-year longitudinal population study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group, 88(8), 621-625. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp-2016-315238

MACKAY, Leila, Andrew M. JOHNSON, Sheila T. MOODIE, Heather ROSEHART a Sarah A. MORROW, 2021. Predictors of cognitive fatigue and fatigability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V, 56. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2021.103316

MACMAHON, Helen a Amr El REFAIE, 2021. The audiovestibular manifestations as early symptoms of multiple sclerosis: a scoping review of the literature: a scoping review of the literature. *Irish Journal of Medical Science*. 191, 391-400. Dostupné z: doi:10.1007/s11845-021-02508-3/Published

MAGYARI, Melinda a Per Soelberg SORENSEN, 2020. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A, 11(851), 1-9. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2020.00851

MARTIN, C. L., Beverley A. PHILLIPS, T. J. KILPATRICK, H. BUTZKUEVEN, N. TUBRIDY, E. MCDONALD a M. P. GALEA, 2006. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Multiple Sclerosis*. 12(5), 620-628. Dostupné z: doi:10.1177/1352458506070658

MCGINLEY, Marisa P., Carolyn H. GOLDSCHMIDT a Alexander D. RAE-GRANT, 2021. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, 325(8), 765-779. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2020.26858

MEHRHOLZ, Jan, Simone THOMAS a Bernhard ELSNER, 2017. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons, 2017(8). Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD002840.pub4

MILLS, R. J. a C. A. YOUNG, 2008. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM*. 101(1), 49-60. Dostupné z: doi:10.1093/qjmed/hcm122

MOLINA-RUEDA, Francisco, Diego FERNÁNDEZ-VÁZQUEZ, Víctor NAVARRO-LÓPEZ, Juan Carlos MIANGOLARRA-PAGE a María CARRATALÁ-TEJADA, 2022. The Timing of Kinematic and Kinetic Parameters during Gait Cycle as a Marker of Early Gait Deterioration in Multiple Sclerosis Subjects with Mild Disability. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI, 11(7). Dostupné z: doi:10.3390/jcm11071892

MORRIS, Jeremy N a Adrienne E HARDMAN, 1997. Walking to Health. *Sports Med*. 23(5), 306-332.

MOTL, Robert W, 2020. Exercise and Multiple Sclerosis. In: *Physical Exercise for Human Health*. Springer Nature Singapoore, s. 333-333. Dostupné také z: <http://www.springer.com/series/5584>

MOTL, Robert W. a Lara A. PILUTTI, 2016. Is physical exercise a multiple sclerosis disease modifying treatment? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 16 (8), 951-960. Dostupné z: doi:10.1080/14737175.2016.1193008

MOTL, Robert W. a Brian M. SANDROFF, 2015. Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 15(9), 1-9. Dostupné z: doi:10.1007/s11910-015-0585-6

NASCIMENTO, Lucas R., Augusto BOENING, Abílio GALLI, Janaine C. POLESE a Louise ADA, 2021. Treadmill walking improves walking speed and distance in ambulatory people after stroke and is not inferior to overground walking: a systematic review: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*. Australian Physiotherapy Association, 67(2), 95-104. Dostupné z: doi:10.1016/j.jphys.2021.02.014

NIESTE, Ine, Wouter M.A. FRANSSSEN, Bernard M.F.M. DUVIVIER, Jan SPAAS, Hans H.C.M. SAVELBERG a Bert O. EIJNDE, 2022. Replacing sitting with light-intensity physical activity throughout the day versus 1 bout of vigorous-intensity exercise: similar cardiometabolic health effects in multiple sclerosis. A randomised cross-over study. *Disability and Rehabilitation*. Taylor and Francis. Dostupné z: doi:10.1080/09638288.2022.2122601

NIEUWENHUIS, M M, H VAN TONGEREN, P S SØRENSEN a M RAVNBORG, 2006. The Six Spot Step Test: a new measurement for walking ability in multiple sclerosis: a new measurement for walking ability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 12(4), 495-500. Dostupné z: doi:10.1191/1352458506ms1293oa

NILSAGARD, Ylva, 2007. Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go' testing in persons with Multiple Sclerosis. *Physiotherapy Research International Physiother. Res. Int*. 12(2), 105-114. Dostupné z: doi:10.1002/pri

NOVOTNA, K., L. SUCHA, T. KALINCIK, P. REZNICEK, M. HOSKOVCOVA a M. KUBALA HAVRDOVA, 2019. Circuit Training Can Have Positive Impact on Muscle Strength, Balance, Depression and Fatigue in Multiple Sclerosis Patients: A Randomized Controlled Study: A Randomized Controlled Study.

United Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 1(1), 1-8. Dostupné také z: <http://unitedprimepub.com>

ONTANEDA, Daniel, Tanuja CHITNIS, Kottil RAMMOHAN a Ahmed Z. OBEIDAT, 2023. Identification and management of subclinical disease activity in early multiple sclerosis: a review: a review. *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland, 271, 1497-1514. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-023-12021-5

OOSTERVEER, Daniëlla M., Christel VAN DEN BERG, Gerard VOLKER, Natasja C. WOUUDA, Berend TERLUIN a Elske HOITSMA, 2022. Determining the minimal important change of the 6-minute walking test in Multiple Sclerosis patients using a predictive modelling anchor-based method. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V, 57. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2021.103438

ORGANIZATION., World Health. *International classification of functioning, disability and health: ICF.: ICF*. s. -299, 299 s. ISBN 9241545429.

ORGANIZATION, World Health, 2001. *Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví: MKF: MKF*. s. -299, 299 s. ISBN 9241545429.

ÖZDOĞAR, Asiye Tuba, SEDA DAŞTAN, Ozge ERTEKIN, Cavid BABA a Serkan OZAKBAS, 2021. The Relationship Between Fatigue and Lower Extremity Function in People with Multiple sclerosis with the Absence of Clinical Disability. *Journal of Multiple Sclerosis Research*. Galenos Yayinevi, 1(1), 22-26. Dostupné z: doi:10.4274/jmsr.galenos.2021.6-3

PALTAMAA, Jaana, Taneli SARASOJA, Esko LESKINEN, Juhani WIKSTRÖM a Esko MÄLKIÄ, 2008. Measuring Deterioration in International Classification of Functioning Domains of People With Multiple Sclerosis Who Are Ambulatory Background and Purpose. *Physical Therapy*. 88(2), 176-190. Dostupné také z: www.ptjournal.org

PEDERSEN, Bente Klarlund a B. SALTIN, 2015. Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. Blackwell Munksgaard, 25, 1-72. Dostupné z: doi:10.1111/sms.12581

PILUTTI, Lara A., Matthew E. PLATTA, Robert W. MOTL a Amy E. LATIMER-CHEUNG, 2014. The safety of exercise training in multiple sclerosis: A systematic review: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier, 343(1-2), 3-7. Dostupné z: doi:10.1016/j.jns.2014.05.016

PODSIADLO, Diane a Sandra RICHARDSON, 1991. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 39(2), 142-148. Dostupné z: doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x

POMMERICH, Uwe M., John BRINCKS, Anders Guldhammer SKJERBÆK a Ulrik DALGAS, 2022. The subjective minimal important change for the Six Spot Step Test in people with multiple sclerosis - The Danish MS Hospitals Rehabilitation study. *Acta Neurologica Belgica*. 122(4), 893-901. Dostupné z: doi:10.1007/s13760-022-01991-4

RAZAZIAN, Nazanin, Mohsen KAZEMINIA, Hossein MOAYEDI, Alireza DANESHKHAH, Shamarina SHOHAIMI, Masoud MOHAMMADI, Rostam JALALI a Nader SALARI, 2020. The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*. BioMed Central, 20(1). Dostupné z: doi:10.1186/s12883-020-01654-y

REQUIER, Florence, Harriet DEMNITZ-KING, Tim WHITFIELD, Olga KLIMECKI, Natalie L. MARCHANT a Fabienne COLLETTE, 2023. The Effect of Meditation-Based Interventions on Patients with Fatigue Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychologica Belgica*. 63(1), 64-81. Dostupné z: doi:10.5334/pb.1182

RIEMANN-LORENZ, Karin, Julian WIENERT, René STREBER, Robert W. MOTL, Susan COOTE a Christoph HEESSEN, 2020. Long-term physical activity in people with multiple sclerosis: exploring expert views on facilitators and barriers: exploring expert views on facilitators and barriers. *Disability and Rehabilitation*. Taylor and Francis, 42(21), 3059-3071. Dostupné z: doi:10.1080/09638288.2019.1584253

RIEMENSCHNEIDER, Morten, Lars G. HVID, Egon STENAGER a Ulrik DALGAS, 2018. *Is there an overlooked “window of opportunity” in MS exercise*

therapy? *Perspectives for early MS rehabilitation*. 24. SAGE Publications, s. -894, 886 s. Dostupné z: doi:10.1177/1352458518777377

RIEMENSCHNEIDER, Morten, Lars G HVID, Steffen RINGGAARD, et al., 2022. Investigating the potential disease-modifying and neuroprotective efficacy of exercise therapy early in the disease course of multiple sclerosis: The Early Multiple Sclerosis Exercise Study (EMSES): The Early Multiple Sclerosis Exercise Study (EMSES). *Multiple Sclerosis Journal*. 28(10), 1620-1629. Dostupné z: doi:10.1177/13524585221079200

RIEMENSCHNEIDER, Morten, Lars G. HVID, Thor PETERSEN, Egon STENAGER a Ulrik DALGAS, 2023. Exercise Therapy in Early Multiple Sclerosis Improves Physical Function But Not Cognition: Secondary Analyses From a Randomized Controlled Trial: Secondary Analyses From a Randomized Controlled Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. SAGE Publications, 37(5), 288-297. Dostupné z: doi:10.1177/15459683231159659

RINTALA, A., F. MATCHAM, M. RADAELLI, et al., 2019. Emotional outcomes in clinically isolated syndrome and early phase multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*. Elsevier, 124, 1-13. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpsychores.2019.109761

ROLAK, Loren A., 2003. MS: The Basic Facts: The Basic Facts. *Clinical Medicine & Research*. 1(1), 61-62.

ROTTOLI, Mariarosa, Sara LA GIOIA, Barbara FRIGENI a Valeria BARCELLA, 2017. Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis fatigue: an update: an update. *Expert Review of Neurotherapeutics*. Taylor and Francis, 17(4), 373-379. Dostupné z: doi:10.1080/14737175.2017.1247695

SALTER, A. R., G. R. CUTTER, T. TYRY, R. A. MARRIE a T. VOLLMER, 2010. Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Current Medical Research and Opinion*. 26(2), 493-500. Dostupné z: doi:10.1185/03007990903500649

SALTER, A. R., G. R. CUTTER, T. TYRY, R. A. MARRIE a T. VOLLMER, 2010. Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and

socioeconomic status in patients with MS. *Current Medical Research and Opinion*. 26(2), 493-500. Dostupné z: doi:10.1185/03007990903500649

SANDROFF, Brian M., Julia M. BALTO, Rachel E. KLAREN, Sarah K. SOMMER, John DELUCA a Robert W. MOTL, 2016. Systematically developed pilot randomized controlled trial of exercise and cognition in persons with multiple sclerosis. *Neurocase*. Routledge, 22(5), 443-450. Dostupné z: doi:10.1080/13554794.2016.1237658

SELLITTO, Giovanni, Alessia MORELLI, Susanna BASSANO, Antonella CONTE, Viola BAIONE, Giovanni GALEOTO a Anna BERARDI, 2021. Outcome measures for physical fatigue in individuals with multiple sclerosis: a systematic review: a systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Taylor and Francis, 21(4), 625-646. Dostupné z: doi:10.1080/14737167.2021.1883430

SEMAAN, Marie B., Laura WALLARD, Valentin RUIZ, Christophe GILLET, Sébastien LETENEUR a Emilie SIMONEAU-BUESSINGER, 2022. Is treadmill walking biomechanically comparable to overground walking? A systematic review. *Gait and Posture*. Elsevier B.V, 92, 249-257. Dostupné z: doi:10.1016/j.gaitpost.2021.11.009

SERON, Pamela, María Jose OLIVEROS, Ruvistay GUTIERREZ-ARIAS, et al., 2021. Effectiveness of Telerehabilitation in Physical Therapy: A Rapid Overview: A Rapid Overview. *Physical Therapy*. Oxford University Press, 101(6), 1-18. Dostupné z: doi:10.1093/ptj/pzab053

SERRA, Laura, Laura PETROSINI, Laura MANDOLESI, Sabrina BONAROTA, Francesca BALSAMO, Marco BOZZALI, Carlo CALTAGIRONE a Francesca GELFO, 2022. Walking, Running, Swimming: An Analysis of the Effects of Land and Water Aerobic Exercises on Cognitive Functions and Neural Substrates: An Analysis of the Effects of Land and Water Aerobic Exercises on Cognitive Functions and Neural Substrates. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI, 19(23), 2-21. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph192316310

SCHERDER, Erik, Rogier SCHERDER, Lot VERBURGH, Marsh KÖNIGS, Marco BLOM, Arthur F. KRAMER a Laura EGGERMONT, 2014. Executive functions

of sedentary elderly may benefit from walking: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. Lippincott Williams and Wilkins, 22(8), 782-791. Dostupné z: doi:10.1016/j.jagp.2012.12.026

SCHREINER, Thomas Gabriel a Tudor Marcel GENES, 2021. Obesity and multiple sclerosis—a multifaceted association. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI, 10(12), 2-14. Dostupné z: doi:10.3390/jcm10122689

SCHWID, S. R., C.A. THORNTON, S. PANDYA, K.L. MANZUR, M. SANJAK, M.D. PETRIE, M.P. MCDERMOTT a Goodman A.D., 1999. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology*. 53(4), 743-750. Dostupné z: doi:10.1212/wnl.53.4.743

SKJERBÆK, Anders G., Ulrik DALGAS, Egon STENAGER, Finn BOESEN a Lars G. HVID, 2023. The six spot step test is superior in detecting walking capacity impairments compared to short- and long-distance walk tests in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. SAGE Publications, 9(4). Dostupné z: doi:10.1177/20552173231218127

SLÁDKOVÁ, Vladimíra Ph.D., 2015. Diagnostika roztroušené sklerózy, typické klinické příznaky. *Medicína pro praxi*. 12(5), 236-242. Dostupné také z: www.medicinapropraxi.cz

SOLER, Bernardita, Cintia RAMARI, Maxime VALET, Ulrik DALGAS a Peter FEYS, 2020. Clinical assessment, management, and rehabilitation of walking impairment in MS: an expert review: an expert review. *Expert Review of Neurotherapeutics*. Taylor and Francis, 20(8), 875-886. Dostupné z: doi:10.1080/14737175.2020.1801425

SOSNOFF, Jacob J., Brian M. SANDROFF a Robert W. MOTL, 2012. Quantifying gait abnormalities in persons with multiple sclerosis with minimal disability. *Gait and Posture*. 36(1), 154-156. Dostupné z: doi:10.1016/j.gaitpost.2011.11.027

STROBER, L. B., J. M. BRUCE, P. A. ARNETT, et al., 2022. A much needed metric: Defining reliable and statistically meaningful change of the oral version Symbol Digit Modalities Test (SDMT): Defining reliable and statistically meaningful change of

the oral version Symbol Digit Modalities Test (SDMT). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V, 57. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2021.103405

TALÁB, Radomír a Marika TALÁBOVÁ, 2017. Kouření a roztroušená skleróza. *Neurologie pro praxi*. 18(2), 103-108. Dostupné také z: www.neurologiepropraxi.cz/Neurol.praxi2017;18

THRUE, C., M. RIEMENSCHNEIDER, L. G. HVID, E. STENAGER a U. DALGAS, 2021. Time matters: Early-phase multiple sclerosis is accompanied by considerable impairments across multiple domains: Early-phase multiple sclerosis is accompanied by considerable impairments across multiple domains. *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications, 27(10), 1477-1485. Dostupné z: doi:10.1177/1352458520936231

TRAPP, Bruce D., John PETERSON, Richard M. RANSOHOFF, Richard RUDICK, Sverre MÖRK a Lars BÖ, 1998. AXONAL TRANSECTION IN THE LESIONS OF MULTIPLE SCLEROSIS. *The New England Journal of Medicine*. 338, 278-285. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199801293380502

TUDOR-LOCKE, Catrine a David R BASSETT, 2004. CURRENT OPINION How Many Steps/Day Are Enough? Preliminary Pedometer Indices for Public Health. *Sports Med*. 34(1), 1-8.

VALET, Maxime, Thierry LEJEUNE, Marine DEVIS, Vincent VAN PESCH, Souraya EL SANKARI a Gaëtan STOQUART, 2019. Timed Up-and-Go and 2-Minute Walk Test in patients with multiple sclerosis with mild disability: Reliability, responsiveness and link with perceived fatigue: Reliability, responsiveness and link with perceived fatigue. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. Edizioni Minerva Medica, 55(4), 450-455. Dostupné z: doi:10.23736/S1973-9087.18.05366-2

VAN GEEL, Fanny, Eva GEURTS, Zuhail ABASIYANIK, Karin CONINX a Peter FEYS, 2020. Feasibility study of a 10-week community-based program using the WalkWithMe application on physical activity, walking, fatigue and cognition in persons with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V, 42. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2020.102067

WALTON, Clare, Rachel KING, Lindsay RECHTMAN, et al., 2020. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*. SAGE Publications, 26(14), 1816-1821. Dostupné z: doi:10.1177/1352458520970841

WETZEL, Jane L., Donna K. FRY a Lucinda A. PFALZER, 2011. Six-minute walk test for persons with mild or moderate disability from multiple sclerosis: Performance and explanatory factors: Performance and explanatory factors. *Physiotherapy Canada*. 63(2), 166-180. Dostupné z: doi:10.3138/ptc.2009-62

YEROUSHALMI, Samuel, Heidi MALONI, Kathleen COSTELLO a Mitchell T. WALLIN, 2020. Telemedicine and multiple sclerosis: A comprehensive literature review: A comprehensive literature review. *Journal of Telemedicine and Telecare*. SAGE Publications, 26(7-8), 400-413. Dostupné z: doi:10.1177/1357633X19840097

YOUNG, Simon N, 2007. How to increase serotonin in the human brain without drugs. *Rev Psychiatr Neurosci*. 32(6), 394-399.

YSRRAELIT, María C. a Jorge CORREALE, 2019. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. Blackwell Publishing, 156(1), 9-22. Dostupné z: doi:10.1111/imm.13004

ZIELIŃSKA-NOWAK, Ewa, Lidia WŁODARCZYK, Joanna KOSTKA a El Ż.Bieta MILLER, 2020. *New strategies for rehabilitation and pharmacological treatment of fatigue syndrome in multiple sclerosis*. 9. MDPI, s. -18, 1 s. Dostupné z: doi:10.3390/jcm9113592

ZIJDEWIND, Inge, Roeland F. PRAK a Ria WOLKORTE, 2016. Fatigue and Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. Lippincott Williams and Wilkins, 44(4), 123-128. Dostupné z: doi:10.1249/JES.0000000000000088

8. SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 INFORMOVANÝ SOUHLAS.....	79
Příloha 2 PLÁN INTERVENCE.....	80
Příloha 3 ZÁZNAMOVÝ ARCH PRO PACIENTY.....	81
Příloha 4 POUŽITÝ MODEL FITBIT.....	83
Příloha 5 SCREENSHOT Z PROSTŘEDÍ FITBIT TRÉNINKU JEDNOHO Z PROBANDŮ.....	84

9. PŘÍLOHY

9.1. Příloha 1 – Informovaný souhlas

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Já _____ souhlasím s účastí ve
výzkumu.

Tímto souhlasem potvrzuji

- Rozumím účelu tohoto výzkumu, požadavkům a všem rizikům/benefitům.
- Četl/a jsem informace a měl/a jsem možnost diskutovat svoji účast s řešitelem.
- Pokud jsem měl/a dotazy, kontaktoval/a jsem řešitele a jsem spokojen/a s odpověďmi.
- Rozumím, že účast v programu je zcela dobrovolná a nemusím se jí účastnit.
- Rozumím, že mohu program kdykoliv opustit.
- Jsem srozuměn/s s tím, že mé osobní informace budou bezpečně uchovány a použity jenom k účelům výzkumu.
- Jsem srozuměn/a s tím, že výsledky tohoto výzkumu mohou být publikovány a použity pro budoucí výzkum. Výsledky však nebudou obsahovat mé jméno či jiné identifikační údaje.

Chci obdržet výsledky tohoto výzkumu

ANO NE

Pokud ano, prosím o Vaši emailovou adresu:

9.2. Příloha 2 – PLÁN INTERVENCE

1. týden 3x týdně 55-60 % 30 minut
2. 4x týdně 55-60 % 30 minut
3. 4x týdně 55-60 % 40 minut
4. 5x týdně 55-60 % 40 minut
5. 2x týdně 55 % 30 minut
6. 4xtýdně 65 % 30 minut
7. 5xtýdně 65 % 30 minut
8. 5x týdně 65 % 40 minut
9. 5x týdně 65 % 40 minut
10. 5x týdně 65 % 40 minut
11. 3xtýdně 65 % 40 minut
12. 3xtýdně 65 % 40 minut

9.3. Příloha 3 – ZÁZNAMOVÝ ARCH PRO PACIENTY

Slovní popis	Bodové hodnocení
Žádné	6
Velmi, velmi lehká	7
	8
Velmi lehká	9
	10
Docela lehké	11
	12
Poněkud těžké	13
	14
Těžké	15
	16
Velmi těžké	17
	18
Velmi, velmi těžké	19
Maximální	20

Zdroj - <https://obesity-news.cz/jak-na-to/pohyb/borgova-skala-hodnoceni-intenzity-pohybove-aktivity/>

TÝDEN 1	30 minut 55-60% 30 minut 55-60% 30 minut 55-60%	OBTÍŽNOST (6-20)*	TÝDEN 5	30 minut 55-60% 30 minut 55-60% 30 minut 65% 30 minut 65%	SPLNĚNO?	OBTÍŽNOST (6-20)*	TÝDEN 9	40 minut 65% 40 minut 65% 40 minut 65% 40 minut 65%	SPLNĚNO?	OBTÍŽNOST (6-20)*
TÝDEN 2	30 minut 55-60% 30 minut 55-60% 30 minut 55-60% 30 minut 55-60%	OBTÍŽNOST (6-20)*	TÝDEN 6	30 minut 65% 30 minut 65% 30 minut 65% 30 minut 65%	SPLNĚNO?	OBTÍŽNOST (6-20)*	TÝDEN 10	40 minut 65% 40 minut 65% 40 minut 65% 40 minut 65%	SPLNĚNO?	OBTÍŽNOST (6-20)*
TÝDEN 3	40 minut 55-60% 40 minut 55-60% 40 minut 55-60% 40 minut 55-60%	OBTÍŽNOST (6-20)*	TÝDEN 7	30 minut 65% 30 minut 65% 30 minut 65% 30 minut 65%	SPLNĚNO?	OBTÍŽNOST (6-20)*	TÝDEN 11	40 minut 65% 40 minut 65% 40 minut 65% 50 minut 65% 50 minut 65%	SPLNĚNO?	OBTÍŽNOST (6-20)*
TÝDEN 4	40 minut 55-60% 40 minut 55-60% 40 minut 55-60% 40 minut 55-60%	OBTÍŽNOST (6-20)*	TÝDEN 8	40 minut 65% 40 minut 65% 40 minut 65% 40 minut 65%	SPLNĚNO?	OBTÍŽNOST (6-20)*	TÝDEN 12	40 minut 65% 40 minut 65% 40 minut 65% 50 minut 65% 50 minut 65%	SPLNĚNO?	OBTÍŽNOST (6-20)*
* úrovně hodnocení obtížnosti - přesnější popis viz další záložka										
6 = žádná zátěž, kild										
20 = maximální námaha										

9.4. Příloha 4 – POUŽITÝ MODEL FITBIT HR



Zdroj: <https://m.alza.cz/EN/sport/fitbit-inspire-hr-black-d5561306.htm#>

9.5. Příloha 5 - SCREENSHOT Z PROSTŘEDÍ FITBIT TRÉNINKU JEDNOHO Z
PROBANDŮ

