

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

**Bc. Anna Marešová**

**Optimalizace parametrů silového dechového  
tréninku u pacientů se spinální muskulární  
atrofií**

**Diplomová práce**

Praha 2024

Autor práce: **Bc. Anna Marešová**

Vedoucí práce: **PhDr. Marcela Šafářová, Ph.D.**

Oponent práce: **Mgr. Aneta Kolářová**

Datum obhajoby: **2024**

## **Bibliografický záznam**

Bc. MAREŠOVÁ, Anna. *Optimalizace parametrů silového dechového tréninku u pacientů se spinální muskulární atrofií*. Praha: Univerzita Karlova, 2. Lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2024. 137 s. Vedoucí diplomové práce PhDr. Marcela Šafářová, PhD.

## **Abstrakt**

Spinální muskulární atrofie (SMA) je vzácné onemocnění  $\alpha$ -motoneuronu charakterizované oslabením především proximálního a axiálního svalstva, včetně dýchacích svalů, což zvyšuje riziko respiračního selhání a předčasného úmrtí pacientů. Tato práce se zaměřuje na vliv tréninku dýchacích svalů na dechové funkce u pacientů se SMA.

Na základě rozsáhlé rešerše teoretická část pojednává o respiračních komplikacích spojených se SMA. V dosavadně publikovaných studiích srovnává různé parametry tréninku dýchacích svalů u pacientů s progresivním neuromuskulárním onemocněním. Praktická část představuje preexperimentální studii, která na pěti dětských pacientech s SMA typu I-III hodnotila vliv tříměsíčního tréninku dýchacích svalů na sílu nádechových a výdechových svalů, plicní funkce, celkovou kondici a kvalitu života a spánku. Výsledky ukázaly nárůst síly dýchacích svalů u všech pacientů, avšak zlepšení plicních funkcí bylo pozorováno pouze u dvou pacientů, a nedošlo k prokázání vlivu na kondici či kvalitu života. Hlavními limity studie byly nízký počet probandů a absence kontrolní skupiny, což znemožňuje generalizaci výsledků. Přesto tato studie poskytuje důležitá doporučení a snaží se navrhnout optimální parametry tréninku pro budoucí výzkum v oblasti tréninku dýchacích svalů u pacientů se SMA, a to zejména pokud jde o délku tréninku, frekvenci cvičení, míry odporu na trenažerech a metody hodnocení efektu terapie.

## **Klíčová slova**

míšní svalová atrofie, omezení plicních funkcí, oslabení dýchacích svalů, trénink dýchacích svalů, parametry silového dechového tréninku, plicní funkce u neurosvalových onemocnění

## **Bibliographical record**

Bc. MAREŠOVÁ, Anna. *Parameter optimization for respiratory muscle training in spinal muscular atrophy*. Prague: Charles University, 2nd Faculty of Medicine, Department of Rehabilitation and Sports Medicine, 2024. 137 p. Thesis supervisor PhDr. Marcela Šafářová, PhD.

## **Abstract**

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare  $\alpha$ -motoneuron disease characterized by the weakening of primarily proximal and axial muscles, including the respiratory muscles, which increases the risk of respiratory failure and premature death in patients. This thesis focuses on the impact of respiratory muscle training on pulmonary function in SMA patients.

The theoretical part discusses respiratory complications associated with SMA and compares different parameters of respiratory muscle training in patients with progressive neuromuscular disease based on a review of previously published studies. The practical part presents a pre-experimental study that evaluated the effects of a three-month respiratory muscle training program on inspiratory and expiratory muscle strength, lung function, overall physical condition, and quality of life and sleep in five pediatric patients with SMA types I-III. The results showed an increase in respiratory muscle strength in all patients; however, improvement in lung function was observed in only two patients, and no impact on physical condition or quality of life was demonstrated. The main limitations of the study were the small number of participants and the absence of a control group, which limits the generalizability of the results. Nevertheless, this study provides important recommendations and seeks to propose optimal training parameters for future research on respiratory muscle training in SMA patients, particularly regarding the duration of training, exercise frequency, resistance levels on the training devices, and methods for evaluating the effects of therapy.

## **Keywords**

Spinal muscular atrophy, pulmonary function impairment, weakness of respiratory muscles, parameters of respiratory muscle training, lung function in neuromuscular disease

## **Prohlášení**

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

V Praze 14.8.2024

Bc. Anna Marešová

## **Poděkování**

V první řadě bych chtěla poděkovat PhDr. Marcele Šafářové, Ph.D., za vedení práce a cenné rady, Mgr. Prokopu Havrdovi za celkovou pomoc s výzkumem, Neuromuskulárnímu centru FN Motol za spolupráci při náboru pacientů a všem zúčastněným pacientům a jejich rodinám za jejich odhodlání, vytrvalost a skvělou spolupráci. Velký dík patří všem ochotným hlídačům za jejich čas a mému muži a dceři za velkou trpělivost a štědrost.

## Obsah

<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....</b>	<b>8</b>
<b>ÚVOD .....</b>	<b>10</b>
<b>1 PŘEHLED POZNATKŮ .....</b>	<b>11</b>
1.1 SPINÁLNÍ MUSKULÁRNÍ ATROFIE .....	11
1.1.1 Fenotypy SMA a jejich klinický obraz .....	13
1.1.2 Problematika dýchání u spinální muskulární atrofie .....	16
1.1.2.1 Fyziologie a kineziologie dýchání .....	16
1.1.2.2 Patofyziologie a patokineziologie respiračního systému u SMA .....	19
1.1.3 Terapie a multidisciplinární péče o SMA pacienty .....	25
1.2 TRÉNINK DÝCHACÍCH SVALŮ U PACIENTŮ SE SMA .....	27
1.2.1 Trénink dýchacích svalů (RMT).....	27
1.2.2 Dosavadní poznatky o RMT u SMA pacientů .....	31
1.2.2.1 Metodika rešerše .....	31
1.2.2.2 Výsledky rešerše.....	32
1.3 HODNOCENÍ EFEKTU TRÉNINKU DÝCHACÍCH SVALŮ U PACIENTŮ SE SMA .....	40
1.3.1 Spirometrie .....	41
1.3.2 Měření maximálních okluzních ústních tlaků ( $PI_{max}$ a $PE_{max}$ ) .....	43
1.3.3 Dechová amplituda .....	44
1.3.4 Funkční testy .....	45
1.3.4.1 Šestimínutový chůzový test (6MWT) u SMA pacientů .....	45
1.3.4.2 Asistovaný šestiminutový rumpálový test (A6MCT).....	47
1.3.4.3 Šestimínutový test žvýkání (6MMT).....	49
1.3.5 PedsQL 3.0 – modul pro neuromuskulární onemocnění.....	50
<b>2 PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>51</b>
2.1 CÍL TEORETICKÉ ČÁSTI .....	51
2.2 CÍLE PRAKTICKÉ ČÁSTI.....	51
2.3 HYPOTÉZY PRAKTICKÉ ČÁSTI .....	51
2.4 CHARAKTERISTIKA SOUBORU .....	52
2.5 METODIKA MĚŘENÍ .....	53
2.6 NASTAVENÍ PARAMETRŮ ZÁTĚŽE NA DECHOVÝCH TRENAŽERECH .....	54
2.7 CVIČEBNÍ REŽIM.....	55
2.8 KAZUISTIKY .....	55
2.8.1 Pacient č. 1 .....	55
2.8.2 Pacient č. 2 .....	62
2.8.3 Pacient č. 3 .....	67
2.8.4 Pacient č. 4 .....	72
2.8.5 Pacient č. 5 .....	76
2.9 SOUHRN VÝLEDKŮ KAZUISTIK .....	81
2.9.1 Výsledky vyšetření.....	81
2.9.2 Hodnocení zvolených parametrů RMT.....	84
<b>3 DISKUZE .....</b>	<b>86</b>
<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>102</b>
<b>REFERENČNÍ SEZNAM.....</b>	<b>104</b>
<b>SEZNAM TABULEK .....</b>	<b>120</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ.....</b>	<b>121</b>
<b>SEZNAM GRAFŮ .....</b>	<b>122</b>
<b>SEZNAM PŘÍLOH .....</b>	<b>123</b>
<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>124</b>

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

- 6MMT – 6-minute mastication test (šestiminutový test žvýkacích svalů)
- 6MWD – 6-minute walking distance (dráha absolvovaná za 6 minut)
- 6MWT – 6-minute walk test (šestiminutový chůzový test)
- 1stMWT – vzdálenost, kterou pacient ujde při 6MWT během 1. minuty
- 6thMWD – vzdálenost, kterou pacient ujde během 6MWT během 6. minuty
- A6MCT – assisted 6-minute cycling test (asistovaný šestiminutový rumpálový test)
- ADL – activity of daily living (aktivity denního života)
- ATS – American Thoracic Society (Americká hrudní společnost)
- Bi-PAP – bi-level positive airway pressure (dvouúrovňový kontinuální pozitivní tlak vzduchu)
- cmH<sub>2</sub>O – centrimetry vodního sloupce (jednotka tlaku)
- CNS – centrální nervová soustava
- C-PAP – continuous positive airway pressure (trvalý přetlak v dýchacích cestách)
- DMD – Duchennova muskulární dystrofie
- EMT – expiratory muscle training (trénink výdechových svalů)
- ERV – expiratory reserve volume (výdechový rezervní objem)
- FEV<sub>1</sub> – forced expiratory volume in 1 second (objem vzduchu vydechnutý s maximálním úsilím za 1 vteřinu)
- FRC – functional residual capacity (funkční residuální kapacita)
- FVC – forced vital capacity (usilovná vitální kapacita)
- HDC – horní dýchací cesty
- IMT – inspiratory muscle training (trénink nádechových svalů)
- IPPB – intermittent positive pressure breathing (pozitivní přetlakové přerušované dýchání)
- IRV – inspiratory reserve volume (inspirační rezervní objem)
- m./mm. – musculus/musculi
- MID/MCID – minimal important difference/minimal clinically important difference (minimální klinicky významná změna)
- MDC – minimal detectable change (minimální detekovatelná změna)
- NMO – neuromuskulární onemocnění
- paCO<sub>2</sub> – parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi



- paO<sub>2</sub> – parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
- PCF – peak cough flow (vrcholový průtok vzduchu při kašli)
- Pdi – transdiafragmatický tlak
- Pdi<sub>max</sub> – maximální transdiafragmatický tlak
- PEF – peak expiratory flow (vrcholový výdechový průtok)
- PE<sub>max</sub> – maximal expiratory pressure (maximální výdechový tlak)
- PI<sub>max</sub> – maximal inspiratory pressure (maximální nádechový tlak)
- REM – rapid eye movement (rychlý pohyb očí)
- RLP – respiratory load perception (vnímání dechového úsilí)
- RMT – respiratory muscle training (trénink dýchacích svalů)
- RV – residual volume (reziduální objem)
- SF – srdeční frekvence
- SMA – spinální muskulární atrofie
- SMN – survival motor neuron
- SNIP – sniff nasal inspiratory pressure (maximální inspirační tlak měřený v nose)
- SpO<sub>2</sub> – saturace krve kyslíkem
- Ti – čas práce bránice při dýchání, tj. doba nádechu
- TLC – total lung capacity (celková kapacita plic)
- Ttot – celková délka dechového cyklu
- TTdi – tension-time index bránice
- UPV – umělá plicní ventilace
- VC – vital capacity (vitální kapacita plic)
- VO<sub>2max</sub> – maximální spotřeba kyslíku

## ÚVOD

Spinální muskulární atrofie je vzácné onemocnění  $\alpha$ -motoneuronu, které se projevuje oslabením převážně proximálního a axiálního svalstva a dýchacích svalů. Nyní je v ČR registrováno téměř 400 pacientů s tímto onemocněním. Oslabením dýchacích svalů mají pacienti nedostatečnou ventilační odpověď na zátěž, kterou může představovat v jejich případě i mírné respirační onemocnění a jsou tak ve zvýšením riziku respiračního selhání. Respirační selhání je nejčastější důvod předčasného úmrtí těchto pacientů. Vedle těchto komplikací stojí i únava z důvodu poruchy spánku kvůli noční hypoventilaci, deformity hrudníku, časté infekce, retence hlenu a mikroaspirace. Snížená compliance hrudního komplexu nadále zvyšuje dechovou práci a dochází tak k rychlejší únavě dýchacích svalů. Proto je pro tyto pacienty stěžejní péče o dýchací ústrojí a zachování, resp. zlepšení kondice nádechových a výdechových svalů. V této práci se zaměříme na ovlivnění dechových funkcí pomocí tréninku dýchacích svalů. Předpokládaný efekt této intervence je ve zlepšení síly nádechových a výdechových svalů, zlepšení plicních funkcí, zlepšení celkové kondice, snížení dušnosti, menší počet a lepší zvládnutí respiračních onemocnění a zvýšení kvality života a spánku.

Cílem této práce je rešerše dosavadní literatury na téma tréninku dýchacích svalů u pacientů se spinální muskulární atrofií, srovnání typů a jednotlivých modalit tréninku v této literatuře a výsledků, ke kterým autoři těchto studií došli. V praktické části stanovujeme konkrétní parametry tréninku a sledované parametry vyšetření. Ty testujeme na našich pěti kazuistikách. Design naší praktické části odpovídá preexperimentální studii s pretest – posttest formou, pomocí které zkoumáme, která vyšetření jsou v našich podmínkách proveditelná a mohou vést k hodnocení efektu této intervence, odhalujeme jejich slabá místa, hodnotíme námi zvolené parametry tréninku a vyvozujeme z toho doporučení pro budoucí výzkum.

# 1 PŘEHLED POZNATKŮ

## 1.1 Spinální muskulární atrofie

Spinální muskulární atrofie (SMA) je skupina vzácných, dědičných, progresivních neurodegenerativních onemocnění, které spadají do skupiny hereditárních motorických neuropatií a jsou charakterizované degenerací motoneuronů v předních rozích míšních. Nejčastějším typem, až z 95 %, je autozomálně recesivní forma, u které dochází k bialeické delecii nebo ztrátě funkce obou kopií tzv. *Survival Motor Neuron 1 (SMN1)* genu na chromozomu 5, který je zodpovědný za syntézu SMN proteinu (Verhaart et al. 2017). Následkem nedostatku SMN proteinu zanikají alfa-motoneurony v předních rozích míšních a často i motorická jádra hlavových nervů. Motoneurony jsou dle Montese et al. (2013) na nedostatek SMN proteinu nejcitlivější. Výsledkem je progresivní svalová slabost, unavitelnost a svalové atrofie příčně pruhovaného svalstva – především axiálních, respiračních a proximálních končetinových svalů (Mercuri et al. 2018). Kromě postižení motoneuronu se dále udává změna přenosu na nervosvalové ploténce, která je pravděpodobně odpovědná právě za svalovou unavitelnost, která je pro SMA typická (Montes et al. 2013; Kariya et al. 2008). Zároveň je relativně recentně popsána dysfunkce na úrovni senzoryckých složek motoricko-senzoryckého okruhu, která může hrát významnou roli v patogenezi onemocnění vedle defektu motorických neuronů (Shorrock et al. 2019).

Jedná se o heterogenní onemocnění, které pojímá vícero fenotypů. Ty jsou rozděleny dle počtu kopií genu SMN2, který částečně, ovšem neplnohodnotně, vyrovnává hladiny SMN proteinu (expresí SMN2 vzniká pouze 10% funkčního SMN proteinu). Obecně platí, že čím více kopií „záložního“ SMN2 genu pacient má, tím lehčí formou SMA trpí, tím lepší má prognózu a zachovalé motorické projevy. Je třeba uvažovat nad klinickými projevy SMA pacientů jako nad širokým spektrem symptomů. Dosud používané základní rozdělení nemoci je do typů 0-IV dle počátku projevů nemoci a nejvýše dosažené motorické dovednosti (D’Amico et al. 2011; Kolb a Kissel 2015; Piepers et al. 2008). Toto rozdělení již není aktuální u nových pacientů díky včasnému novorozeneckému screeningu a novým léčebným postupům, které jsou od roku 2016 SMA pacientům aplikovány a výrazně mění jejich klinický stav, nicméně stále zůstává v klinické praxi používáno.

Onemocnění se projevuje od narození do dospělosti. Incidence nemoci je 1:10 000

(v ČR je dle mezinárodní studie Verhaarta et al. (2017) incidence 1:8 400), prevalence nemoci je odhadována na 1-2 na 100 000. Nemoc postihuje rovnocenně chlapce i dívky (nicméně chlapci pravděpodobně trpí horšími klinickými projevy (Sun et al. 2023)). Od roku 2012 existuje v České republice registr SMA pacientů REaDY, který čítá aktuálně ke dni 23.6. 2024 celkově 395 pacientů se SMA (Příloha č. 1). Po Duchennově muskulární dystrofii (DMD) je to nejčastější neuromuskulární onemocnění v dětském věku a nejčastější příčinou úmrtnosti kojenců na vrozené onemocnění (Markowitz et al. 2012; Miniño et al. 2010).

Do roku 2022, kdy byl v ČR zaveden pilotní program novorozeneckého screeningu pro SMA, byla diagnostika pouze klinická po propuknutí symptomů nemoci (anamnéza a objektivní nález svalové hypotonie, atrofií, fascikulace jazyka), dále kondukční elektromyografie (vyšší a delší akční potenciály, redukce interferenčního vzorce a fibrilační potenciály ukazující aktivní denervaci svalu), s následným genetickým vyšetřením pro potvrzení a specifikaci SMA oproti jiným neuromuskulárním onemocněním (Wang et al. 2007; Haberlová 2016). Diferenciální diagnostika uvažuje především vrozené svalové dystrofie, vrozené myopatie, amyotrofickou laterální sklerózu, metabolické poruchy sacharidů, myastenii gravis a syndrom Charcot-Marie-Tooth (Kočová 2017; Salort-Campana a Quijano-Roy 2020). Od ledna 2024 je v České republice SMA zařazena do celoplošného novorozeneckého laboratorního screeningu odběrem krve z patičky během prvních dnů po porodu. Vyšetření je plně hrazeno pojišťovnou ([www.nsc.uzis.cz](http://www.nsc.uzis.cz)). Tento screening hraje klíčovou roli v léčbě SMA. Díky brzkému zachycení onemocnění a včasnému podání léčby v presymptomatickém stádiu, tj. před nevratným poškozením neuronů a svalovou atrofií, je výrazně zmírněn klinický dopad na motoriku jedince, snížena mortalita v důsledku SMA a prodloužena délka života pacienta, zlepšena prognóza onemocnění a kvalita života (Glascok et al. 2018). Laboratorní diagnostika analýzou bíaleické delece genu SMN1 a počtu kopií genu SMN2 je důležitá nejen pro stanovení prognózy onemocnění, ale jako indikační kritérium pro nákladnou farmakologickou léčbu. Zbýlých 5 % onemocnění SMA, které vzniká jiným typem mutace, bohužel tato diagnostika, a tedy screening nezachytí (Parsons et al. 1998).

### 1.1.1 Fenotypy SMA a jejich klinický obraz

Klinický obraz pacientů se nachází na širokém spektru, kde rozdělení na typy je velmi vágní a víceméně určuje pouze nástup obtíží, počet kopií SMN2 genu, dosažené motorické milníky a orientačně klinický předpokládaný stav. Obecně je rozpětí projevů od generalizované hypotonie s respiračním selháním z důvodu slabosti a unavitelnosti dechových svalů, přes progresivní svalovou slabost pletenců především dolních končetin, slabost dechových svalů, rozvoj atrofií, kontraktur a neurogenní skoliózy, až po schopnost samostatné chůze a mírné projevy v dospělosti (Haberlová 2016; Wadman et al. 2017; Wu et al. 2022). Dle Wadmana et al. (2017) souvisí úměrně prognóza s počtem kopií genu SMN2. Je nutné poznamenat, že sociální kontakt a intelekt pacientů je zcela v normě (Haberlová 2016; Wu et al. 2022). V poslední době (světově od roku 2016) se klinický obraz i terminologie typů pacientů zásadně mění díky efektivní léčbě, která pomáhá udržet funkční motorický stav pacientů nebo zlepšovat projevy onemocnění. Původní typologie se ovšem stále využívá a její typický klinický vzorec je následující:

#### **SMA typ 0**

Nejzávažnější forma onemocnění, která se projevuje již prenatálně. Narozené dítě trpí těžkou generalizovanou svalovou hypotonií a atrofií, areflexií, absencí pohybu končetin, trupu i obličeje a kongenitálními kontrakturami. Časté jsou i vrozené vývojové vady srdce (Kolb a Kissel 2015). Bez umělé plicní ventilace (UPV) děti umírají na respirační selhání do několika týdnů po narození (Wu et al. 2022).

#### **SMA typ I (m. Werdnig-Hoffmann)**

Nejčastější forma (60 % všech SMA, prevalence 1:20 000 živě narozených dětí) s nejhroším motorickým deficitem (po prenatálním typu 0) (Verhaart et al. 2017). V laboratorním obraze nacházíme 1-3 kopie SMN2 genu (Wadman et al. 2017). Projevuje se od narození do 6 měsíců věku. Klinickým projevem je generalizovaná hypotonie (typický obraz tzv. floppy baby a tzv. žabí pozice dolních končetin) a svalová slabost (pozorujeme mj. slabý pláč dítěte). Dále nacházíme hypo až areflexii. U této formy jsou také typické fascikulace jazyka. Motorický vývoj je z důvodů hypotonie a slabosti opožděn (Kolb a Kissel 2015; Wu et al. 2022). Držení hlavy je omezené a dohromady se schopností otočit se ze zad na bok ovlivňuje prognózu (Wadman et al. 2017). Brzy nastupují polykací obtíže a potíže s příjmem potravy, proto je nutné sondování. Sociální

kontakt dítěte je v normě a ve většině případů je schopné řeči. U přeživších často zůstává zachována jemná motorika na horních končetinách a pacient je schopen ovládat elektrický vozík. Bez léčby a podpory na UPV umíraly tyto děti do 2 let věku na respirační insuficienci, nebyly schopny samostatného sedu (tzv. non-sitters), ani samostatného přetočení vleže (Mercuri et al. 2018). Tento typ se dále dělí na 3 subtypy Ia-Ic dle počtu kopií SMN2 genu.

Subtyp Ia má pouze 1 kopii SMN2 genu, projevy nemoci nastupují do 2 týdnů věku, dožívají se nejčastěji 0,5 roku. Děti nejsou schopny pohybu hlavou, vyžadují podporu dýchání a příjmu potravy od narození (Wadman et al. 2017; Wu et al. 2022).

Subtyp Ib zahrnuje 2 kopie SMN2 genu, projevuje se do 3 měsíců od narození, věk dožití je zhruba 1 rok, nástup ventilační podpory koncem 1. věku života. Děti nedospějí do otočení ze zad na bok, ani nejsou schopny samostatně hýbat hlavou (Wadman et al. 2017; Wu et al. 2022).

Subtyp Ic obsahuje až 3 kopie SMN2 genu, projevuje se od 3 do 6 měsíců po narození a věk dožití jsou 2 roky. Lepší prognózu vykazují děti, které jsou schopny hýbat hlavou (průměrný věk dosažení tohoto milníku je 3,5 měsíce), případně se přetočit (průměrně nastupuje po 5. měsíci). Hypotonie je stále generalizovaná, lze už ovšem dle Wu et al. (2022) pozorovat větší svalovou slabost proximálně a v dolních končetinách. Přeživší pacienti nastupují na dechovou podporu průměrně kolem 11-14 roku (Wadman et al. 2017).

## **SMA typ II**

Druhá nejčastější forma SMA. Genetický obraz nemoci je 2-4 kopie SMN2 genu (nejčastěji 3 kopie). Klinický projev tohoto typu se objevuje do 18. měsíce věku. Děti vykazují mírnou generalizovanou hypotonii a trupovou slabost. V psychomotorickém vývoji je opožděno otáčení a sed. Jsou schopny samostatného sedu (tzv. sitters), ale ne samostatné chůze (tzv. non-ambulatory), jelikož se u nich projevuje symetrická proximální svalová slabost na dolních končetinách. Velmi častý je rozvoj kyfoskoliózy a kloubních kontraktur (např. i ankylóza mandibuly). Dalším projevem může být i posturální a kinetický třes aker horních končetin, a i zde někdy pozorujeme fascikulace jazyka (Kolb a Kissel 2015; Wadman et al. 2017). Problémy s příjmem potravy vycházejí u této formy z oslabení a unavitelnosti žvýkacích svalů a omezení pohybu v temporomandibulárním kloubu (D'Amico et al. 2011; van der Heul et al. 2022). Wadman et al. (2014) popisuje dle MRI přestavbu na tukovou tkáň a atrofii m.

pterygoideus lateralis, který je zodpovědný za počátek otevření úst, latero-laterální pohyby čelisti a její protrakci a tím se výrazně podílí na žvýkacích pohybech. I u této formy je riziko respirační insuficience, a tedy v některých případech nutnost UPV. Dle péče se dožívají dospělosti, zhruba do 40 let. Tato forma se dále dělí na IIa a IIb subtyp. Projevy subtypu IIa nastupují průměrně kolem 9. měsíce po narození, subtyp IIb o něco později kolem 14. měsíce věku a oproti IIa subtypu jsou někdy schopni stoje s oporou nebo bez a udrží si schopnost sedu déle, až do adolescence. Až třetina pacientů subtypu IIa dospěje k respirační podpoře v noci (subtyp IIb pouze zhruba z 10 %) a přes 60 % pacientů podstoupí operaci skoliózy do 15 let, subtyp IIa o pár let dříve než subtyp IIb (Wadman et al. 2017).

### **SMA typ III (m. Kugelberg-Welander)**

Tento typ, který geneticky znamená 3-4 kopie SMN2 genu, patří mezi lehčí formy SMA a jako jediný typ má dle Markowitz et al. (2012) častější výskyt u chlapců. I tento typ se rozděluje na subtyp IIIa a IIIb, z čehož subtyp IIIa se projevuje mezi 18.-36. měsícem, subtyp IIIb mezi 3.-18. rokem (Wu et al. 2022). Projevy jsou v tomto typu velmi variabilní. Dřívější nástup onemocnění znamená horší klinický projev (Zerres a Rudnik-Schoneborn 1995; Wadman et al. 2017). U této formy je nejvýraznější oslabení pletenců dolní končetiny, proto bývá stoj a chůze a její opoždění v psychomotorickém vývoji prvním projevem onemocnění. Při snaze postavit se pozorujeme Gowersovo znamení, chůze je kolébavá a během chůze jsou časté pády (Gozal 2000), dítě má problém vyjít schody a běžet (Salort-Campana a Quijano-Roy 2020). Pacienti jsou samostatně chůze schopni, ovšem postupně se zhoršuje a mohou její schopnost dokonce ztratit před nebo během puberty (subtyp IIIa). Oproti subtypu IIIa jsou pacienti se SMA IIIb schopni běhu, skoku a mohou se tak více účastnit sportovních aktivit s vrstevníky (Wu et al. 2022). Stejně jako v těžších formách SMA, i u tohoto typu dochází k rozvoji skoliózy a kontraktur, typicky symetricky na pseudohypertrofovaných lýtkách (Farrar et al. 2013) a k rozvoji pes equinovarus (Gozal 2000) nebo pes cavus (Salort-Campana a Quijano-Roy 2020). Dle Wadmana et al. (2017) operaci skoliózy podstoupí zhruba třetina pacientů a věk, kdy k operaci dochází, souvisí s počtem kopií SMN2 genu. Někteří pacienti mohou pomalou progresí onemocnění dospět i do stavu respirační insuficience, dysfagie a dysartrie. Na noční dechovou podporu přechází kolem 40. roku, subtyp IIIa dospěje v malém procentu k podpoře dýchání i během dne průměrně kolem 30. roku (Wadman et al. 2017). Častým projevem je i akrální třes na horních končetinách, rychlé krátké pohyby

prstů, a fascikulace jazyka u této formy nejsou výjimkou (Salort-Campana a Quijano-Roy 2020). Dle Gozala (2000) se projevují fascikulace i v proximálních svalech, převážně při zhoršení svalové slabosti. Nejvíce oslabené svaly u SMA III jsou m. triceps brachii, m. deltoideus, m. iliopsoas a m. quadriceps femoris (Salort-Campana a Quijano-Roy 2020). Nemocní s typem SMA III se standardně dožívají dospělosti (Wadman et al. 2017; Wu et al. 2022).

### **SMA typ IV**

Typ IV je nejlehčí forma onemocnění a tvoří méně než 5 % SMA případů (Kolb a Kissel 2015). Její mírné projevy nastupují až v dospělosti, výjimečně se vyskytne juvenilní forma (Piepers et al. 2008). Pacienti jsou schopni veškerých aktivit denního života (ADL) a samostatné chůze a jsou bez respiračních obtíží. Trpí lehkou proximální končetinovou slabostí s mírnou progresí. Někdy je oslaben patelární reflex (Salort-Campana a Quijano-Roy 2020). Doba dožití je stejná jako u zdravé populace.

Existují i formy SMA, které nejsou vázané na mutaci SMN1 genu, kterými se tato práce detailněji nezabývá (jejich přehled viz Příloha č. 2). Skupina je velmi různorodá a často se pojí s jinými vývojovými vadami a onemocněními (Haberlová 2016).

## **1.1.2 Problematika dýchání u spinální muskulární atrofie**

Kromě dopadu onemocnění SMA na ztížené aktivity denního života (ADL), omezení sedu, stoje a chůze, je hlavním problémem, především u SMA typu I a II, omezení dechové funkce z důvodu slabosti respiračních a trupových svalů s rizikem rozvoje respiračního selhání, které je hlavní příčinou vysoké mortality těchto pacientů (Gozal 2000; Mellies et al. 2003; Perez et al. 1996; Wang et al. 2007).

### **1.1.2.1 Fyziologie a kineziologie dýchání**

Dýchání je fyziologická potřeba sloužící k výměně dechových plynů mezi okolním prostředím a krví, tj. zásobení těla kyslíkem jako energie pro oxidativní metabolismus a odvádění oxidu uhličitého jako produktu metabolismu, a tedy pro zachování acidobazické rovnováhy. Pro jeho správnou funkci je třeba intaktní plicní tkáň, struktury hrudního koše, normální funkce dechových svalů a správné centrální řízení dechu z CNS (tudíž i zachovalé aferentní vstupy z proprioreceptorů), dohromady s funkčními periferními i centrálními receptory  $p\text{aCO}_2$  a  $p\text{aO}_2$  v arteriální krvi. Pokud



některý z těchto systémů selže, dochází k rozvoji respirační nedostatečnosti, kdy dechový systém nezvládá kompenzovat nároky organismu na kyslík a odvod oxidu uhličitého z těla (Kittnar 2011; Patel 2022). V rámci řízení dechu hrají důležitou roli struktury CNS odpovědné za volní pohyb dechových svalů (parietální lalok a kortiko-spinální dráha) a struktury pro automatické řízení dechu (respirační a pneumotaktická centra v mozkovém kmeni, ventro-dorsální medulla oblongata, nervové dráhy v mozkovém kmeni a emočně a bolestí ovlivnitelný limbický systém a hypothalamus). Zpětnovazebné řízení (tzv. chemoreflex) se děje na úrovni chemoreceptorů v mozku (v medulla oblongata), které jsou citlivé na vzestup  $\text{CO}_2$  a  $\text{H}^+$ , a periferních receptorových glomů v aortě a při bifurkaci karotid, které reagují na pokles  $\text{paO}_2$  v krvi (Guyenet a Bayliss 2015; Patel et al. 2022). Chemoreflex je děj, kdy díky zpětné vazbě z těchto receptorů dochází k tonizaci dechových svalů, tedy k hyperventilaci pro odbavení zvýšeného  $\text{CO}_2$  v organismu a k zvýšené ventilaci pro získání  $\text{O}_2$  (Ganong 2005; Dempsey et al. 2006). Pro správné řízení CNS je ovšem nutná i zpětná neurální vazba vedená aferentně z mechanoreceptorů v dýchacích cestách, dechových svalech, plicích a z plicních cév skrz nervus vagus (Mourek 2012; Benditt 2018).

Inspirium je aktivní děj, během kterého dochází vytvořením negativního intrapleurálního a intrapulmonárního tlaku k nasávání vzduchu do plic. To se děje pomocí sestupu bránice do abdominálního prostoru při její kontrakci a expanzi hrudního koše pomocí vnějších interkostálních svalů a mm. levatores costarum. Předpokladem pro správné rozvíjení hrudníku do nádechu je izometrická koaktivace břišní stěny a pánevního dna, díky které může bránice vytvořit punctum fixum na svých žeberních úponech, a tak sestoupit kaudálně, tj. zvýšit objem hrudní dutiny. V druhém kroku inspira se při zvýšení nitrobřišního tlaku posouvá punctum fixum na centrum tendineum bránice a ta je tak schopna elevace dolních žeber. Dalšími efektoři nádechu jsou mm. intercostales externii a mm. levatores costarum, které společně svým kraniálním tahem zvedají žebra, a tak dochází k další expanzi hrudní dutiny. Zároveň jsou tyto svaly důležitými fixátory hrudního koše, díky kterým hrudní koš nekolabuje při kaudálním tahu bránice (Gransee et al. 2012). Rotace žeber probíhá kolem osy kostovertebrálních skloubení. U horních žeber je osa skloněna více horizontálně, žebra rotují zhruba o  $30^\circ$  a pohybují se více kraniálně. U dolních žeber je osa kostovertebrálních skloubení více vertikální, žebra rotují kolem osy zhruba o  $60^\circ$  a rozvíjí se více do šířky (Véle 2006; Tichý 2008). Pasivní složkou inspira je akumulace elastické energie ve strukturách hrudního koše a expiračních svalů na konci expira. Po uvolnění expiračních svalů tak dochází

k pasivnímu zvýšení objemu hrudního koše před aktivací inspiračních svalů (Benditt 2018). V sedě, během klidového dýchání, je bránice odpovědná za zhruba 70 % nádechu, vedle ní potom ze 30 % tvoří nádech interkostální svaly. Vleže je tento poměr respektive 90 : 10 % (Druz a Sharp 1981). Zároveň během klidového dýchání bránice využívá pouze 10-20 % své kapacity k nádechu (Benditt 2018). Při usilovném dýchání se zapojují pomocné nádechové svaly, které napomáhají dalšímu rozvíjení hrudníku (mm. pectorales, mm. scaleni, m. sternocleidomastoideus, mm. suprahyoidei a infahyoidei, m. latissimus dorsi, dolní vlákna m. seratus anterior, mm. erectores spinae, m. iliocostalis) (Čihák 2001). K efektivnímu dýchání přispívají také svaly suprahyoidní, infahyoidní, žvýkácké svaly, svaly jazyka a měkkého patra, které zamezují obstrukci v horních dýchacích cestách, aspiraci a citlivě regulují průtok vzduchu horními dýchacími cestami (Gransee et al. 2012; Patel et al. 2022).

Klidové expirium je pasivní děj, který probíhá díky retrakční síle plic a hrudního koše během relaxace inspiračních svalů a pomocí váhy hrudního koše. Usilovné expirium je ovšem aktivním dějem a vyžaduje zapojení hlavních i vedlejších výdechových svalů (mm. intercostales interni, m. sternocostalis, m. transversus abdominis, mm. obliqui abdominis externi et interni, m. transversus thoracis, m. rectus abdominis, m. serratus posterior inferior, m. quadratus lumborum, m. iliocostalis, m. erector spinae) (Čihák 2001). Tyto svaly napomáhají retrakci hrudníku a kaudalizaci dolních žeber. Hrají také roli při fonaci a jsou důležitými efekty kašle.

Kašel je důležitý explozivní manévr, který má za cíl clearance dechových cest. Efektivní expektorace vyžaduje nádech v objemu 60-90 % celkové plicní kapacity, následně uzavření glottis a kompresi vzduchu v dýchacích cestách, v dalším kroku rychlé otevření glottis a prudký výdech s vysokou průtokovou rychlostí (Benditt 2018; Panitch 2009; Chatwin et al. 2011).

Dechová práce je práce, která je potřeba k překonání proudového odporu dýchacích cest a elastického a viskózního odporu hrudního komplexu během ventilace (tj. plicní tkáně a struktur hrudního koše). Poddajnost, tzv. compliance, vyjadřuje, jak velký tlak je nutno vyvinout pro změnu objemu. Čím poddajnější hrudní komplex je (hrudní koš a plíce), tím méně úsilí je třeba k inflaci nebo retrakci. Plíce přitom bez transpulmonálního tlaku přirozeně kolabuje, hrudník naopak spontánně expanduje, a tak se vzájemně tyto tendence vyrovnávají. Klidová poloha hrudníku odpovídá objemu funkční reziduální kapacity, tedy objemu po klidném výdechu. Motory dechové práce jsou dýchací svaly viz jejich kineziologie výše. Centrální kontrola dýchání se snaží

minimalizovat dechovou práci harmonizací poměru dechového objemu vůči dechové frekvenci a tím zajistit adekvátní odpověď při rozdílných nárocích na ventilaci. V klidovém metabolismu jsou 1-2 % celkové energie spotřebována právě dýcháním, nicméně při zátěži může vzrůst hrazení dechové práce až na 30 % celkové spotřeby organismu. Spotřeba kyslíku respiračními svaly se při maximální zátěži u zdravých lidí pohybuje kolem 10-15 % celkové spotřeby kyslíku (Kittnar 2011; Patel et al. 2022). Dechová práce roste při zvýšeném nároku organismu na výměnu dechových plynů, tj. při poklesu pH krve při zátěži nebo dechové nedostatečnosti. Během zátěže reaguje organismus zvýšením minutové ventilace skrz zvětšení dechového objemu (do zhruba 50-60 % maxima vitální kapacity, kde dosáhne zvýšení dechového objemu plateau) a zvýšením dechové frekvence (ve vyšších intenzitách zátěže je to hlavní proměnná). Zvýšení dechové frekvence se děje na úkor délky nádechu a výdechu, převážně se zkracuje výdech (Sheel 2002). Do jisté míry zátěže je výdech stále pasivním dějem, v určitý moment začíná ovšem potřeba zvýšit dechový objem z expiračního rezervního objemu, a proto nastupují výdechové svaly do aktivity a tím se opět zvyšuje dechová práce. Během zátěže abdominální svaly uchovávají na konci aktivního výdechu energii, která pomáhá dalšímu pohybu v iniciální fázi nádechu (Benditt 2018). Při delší zátěži větší intenzity dochází zvýšenou dechovou prací k únavě respiračních svalů a k nástupu dušnosti, tj. subjektivnímu pocitu dechové tísně, omezení dechových funkcí a tolerance zátěže (Fernández-Lázaro et al. 2021).

### **1.1.2.2 Patofyziologie a patokineziologie respiračního systému u SMA**

Mimo výše popsaného postižení pohybového aparátu v rámci spinální muskulární atrofie je stěžejní dopad tohoto onemocnění na respirační systém pacienta. Je důležité pátrat po příznacích oslabení dýchacích svalů během diagnostiky, jelikož si na ně velmi často pacienti spontánně nestěžují (rodina i pacient jsou na hypoventilaci zvyklí a v běžném, již tak těžkém režimu péče si nemusí příznaků všimnout, případně není odhalena nedostatečná reakce dechového systému na zátěž z důvodu obecně snížené fyzické aktivity). Mezi varovné příznaky patří poruchy spánku a s tím spojené denní somnolence a únava, častější respirační infekce s delší dobou rekonvalescence, vyšší dechová frekvence, změněný dechový stereotyp s neoptimálním rozvíjením a mělkými pohyby hrudního koše a porucha řeči, kdy pacient projevuje známky dušnosti během mluvy (Birnkranz 2002).

Obecně platí lineární vztah mezi tíží postižení motorického aparátu a respiračními

obtížemi (LoMauro et al. 2014; 2016; Veldhoen et al. 2022). Následující klinický obraz dechových funkcí a dechové motoriky odpovídá proto především SMA typu I, II a IIIa, nicméně i někteří pacienti typu IIIb mohou do takového stádia dospět (LoMauro et al. 2016). Khirani et al. (2013) srovnávali rychlost zhoršení projevů onemocnění u SMA typu II a IIIa oproti typu IIIb. Ke zhoršení obtíží došlo stejným tempem jen u typu II a IIIa dříve. Human a Morrow (2021) ve své práci zmiňují zajímavost dle pozorování Birnkranta et al. (2018), Mayera et al. (2017) a Meiera et al. (2017) u pacientů s DMD, kdy postupná ztráta schopnosti elevace horní končetiny souvisí se zhoršením plicních funkcí.

Z důvodu sníženého svalového tonu, svalové slabosti a unavitelnosti hlavních dechových svalů a pomocných dechových svalů, trpí pacienti omezením dechové funkce, které se formativně podílí na odlišné morfologii a strukturálním omezení dechového aparátu. U pacientů se SMA pozorujeme progredující slabost mezižeberních svalů oproti relativně zachovalé funkci bránice (LoMauro et al. 2014; Wang et al. 2007). Někdy je tento fakt mylně interpretován jako větší postižení expiračních svalů oproti inspiračním svalů (Boentert et al. 2017). Lze říci, že je u SMA výraznější postižení expira oproti inspiriu, právě zachovalou funkcí bránice (Veldhoen et al. 2022). Ta v inspiriu svojí kontrakcí sestupuje kaudálně. Bez opory o orgány břišní dutiny, za normálních podmínek vytvořené břišním lisem, vede ovšem při nádechu k prominenci břišní stěny a bez fixace a expanze hrudníku pomocí interkostálních svalů vzniká negativní tlak v hrudníku, který může způsobit paradoxní pohyb hrudníku směrem dovnitř místo fyziologické expanze. Toto paradoxní vtahování hrudníku znamená nedostatečné provzdušnění plic a neefektivní, „ztracenou“ práci bránice, která místo inflace vzduchu do plic deformuje hrudní stěnu (LoMauro et al. 2016). Horní části hrudního koše nejsou tedy expandované téměř vůbec, oproti dolním žebrům, které se alespoň částečně rozvíjejí pomocí bránice. Můžeme tak pozorovat abdominální dýchání a deformity v oblasti hrudníku - tzv. bell-shaped hrudník a pes excavatum (Panitch 2009; Neumannová in Kočová 2017; LoMauro et al. 2014). Dle Schrotha (2009), Veldhoena et al. (2022) a LoMaura et al. (2014) je pro bránici méně výhodná pozice v sedě oproti vleže a je proto vhodné při dechové nedostatečnosti zaujmout pozici vleže nebo v Trendelenburgově pozici. Kvůli chronickému oslabení a atrofii mezižeberních svalů jsou exkurze hrudní stěny nedostatečné, a tak dochází ke snížení elasticity hrudního koše, které má během vývoje jedince za následek restriktci růstu plicní tkáně a její fibrotizaci (Gozal 2000; Chatwin et al. 2011; Patel et al. 2022). U neonatální SMA může být dokonce příčinou plicní aplazie

(Simonds 2006). Dle Pereze et al. (1996) chybí spontánní opakované hluboké nádechy jako zívnutí a „vzdech“, které pomáhají pravidelně rozprostřít surfaktant a provzdušnit atelektická místa v plicích. Do omezení poddajnosti hrudního koše, potažmo tak plicní tkáň, vstupuje také rozvoj neurogení kyfoslózy, která deformuje hrudní koš a přispívá k další restrikci dechové mechaniky (Inal-Ince et al. 2009; Kolb a Kissel 2015; Fauroux et al. 2020; Patel et al. 2022). Dochází tak k omezení kapacity a objemů plic (typický výsledek spirometrického vyšetření). Jako prevence dysplazie plicní tkáň a snížení elasticity hrudního komplexu se nabízí pozitivní přetlaková terapie, která nastaveným pozitivním tlakem v dýchacích cestách udržuje alveoli otevřené, zamezuje jejich kolapsu a pomáhá zachovat pružnost hrudního koše (Lissoni et al. 1998; Gozal 2000; Chatwin et al. 2011; Barois a Estournet-Mathiaud 1993). Zároveň Papastamelos a kolegové (1996) zjistili, že u dětských pacientů s neuromuskulárním onemocněním je pasivní compliance hrudního koše větší, a proto dle nich dochází k jeho většímu kolapsu při inspiraci a při extrémním výdechu.

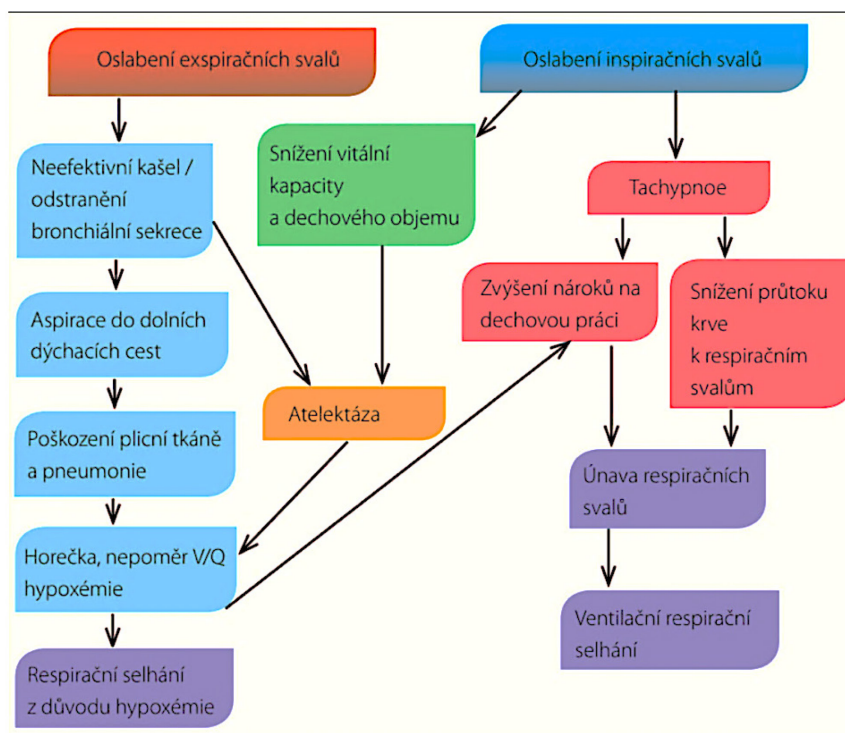
Vzhledem k oslabení vnějších interkostálních svalů se na nádechu kromě bránice podílejí také pomocné nádechové svaly (mm. pectorales, m. latissimus dorsi, m. trapezius bilat., mm. scaleni, m. sternocleidomastoideus, m. platysma) (Patel et al. 2022).

Na druhé straně má slabost výdechových svalů za následek především nedostatečnou expektoraci. Jak již bylo zmíněno výše, pro efektivní kašel je třeba vygenerovat dostatečný objem při nádechu (více než 60 % celkové plicní kapacity), uzavřít glottis, aktivovat thorakoabdominální výdechové svaly k vytvoření intrathorakálního tlaku a následně pak při rychlém otevření glottis prudce vydechnout (Benditt 2018; Chiang et al. 2018; Panitch 2009). U spinální muskulární atrofie jsou nebo mohou být postižené všechny složky tohoto děje. Oslabení glottických svalů zapříčiní nedokonalé uzavření nebo otevření glottis, oslabení nádechových svalů limituje nádechový objem (proto také nelze náležitě využít pomocnou pasivní retrakční schopnost hrudního koše) a v poslední řadě výdechové svaly nejsou schopny generovat dostatečný tlak na dýchací cesty k jejich kompresi a sílu k vytvoření dostatečného průtoku pro explozivní výdech. Retence hlenu v dýchacích cestách vede k častým, ale neefektivním pokusům o kašel, které přispívají k častému pocitu dušnosti (Birnkranz 2002). Neefektivní expektorace dále vede u SMA k častým chronickým pneumoniím, na jejichž podkladě zánětlivá plicní tkáň vytváří bronchiektázie, mikroatelektázy a plicní parenchym fibrotizuje. To opět přispívá k snížené compliance plic (Sharma 2009; Benditt 2018; Hull et al. 2012). K opakovaným pneumoniím dochází také z důvodu častých (mikro)aspirací,

kteřé vznikají na základě oslabení svalů zodpovědných za polykání při bulbární symptomatice SMA či gastroesophageálního refluxu (Hadjikoutis a Wiles 2001; Schroth 2009). Popisem typických hodnot dechových funkcí (statických i dynamických) u pacientů se spinální muskulární atrofií se zabývá kapitola 1.3.1 *Spirometrie* a 1.3.2 *Měření maximálních ústních okluzních tlaků  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$* .

K respiračnímu selhání dochází ve chvíli, kdy dechová práce nestačí hradit energetické nároky organismu přívodem  $O_2$  do krve (tzv. hypoxémie) nebo zachovat homeostázu eliminací oxidu uhličitého (tzv. hyperkapnie). V případě pacientů se SMA se jedná o dekompenzaci základního onemocnění. Spouštěčem respiračního selhání bývá progresse onemocnění, operační výkony nebo infekce dýchacích cest, pneumonie či jiné zánětlivé onemocnění, při kterém je oslabení muskulatury výraznější a odpor hrudního komplexu větší, a zároveň je požadavek na vyšší dechovou práci. Selhání předchází respirační insuficience. U SMA, jako u dalších nervosvalových onemocnění, dochází typicky k snížení alveolární ventilace důsledkem nedostatečné síly a vytrvalosti dýchacích svalů k překonání (zvýšeného) odporu dýchacích cest a hrudního komplexu. V zátěžové situaci, později i ve spánku a finálně i v klidu, organismus nezvládá zajistit vhodnou výměnu dechových plynů a rozvíjí se hyperkapnie. Na tu reaguje CNS snahou zvýšit ventilaci, tedy dechovou práci, pro zajištění homeostázy (Boentert et al. 2017; Fauroux et al. 2020; Patel et al. 2022; Neumannová in Kočová 2017). Zajímavé je, že García Río et al. (1994) objevili u neuromuskulárních pacientů pouze 30 % odpověď na hyperkapnii oproti zdravým lidem. To je pravděpodobně dané sníženou citlivostí na  $paCO_2$  u těchto pacientů (Fauroux et al. 2020; Patel et al. 2022). Dechová práce roste a s ní i její energetické potřeby, neroste však efektivita ventilace. Oslabením respiračních svalů, jejich únavou a z důvodů snížené compliance hrudního koše a plic není možné zvýšit minutový objem. Aferentací z intrapulmonárních receptorů a proprioceptorů v dýchacích svalech jde informace do CNS o nedostatečné ventilaci. Dechový aparát proto reaguje dalším zvýšením dechové práce zvýšením dechové frekvence. Dochází k mělkému dýchání, tachypnoe a viditelně namáhavému dýchání (pohyby nosního chřípí, vtahování jugula, zapojení pomocných nádechových svalů). Při tachypnoe s nízkým objemem se navíc zvětšuje ventilace mrtvého prostoru a dýchání je tak proto nadále neefektivní (Panitch 2009; Fauroux et al. 2020; Patel et al. 2022). Už tak oslabené dýchací svaly se zvýšenou dechovou prací dále vyčerpávají. Dle Panitche (2009) dochází k únavě bránice do 60 minut při práci nad 40 % maximálního tlaku ( $P_{di_{max}}$ ), který je schopna generovat. U zdravých jedinců je popsána únava bránice zhruba po 10 minutách zátěže

na 80 %  $VO_{2max}$ , což odpovídá hyperventilaci nad 70 % maximální volní ventilace (Sheel 2002; Babcock et al. 2002). Tzv. tension-time index bránice (TTdi) znázorňuje riziko únavy bránice. Je definovaný jako poměr  $P_{di}/P_{di_{max}}$  (tlak bránice, který generuje při dýchání/maximální tlak, který je schopna generovat) v součinu s poměrem  $T_i/T_{tot}$  (čas práce bránice v nádechu/celková délka dechového cyklu). Za normálních okolností je velmi nízko pod svou kritickou hodnotou. Jakékoli zvýšení poměru  $P_{di}/P_{di_{max}}$  nebo  $T_i/T_{tot}$  ovšem zvyšuje riziko únavy bránice (Panitch 2009). Khirani et al. (2013) ve své studii zmiňuje, že únava bránice se rozvinula u pacientů se SMA typu II po 10. roce života, pravděpodobně kvůli zhoršení poddajnosti plic a hrudníku s progredující skoliózou v růstovém spurtu. Při vzrůstající zátěži se fyziologicky snižuje poměr zapojení bránice vůči interkostálním svalům (Mador et al. 1993). Ty jsou u SMA oproti bránici postiženy více a proto tak nemohou nastupující únavu kompenzovat a bránice se tak dále přetěžuje. Ke zhoršení stavu také přispívá obstrukce HDC oslabením svalů horních dýchacích cest při bulbární symptomatice SMA (Patel et al. 2022). Mador et al. (1993) dále zmiňuje možné zhoršení práce bránice při poklesu pH v arteriální krvi. U SMA typu I a II je i bez zátěže přítomna tachypnoe jako kompenzační mechanismus pro udržení minutové ventilace při nízkém dechovém objemu z důvodu restrikce plicní tkáně a hrudní stěny (LoMauro et al. 2016). Mechanismus respiračního selhání shrnuje obrázek 1.



**Obrázek 1.** Schéma patofyziologie dýchání u neuromuskulárních onemocnění (Žůrková a Shudeiwa 2012)

Zvýšená námahová dušnost vede k nižší toleranci pohybové aktivity (Laveneziana 2010). U neuromuskulárních onemocnění není výjimkou obezita, která opět negativně přispívá k vyšší dechové práci (Patel et al. 2022).

Dalším projevem oslabení dechových svalů je spánková dyspnoe. Ve spánku je zvětšen odpor dýchacích cest a snížená funkční reziduální kapacita plic. Při REM fázi je snížený tonus kosterních svalů s výjimkou bránice a extraokulárních svalů. Za inspirium je tedy odpovědná bránice, která musí překonat odpor abdominální dutiny v horizontální poloze a její akce překonat odpor dýchacích cest. Ten je v důsledku sníženého tonu supra a infrahyoidních svalů u pacientů s bulbární symptomatikou při spánku vyšší. Dochází ke kolapsu měkkých tkání hltanu a horních dýchacích cest, jazyk se pohybuje posteriorně a tím zvyšuje odpor dýchacích cest a omezuje v nich průtok vzduchu (Benditt 2018; Van de Graaff et al. 1984; Fauroux a Khirani 2014; Fauroux et al. 2020). Během REM fáze spánku je také snížena centrální ventilační kontrola a snížena citlivost na vyšší koncentraci CO<sub>2</sub> v krvi, proto dochází více k centrální apnoe, zvýšení hyperkapnie a snížení saturace krve O<sub>2</sub> (Gozal 2000; Fauroux et al. 2020). Dle Javaheri a Dempsey (2013) jsou paradoxně chemoreflexy pro zvýšení ventilace během spánku sníženy, na druhou stranu stimulace chemoreceptorů zodpovědných za buzení je zachována. Příznaky spánkové dyspnoe jsou mj. denní somnolence, poruchy soustředění, ranní bolesti hlavy, denní únava a podrážděnost. Časté buzení během spánku snižuje jeho kvalitu a přispívá k únavě a pocitu dušnosti během dne (Bourke a Gibson 2002; Rault et al. 2020). Při spánkové apnoe se zhoršuje i hyperkapnie během dne, pravděpodobně zvýšenou únavou respiračních svalů a sníženou citlivostí na koncentraci CO<sub>2</sub> v krvi (Fauroux et al. 2020; Patel et al. 2022). Porucha spánku se vyskytuje u více než 80 % pacientů s neuromuskulárním onemocněním (NMO). Předpokládaná porucha spánku je u pacientů s NMO, kteří vykazují méně než 60 % normální vitální kapacity (Fermin et al. 2016; Mellies et al. 2003) a porucha spánku s noční hyperkapnickou hypoventilací u VC <40% predikované (Mellies et al. 2003). Díky relativně zachovalé funkci bránice u SMA je spánková dyspnoe ovšem méně častá oproti Duchennově svalové dystrofii, kde je bránice oslabena výrazně (LoMauro et al. 2014). Při vyvinutí noční hyperkapnie je nutné zahájit umělou plicní ventilaci. Právě noční hyperkapnie bývá první stádium respirační insuficience (Schroth 2009; Fauroux et al. 2020; Patel et al. 2022).



### 1.1.3 Terapie a multidisciplinární péče o SMA pacienty

Onemocnění nadále zůstává kauzálně neléčitelné, léčba existuje pouze symptomatická a podléhá přísným indikačním kritériím, jelikož se jedná o velmi nákladnou léčbu. Od 2018 bylo schváleno použití léku Nusinersen (komerční název Spinraza). Aplikuje se intratekálně opakovaně – standardně každé 4 měsíce, v prvním roce léčby dokonce šestkrát, a jedná se o velmi efektivní lék, který zlepšuje motorické funkce a stabilizuje onemocnění (Darras 2019; Finkel 2016; Mercuri et al. 2018).

V roce 2021 byl uveden na evropský trh léčivý přípravek Evrysdi, který se užívá denně perorálně. Molekula risdiplam, kterou přípravek obsahuje, pomáhá genu SMN2 syntetizovat plnohodnotný SMN protein, a tak zachovat dosud přeživší motoneurony a zpomalit progresi onemocnění. U dětí se SMA typu I je léčba neúčinnější, jsou schopny dosáhnout neasistovaného sedu. Evrysdi lze aplikovat i u lehčích forem v pozdějším věku, ovšem efekt léčby není výrazný, pouze pomáhá zmírnit klinické dopady onemocnění (Mercuri et al. 2023).

Od roku 2020 je povoleno podání genové terapie lékem Zolgensma. Tento lék lze aplikovat do 2 let věku, podává se jednorázově a má za cíl přes vektorový vir dopravit do těla chybějící SNM1 gen. Díky tomu dokáže zbrzdit či zastavit progresi onemocnění a výrazně tak zlepšit klinický stav pacienta. Děti včasné léčené tímto lékem jsou schopny přežít bez UPV, schopny sedu, stoje i chůze bez pomoci (Mendell et al. 2021).

SMA onemocnění vyžaduje komplexní multidisciplinární péči, a především u těžších forem nárokuje intenzivní péči rodiny. V nejtěžších případech je důležitá sociální a psychologická podpora rodiny v těžkých rozhodnutích a dostupná paliativní péče (Kočová 2017). Důležitá je i pomoc občanských, neziskových a patientských organizací jako je např. organizace SMÁci a Kolpingova rodina Smečno.

Indikovaná je lázeňská péče, hipoterapie, hydrokinezioterapie a výživová terapie. Ortopedická péče řeší dlahování, ortézy, korzety, operativy skolióz a kontraktur. Dále je třeba zajistit pomůcky pro ADL a invalidní vozíky. Nutná je ergoterapeutická intervence pro nácvik ADL a kompenzačních strategií k dosažení co největší soběstačnosti a jako podmínka možné integrace a inkluze, ruku v ruce s logopedií, sociální rehabilitací a podpůrnou psychologií. Rehabilitace spočívá především v prevenci kontraktur a dekubitů, zmírnění bolesti a progresu neurogení skoliózy, posturálních cvičení, pooperační péči a dechové rehabilitaci s ohledem na prevenci respiračního selhání a hygienu dýchacích cest. Je důležité zaučit ošetřující osoby ke správnému provedení

terapie v domácím prostředí. Z postupů dechové rehabilitace jsou hojně využívány drenážní techniky (autogenní drenáž, aktivní cyklus dechových technik, polohová drenáž a dechové pomůcky ke snížení bronchiální obstrukce (oscilační Shaker, Acapella, PEP maska, intrapulmonární perkusivní ventilace apod.)), nácvik expektorace (kontrola kašle, efektivní clearance dechových cest, manuálně asistovaný kašel), respirační handling, vibrace, dechová gymnastika, měkké a mobilizační techniky v oblasti hrudníku, páteře, orofaciální a krční oblasti, trénink dýchacích svalů (nádechových i výdechových), korektivní fyzioterapie dechového vzoru, neurofyziologická facilitace dýchání a postupy fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě (Vojtova terapie, Bobath koncept, PNF, Bruggerův princip, DNS, senzomotorická stimulace apod.). Poslední zmíněné terapie jsou samozřejmě vhodné nejen k ovlivnění dechového deficitu, ale k celkové rehabilitaci funkčního stavu pacienta (Schroth 2009; Neumannová a Zatloukal 2011; Neumannová in Kočová 2017; Haberlová 2016; Hully et al. 2020; Fauroux et al. 2020). Dobrý efekt přináší mechanická insuflace/exsuflace pomocí přístroje Cough Assist na zefektivnění expektorace a pro prevenci a lepší zvládnutí respiračních infekcí a případných aspirací (Bach a Saporito 1996; Polkey a Moxham 2001; Suárez et al. 2002; Schroth 2009). Tento přístroj je pro SMA pacienty hrazen pojišťovnou po splnění alespoň 4 indikačních kritérií (VC < 60 %, PEF < 70 %, MIP < 80 %, SNIP < 80 %, MEP < 80 %, SpO<sub>2</sub> < 90 %, opakované aspirace, svalová únava P<sub>0.1</sub> > 0,2 kPa P<sub>0.1</sub>/P<sub>I<sub>max</sub></sub> > 3 %, a spolupracující rodina) ([www.vzp.cz](http://www.vzp.cz)).

Velmi často je nutná plná či částečná dechová podpora, především během noci formou IPPB, Bi-PAP či C-PAP, u těžších forem intermitentně a s progresí onemocnění i kontinuálně během dne (Haberlová 2016; Neumannová in Kočová 2017; Fauroux et al. 2020). Indikovaná je pro noční užívání během spánkové dyspnoe, během infekčního onemocnění, které by vedlo k respiračnímu selhání, při opakovaných pneumoniích, pooperačně, při deformitách hrudníku a u SMA typu I (Schroth 2009). Její role je podpořit nebo nahradit funkci oslabených dýchacích svalů tak, aby došlo k homeostáze, tedy nastolit potřebnou minutovou ventilaci (díky zvýšení dechového objemu), zamezit hyperkapnii a hypoxémii. Je výhodné zahájit noční umělou plicní ventilaci ihned při výskytu noční hypoventilace a hyperkapnie a nečekat na rozvoj denní hyperkapnie a respiračního selhání (Fauroux et al. 2020). Dechová podpora se indikuje při poklesu vitální kapacity pod 1 litr nebo < 30 % predikované hodnoty (Sharma 2009; Mayer et al. 2015; Chiang et al. 2018) nebo při poklesu SpO<sub>2</sub> během noci pod 90 % (Birnkranz 2002). Je proto výhodou monitorovat spánek pacienta pomocí pulzního oxymetru i v případě,

kdy si pacient spontánně na dechové obtíže nestěžuje. Další indikační hodnoty jsou uvedeny v příloze č. 3. UPV je vhodná jako prevence respiračního selhání a zlepšení kvality spánku, pomáhá lépe zvládat infekce dechových cest a pooperační rekonvalescenci, zamezuje atelektázám, poskytuje odpočinek pro vyčerpané a oslabené dýchací svaly, a zlepšuje poddajnost a růst hrudníku a plicní tkáň (tzn. zlepšuje tak účinnost dechové práce a efektivitu kašle) (Simonds 2006; Schroth 2009; Gransee et al. 2012; Khirani et al. 2013; Fauroux et al. 2020; Veldhoen et al. 2022). Patel et al. (2022), Hill (1993), Panitch (2009), Markstrom et al. (2010). a Nickol et al. (2005) uvádí, že noční dechová podpora pomáhá zvýšit chemosenzitivitu na CO<sub>2</sub> v krvi i během dne, a tedy lépe signalizovat nastupující hyperkapnii, zároveň kvalitnější spánek znamená menší únavu svalů během dne. Nastavení UPV je samozřejmě individuální, u neuromuskulárních onemocnění se využívá 8-10 ml/kg s nízkým nádechovým tlakem, ovšem v případě starších dětí s horší compliance nebo skoliózou je třeba vyššího tlaku (Fauroux et al. 2020). Při indikaci UPV a jejích parametrů je třeba zvážit případné negativní účinky na pacienta, především další oslabení dýchacích svalů z inaktivity (Roussos et al. 1979; Jaber et al. 2011; Gransee et al. 2012), iritace pokožky, hypoplazie obličejové části v kontaktu s maskou, distenze žaludku, aspirace, pneumonie a zvýšení reziduálního objemu aplikací pozitivního tlaku na konci výdechu (Jansen et al. 2021).

V některých případech je nutné zavést invazivní plicní ventilaci, tedy tracheostomii. Ta může také usnadnit odsávání při nedostatečné expektoraci. Někteří pacienti by bez invazivní plicní ventilace nepřežili, nicméně s sebou přináší i možné komplikace (častější infekty, podráždění dýchacích cest, ztíženou komunikaci apod.) (Schroth 2009; Neumannová a Zatloukal 2011; Birnkrant 2002).

Pro prevenci komplikací spojených s častou pneumonií je důležité brzké zahájení antibiotické léčby při rozvoji infekce dýchacích cest (Kolb a Kissel 2015).

## **1.2 Trénink dýchacích svalů u pacientů se SMA**

### **1.2.1 Trénink dýchacích svalů (RMT)**

Posilování dýchacích svalů, tedy trénink dýchacích svalů (angl. Respiratory Muscle Training – RMT) má primárně za cíl zlepšit funkci dýchacích svalů. Je součástí dechové rehabilitace u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, onemocněním dechového aparátu (astma, CHOPN), neurologických a neuromuskulárních pacientů, ale i sportovců, hudebníků a tanečníků, kteří si přejí zvýšit svůj výkon. Dělí se na trénink

inspiračních svalů (angl. Inspiratory Muscle Training – IMT) a trénink expirační svalů (angl. Expiratory Muscle Training – EMT). Další dělení je dle formy tréninku na Voluntary Isocapnic Hyperpnea, kdy jde převážně o vytrvalostní trénink (dýchání v 60 % objemu vitální kapacity, s dechovou frekvencí 40-50 dechů/min, 30 minut denně, 3-5 x týdně, 4-5 týdnů) a Pressure Threshold training, který využívá cíleného odporu na trenažerech pro silový trénink dýchacích svalů (15-50 %, někdy i až 80 %  $PI_{max}$  nebo  $PE_{max}$ , 5-20 minut, 3-5 x týdně). Výhodou této formy tréninku je zlepšení síly i vytrvalosti zároveň. (Walterspacher et al. 2018).

Dlouhodobé cíle tréninku jsou prevence respirační nedostatečnosti, snížení progresu onemocnění, zlepšení weaning efektu při ukončení mechanické podpory dýchání, snížení pocitu dušnosti, zlepšení kvality života nebo zvýšení celkové kondice a výkonu a tolerance zátěže. Kromě přímého posílení dýchacích svalů se trénink využívá i k nácviku lepšího zapojení nádechových a výdechových svalů v klidu a v zátěži (Neumannová a Zatloukal 2011; McConnell 2013; Paiva et al. 2015; Winkle a Sankari 2024). Tréninkem dochází k pozdějšímu nástupu únavy dýchacích svalů (snížení dušnosti), zlepšení účinnosti jejich práce, zvýšení oxidativní kapacity bránice a zlepšení průtoku a distribuce krve respiračním svalstvem během zátěže. Dalšími benefity tréninku je nižší aktivace sympatiku a snížení koncentrace laktátu během zátěže (Sheel 2002; Fernández-Lázaro et al. 2021). Dle Illi et al. (2012) a Fernández-Lázara et al. (2021) není příčina těchto adaptačních změn zcela objasněna, ale přisuzuje se snížení nebo oddálení metaboreflexu, tedy distribuční odpovědi organismu na zátěž. Metaboreflex je děj vyvolaný sympatikem, při kterém dochází k vazokonstrikci v pracujících končetinových svalech na základě nahromadění metabolitů v respiračních svalech během jejich zvýšené svalové práce. Tato vazokonstrikce vede ke svalové únavě končetinových pracujících svalů a obecně k zvýšené percepce únavy a snížení tolerance zátěže. Dle Dempsey et al. (2006) k takové reakci (a zároveň k vyčerpání bránice) dochází až při zátěži nad 80 %  $VO_{2max}$ . Dýchací svaly jsou jako ostatní kosterní svaly schopné adaptace na zátěž, a to svalovou hypertrofií, lepší kontraktilitou, změnou podílu typu svalových vláken (odporovým tréninkem dochází k úbytku *fast twitch* ve prospěch *slow twitch*), zlepšením řízení a kontroly, zvýšením prahu dráždivosti a náborem motorických jednotek, vytrvalostním tréninkem také zvýšením hustoty kapilár a oxidativního metabolismu v pracujících svalech (Estrup et al. 1986; McConnell 2013; Fernández-Lázaro et al. 2021; Winkle a Sankari 2024). Hypertrofie svalové hmoty se odvíjí od typu svalového vlákna a délce a intenzitě zatížení. Při delším tréninku o menší intenzitě hypertrofují tzv. slow

twitch vlákna, při kratším cvičení o vysoké intenzitě hypertrofují všechna vlákna (Gransee et al. 2012). Větší zlepšení síly dýchacích svalů díky RMT pozorují méně trénovaní (nesportovci) oproti vysoce trénovaným sportovcům (Illi et al. 2012). Efekt tréninku závisí na velikosti zátěže. V nízké až vysoké intenzitě (40-80 %  $PI_{max}$  nebo  $PE_{max}$ ) pozitivně ovlivňuje nádechové svaly, ovšem jen trénink ve vysoké intenzitě (kolem 80 %  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ ) zlepšuje hodnoty plicních objemů (Enright et al. 2004).

Negativní účinky tréninku nejsou známe, ovšem může dojít ke svalové únavě při delším cvičení ve vysoké intenzitě. Takto navozená únava snižuje adherenci k tréninku. Dle Winkle a Sankari (2024) až 50 % probandů nedokončí účast ve studiích. Zároveň se ovšem trénink o vysoké intenzitě jeví jako nejeftektivnější pro nárůst síly dýchacích svalů (Sheel 2002). Může se také objevit bolest hlavy a pocit motání hlavy. Jak ukázaly studie Ramsooka et al. (2016), Ramírez-Sarmienta et al. (2002), Harta et al. (2001), Hawkes et al. (2007), zlepšení po IMT vykazují různé dýchací svaly, velmi často spíše pomocné nádechové svaly oproti bránici. Je proto velmi důležité důkladně instruovat pacienty ke správnému provedení dýchání s trenažery během RMT, abychom se vyhnuli tréninku neoptimálního dechového stereotypu. Kontraindikace RMT je u pacientů s pneumotoraxem nebo nestabilním asthma bronchiale.

Posilování dechových svalů se provádí pomocí dechových trenažerů, které kladou dozovaný odpor při nádechu a výdechu a tím tak zatěžují nádechové a výdechové svaly, které jsou svou následnou adaptací schopny generovat větší sílu. Většina trenažerů lze využít v jakékoli poloze a lze je kombinovat s jinými technikami dechové rehabilitace. Jejich užívání je jednoduché, lze je proto po zaškolení fyzioterapeutem používat pro autoterapii. Odpor lze nastavit dle trenažeru v rozmezí 1-150 cm H<sub>2</sub>O (většina trenažerů má škálu odporu 1-75(78) nebo 75(78)-150 cm H<sub>2</sub>O). Trenažery vyvíjejí kontinuální odpor nehledě na objem a rychlost výdechu. Pokud zdravotní stav nedovoluje pacientovi udržet trenažer obemknutý rty v ústech během cvičení, lze místo náustku použít obličejovou masku (Neumannová a Zatloukal 2011; Winkle a Sankari 2024).

Jako každý svalový trénink i tento podléhá dodržování parametrů, tj. je nutné cvičit v určené intenzitě, délce, frekvenci a počtu opakování (Neumannová a Zatloukal 2011; Winkle a Sankari 2024). Parametry tréninku jsou závislé na míře postižení a diagnóze. Nastavení intenzity odporu na trenažerech probíhá na základě výsledků měření maximálních okluzních tlaků peak inspiratory pressure ( $PI_{max}$ ) a peak expiratory pressure ( $PE_{max}$ ), pokud jsou k dispozici. Jinak se terapeut při škálování odporu na trenažeru řídí subjektivními pocity pacienta a hranicí odporu, při které je pacient stále schopen vykonat

správný dechový stereotyp. Dle vyjádření American Thoracic Society/European Respiratory Society (Nici et al. 2006) je vhodné obecně začít trénink oslabených dýchacích svalů na 30 %  $PI_{max}$  nebo  $PE_{max}$ . Pokud pacient popisuje subjektivní nepříjemné pocity jako dušnost a tlak v hlavě, nebo při negativním efektu na dechový stereotyp (zapojení pomocných nádechových svalů, změna postury při dechu, změna poměru délky nádechové a výdechové fáze dechového cyklu) je odpor fyzioterapeutem přenastaven na nižší hodnotu, a to na nejvyšší takovou, při které k těmto projevům nedochází. Dle principu specifity tréninku se pro silový trénink používá spíše intenzita mezi 55-80 %  $PI_{max}$  nebo  $PE_{max}$  s méně opakováními, pro zvýšení vytrvalosti se používá 30-40 %  $PI_{max}$  nebo  $PE_{max}$  a více opakování. Délka cvičení je standardně zhruba 10-15 minut nebo 10-30 vdechů, resp. výdechů proti pomůcce. U většiny indikací je četnost cvičení 2-3 x denně (s minimální dobou 6 hodin mezi tréninky), 3-5 dní v týdnu, po dobu minimálně 5-6 týdnů. Po 6. týdnu často pacient dosahuje fáze plateau ve zlepšení, nicméně je důležité cvičit dále, aby se zamezilo detréningu, který při ukončení cvičení nastupuje do 3 měsíců a projevuje se prvně ve snížení vytrvalosti. Přitom lze zachovat dosažených kapacit svalu při snížení frekvence tréninku s podmínkou zachování intenzity zátěže (McConnell 2013). Cvičení se provádí nejlépe vsedě, s pomůckou přidržovanou rukou a s nosním klipem. V případě výdechového trenažeru je možné vdechovat nosem, proto zde není nutný nosní klip. Toto lze pouze za předpokladu, že pacient zvládá udržet výdech pouze přes ústa. V obou případech tréninku je nádech volný, nemaximální, výdech pozvolný a dlouhý (Neumannová a Zatloukal 2011; Winkle a Sankari 2024). Zhruba 6 týdnů před započítím RMT je vhodné zařadit nácvik správného dechového stereotypu a před každým samostatným tréninkem se doporučuje provést strečink a automobilizace (McConnell 2013).

Trénink nádechových svalů se provádí s trenažery Threshold<sup>®</sup> IMT, POWERbreathe (různých typů), EMST75-150 s inspiračním adaptérem, The Breather a dalších. Cílem nádechového tréninku je posílení a hypertrofie nádechových svalů, zlepšení jejich vytrvalosti v zátěži a celkové zlepšení kondice. Pro výdechový trénink se používají trenažery Threshold<sup>®</sup> PEP, EMST75-150 a POWERbreathe. Výdechovým tréninkem se posilují výdechové svaly, posiluje se schopnost kašle, tedy se zlepšuje expektorace a lze jej využít i pro posílení hlasu (Winkle a Sankari 2024).

## 1.2.2 Dosavadní poznatky o RMT u SMA pacientů

Abychom mohli testovat vhodnost parametrů tréninku dýchacích svalů pro pacienty se spinální muskulární atrofií, provedli jsme rešerši dosavadní literatury na toto téma. U nalezených studií jsme porovnávali nastavení cvičebního režimu a velikost zátěže s výsledky těchto studií, resp. dopad autory nastavených parametrů tréninku (délka tréninku, délka cvičební jednotky, četnost tréninku, počet sérií, počet opakování v sérii, intenzita odporu) na zvolené sledované parametry (plicní funkce, maximální okluzní tlaky, vytrvalost dýchacích svalů, funkční stav pacienta).

### 1.2.2.1 Metodika rešerše

Pro vyhledávání zdrojů zahraniční a české literatury jsme použili online databáze PubMed, Scopus, Wiley Online Library, Google Scholar, ResearchGate, ScienceDirect, Clinical Trials, aplikaci ResearchRabbit, a využili jsme k hledání Open Access umělou inteligenci aplikace Phind, Perplexity.ai a Consensus. Zadaná klíčová slova byla “respiratory muscle training“ AND “spinal muscular atrophy“ OR „neuromuscular diseases“ OR “pediatrics“ OR “respiratory management in spinal muscular atrophy“ OR “inspiratory muscle training in spinal muscular atrophy“ OR “expiratory muscle training in spinal muscular atrophy“. Další články vyplynuly z referencí vyhledaných studií. Celkově takto vyhledaných článků bylo 33, z toho 29 v anglickém jazyce, 1 v němčině, 1 ve španělštině, 1 v portugalštině a 1 v ukrajinštině. Čtyři z článků nebyly dostupné online.

První vyřazovací kritérium byla podmínka vlastního testování efektu tréninku dýchacích svalů a detailní popsání metodiky a parametrů tréninku. Po pročtení plného znění studie byly vyřazeny nerelevantní studie, které problematiku tréninku dýchacích svalů netestovaly (celkově 6 studií) a jedna studie bez detailních parametrů RMT. Další vyřazené byly dva přehledy (McCool, 1995; Gohl, 2016), dva systematické přehledy o inspiračním tréninku u neuromuskulárních onemocnění (Anderson 2013; Human, 2017) a jeden o RMT u dětí a dospělých s neuromuskulárním onemocněním (Silva, 2019) a dvě metaanalýzy, srovnávající dosavadní studie na téma RMT u neuromuskulárních onemocnění do srpna roku 2022 (Watson, 2022) a efekt RMT u pacientů s DMD do roku 2017 (Williamson, 2019). Tyto přehledy a metaanalýzy jsme použili jako informativní zdroj, nicméně neobsahovaly vlastní testování RMT a nepřinesly tak originální výsledky, proto nejsou zařazeny mezi srovnávané studie v tabulce 1.

Druhé kritérium bylo testování tréninku dýchacích svalů u neuromuskulárních onemocnění, které vykazují klinický obraz patologie respiračního systému stejný nebo

podobný jako spinální muskulární atrofie – tedy slabost a unavitelnost inspiračních i expiračních svalů (svalové dystrofie, kongenitální myastenické syndromy, distální motorická hereditární neuropatie, myotonická dystrofie, Guillain-Barré syndrom, Kennedyho nemoc).

Celkově jsme tedy analyzovali 7 studií zabývajících se tréninkem dýchacích svalů u spinální muskulární atrofie dohromady s ostatními neuromuskulárními onemocněními (Estrup et al. 1986; Gozal a Thiriet 1999; Winkler et al. 2000; Koessler et al. 2001; Rodríguez Núñez et al. 2013; Rodríguez et al. 2014; Human a Morrow 2021) a jednu kazuistiku jednoho pacienta (Human et al. 2019). Studie Aslana et al. (2014) obsahovala SMA pacienta pouze v kontrolní skupině bez tréninku. Studie od Orenzi-Nunes (2006) se zabývala RMT dohromady s aplikací anabolika oxandrolone, nezařadili jsme ji proto mezi hodnocené studie. Další 3 studie hodnotily RMT u pacientů čistě se svalovou dystrofií typu Duchenne (Martin et al. 1986; Winkler et al. 2000; Topin et al. 2002;) a studie DiMarca et al. (1985), která hodnotila souhrnně svalové dystrofie.

#### **1.2.2.2 Výsledky rešerše**

V následující tabulce 1 představujeme přehled relevantních studií, které jsme vzájemně srovnávali. Uvádíme velikost vzorku (počet pacientů) dle typu onemocnění, zda studie zahrnovala kontrolní skupinu, délku studie a sledované výsledné parametry (tzv. outcome measures). Porovnávali jsme cvičební režim a nastavené parametry tréninku dýchacích svalů (hodnoty odporu, počet opakování, délka cvičební jednotky, četnost, délka tréninku) vůči dokumentovaným výsledkům studie.



Autor, rok vydání	Diagnóza, počet (n), kontrolní skupina (n), věk, pohlaví	Typ a parametry tréninku	Sledované parametry	Výsledky
Aslan et al. (2014)	NMO s pomalou progresí: Intervenční skupina (n=14), průměrný věk 31,6±12,3 let vs. Kontrolní skupina (n=10) se zanedbatelnou hodnotou 9 cmH <sub>2</sub> O pro IMT, 5 cm H <sub>2</sub> O pro EMT, průměrný věk 26,5±8,6 let	IMT a EMT, 30 % PI <sub>max</sub> /PE <sub>max</sub> (přenastaveno à 1 týden), 15 min IMT + 15 min EMT, 2x denně, 5/7 dnů, 8 týdnů	Spirometrie, PCF, PI <sub>max</sub> , PE <sub>max</sub> , SNIP	↑ PI <sub>max</sub> , PE <sub>max</sub> a SNIP v intervenční skupině oproti kontrolní skupině; ↑ PCF v intervenční skupině, ale zanedbatelné; spirometrie beze změny v obou skupinách
DiMarco et al. (1985)	MD (n=11), věk 7-60 let	IMT, 2x 15 min, Variabilní odpor k vyčerpání do 15 min, denně, 6 týdnů (n=5), 12 týdnů (n=6)	VC, FEV <sub>1</sub> , 15sMVV, FRC; PI <sub>max</sub> , PE <sub>max</sub> ; maximální čas MVV při 30-90 %	Spirometrie, MVV a PI <sub>max</sub> a PE <sub>max</sub> beze změny po 6 i 12 týdnech; ↑ vytrvalost – delší čas při 30-90 % MVV
Estrup et al. (1986)	DMD (n=6), prům.věk 24.5 let; SMA (n=6), prům.věk 25.5 let vs. Kontrolní skupina zdravých (n=6), prům.věk 26.5 let	Silový trénink: IMT a EMT, 6x10s maximální inspirium a expirium, 4x denně; Vytrvalostní trénink: 70 % PI <sub>max</sub> , 7,5-15 min, 4x denně 4 týdny	VC, ERV, FRC, RV, TLC, PEF, FVC, FEV <sub>1</sub> , MEF <sub>50</sub> , 15sMVV	Po silovém tréninku ↑ VC u pacientů a ↑ ERV pro obě skupiny. Po vytrvalostním tréninku ↑ času při 70 % MVV pro obě skupiny
Gozal a Thiriet (1999)	Děti s NMO (včetně SMA): Intervenční skupina s NMO (n=11), průměrný věk 12.7± 2.2 let vs. Kontrolní NMO bez odporu (n=10) průměrný věk 13.2 ± 2.6 vs. Kontrolní skupina se zanedbatelnou hodnotou (n=10), průměrný věk 12.9±2.4 let vs. Kontrolní skupina bez tréninku (n=10) průměrný věk 13.0±2.9 let	IMT a EMT, 30 % PI <sub>max</sub> /PE <sub>max</sub> , 2x denně, 6 měsíců	VC, FEV <sub>1</sub> , FEV <sub>25-75</sub> , FRC, PI <sub>max</sub> , PE <sub>max</sub> , RLP - Borgova škála úsilí	↑ PI <sub>max</sub> , PE <sub>max</sub> , ↓ vnímaného úsilí
Human a Morrow (2021)	DMD (n=3), SMA (n=3), myopatie (n=1), neuropatie (n=1), věk 8-18 let	IMT, 30 % PI <sub>max</sub> (nastaveno à 2 týdny), 30 dechů (3 série po 10, 60s pauza mezi sériemi až žádná, 2x denně, 5/7 dnů, 6 týdnů	PCF, PI <sub>max</sub> , SNIP, VC, FVC, FEV <sub>1</sub> , PEF, PIF, PedsQL, funkční schopnosti končetin, OMNI scale	↑ PIF, PI <sub>max</sub> a koordinace horní končetiny, pozitivní vnímání tréninku a vysoká adherence, bez nežádoucích účinků

Human et al. (2019)	SMA typ II (n=1)	IMT, 30 % $PI_{max}$ , 2x denně, 5/7 dnů, 6 týdnů	VC, FVC, FEV <sub>1</sub> , PEF, $PI_{max}$ , SNIP, PedsQL	↑ $PI_{max}$ , lepší skóre v PedsQL, spirometrie mírné zhoršení (↑FVC, ↓VC & FEV <sub>1</sub> & PEF)
Koessler et al. (2001)	DMD (n=18), SMA (n=9), průměrný věk 16.30 ± 4.84 let	IMT, 10 dechů při 90 % $PI_{max}$ & 70-80 % $PI_{max}$ , 10 cyklů po 1 min a 20s pauza, 2x denně, 7/7 dnů, 24 měsíců	$PI_{max}$ , 12sMVV	↑ $PI_{max}$ a 12sMVV do 10 měsíců, poté udržení dosažené hodnoty; VC bez snížení hodnot
Martin et al. (1986)	DMD, 1 skupina (n=9), průměrný věk 14.1 let vs. 2. skupina (n=9), průměrný věk 14.2 let	RMT, 5/7 dnů, 8 týdnů; <u>silový trénink</u> : po 3-5 s odpor na 20 % VC intervalu, 30 min/den; <u>vytrvalostní trénink</u> : odpor takový, aby došlo k vyčerpání do 3 min, 3 série	VC, $PI_{max}$ , $PE_{max}$ , PI čas a PE čas	↑ PI a PE času (vytrvalosti); VC a $PI_{max}$ a $PE_{max}$ beze změn
Rodríguez Núñez et al. (2013)	NMO (n=13) včetně SMA (n=2), průměrný věk 12.5 ± 2.8 let,	Kardiotrénink na treadmillu 2x týdně, 2x10 min série na 50% tepové rezervy, 5min pauza; IMT a EMT, denně, 7/7 dnů, 13 týdnů IMT: 3x3 min, 1min pauza; 40-50 % $PI_{max}$ ; EMT: 3x15 výdechů, 1 min pauza; 60-70 % $PE_{max}$	FEV <sub>1</sub> , FVC, FEV <sub>1</sub> /FVC, FEV <sub>25-75</sub> ; $PI_{max}$ , $PE_{max}$ ; Pims; 6MWT	↑ $PI_{max}$ , $PE_{max}$ , Pims a Pims/ $PI_{max}$ ; lepší výsledky 6MWT
Rodríguez et al. (2014)	Onemocnění plic (n=11) a NMO (n=18) (včetně SMA n=3), průměrný věk 12 let	IMT a EMT, 1x denně, 5/7 dnů, 6 měsíců; IMT: 3x3min, 1min pauza, 30-50 % $PI_{max}$ ; EMT: 3x15 výdechů, 1 min pauza, 30-50 % $PE_{max}$	$PI_{max}$ , $PE_{max}$ PEF, PCF; FEV <sub>1</sub> , FVC, FEV <sub>1</sub> /FVC, FEV <sub>25-75</sub>	↑ $PI_{max}$ , $PE_{max}$ u obou skupin; ↑ PEF a PCF u NMO
Topin et al. (2002)	DMD, intervenční skupina (n=8), věk 14.7±4.5 vs Kontrolní skupina s 5 % $PI_{max}$ (n=8), věk 12.6±1.8 let	IMT, 30 % $PI_{max}$ , 10 min, 2x denně, 6 týdnů	VC, FRC, TLC, $PI_{max}$ , Vytrvalost respir.svalů ( $T_{lim}$ )	↑ Spirometrie a $PI_{max}$ bez signifikantních změn; ↑ $T_{lim}$

Wanke et al. (1994)	DMD: Intervenční skupina (n=15), průměrný věk 13.6±4.5 vs. Kontrolní skupina (n=15), průměrný věk 14.5±3.8 let	IMT; 2x denně, 7/7 dnů, 6 měsíců; <u>odporový trénink</u> : 60-80 % $P_{di_{max}}$ , 10 sérií po 1 min s 20 s; <u>max.statické nádechy</u> : 10 nádechů proti odporu vysoké intenzity (téměř 100% $P_{di_{max}}$ )	VC, FEV <sub>1</sub> , 12sMVV, $PI_{max}$ , SNIP, $P_{di_{max}}$ , $Pe_{s_{max}}$	Zlepšení v parametrech pouze pro DMD s VC> 25 % predikované nebo nižší PaCO <sub>2</sub> než 45 mmHg!  ↑ $P_{di_{max}}$ a $Pe_{s_{max}}$ a 12sMVV
Winkler et al. (2000)	DMD (n=13) a SMA (n=3), věk 8- 29 let	IMT, intenzita téměř 100 % $PI_{max}$ pro silový trénink, variabilní odpor (nespecifikovaný) pro vytrvalost, 2xdenně, 9 měsíců	VC, FEV <sub>1</sub> , 12sMVV, $PI_{max}$	↑ $PI_{max}$ a 12sMVV

**Tabulka 1.** Přehled studií zabývajících se tréninkem dýchacích svalů u neuromuskulárních onemocnění a spinální muskulární atrofie

*Zelené pozadí buněk – studie zahrnující SMA pacienty*

*NMO – neuromuskulární onemocnění; SMA – spinální muskulární atrofie; DMD – Duchennova muskulární dystrofie; MD - muskulární dystrofie*

*IMT – trénink nádechových svalů; EMT – trénink výdechových svalů;  $PI_{max}$  – maximální nádechový tlak;  $PE_{max}$  – maximální výdechový tlak; PCF – vrcholový průtok vzduchu při kašli; PEF – vrcholový výdechový proud; PIF – vrcholový nádechový proud; SNIP – vrcholový nádechový tlak v nose; VC – vitální kapacita; FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; FRC – funkční reziduální kapacita; TLC – celková kapacita plic; FVC – funkční vitální kapacita; RV – reziduální objem; ERV – expirační rezervní objem; MEF<sub>50</sub> – maximální výdechový průtok na 50 % FVC;  $T_{lim}$  – maximální čas dýchání proti zvolenému odporu v hladině FRC bez projevů únavy; MVV – maximální volní ventilace;  $PI/PE$  čas- maximální doba, kterou udrží pacient vdechovat/vydechovat při udržení >90 %  $PI_{max}/PE_{max}$ ;  $Pe_{s_{max}}$  – maximální oesophageální tlak;  $P_{di_{max}}$  – maximální transdiaphragmatický tlak,  $P_{ims}$  – maximální tlak udržovaný po dobu 2 min; RLP – respirátory load perception*

Žádná ze studií nehodnotila pouze pacienty se SMA, a pokud je zahrnovala, nerozdělovala výsledky SMA od ostatních onemocnění (nejčastěji DMD).

Pouze 6 z těchto studií hodnotilo oba typy respiračního tréninku, tj. nádechových a výdechových svalů (Aslan et al. 2014; Estrup et al. 1986; Gozal a Thiriet 1999; Rodríguez et al. 2014; Rodríguez Núñez et al. 2013; Martin et al. 1986). Žádná studie se nezabývala hodnocením tréninku pouze výdechových svalů (EMT).

Další rozdělení tréninku dýchacích svalů je na silový (Aslan et al. 2014; Gozal a Thiriet 1999; Human et al. 2019; Kariya et al. 2008; Rodríguez et al. 2014) a silový

v kombinaci s vytrvalostním (DiMarco et al. 1985; Estrup et al. 1986; Koessler et al. 2001; Martin et al. 1986; Rodríguez Núñez et al. 2013; Topin et al. 2002; Wanke et al. 1994; Winkler et al. 2000).

Sledované výsledné parametry, které autoři hodnotili před, během, na konci a s odstupem od tréninku byly plicní funkce pomocí spirometrie (VC, TLC, FRC, PIF, PEF, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>25-75</sub>, MEF<sub>50</sub>, FVC), síla dýchacích svalů pomocí maximálních okluzních ústních tlaků  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ , případně pomocí SNIP, síla výdechu potřebná pro kašel PCF, hodnota objemu při maximální volní ventilaci MVV během 12 nebo 15 vteřin (12sMVV nebo 15sMVV), vytrvalost dýchacích svalů hodnocením  $T_{lim}$  a  $P_{ims}$ , hodnota transdiafragmatického tlaku  $P_{di_{max}}$  a oesophageálního tlaku  $P_{es_{max}}$ , a několik studií porovnávalo i funkční schopnosti pacienta pomocí testů končetin a dotazníku PedsQL. Ve studii Gozala a Thirieta (1999) porovnávali dopad tréninku na vnímané úsilí pomocí Borgovy škály. Human a Morrow (2021) si dali za cíl studie mimo jiné sledování případných negativních nežádoucích účinků tréninku, únavy pomocí OMNI scale a změny kvality života dotazníkem PedsQL.

Všechny studie dokumentují zlepšení konkrétních sledovaných parametrů na základě dechového tréninku. Velká část studií ovšem neobsahovala porovnání s kontrolní skupinou (DiMarco et al. 1985; Human a Morrow 2021; Human et al. 2019; Koessler et al. 2001; Martin et al. 1986; Rodríguez et al. 2014; Rodríguez Núñez et al. 2013; Winkler et al. 2000), a obecně platí, že vzorek pacientů byl příliš malý a heterogenní, aby se daly konat obecné závěry.

K zvýšení síly dýchacích svalů došlo ve studii Aslana et al. (2014), Gozala a Thiriet (1999), Humana a Morrowa (2021) a Humana et al. (2019), Koesslera et al. (2001), Rodrígueza et al. (2014) a Rodríguez Núñeze et al. (2013), Wankeho et al. (1994) a Winklera et al. (2000). Parametry tréninku se v těchto studiích lišily převážně v nastaveném odporu na trenažerech. Pro Aslana et al. (2014), Gozala a Thirieta (1999), Humana et al. (2019) a Humana a Morrowa (2021) to bylo doporučených 30 %  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ . Koessler et al. (2001), Wanke et al. (1994) a Winkler et al. (2000) použili pro silový trénink vyšších hodnot. Zajímavé je, že těmto autorům se podařilo zvýšit i vytrvalost dýchacích svalů, resp. ji oproti předchozím autorům sledovali a konstatovali její zvýšení. Rodríguez a kolegové ve svých studiích použili parametry 40-50 %  $PI_{max}$  a 50-60 %  $PE_{max}$  (Rodríguez Núñez et al. 2013) a 30-50 %  $PI_{max}$  či  $PE_{max}$  (Rodríguez et al. 2014). V jejich první studii došlo taktéž ke zvýšení vytrvalosti. Oproti tomu zvýšení síly dýchacích svalů nepotvrdili studie DiMarca et al. (1985), Estrupa et al. (1986), Martina

et al. (1986) a Topina et al. (2002). V případě Estrupa a kolegů byl trénink v porovnání s jinými studii krátký (pouze 4 týdny), DiMarco et al. (1985) a Topin et al. (2002) hodnotili 6týdenní trénink a Martin et al. (1986) 8týdenní trénink. V těchto studiích ovšem došlo ke zvýšení vytrvalosti. DiMarco et al. (1985) upozorňuje, že jejich cílem bylo zvýšení vytrvalosti a nezaměřovali se na zvýšení síly respiračních svalů, proto k němu ani, dle očekávání, nedošlo. Topin et al. (2002) měli podobné hodnoty odporu jako Human a Morrow (2021), Human et al. (2019) a Aslan et al. (2014), nicméně je oproti těmto třem nepřenastavovali u pacientů v průběhu doby tréninku, tedy pacienti cvičili 6 týdnů s hodnotou nastavenou na začátku studie. Aslan et al. (2014) a Human a Morrow (2021) je zvedali v pravidelných intervalech (Aslan a kolegové každý týden v průběhu 8 týdnů, Human a kolegové každé 2 týdny v průběhu 6 týdnů).

Zlepšení vytrvalosti dýchacích svalů dokumentovali, jak již bylo zmíněno výše, DiMarco et al. (1985); Estrup et al. (1986); Koessler et al. (2001); Martin et al. (1986); Rodríguez Núñez et al. (2013); Topin et al. (2002); Wanke et al. (1994); Winkler et al. (2000). Pro všechny tyto studie, kromě Topina et al. (2002), je společné, že nastavili odpor na trenažerech ve velmi vysoké intenzitě tak, aby pacient byl schopný vykonat menší počet opakování. To je v rozporu s pravidlem specificity, kdy standardně pro vytrvalostní trénink volíme zátěž nižší intenzity s větším počtem opakování. Nicméně je dokumentováno, že při tréninku silovém zároveň dochází k zvýšení vytrvalosti (Sheel 2002; McConnell 2013; Walterspacher et al. 2018).

Každá studie testovala efekt tréninku na plicní funkce pacientů. K pozitivnímu ovlivnění plicních funkcí došlo pouze ve studii Estrupa et al. (1986), kdy se zvýšila VC u skupiny pacientů a ERV u pacientů i zdravých probandů po 4 týdnech silového tréninku. Human et al. (2019) pozorovali po 6týdenním tréninku s hodnotou 30 %  $PI_{max}$  zvýšení FVC, ale snížení VC,  $FEV_1$  a PEF. Koessler et al. (2001) konstatovali, že se v jejich studii po 10 měsících nesnížila hodnota VC, což je dle jejich slov důležitým závěrem, neboť nízká VC je prediktorem pro nutnost zavedení UPV, a proto je oddálení snížení VC benefitem dechového tréninku. To samé potvrzuje studie Aslana et al. (2014), kde u intervenční skupiny došlo k mírnému zvýšení  $FEV_1$  a FVC oproti netrénovaným, u kterých se naopak hodnoty těchto parametrů snížili.

Zlepšení schopnosti kašle, tedy vrcholového průtoku při kašli, pozoroval Rodríguez et al. (2014) u skupiny pacientů s neuromuskulárním onemocněním oproti dětským pacientům s onemocněním plic, s předepsaným 6měsíčním tréninkem IMT 30-50 %  $PI_{max}$  (3x3 min a pauza 1 min) a EMT 30-50 %  $PE_{max}$  (3x15 výdechů a pauza 1

min). Aslan et al. (2014) naměřili nesignifikantní zvýšení PCF, což popisují i Human a Morrow (2021) ve své studii.

Gozal a Thiriet (1999) hodnotili efekt dechového tréninku na subjektivní vnímání dechového úsilí (RLP – respiratory load perception). Pacienti měli před započítím tréninku ohodnotit různé odpory na trenažeru na škále 0-10 dle Borga. Po 6měsíčním tréninku hodnotili pacienti překonání stejných odporů s nižším úsilím.

Četnost cvičení se velmi nelišila, většina pacientů cvičila 2x za den, pouze Estrup et al. (1986) indikoval cvičení 4xdenně, Martin et al. (1986) a Rodríguez v obou studiích 1x denně (Rodríguez Núñez et al. 2013; Rodríguez et al. 2014). Stejně tak většina autorů předepsala cvičení 5 - 7x za týden. Nejkratší doba trvání studie byla 4 týdny (Estrup et al. 1986) a nejdelší sledování udělal Koessler et al. (2001) po dobu 2 let. Rodríguez et al. (2014) porovnávali délku cvičení v rozmezí mezi 35-60 týdny a poukazují na to, že délka tréninku nemá efekt na výsledky dechového tréninku. Tzv. follow-up vyšetření provedli Martin et al. (1986); Wanke et al. (1994); Gozala a Thiriet (1999) pro pozorování reverzibility tréninku. Martin et al. (1986) ovšem výsledky nespecifikuje, pouze cituje další autory (Leith a Bradley 1976, Asher et al. 1982), kteří pozorovali detréning po 4 týdnech. Wanke et al. (1994) oproti tomu popisuje udržení dosažených hodnot tréninkem ještě po 6 měsících po ukončení cvičení. Gozal a Thiriet (1999) vedle toho uvádí, že se hodnoty  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  vrátili u jejich pacientů na původní před-tréninkové hodnoty po 3 měsících, ale pocit menšího dechového úsilí (RLP) vydržel minimálně do 12 měsíců od konce tréninku.

Častým závěrem studií je vyjádřený zájem o sledování efektu RMT na snížení morbidit, lepší zvládnání infekcí bez dekompenzace vedoucí k respiračnímu selhání, snížení dušnosti, zvýšení celkové kondice a tolerance zátěže a zlepšení kvality života. Gozal a Thiriet (1999) popisuje pozitivní dojem rodičů nebo opatrovníků (7 z 11 případů), dle kterých děti díky tréninku působily více fyzicky aktivní, prokazovaly méně dechových obtíží a únavy během běžných denní aktivit. Rodríguez Núñez et al. (2013) porovnávali výsledky 6MWT před a po období tréninku a konstatovali jeho zlepšení, nicméně jejich studie kombinovala RMT zároveň s kardiotréninkem viz Tabulka 1. Human a Morrow (2021) ve své studii sledovali dopad dechového tréninku na funkční schopnosti pacienta skrz dotazník PedsQL a testy pro dolní a horní končetinu Vignos score a Brooke scale. Vyhodnocením dotazníku zjistili mírné zlepšení kvality života, ovšem statisticky nevýznamné. Skóre funkčních testů pro horní a dolní končetinu bylo beze změny, nicméně zaznamenali lepší koordinaci horní končetiny. Pacienti měli dále

za úkol denně zapisovat případné nežádoucí účinky a skrze Borgovu škálu vnímaného úsilí hodnotit aktuální náročnost cvičení. Mimo to se pacientů ptali na celkovou spokojenost s tréninkem na jeho konci (tedy po 6 týdnech). Zaznamenali velkou spokojenost s tréninkem (9 z 10 bodů na vizuální škále), pacienti často udávali pocit snazšího dýchání a lepší fyzickou kondici. Během tréninku žádný z pacientů nezaznamenal nežádoucí účinek spojený s RMT a náročnost cvičení pro ně nebyla vysoká. Ve své kazuistice Human et al. (2019) zmiňují, že pacientka během tréninkové doby trpěla na méně respiračních infekcí než obvykle. Bezpečností RMT se zabýval i Winkler et al. (2000) a Wanke et al. (1994) porovnáním množství kreatinkinázy v séru před a po tréninku. Ani jeden nepozoroval její zvýšení, a tak docházejí k závěru, že je dozovaný respirační trénink bezpečný. Oba pracovali s vysokými hodnotami odporu s méně opakováním. Další obavou nad RMT u neuromuskulárních onemocnění je urychlení únavy a přetížení. Human a Morrow (2021), Topin et al. (2002), Aslan et al. (2014) proto volili nižší intenzitu odporu (30 %  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ ), která se jim zdála jako bezpečná hranice tréninku a v případě Topina et al. (2002) i jako dobrá hodnota k udržení adherence dětí ke cvičení. Aslan et al. (2014) praktikovali postup nastavení intenzity přes hodnocení vnímání zátěže Borgovou škálou. Výchozí hodnotu 30 %  $PI_{max}$  nebo  $PE_{max}$  měli pacienti ohodnotit na Borgově škále vnímaného úsilí (0-10 stupňů). Pokud byla jimi vnímaná intenzita v hodnotě 0-4, byl odpor zvýšen o 1-5 cmH<sub>2</sub>O. Při hodnocení zátěže na 7-10 bodů byl naopak odpor o 1-5 cmH<sub>2</sub>O snížen. Výsledná hodnota odporu odpovídala tedy zátěži 5-6 bodů z této škály.

Wanke et al. (1994), Winkler et al. (2000), DiMarco et al. (1985) konstatují, že k obecnému pozitivnímu ovlivnění síly nebo vytrvalosti dýchacích svalů dochází u pacientů, kteří mají hodnoty  $VC > 25$  % predikované hodnoty (a  $paCO_2 < 45$  mmHg), tedy s mírnějším průběhem nebo v rané fázi onemocnění. Z těchto předpokladů vycházeli někteří autoři (Aslan et al. 2014; Human a Morrow 2021; Topin et al. 2002; Koessler et al. 2001), kteří proto ve svých studiích vyloučili pacienty se středním až závažným průběhem onemocnění, s  $VC < 25$  % predikované hodnoty nebo pacienty s těžkými formami skoliózy a deformitami páteře. Wanke et al. (1994) polemizují, že příčina neefektivity tréninku u těchto pacientů může být buď podceněnými hodnotami tréninku, které nenutí svaly k adaptaci, nebo naopak příliš náročný tréninkový režim, při kterém by docházelo příliš brzy k únavě respiračních svalů (nicméně nepotvrdil zvýšené hodnoty kreatinkinázy u DMD pacientů, která by prokazovala porušení svalových vláken), nebo je u těchto pacientů příliš málo zachovalých funkčních svalových vláken, na které by

mohl mít trénink znatelný efekt. Citují ovšem studii Aldricha a Uhrlasse (1987), kteří pozitivní efekt u svých pacientů pozorovali při kombinaci tréninku dýchacích svalů s intermitentní dechovou podporou pro odpočinek dýchacích svalů. V poslední řadě Estrup et al. (1986) ve své studii píše, že k největšímu zlepšení vytrvalosti dýchacích svalů po tréninku došlo u nejvíce postižených pacientů.

Shrneme-li tedy poznatky z těchto studií, dýchací svaly u neuromuskulárních onemocnění jsou schopny adaptace, lze je tedy trénovat a jejich trénink přináší zdravotní benefity převážně skrz zvýšení svalové síly a vytrvalosti. Rozporuplné jsou dopady tréninku dýchacích svalů na plicní funkce, funkční schopnosti pacienta a hodnoty PCF. Trénink dýchacích svalů je dle uvedených studií bezpečný, nepřináší nežádoucí účinky, je pacienty dobře tolerovaný, subjektivně přínosný a jejich adherence ke cvičení je vysoká. Doba přetrvání efektu tréninku po ukončení terapie je různorodá, ale k detréninku nedochází dříve jak po měsíci od konce tréninku. Výše efektu na zvýšení síly a vytrvalosti se odvíjí od zvolených parametrů tréninku, především intenzity zátěže, délky cvičební jednotky a celkové délky tréninku. Kvůli různorodosti a nízkému vzorku pacientů, v kombinaci s častou absencí kontrolních skupin a nestandardizovanými vyšetřeními a intervencí, nevyplývají z analyzovaných studií optimální parametry režimu RMT pro silový trénink pro pacienty se spinální muskulární atrofií.

### **1.3 Hodnocení efektu tréninku dýchacích svalů u pacientů se**

#### **SMA**

Monitorování dechových funkcí pacientů a jejich dopadu na organismus, kvalitu života a spánku a funkční kapacitu se provádí pomocí mnohých vyšetření. Pro naši experimentální část jsme zvolili hodnocení efektu RMT pomocí spirometrie, maximálních ústních okluzních tlaků, funkčních testů, dechové amplitudy a dotazníku PedsQL. Mimo naši práci lze dále sledovat spánek ve spánkové laboratoři (tzv. polysomnografie), očišťovací index plic – lung clearance index, stanovit reziduální objem (u NMO často zvýšený) díky bodypletysmografii, monitorovat efektivitu ventilace vyšetřeními krevních plynů a acidobazické rovnováhy, v domácím prostředí také přes pulzní oxymetrii, a hodnotit funkci dechových svalů vyšetřeními transdiafragmatického tlaku (Panitch 2009; Žůrková a Shudeiwa 2012; Sharma 2009). Pro sledování efektivitu expektorace a její změny během tréninku RMT je vhodné měřit i Peak Cough Flow (PCF), tedy hodnotu, která spolehlivě vyjadřuje sílu výdechových svalů během prudkého



výdechového manévru pro kašel. Peak cough flow meter jsme neměli k dispozici, proto popisujeme, jak lze hodnotu PCF orientačně odhadnout ze spirometrických hodnot viz následující kapitola 1.3.1 *Spirometrie*.

### 1.3.1 Spirometrie

Spirometrické vyšetření hodnotí funkci plic měřením statických a dynamických ventilačních parametrů. Statické parametry sledují absolutní objemy a kapacity plic, dynamické parametry ukazují maximální objemy při usilovném dýchání a průtoky, tj. objem v čase. Vyšetření se provádí spirometrem, kdy pacient dýchá náustkem nebo maskou přes přístroj, v jehož cestě pro vzduch je vložena turbínka nebo síťka. Proud vzduchu roztáčí turbínku nebo vytváří tlak na síťku proporcionálně objemu vzduchu, zároveň je měřen čas pro zjištění průtoků a rychlosti proudu vzduchu (Kittnar 2011).

V rámci neuromuskulárních onemocnění je důležité ze spirometrického vyšetření sledovat celkovou plicní kapacitu (TLC), vitální kapacitu (VC) a funkční reziduální kapacitu (FRC), z dynamických parametrů potom usilovnou vitální kapacitu (FVC), vteřinovou vitální kapacitu ( $FEV_1$ ) a maximální výdechový proud vzduchu (PEF).

Vzhledem ke korelaci objemů, kapacit a průtoků plic s funkcí respiračních svalů jako efektorů nádechu a výdechu, dokáže spirometrie odhalit jejich dysfunkci. U neuromuskulárních onemocnění je typicky omezena TLC (maximální možný objem plic při nádechu) a VC (tj. maximální vydechnutý objem) a zvýšena FRC (objem nevydechnutého vzduchu po pasivním výdechu) a RV (residuální objem vzduchu v plicích po maximálním výdechu), právě z důvodu nedostatečné možnosti plného inspira a expira oslabením dechových svalů i přes strukturálně intaktní dýchací cesty. K neuromuskulárním onemocněním patří kyfoskolióza a deformity hrudníku, které strukturálně omezují objem a rozvíjení hrudního koše, což dohromady s oslabením dýchacích svalů snižuje elasticitu hrudního koše a konsekvantně i compliance plicní tkáně (Fauroux a Khirani 2014; Sharma 2009; American Thoracic Society/European Respiratory Society 2002). Dle Dohna-Schwake et al. (2006) a Fromageota et al. (2001) lze díky VC ověřit oslabení bránice, pokud je VC o  $\geq 25\%$  nižší v supinační poloze oproti poloze vsedě (z důvodu gravitačního působení na abdominální orgány, které musí bránice v takovém případě překonat při své kontrakci). American Thoracic Society/European Respiratory Society (2002) uvádí, že VC je v pokročilém stádiu nemoci, tzn. při velkém svalovém oslabení, citlivějším indikátorem svalové slabosti než maximální okluzní tlaky (u méně závažné svalové slabosti jsou citlivější maximální okluzní tlaky).

FEV<sub>1</sub>, FVC jsou manévry, kdy pacient po maximálním nádechu do úrovně TLC vydechne usilovně všechny možný vzduch. Celkově vydechnutý vzduch odpovídá hodnotě FVC, vzduch vydechnutý v 1. vteřině usilovného výdechu je FEV<sub>1</sub>. Tyto parametry proto vyjadřují sílu dechových svalů a poddajnost hrudníku a plic. Jejich poměr, tzv. Tiffeneau-Pinelliho index, není oproti zdravé populaci dotčen (zůstává tedy v řádu 75-100 %), jelikož jsou oba parametry proporcionálně sníženy. Může se stát, že FEV<sub>1</sub> je oproti FVC dokonce vyšší, protože se jedná o pouze 1vteřinovou zátěž, při které se unavitelnost výdechového svalstva projeví oproti FVC méně. Pokles hodnot FVC pod 40 % souvisí s nárůstem paCO<sub>2</sub> nad 45 mm Hg (> 4 mmol/l) (Mayer et al. 2015).

Obraz spirometrie zde tedy odpovídá restrikci. Závažnost restrikce je sledována skrze TLC, kdy ve vztahu k normálním hodnotám stejné populace je prediktivní hodnota nižší než 80 % (lehká restrikce), <70 % střední restrikce a <60 % jako závažná restrikce. Hodnota reziduálního objemu RV odráží schopnost výdechových svalů stlačit hrudní koš, a proto její nárůst bývá jedním z prediktorů oslabení výdechových svalů i v raných fázích neuromuskulárního onemocnění. Mimo to sledujeme nárůst RV při progresi skoliózy (Fauroux a Khirani 2014; Gozal 2000; Panitch 2009; Sharma 2009).

Gauld a Boynton (2005) prokázali vztah mezi FVC, FEV<sub>1</sub> a PCF. Dle jejich výsledků roste pravděpodobnost PCF <270 l/min při FVC <2 l a FEV<sub>1</sub> <2 l/sec. Při hodnotách PCF <270 l/min se jedná o oslabení výdechových svalů a zvýšené riziko pneumonie. VC pod 1,1 l a PCF < 160 l/min znamenají vysoké riziko respiračních infekcí. (Bach a Saporito 1996; Bach 2017; Dohna-Schwake et al. 2006). Tyto data platí pro dospělé populaci. U dětí ve věku 4-18 let naměřili Bianchi a Baiardi (2008) normativní medián PCF mezi 147-488 l/min. Ze spirometrie můžeme zjistit hodnotu Peak Expiratory Flow (PEF), která je provedením téměř stejná s PCF, jen se provádí s uvolněnou glottis. Dle Morrow et al. (2019) je lineární vztah mezi PEF, PCF a FVC, kdy PCF 160 l/min koresponduje s PEF 160 l/min a FVC 1,2 l a PCF 270 l/min koresponduje s PEF 250 l/min a FVC 1,8 l. Veldhoen et al. (2022) a Khirani et al. (2013) popisují postupné snižování FVC, PEF a PCF v čase u pacientů se SMA, z čehož u SMA typu II dochází k poklesu dříve než u typu III. Veldhoen et al. dále píší, že většina pacientů se SMA má PCF < 270 l/min a u typu I a IIa dokonce PCF < 160 l/min.

Pro interpretaci výsledků spirometrie se používá procento z predikované (předpokládané) hodnoty daného pacienta, tedy výpočtem  $100 \cdot (\text{naměřená hodnota} / \text{predikovaná hodnota})$ . Predikovaná hodnota se stanovuje pomocí referenční rovnice, která bere v úvahu pohlaví, věk a výšku pacienta. Výsledek 100 % z prediktivní

hodnoty znamená, že pacient se pohybuje na mediánu referenčních hodnot stanovených pro jeho věk, výšku a pohlaví.

### 1.3.2 Měření maximálních okluzních ústních tlaků ( $PI_{max}$ a $PE_{max}$ )

Pro hodnocení síly dechových svalů se využívá snadno proveditelné a nenákladné měření maximálních okluzních tlaků Peak Inspiratory Pressure ( $PI_{max}$ ) a Peak Expiratory Pressure ( $PE_{max}$ ), případně Sniff Nasal Inspiratory Pressure (SNIP) měřený v nose.

Měření se provádí digitálním manometrem, ke kterému je připojen expirační nebo inspirační ventil, gumový náustek a bakteriální filtr. Před testováním je třeba pacientovi průběh vyšetření vysvětlit a předvést. Pacient by měl sedět, s hlavou v mírném předklonu, průchod vzduchu je blokován nosním klipem, přístroj je přes náustek vložen do úst, pacient náustek stiskne zuby a obemkne rty. Povzbuzujeme pacienta slovně k co nejlepšímu výkonu. K vyšetření  $PI_{max}$  je pacient vyzván k maximálnímu nádechu z jeho RV, tedy po maximálním výdechu. Podobně je měřeno  $PE_{max}$ , kdy je dán pokyn k maximálnímu nádechu (úroveň TLC) a poté k maximálnímu rychlému výdechu. Pacient by měl úsilí udržet po dobu alespoň 1,5 s. Provádíme 3-8 opakování, dokud nejsou 2 shodné výsledky nebo 3 výsledky, které se liší o maximálně 20 %. Mezi opakováními je 1 minuta přestávka. Zaznamenáváme nejlepší výsledek (Caruso et al. 2015; Fauroux a Aubertin 2007).

SNIP je doporučován jako snazší vyšetření u dětských pacientů s NMO. Je prováděn přes nosní díрку, druhá je ucpána (Marcelino et al. 2020). Limitem tohoto vyšetření je případná obstrukce nosní dutiny, která dle Veldhoena et al. (2022) a Fauroux et al. (2009) stejně jako závažné oslabení respiračních svalů může podcenit výsledky jejich síly.

Hodnota  $PE_{max}$  přímo souvisí s hodnotou VC a udává se, že je dokonce včasnějším prediktorem svalové slabosti. Zároveň koreluje s PCF, kdy se při  $PE_{max} < 60$  cmH<sub>2</sub>O jedná o neefektivní vykašlávání (tzn. hodnota PCF je  $< 270$  l/min) (Finder et al. 2004). U spinální muskulární atrofie je relativně zachována funkce bránice a proto jsou hodnoty  $PI_{max}$  méně citlivé na slabost dýchacích svalů oproti  $PE_{max}$ , u kterého se velmi brzy projeví oslabení expiračních svalů, které nejsou ničím ve funkci kompenzovány (Veldhoen et al. 2022).

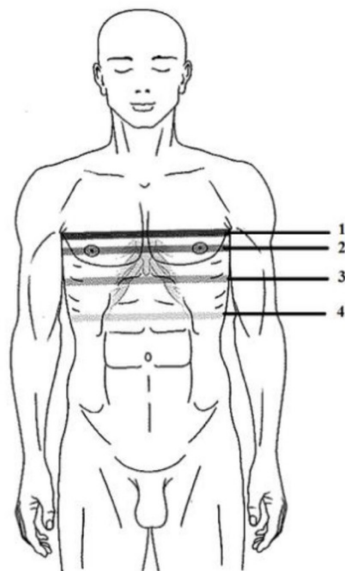
Stejně tak s VC souvisí  $PI_{max}$ , které dokáže predikovat hypoventilaci. Porucha dýchání ve spánku se vyskytuje u hodnot  $PI_{max} < 40$  cmH<sub>2</sub>O, noční hypoventilace s nárůstem PaCO<sub>2</sub> u hodnot  $PI_{max} < 25$  cmH<sub>2</sub>O dle Melliese et al. a  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O dle

Cannyho et al. Retence oxidu uhličitého nastává při  $PI_{max}$  nebo  $PE_{max}$  pod 50 % predikované hodnoty (Braun et al. 1983).

Normativní hodnoty  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  závisí na věku a pohlaví. Hodnoty okluzních tlaků jsou nižší u dívek oproti chlapcům a rostou s věkem až do 17 let pro  $PI_{max}$  a 15 let pro  $PE_{max}$  (Lanza et al. 2015). V příloze č. 4 jsou uvedeny normativní hodnoty maximálních okluzních tlaků naměřené Hulzebosem et al. (2018) na holandských zdravých dětech ve věku 8-18 let, v příloze č. 5 pro srovnání hodnoty z nové metaanalýzy od Pradi et al. (2024).

### 1.3.3 Dechová amplituda

Měření rozvíjení hrudníku, nebo-li dechová amplituda, je rozměr obvodu hrudníku měřený ve 4 úrovních viz obrázek 2– axilární (1), mezosternální (2), xiphosternální (3) a abdominální (4). Měření se provádí bez elevace horních končetin (jsou uvolněné podél těla). Při měření axilárního obvodu prochází metr oběma axilami v nejvyšším možném místě. Mezosternální obvod měříme v úrovni 4. mezižebří, xiphosternální obvod je měřen v úrovni processus xiphoideus a abdominální obvod je v měřen v polovině vzdálenosti mezi processus xiphoideus a umbilicus. Srovnáváme obvody při maximálním nádechu a výdechu. Výsledným číslem je rozdíl hodnot z nádechu a výdechu, které udává míru rozvíjení a pružnosti hrudníku (Haladová a Nechvátalová 2003). Fyziologické rozvíjení pro maximální exkurze hrudníku je v hodnotě  $> 2,5$  cm (Neumannová a Kolek 2012).



**Obrázek 2.** Úrovně měření rozvíjení hrudníku (Neumannová a Kolek 2012)

1. - axilární; 2.- mezosternální; 3.- xiphosternální; 4.- abdominální

### 1.3.4 Funkční testy

Kondici pacientů se spinální muskulární atrofií lze testovat pomocí objektivních funkčních testů, které hodnotí submaximální úsilí a funkční stav pacienta. Pro chodící pacienty je to šestiminutový chůzový test (angl. zkr. 6MWT – Six Minute Walk Test), pro nechodící pacienty nebo pacienty, kteří šestiminutový chůzový test nezvládnou dokončit, lze využít analogický asistovaný šestiminutový rumpálový test (angl. zkr. A6MCT – Assisted Six Minute Cycling Test). U pacientů s nejtěžším motorickým deficitem, kteří nevyhovují kritériím pro A6MCT (nezvednou horní končetiny k úrovni hlavy, nepřekojí 52 otáček za 6 minut při A6MCT) je doporučeno použít Mastication test.

#### 1.3.4.1 Šestiminutový chůzový test (6MWT) u SMA pacientů

Šestiminutový chůzový test je validní a reliabilní hodnotící nástroj funkční kapacity pro chodící pacienty, tedy SMA III. a IV. typu (Dunaway Young et al. 2016). Je zároveň hojně využíván k hodnocení svalové unavitelnosti u neuromuskulárních pacientů, především právě SMA (Montes et al. 2013).

Cílem této práce není srovnat výsledky SMA pacientů se zdravou dětskou populací, proto pro nás nehrají roli normativní absolutní 6MWD ani prediktivní rovnice pro výpočet 6MWD u zdravých dětí. Zároveň nám výzkumy na toto téma ukazují, že pro výsledek 6MWT je důležité pohlaví, etnicita, váha, výška a věk, převážně do puberty (Ulrich et al. 2013; Lammers et al. 2008; Geiger 2007) a stanovit univerzální spolehlivá normativní data a referenční rovnice se dle Myliuse et al. (2016) zatím nepodařilo. Pokud by čtenáře normativní data pro zdravou dětskou populaci zajímala, odkazujeme na studii Ulricha et al. (2013), kde byla data stanovena na švýcarských dětech. Ve studii z Columbia University v New Yorku naměřil Dunaway Young et al. (2016) u pacientů se SMA ve věku 4-49 let průměrnou vzdálenost za 6 minut 258.1 metrů pro SMA typ IIIa a 364.2 metrů pro SMA typ IIIb. Velmi obdobná data přinesla studie Mazzoneho et al. (2013), kteří udávají průměrnou hodnotu 6MWD pro SMA typ IIIa 272.13 metrů a pro SMA typ IIIb 396.14 metrů, s rozptylem od 50 do 611 metrů.

V naší práci sledujeme intrapersonální výsledky, tzn. srovnáváme výsledky stejného pacienta v čase. Abychom mohli konstatovat, že se pacient v průběhu studie v hodnotách 6MWT zlepšil, je potřeba stanovit tzv. klinicky významné změny jako je „Minimal detectable change (MDC), která určuje, jak velká změna výsledku je třeba pro vyloučení falešně pozitivního výsledku z důvodu chyby měření nebo standardní

variability, tzn. je vyšší než SEM (standard error of measurement – standardní chyba měření) a Minimal clinical important difference (MCID), tedy význam změny na pacientův život (Shoemaker et al. 2013).

Pro dětskou zdravou populaci ve věku 6-12 let udává Del Corral et al. (2022) MDC nejméně 79.69 metrů, aby se dalo říci, že pozitivní změna výsledků 6MWT není zapříčiněna růstem (její studie srovnávala data během 4 měsíců). Dunaway Young et al. (2016) přináší výsledky u SMA pacientů ve věku 4-49 let MDC pro SMA typu IIIa vzdálenost 21.0 metrů a MDC pro SMA typu IIIb vzdálenost 24.4 metrů. Lze tedy konstatovat, že u hodnoty >24 metrů jde o významnou změnu.

Hodnoty MCID můžeme pouze odhadovat z porovnání hodnot pro chronicky nemocné dospělé (23-45 metrů) a pacienty s DMD (30 metrů). Pro SMA pacienty spočítal hodnoty u dospělých pacientů se SMA typu III Stolte et al. (2020), ty udávají MCID 47.8 metrů až 71.1 metrů dle motorického deficitu. Pro náš účel uvažujeme nižší hranici limit 30 metrů jako MCID u dětských pacientů se SMA III. typu.

Další sledovaný parametr u 6MWT je unavitelnost, kterou počítáme porovnáním dokončené vzdálenosti v 1. a 6. minutě testu a vyjadřujeme jako procentuální změnu, kde pozitivní hodnota znamená únavu (Dunaway Young et al. 2016). Průměrná únava byla ve studii Dunaway Young et al. (2016) a Montes et al. (2010) na stejné universitě v podobné studii stanovena na 17 %.

#### **1.3.4.1.1 Provedení 6MWT**

Provedení 6MWT je nutno dodržovat dle stanovených guidelineů. Standardně se využívají guideliney American Thoracic Society (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories 2002), která uvádí následující podmínky provedení. Vyšetření probíhá v interiéru, v případě dobrého počasí lze i v exteriéru. Pacient chodí po dráze dlouhé 30 nebo 25 metrů, která je na obou koncích viditelně označena. Při chůzi ho testující doprovází, ovšem tak, aby svou rychlostí neovlivnil jeho výkon, tedy za pacientem. Pacient musí mít možnost si během měření odpočinout, ovšem ne sedět. Pokud se tak stane, je nutné to i s důvodem pro odpočinek zapsat do testového archu. Při testu lze využívat pacientovy běžné pomůcky pro chůzi.

Před započítáním testu by měl být pacient 10 minut v klidu (a 2 hodiny před měřením neprovádět větší fyzickou aktivitu), nerozcvičovat se ani si test nezkoušet „nanečisto“. Je nutné pacientovi vysvětlit průběh testu a škály hodnotící vnímané úsilí a dušnost. Bezprostředně před a po provedení testu je pacientovi naměřena srdeční

frekvence (SF) a saturace krve kyslíkem (SpO<sub>2</sub>) pulzním oxymetrem a je dotázán na vnímané úsilí a dušnost pomocí vizuálních Borgových škál (Příloha č. 11).

Pokyn pro pacienta je chodit po uvedené dráze po dobu 6 minut konstantní rychlostí, a to nejvyšší možnou viz tento kodifikovaný text:

*„Cílem tohoto testu je ujít co největší vzdálenost během 6 minut. Půjdete tam a zpátky po této chodbě. 6 minut je dlouhá doba na chůzi, takže to bude únavné, pravděpodobně Vám začne docházet dech nebo budete unavená/unavený. Máte povoleno zpomalit, zastavit, opřít se o zeď nebo si odpočinout na židli, ale hned jako to bude zase možné, pokračujte v chůzi. Budete chodit kolem židli vzdálených 25 m, obejděte je rychle a pokračujte v chůzi. Ted' Vám to ukázu. Podívejte se, jak rychle se otočím a jdu hned zpět.”*

Testující pacienta motivuje pouze slovně, po celou dobu testu, a to následujícím způsobem:

- Po první minutě: „Vedete si dobře, ještě máte 5 minut.“
- 4 minuty do konce: „Pokračujte, máte 4 minuty do konce.“
- 3 minuty do konce: „Jde Vám to dobře, už jste v polovině.“
- 2 minuty do konce: „Pokračujte, jde Vám to skvěle. Zbývají Vám už jen 2 minuty.“
- Poslední minuta: „Jde Vám to dobře, už jen 1 minuta.“
- 15 posledních sekund: „Za chvíli Vám řeknu, abyste zastavil/a. Až řeknu stop, zastavte se tam, kde jste a já k Vám dojdu.“

Testující využívá měřidlo času, metr, kužely nebo jiné výrazné předměty pro označení vzdálenosti, škály pro hodnocení vnímaného úsilí a dušnosti, pulzní oxymetr a testovací protokol. Zaznamenává kromě již výše uvedených údajů celkově dosaženou vzdálenost za 6 minut (6MWD – 6 minute walking distance), a vzdálenost, kterou pacient urazil v první a poslední minutě testu.

#### **1.3.4.2 Asistovaný šestiminutový rumpálový test (A6MCT)**

Asistovaný šestiminutový rumpálový test (Assisted 6-minute cycling test - A6MCT) je vhodná varianta 6MWT pro nechodící pacienty nebo pacienty s počínající ztrátou chůze (Jansen et al. 2012; Dirks et al. 2016). Byl vyvinut Jansenem et al. (2012) pro pacienty s neuromuskulárním onemocněním, prvně otestován na pacientech trpící DMD. Je nyní využívána právě pro pacienty SMA typu I a II pro hodnocení jejich vytrvalosti a funkční kapacity (Tang et al. 2023). Dle Dirks et al. (2016) lze také využít

A6MCT u pacientů SMA III. typu pro evaluaci míry deficitu, kdy počet otáček horními končetinami je v normě a počet otáček dolními končetinami mimo normativní hodnoty. Podmínkou pro vhodnost testování u pacienta je schopnost ovládat ruční vozík nebo zvednout ruce na úroveň hlavy (Jansen et al. 2012), případně vyloučení testovaného, pokud nezvládne překonat počet 52 otáček za 6 minut (Tang et al. 2023).

Hodnotíme celkovou vzdálenost (RPM – repetitions per minute, počet otáček za minutu), kterou pacient v daném čase ujel a unavitelnost porovnáním počtu otáček vykonaných v 1. a 6. minutě testu. Dále sledujeme vývoj dušnosti a únavy na základě Borgových škál a SF a SpO<sub>2</sub> měřené pulzním oxymetrem (Tang et al. 2023). V naší práci počítáme s počtem ujetých metrů, ne otáček.

Z důvodu absence MCID a MDC pro tento test u SMA uvádíme výsledné hodnoty pacientů v kazuistikách pro dokumentaci, bez závěrů. Hodnocení únavy srovnáním počtu otáček v 1. vůči 6. minutě testu dopadlo pro non-sitters 14 %, pro sitters -11 %, tzn. u nesedících je značná únava během testu, u sedících naopak k únavě během 6 minut nedochází (Tang et al. 2023).

#### **1.3.4.2.1 Provedení A6MCT**

Při tomto testu je primárně měřen počet otáček horními končetinami během 6 minut, do zápisového archu ovšem zapisujeme i počet otáček v každé minutě. Na přístroji je třeba nastavit pasivní režim bez odporu s rychlostí otáček 7 RPM (repetitions per minute). Na display by měl být počet otáček viditelně znázorněn. Pacient je pohodlně usazen, záda opřena o opěradlo vozíku, výška přístroje je nastavena tak, aby osa pedálů byla maximálně 5 cm pod výškou ramen a vzdálenost pedálů k vozíku dovolila pacientovi využít jeho submaximální rozsah pohybu (může docházet k lehkému, ale nebolestivému protažení horní končetiny). Vozík je upraven tak, aby neomezoval pohyby pacienta během vyšetření. Pokud není pacient schopen držet se pedálů aktivně, je třeba použít speciální rukavice, které pacientovi pomáhají pedály udržet. Testující sedí vedle pacienta. Pacient si může v průběhu testu odpočinout, pokud je to nutné, ale ne déle jak 15 s. Stejně jako u 6MWT je i u tohoto testu naměřena SpO<sub>2</sub>, SF a dle Borgových škál únava a dušnost bezprostředně před a po testu. Tento test je analogií k 6MWT, proto je slovní motivace obdobná, měřené veličiny stejné a pomůcky pro testování zahrnují navíc výše zmíněné rukavice. Pacientovi je způsob testu ukázán a má čas si test krátce vyzkoušet. Pokyn pro měření je: „*Budete točit jak nejrychleji můžete a udržte tempo po dobu 6 minut, dokud*



*Vás nezastavím. Můžete si odpočinout, ale pokračujte hned jak to bude možné. Během testu Vás budu informovat o čase.*“ (Jansen et al. 2012).

### 1.3.4.3 Šestiminutový test žvýkání (6MMT)

Pro pacienty se SMA typu I, kteří nejsou schopni vykonat 6MWT ani A6MCT, tj. nezvednou horní končetinu na úroveň hlavy při asistovaném sedu nebo neovládají ruční vozík, případně nepřekojí hranici 52 otáček za 6 minut při A6MCT, existuje a používá se v testování funkční kapacity 6-minute mastication test (6MMT), tedy 6minutový test žvýkání.

Tento test byl vyvinut van den van den Engel-Hoekem et al. (2017) pro hodnocení vytrvalosti žvýkacích svalů u pacientů s mitochondriálním onemocněním, kteří, stejně jako pacienti se SMA, trpí zvýšenou unavitelností svalů. Testování mohou být ti, kteří jsou schopni jíst pevnou stravu, nemají ortodontickou léčbu, která by příliš ovlivňovala žvýkání a během tohoto testu netrpí bolestí zubů. V tomto testu je měřen počet žvýkacích cyklů. Jeden žvýkací cyklus obsahuje fázi otevření úst a fázi zavření úst. Testovanému je do úst vložena latexová žvýkací trubička (van den Engel-Hoek et al. (2017) používají Theratube<sup>®</sup> – stupeň 3 pro děti do 12 let a stupeň 4 pro starší děti a dospělé) a je vyzván k jejímu žvýkání na preferované straně po dobu 6 minut. Stejně jako u chůzového a rumpálového testu vyšetřující informuje o zbývajícím čase a slovně podporuje testovaného k výkonu. Testovaný může během testu přerušit žvýkání pro polknutí slin a dále pokračovat. Vyšetření je natáčeno z boku tak, aby bylo možné zpětně vyhodnotit celkový počet žvýkacích cyklů během 6 minut a porovnat počet cyklů v první a poslední minutě testu pro zhodnocení únavy. Zároveň se vyhodnocuje kvalitativní provedení testu co do rytmu žvýkání a velikosti žvýkacích pohybů. Bezprostředně po testu a po 5 minutách testu je vyšetřovaný dotázán na bolest žvýkacích svalů a únavu skrze 10stupňovou Borgovu škálu únavy. Je doporučováno zařadit 6MMT po jiných testech jako je  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ , aby případné vyčerpání orofaciální oblasti nevedlo ke zkreslení výsledků jiných testů.

Průměrný počet žvýkacích cyklů za 6 minut je u zdravých jedinců 478-512 (tj. 78-89 cyklů/min). U dospělých zdravých nedochází ke snížení počtu cyklů v průběhu testu ani ke ztrátě rytmu, u dětí do 8 let se počet cyklů zhruba o 5 % snižuje a rytmus je variabilní (van den Engel-Hoek et al. 2017). Ve studii van der Heula et al. (2022), kde testovali 6MMT na pacientech SMA typu II a III, udávali pacienti velkou únavu žvýkacích svalů (signifikantní rozdíl mezi počtem cyklů v 1. a 6. minutě testu u non-

ambulatory pacientů) a někteří i bolest žvýkacích svalů bezprostředně po testu i 5 minut po testu, oproti zdravé populaci. Data pro pacienty se SMA typu I chybí.

### 1.3.5 PedsQL 3.0 – modul pro neuromuskulární onemocnění

*PedsQL – Pediatric Quality of Life Inventory* je dotazník kvality života vytvořený Varni et al. (2001) pro dětskou populaci ve věku 2-18. Pro neuromuskulární pacienty je designovaný modul 3.0 (pro ukázkou přikládáme dotazník pro kategorii 5-7 let, viz Příloha č. 10), který byl prokázán jako validní, spolehlivý a proveditelný pro SMA pacienty (Iannaccone et al. 2009). Dotazník je validovaný v českém jazyce (Baloun a Velemínský 2018).

Sestává z 25 otázek rozdělených do 3 kategorií. Jeden set otázek je určen k vyplnění rodičem, jeden set vyplňuje dítě ze svého pohledu (kromě nejmladší kategorie 2-4 let). Okruhy otázek se týkají somatického fungování (dýchání, spánek, časté infekce, polykání, únava, sebeobsluha), obtíží v komunikaci (mluvit o onemocnění a pocitech, klást otázky personálu) a rodinných problémů (plánování, finanční zátěž, odpočinek, dostatek pomůcek). Dítě a rodina odpovídají na otázku „*Jak velký problém pro tebe/pro vaše dítě každá věc představovala v průběhu posledního JEDNOHO měsíce*“, kdy výběr bodů k hodnocení závisí na věkové kategorii dítěte. Děti v kategorii 2-4 let dotazník nevyplňují, ve věku 5-7 let je pro děti hodnocení skrze 3stupňovou škálu s odpovídajícími „smajlíky“ (0 – nikdy, 1 – někdy 2 – často) a hodnotí pouze své somatické fungování. Věková skupina 8-12 let a 13-18 let hodnotí své fungování 5bodovou škálou (0 – nikdy, 1 – téměř nikdy, 2 – někdy, 3 – často, 4 – téměř vždy.). Rodiče hodnotí 5bodovou škálou pro všechny věkové kategorie dítěte. Výsledky dotazníku jsou poté převedeny na škálu 0-100 (s výjimkou dotazníku pro děti 5-7 let, kde je maximální počet bodů 72), kdy výška skóre přímo úměrně vystihuje kvalitu života podmíněnou zdravím (Varni et al. 2001).

## 2 PRAKTICKÁ ČÁST

Příprava pretest-posttest preexperimentální studie probíhala následováním metodiky PICOT (P – patient, population, problem, I – intervention, C – comparison, control, O – objectives, outcome, T – time frame). Tato metodika pomáhá lépe formulovat výzkumné otázky a zaměřit se na stěžejní komponenty výzkumu (Riva et al. 2012). Vyhodnocení výsledků není provedeno statistickými metodami z důvodu nízkého počtu probandů s přílišnou heterogenitou typu diagnózy.

### 2.1 Cíl teoretické části

Prvním cílem práce je v dostupné literatuře vyhledat a podat přehled o využití RMT u pacientů se spinální muskulární atrofií, jeho dílčích parametrech a metodách hodnocení jejich vlivu na sílu dechových svalů, funkční stav, plicní funkce a kvalitu života a spánku pacientů se spinální muskulární atrofií a na základě této rešerše sestavit cvičební režim a pretest-posttest preexperimentální design naší studie.

### 2.2 Cíle praktické části

Druhým cílem práce je v pretest-posttest preexperimentální designu otestovat efekt vybraných parametrů tréninku na skupině pacientů.

Třetím cílem práce je na základě našich výsledků odhalit překážky výzkumu a zformulovat doporučení pro design experimentální studie, která by hodnotila efekt dechového tréninku na větším vzorku pacientů s kontrolní skupinou.

### 2.3 Hypotézy praktické části

#### Hypotéza H1

Po 3měsíčním tréninku dýchacích svalů se u dětí se SMA zvýší hodnoty  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ .

#### Hypotéza H2

Po 6 týdnech tréninku dýchacích svalů dojde ke zvýšení hodnoty  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ .

#### Hypotéza H3

Tříměsíčním tréninkem dýchacích svalů dojde ke zlepšení plicních funkcí.

#### Hypotéza H4

Po 3měsíčním tréninku budou mít pacienti lepší výsledky ve funkčních testech.

#### Hypotéza H5

Tříměsíční trénink dýchacích svalů bude mít vliv na kvalitu života a spánku.

## 2.4 Charakteristika souboru

Do výzkumu jsme zařadili pacienty doporučené Neuromuskulárním centrem FN Motol. Výzkum byl schválen Etickou komisí FN Motol (Příloha č. 6) a všichni zákonní zástupci pacientů podepsali Informovaný souhlas (Příloha č. 7). Celkově bylo pro výzkum osloveno 21 pacientů vyhovujících následujícím **vstupním kritériím**:

- diagnóza SMA typu 1-3 a doporučení z NM centra FN Motol
- věk 4-18 let
- schopnost porozumět pokynům
- oslabení respiračního svalstva (hodnoty nižší než normativní hodnoty viz kapitola 1.3.2 *Měření maximálních okluzních tlaků  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$* )
- schopnost spontánního dýchání bez UPV
- souhlas pacienta a jeho zákonného zástupce s účastí ve výzkumu

**Vylučovací kritéria** z výzkumu byly, mimo nesplnění vstupních kritérií:

- akutní respirační onemocnění
- neporozumění instrukcím v českém nebo anglickém jazyce nebo neschopnost porozumět a následovat instrukce k vyšetření a terapii
- neschopnost podstoupit nebo dokončit potřebné vyšetření ke studii
- kontraktury a rozsahová omezení, která omezují výkon při 6MWT nebo A6MCT
- kardiovaskulární onemocnění limitující zátěž
- recentní změna farmakoterapie primární diagnózy, dechových a kardiovaskulárních funkcí
- účast na jiném, současně probíhajícím výzkumu.

Pouhých 7 pacientů projevilo o studii zájem. Mezi důvody odmítnutí účastnit se studie patřily mj. časová náročnost tréninku vzhledem k pravidelné školní docházce, vzdálené bydliště od testovacího místa (FN Motol), komplikovaný zdravotní stav pacienta (nejčastěji recentní nebo plánovaná ortopedické operace a trauma), nízká motivace adolescentního pacienta k dalšímu typu cvičení. Po náboru 2 pacientky ze studie vystoupily pro zdravotní komplikace.

Výsledný soubor sestával z 5 pacientů, kteří splnili vstupní kritéria naší práce. Čtyři pacienti byli ženského pohlaví, 1 pacient mužského pohlaví. Průměrný věk pacientů byl 8 let, nejmladší pacient měl 4 roky, nejstarší 11 let. Zastoupení pacientů dle tíže diagnózy

jsou 2 pacienti se SMA typu I, jedna pacientka se SMA typu II a dvě pacientky se SMA typu III (Tabulka 2).

Pacient	Pohlaví	Věk (v letech)	Diagnóza	Farmakoterapie od
1	ženské	8	SMA IIIa	21 měsíců (S)
2	ženské	10	SMA III	7,5 let (S)
3	ženské	4	SMA II	1 rok (Z)
4	mužské	8	SMA Ic	2,5 roku (S)
5	ženské	11	SMA I	4,5 let (S)

**Tabulka 2.** Charakteristika souboru

(S) – Spinraza; (Z) - Zolgensma

## 2.5 Metodika měření

Na základě rešerše dosavadních studií této problematiky jsme zvolili tříměsíční program, při kterém pacienti podstoupili celkově 3 měření s odstupem 6 týdnů na Klinice rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK, v ambulantní části dětské rehabilitace FN Motol. Všechna měření, kromě spirometrie, byla provedena autorkou práce s dodržáním stejných postupů při každém vyšetření.

Při vstupním vyšetření proběhl kineziologický rozbor a odběr anamnézy. Každé měření obsahovalo měření maximálních ústních okluzních tlaků ( $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ ), měření dechové amplitudy, funkční testy a korekci tréninku. Při vstupním a výstupním měření byla navíc provedena spirometrie na 1. patře dětské polikliniky FN Motol. Počínaje vstupním vyšetřením a dále každé dva týdny byli pacienti a jejich zákonní zástupci žádání emailem či telefonicky k vyplnění PedsQL 3.0 – modul pro neuromuskulární onemocnění, který měl za cíl sledovat hypotetické změny v kvalitě života a spánku pacientů a jejich rodin.

Maximální okluzní ústní tlaky  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  jsme měřili digitálním manometrem MicroRPM, ke kterému byl vždy připojen expirační nebo inspirační ventil, gumový náustek a bakteriální filtr (viz Příloha č. 8). Před započítáním testování byla procedura pacientovi vysvětlena a předvedena vyšetřujícím. Při měření výdechového tlaku jsme přidržovali tvář pacienta, abychom zamezili unikání vzduchu přes retní uzávěr a sníženému tlaku vzduchu proudícího do přístroje. První pokus jsme do vyhodnocení nepočítali, dále jsme provedli 3-6 pokusů tak, abychom získali alespoň 2 hodnoty, které se neliší o více než 20 % viz kapitola 1.3.2 *Měření maximálních ústních okluzních tlaků  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$* , kde také uvádíme detailní postup vyšetření.

K měření dechové amplitudy jsme využili krejčovského metru. Oproti standardnímu vyšetření, kdy je hodnocena pouze maximální amplituda, tedy rozdíl hodnot maximálního výdechu a nádechu, jsme hodnotili i klidovou dechovou amplitudu (tj. rozdíl obvodu hrudníku v klidovém nádechu a výdechu) k pozorování rozvíjení hrudníku během klidového dýchání a k dokumentaci ovlivnění této motoriky díky intervenci. Po přiložení metru do dané úrovně hrudníku byl pacient prvně vyzván ke klidovému dýchání (pokyn „normálně dýchej“), poté k maximálnímu nádechu a výdechu. Ze 3 měření byly vybrány největší hodnoty klidového a maximálního dýchání, ze kterých jsme následně vypočítali klidovou a maximální dechovou amplitudu.

Pro pozorování dopadu respiračního tréninku na kondici pacienta jsme zařadili do testování funkční testy. Při vyšetření jsme dodržovali guideliny viz kapitola 1.3.4 *Funkční testy*. S dvěma pacientkami se SMA typu III jsme provedli 6minutový chůzový test (6MWT) na chodbě kliniky dlouhé 25 metrů. Další dva pacienti se SMA typu II a SMA typu Ic vykonali asistovaný 6minutový rumpálový test (A6MCT) na zařízení Motomed Viva Reck 2 pro nohy a ruce na dětské lůžkové části Neurologické kliniky FN Motol. U pacientky se SMA typu I jsme vyzkoušeli A6MCT, ale pro motorické postižení nebyla schopná test vykonat. Další pokus funkčního testování u této pacientky byl 6minutový žvýkácký test. Bohužel ani ten nebylo možné dokončit pro bolest zubů během testování.

## 2.6 Nastavení parametrů zátěže na dechových trenažerech

Bezprostředně po vyšetření byly každému pacientovi nastaveny hodnoty pro trénink na trenažerech POWERbreathe Medic Plus (odpor na škále 1-78 cm H<sub>2</sub>O, Příloha č. 12) pro inspirační svaly a Threshold<sup>®</sup> PEP (odpor na škále 0-20 cm H<sub>2</sub>O, Příloha č. 13) pro expirační svaly, s výjimkou jedné pacientky, pro kterou byl v polovině tréninku Threshold<sup>®</sup> PEP nedostatečný a přešla na trenažér EMST Lite (rozmezí 5-75 cm H<sub>2</sub>O). Vycházeli jsme ze studie Aslana et al. (2014), kde se po získání hodnoty  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  na trenažerech nastaví 30 % z těchto hodnot, pacient proti pomůcce provede pár dechů a škáluje náročnost vdechu nebo výdechu na modifikované Borgově škále vnímaného úsilí. Pokud se pohybuje na stupnici v hodnotách mezi 0-4, je třeba odpor na trenažerech zvýšit o 1-5 cmH<sub>2</sub>O, při úsilí 7-10 naopak snížit. Optimální odpor na trenažerech by měl odpovídat 5-6 bodům z 10stupňové škály. Na kontrolním vyšetření po 6 týdnech byly trenažery přenastaveny na aktuální tréninkové hodnoty odpovídající novým výsledkům měření maximálních okluzních tlaků.

## 2.7 Cvičební režim

Cvičební režim spočíval v trénování nádechových a výdechových svalů s trenažery 5krát týdně, jednou denně. Za jedno cvičení měl pacient absolvovat 10 sérií pro nádech, 10 sérií pro výdech. Každá taková série se sestávala z 1 minuty dýchání proti odporovému trenažeru a 20vteřinové pauzy. Dle Xu et al. (2018) je možné oddělit nádechový trénink od výdechového tréninku do jiné části dne, nicméně jsme pacientům doporučili cvičení spojit do jednoho cvičebního bloku, který tak trval maximálně 30 minut.

Všichni pacienti byli instruováni při první návštěvě k provádění cvičení ve vzpřímeném sedu, pokud jim to jejich stav dovolil, k vědomému zapojování hlavních inspiračních a expiračních svalů a vyhýbání se zapojování auxiliárních dechových svalů (Příloha č. 14).

Abychom monitorovali, zda a jakým způsobem se pacientům daří cvičit a dodržovat nastavený režim, pacienti nebo jejich zákonní zástupci vyplňovali s každým cvičením online cvičební deník, kde udávali aktuální stav únavy a dušnosti pro daný den a náročnost cvičení na škále 0-10, zvláště pro nádechový trénink a zvláště pro výdechový trénink (viz Příloha č. 15 a Příloha č. 16).

## 2.8 Kazuistiky

Představujeme kazuistiky našich 5 pacientů. Všichni dokončili 3měsíční trénink. Každého pacienta a jeho výsledky prezentujeme zvláště a poskytujeme i jejich vzájemné srovnání. Pro všechny pacienty je využíván popis v mužském rodě.

### 2.8.1 Pacient č. 1

**Pacient:** žena, ročník 1/2016

**Diagnóza:** G121, Jiná zděděná spinální svalová atrofie: **fenotyp SMA IIIa, homozygotní delece SMN1 genu, 3 kopie SMN2 genu**

#### Anamnéza:

**FA:** léčba Spinrazou od 12/2017 (21 měsíců věku), 2018-2022 léčba salbutamolem (vysazen pro třes HKK)

**AA:** 0

**SA:** Chodí do 2. třídy na soukromé ZŠ s asistentem pro více dětí

**Pomůcky:** kotníkové ortézy, chodítka, 2x FH, ortopedické vložky

**Úrazy a operace:** 0

**Objektivní vyšetření:** 24 kg, 121 cm, kardiologicky stabilní, spolupracující, intelekt v normě, jazyk bez fascikulací, na končetinách lehká hypotonie a hypermobilita, bez kontraktur HKK a DKK. Oční pozadí, krevní obraz a biochemie v normě.

HFMSE – skóre 54/66

**OA:** raný psychomotorický vývoj v normě, chůze od 8. měsíce, na prohlídce u pediatra v 18 měsících (7/2017) zjištěna kolébavá chůze, po 3 měsících diagnostikována SMA typu IIIa, od prosince 2017 léčba Spinrazou, na kterou reaguje dobře bez NÚ – zlepšení stability stoje.

Chabá paraparéza DKK.

RTG: pomalu progredující neurogenní dextrokonvexní skolióza v Thp s rotací obratlů (Cobbův úhel 25°), hyperlordóza Lp, Cp skloněna k pravé straně.

Motoricky schopen stoje bez opory, samostatné chůze v řádu 100 metrů, do schodů omezeně s oporou o HKK, občasné pády při únavě.

Polykání v normě, příjem potravy bez obtíží, spí dobře, bez bolestí.

Rehabilituje denně, 1x týdně hippoterapie, 2x týdně plavání, několikrát ročně na rehabilitačním pobytu (Neurokortex, Axon).

Netrpí na časté respirační infekce, nemá dechové obtíže.

### **Vyšetření:**

#### **Svalová síla orientačně:**

HKK – symetricky na obou končetinách abdukce a addukce 4+/5, stisk 4/5;

DKK – vleže elevuje nad podložku a udrží, symetricky na obou končetinách flexe kyčle 4-/5, extenze kyčle 4/5, flexe kolene 4/5, extenze kolene 3-/5, dorsální a plantární flexe 5/5

**AROM a PROM:** v normě

#### **Kineziologický rozbor:**

- **Vsedě zezadu:** aktivní rotace a flexe v Cp bez omezení, flexe a abdukce HKK bez stabilizace lopatek bilat., chybí trupová stabilita (vyjádřena při abdukci HKK nad horizontálu), levé rameno v elevaci, pasivně i aktivně korigovatelná lateroflexe trupu vlevo, rotace pánve doprava a elevace vlevo



- **Stoj zpředu:** zevní rotace DKK, více LDK, inflare pánve vlevo, planovalgózní chodidla bilat., klidový hypotonus žvýkacích svalů (deprese mandibuly)
- **Stoj zboku:** anteverze pánve, hyperlordóza Lp, plochá Thp,
- **Předklon:** s oporou o HKK o stehna s flexí v kolenou, bez kyfotizace páteře, pouze vyrovnání bederní lordózy
- **Stoj na 1 DK:** pouze 1s bilat.
- **Dřep:** nezvládne, pouze mírná flexe v kolenou
- **Chůze:** bez pomůcek: výrazná hyperlordóza Lp, kolébavá chůze s cirkumdukci, o široké bazi, chybí flexe v kyčli a koleni bilat. - kompenzace elevací pánve na straně kročné končetiny, zevní rotace DKK bilat. – bez odvíjení chodidel a plantární flexe, kompenzační souhyby HKK a trupu
- Ze sedu se položí pacient sám přes boky na záda, otočí se ze zad na břicho přes oba boky a zpět, zvládne pozici na 4 (opora o lokty i o dlaně), leze vpřed i vzad s diagonální oporou, pozici rytíře zvládne s oporou 1HK, postaví se s oporou o obě HKK, chůze do schodů pouze s oporou o HKK
- Akrální třes HKK
- **Dechový stereotyp: vsedě** při usilovném nádechu nedostatečné rozvíjení hrudníku a použití akcesorních nádechových svalů (elevace ramen), při usilovném výdechu anteflexe trupu, při bráničním testu symetricky neaktivuje dorzolaterální část břišní stěny proti tlaku, chybí laterální rozšíření dolních žeber, dochází k elevaci hrudního koše, **vleže** kraniální posun hrudního koše s mírným rozvíjením hrudníku, zapojení abdominálních svalů chybí

**VÝSLEDKY SLEDOVANÝCH PARAMETRŮ (VYŠETŘENÍ)**

V tabulce 3 přikládáme výsledky všech vyšetření.

	Vstupní vyšetření		Kontrolní vyšetření (po 6 týdnech)		Výstupní vyšetření (celkově po 3 měsících)	
<b>Subjektivní a objektivní vyšetření</b>						
	cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje		cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje		unavený, apatický, neudrží pozornost, spolupracuje	
<b>Dechová amplituda (cm)</b>						
	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>
<i>axiální</i>	1	4	0,5	2,5	0,5	2,5
<i>mezosternální</i>	1,5	3	0	1	0,5	2,5
<i>xiphosternální</i>	1	2	0	1	0,5	1
<i>abdominální</i>	-0,5	1	0,5	2	0,5	1
<b>Maximální ústní okluzní tlaky (cmH<sub>2</sub>O)</b>						
<i>PI<sub>max</sub></i>	47		80		75	
<i>PE<sub>max</sub></i>	49		56		54	
<b>6MWT</b>						
<i>6MWD (m)</i>	123		153		125	
<i>1stMWD (m):</i>	25		28		28	
<i>6thMWD (m):</i>	21		25		16,5	
	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>
<i>Únava</i>	1/10	5/10	1/10	4/10	5/10	6/10
<i>Dušnost</i>	1/10	1/10	1/10	2/10	3/10	4/10
<i>SpO<sub>2</sub> (%)</i>	98	93	98	98	99	98
<i>SF (tepů/min)</i>	102	136	65	87	84	82
<b>Spirometrické vyšetření</b>						
<i>VC (l)</i>	1,59		-		1,61	
<i>FEV<sub>1</sub> (l)</i>	1,51		-		1,40	
<i>FVC (l)</i>	1,59		-		1,55	
<i>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</i>	95,4		-		90,0	
<i>PIF (l/s)</i>	0,64		-		0,66	
<i>PEF (l/s)</i>	2,98		-		2,66	

**Tabulka 3.** Výsledky vyšetření pacienta č.1

*6MWT* – Šestimínutový chůzový test; *6MWD* – celková vzdálenost za 6 minut při 6MWT; *1stMWD* – ujitá vzdálenost při 6MWT během 1.minuty; *6thMWD* – vzdálenost během 6MWT během 6.minuty; *SpO<sub>2</sub>* – saturace krve kyslíkem; *SF* – srdeční frekvence; *PI<sub>max</sub>* – maximální nádechový tlak; *PE<sub>max</sub>* – maximální výdechový tlak; *PEF* – vrcholový výdechový proud; *PIF* – vrcholový nádechový proud; *VC* – vitální kapacita; *FEV<sub>1</sub>* – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; *TLC* – celková kapacita plic; *FVC* – funkční vitální kapacita

### **Výsledky PedsQL – 3.0 modulu pro neuromuskulární onemocnění**

V případě pacienta č.1 nemáme výsledky kompletní, rodič první 4 dotazníky ztratil. Zbývající 3 dotazníky ukazují diskrepanci mezi hodnocením rodiče (celkově mírnější hodnocení a narůstající hodnoty – zhoršení) a dítěte (celkově kritičtější hodnocení a sestupující hodnoty – zlepšení) (Příloha č. 17).

### **Dodržení cvičebního režimu**

V prvních 6 týdnech pacient č.1 vynechal 8 dní cvičení po aplikaci Spinrazy, kdy pacientovi nebylo dobře. V druhých 6 týdnech vynechal 3 týdny cvičení v době školy v přírodě a dovolených (tzn. cvičil ob týden). Dle zápisů do cvičebních deníků cvičil průměrně 4x týdně. Udával vnímanou zátěž na škále 3-4 z 10. Po sedmém týdnu cvičení chybí zápisy v deníku, nelze tak spočítat celkový počet cvičebních jednotek za sledované období.

### **POPIS VÝSLEDKŮ PACIENTA Č. 1**

V tabulce 4 srovnáváme hodnoty plicních funkcí pacienta č.1 před a po tréninku oproti referenčním hodnotám od Zapletalová et al. (1977). Referenční hodnoty jsou stanovené pro zdravou dětskou populaci, i přesto pacient č.1 vykazoval před tréninkem nadlimitní hodnoty pro VC (102 % predikované), FVC (108 % predikované), FEV<sub>1</sub> (119 % predikované), FEV<sub>1</sub>/FVC (105 % predikované). Pacient netrpí obstrukcí ani sníženou kapacitou plic. V dynamických parametrech PIF a PEF je ovšem pod limitem (před tréninkem byl PIF 32% predikované hodnoty a PEF 93 % predikované hodnoty), což koreluje s výsledky vyšetření maximálních okluzních tlaků (viz Tabulka 8), které jsou pod limitem normálních hodnot zdravých dětí a poukazují na oslabení dýchacích svalů. Srovnáním hodnot před tréninkem dýchacích svalů a po 3měsíčním tréninku (Tabulka 4) vidíme v rámci plicních funkcí mírný pokles ve všech parametrech kromě VC a PIF, které se nesignifikantně zvýšily.

	Referenční hodnoty	Pacient č.1		
		Před terapií	Po terapií	Rozdíl hodnot před a po terapií
	Zapletal et al. (1977)			
<b>VC (l)</b>	1,56	1,59	1,61	<b>0,02</b>
<b>FVC (l)</b>	1,46	1,59	1,55	<b>-0,04</b>
<b>FEV<sub>1</sub> (l)</b>	1,27	1,51	1,40	<b>-0,11</b>
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>	90,7	95,4	90,0	<b>-5,4</b>
<b>PIF (l/s)</b>	2,00	0,64	0,66	<b>0,02</b>
<b>PEF (l/s)</b>	3,21	2,98	2,66	<b>-0,32</b>

**Tabulka 4.** Srovnání referenčních hodnot spirometrie s hodnotami pacienta č. 1 a rozdíl hodnot plicních funkcí před a po RMT tréninku

*VC – vitální kapacita; FVC – funkční vitální kapacita; FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; PIF – maximální nádechový proud; PEF – vrcholový výdechový proud*

U maximálních ústních okluzních tlaků pozorujeme výrazné zlepšení hodnot po prvních 6 týdnech cvičení (o 70,2 %  $PI_{max}$  a 14,3 %  $PE_{max}$ ), které ovšem během dalších 6 týdnů klesly (o 6,3 %  $PI_{max}$  a 3,6 %  $PE_{max}$  oproti kontrolnímu vyšetření). To přisuzujeme nedodržení cvičebního režimu ze stran pacienta (cvičil pouze 3 z 6 týdnů, tedy polovinu času). Dalším možným důvodem poklesu hodnoty  $PE_{max}$  při výstupním vyšetření je únik vzduchu kolem náustku během vyšetření výdechových svalů, který perzistoval i při korekci a pomoci testujícího. Jak vidíme v tabulce 5, pacient vykazoval před tréninkem nižší hodnoty, než jsou stanoveny pro zdravou dětskou populaci Pradim et al. (2024) a Hulzebosem et al. (2018). Během a po tréninku IMT se dostal nad hranici hodnot Pradiho et al. (2024), u EMT tréninku ovšem zůstává stále pod hranicí těchto referenčních hodnot. Tréninkové hodnoty RMT přikládáme v příloze č. 16.

	Referenční hodnoty		Pacient č. 1		
	(Hulzebos et al. 2018)	(Pradi et al. 2024)	Vstupní hodnoty	Po 6 týdnech	Výstupní hodnoty (po 3 měsících)
<b><math>PI_{max}</math> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	93 ± 24	66,4	<b>47</b>	<b>80</b>	<b>75</b>
<b><math>PE_{max}</math> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	105 ± 20	74,8	<b>49</b>	<b>56</b>	<b>54</b>

**Tabulka 5.** Srovnání referenčních hodnot maximálních ústních okluzních tlaků s hodnotami pacienta č.1 na začátku, v průběhu a na konci terapie

*$PI_{max}$  – maximální nádechový tlak;  $PE_{max}$  – maximální výdechový tlak*

Výsledek chůzového testu (Tabulka 3) při kontrolním vyšetření byl o 24,4 % lepší v celkově ujitě vzdálenosti 6MWD, o 12 % lepší v první minutě testu a o 19,5 % lepší

v poslední minutě testu. Při výstupním vyšetření pozorujeme pokles oproti kontrolnímu vyšetření v 6MWD o 18,3 %, udržení vzdálenosti 1stMWD a velký pokles vzdálenosti v poslední minutě o 34 %. Zde je dokonce propad oproti vstupnímu testu (o 28,3 %). Pokles výkonu v 6. minutě oproti 1. minutě testu je v prvním testování o 16 %, po 6 týdnech o 11 % a po celkově 3 měsících o 41 %. MDC je stanovena Dunaway Youngem et al. (2016) u SMA typu IIIa na 21 metrů, MCID je 30 metrů. Pacient č. 1 jich s hodnotou 30 metrů mezi 1. a 2. vyšetřením přesáhl a lze tedy říci, že došlo ke zlepšení výsledku. Saturace kyslíku před terapií během testování spadla z 98 % na 93 %, během kontrolního a výstupního vyšetření se udržela na hodnotách 98-99 %. Pacient byl při posledním vyšetření viditelně i subjektivně unavený, a proto je možné, že nižší hodnoty 6MWT (a možná i  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ ) jsou dané aktuální únavou spíš než detréinkem.

Dle záznamů v cvičebním deníku pacient č. 1 cvičil průměrně 4x týdně oproti předepsaným 5 cvičením týdně. Vedle toho byla dle cvičebního deníku intenzita cvičení příliš jednoduchá, ale při kontrolním vyšetření bylo zjištěno, že vnímání intenzity zaznamenává matka dle svého dojmu, proto tyto údaje nejsou směrodatné.

Před tréninkem jsme ukázali pacientovi i matce správný dechový stereotyp, který si pacient vyzkoušel. Pacient ovšem nebyl schopný ústně pokyny zreprodukovat a na kontrolním i výstupním vyšetření byl dechový stereotyp beze změny. Dle naměřených hodnot dechové amplitudy taktéž nelze pozorovat ovlivnění dechové mechaniky.

Souhrnně tedy můžeme říci, že lze u pacienta č. 1 pozorovat pozitivní efekt tréninku dýchacích svalů na nárůstu jejich síly, dále lepšího výsledku chůzového testu a subjektivního vnímání kvality života pacienta. Plicní funkce pacientky se signifikantně nezlepšily. Je ovšem možné, že zlepšení hodnot  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  po prvním období může být díky Spinraze, která byla aplikovaná 2 týdny před kontrolním vyšetřením. V druhé fázi tréninku byl pacient méně adherentní, a proto došlo k mírnému detréinku. I tak ovšem pacient prokázal lepší hodnoty maximálních ústních okluzních tlaků a 6MWT než před zahájením terapie.

## 2.8.2 Pacient č. 2

**Pacient:** žena, ročník 2/2014

**Diagnóza:** G121, Jiná zděděná spinální svalová atrofie: **fenotyp SMA IIIa, 4 kopie SMN2 genu**

### Anamnéza:

**FA:** léčba Spinrazou od 10/2021 (v 7,5 letech věku)

**AA:** 0

**SA:** Chodí do 4. třídy ZŠ, bez asistenta, hraje na akordeon, jezdí na koloběžce, plavání

**Pomůcky:** ortézy na DKK (zhruba 4 h přes víkend), mechanický vozík (na delší vzdálenosti a při únavě)

**Úrazy a operace:** 0

**Objektivní vyšetření:** 35 kg, 141 cm, kardiologicky stabilní, spolupracující, intelekt v normě, jazyk bez fascikulací, mírný akrální třes HKK, reflexy na HKK dobře výbavné bilat., na DKK reflexy oslabené

HFMSSE – skóre 62/66

**OA:** prematuritas (34.týden), predilekce hlavy a zaostávání v PMV, chůze od 15. měsíce, cvičena Vojtovou reflexní lokomocí, ale bez většího efektu. Atypický běh, v chůzi nestačil vrstevníkům, časté pády. Na 5leté prohlídce u nového pediatra zjištěno Gowersovo znamení, po 2 letech diagnostikována SMA typu III, od října 2021 léčba Spinrazou (v 7 letech), na kterou reaguje dobře bez NÚ. Ujde denně zhruba 5000 kroků i v mírném terénu s krátkými přestávkami, ve škole bez vozíčku, zvládá schody s oporou o 1 HK (po poslední aplikaci Spinrazy 4/2024 zlepšení v počtu schodů a rychlosti). Dříve jezdil na kole, nyní přechod na stabilnější tricykl, jezdí na koloběžce. Po fyzické zátěži a na konci školního dne si stěžuje na únavu a bolest DKK, převážně v lýtkách. Zvládá stoj na 1DK bilat. bez opory o HK. Ze země se postaví s oporou o HKK, bez šplhu na stehnech. Kontraktury Achillovy šlachy bilat.

Polykání v normě, příjem potravy bez obtíží, spí dobře.

RTG: mírná difuzní osteoporóza, naznačená spina bifida L5,S1, nevýrazná coxa valga bilat., konkavita mediální části hlavic femurů bilat.

MRI svalů: dystrofický obraz přední i zadní skupiny stehenních svalů, relativně ušetřen m. adductor magnus bilat., dystrofické změny v m. soleus bilat.

Od 12/2022 opakované infekty HDC a flu-like příznaky (zimnice, myalgie lýtek),

subfebrilní. 10/2023 spálová angína – zaléčeno ATB. Časté infekty přetrvávají.

Endokrinologicky sledován pro dříve zjištěné laboratorní odchylky funkce štítné žlázy, které se spontánně upravily.

Imunologicky opakovaně zjištěná neutropenie.

Rehabilituje denně, 1x týdně v centru Arpida, 1x týdně plavání, několikrát ročně hippoterapie, doma protahování a lokální masáže, cvičení na labilních plochách, ob 2-3 týdny individuální fyzioterapie.

### **Vyšetření:**

#### **Svalová síla orientačně:**

HKK – symetricky v normě 5/5

DKK – symetricky na obou končetinách flexe kyčle 4/5, extenze kyčle 4+/5 l. sin. a 4/5

l. dx., symetricky flexe kolene 4+/5, extenze kolene 4/5, dorsální a plantární flexe 5/5

**AROM a PROM:** kontraktury Achillovy šlachy l. sin. 90°, l. dx. 87°

#### **Kineziologický rozbor:**

- **Stoj zezadu:** hypertonus zevních rotátorů kyčle, pedes planovalgii
- **Stoj zpředu:** zevní rotace DKK (více l. dx.), syndrom přesýpacích hodin, hypotrofie stehenních svalů
- **Stoj z boku:** mírná anteverze pánve, mírná hyperlordóza Lp, trup držen v anteflexi, mírná protrakce Cp a ramen více l. dx.
- **Předklon:** hypertonus hamstringů, nedotkne se špiček, zpět do stoje s deviací od střední roviny bez šplhu
- **Stoj na 1 DK:** lateroflexe k opačné straně, při stoji na levé noze elevace ramen a souhyb HKK
- Stoj na špičkách krátce a nestabilní (souhyb HKK), na patách nezvládne
- **Dřep:** nezvládne, pouze mírná flexe v kolenou
- **Chůze:** bez pomůcek, úzká база, omezená dorsiflexe kompenzována větší flexí v kolenním kloubu a kyčli převážně na l.sin., mírně kolébavá (laterolaterální souhyb trupu v chůzi) a Trendelenburgova chůze (instabilita pánve), která je více vyjádřena po delší vzdálenosti, asynchronní souhyb HKK, HKK v hypertonu, kompenzují občasnou nejistotu v chůzi
- Ze země do stoje obraz myopatického šplhu (Gowersovo znamení)
- Poloha rytíře stabilní, postaví se z rytíře pouze s oporou o HK

- **Dechový stereotyp: vsedě** při usilovném nádechu nedostatečné rozvíjení hrudníku, dolní porce žebor paradoxně vtažena, použití akcesorních nádechových svalů (elevace ramen), elevace hrudníku, při bráničním testu symetricky neaktivuje dorzolaterální část břišní stěny proti tlaku, chybí laterální rozšíření dolních žebor, hypertonus bránice (syndrom přesýpacích hodin)

## VÝSLEDKY SLEDOVANÝCH PARAMETRŮ (VYŠETŘENÍ)

V tabulce 6 přikládáme výsledky všech vyšetření.

	Vstupní vyšetření		Kontrolní vyšetření (po 6 týdnech)		Výstupní vyšetření (celkově po 3 měsících)	
<b>Subjektivní a objektivní vyšetření</b>						
	cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje		cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje		cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje	
<b>Dechová amplituda (cm)</b>						
	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>
<i>axiální</i>	0,5	4	0,5	3	1	2,5
<i>mezosternální</i>	0,5	3	0,5	3,5	0,5	1,5
<i>xiphosternální</i>	0,5	2	1	3	0,5	3,5
<i>abdominální</i>	0,5	2	0	2	0,5	2
<b>Maximální ústní okluzní tlaky (cmH<sub>2</sub>O)</b>						
<i>PI<sub>max</sub></i>	67		152		150	
<i>PE<sub>max</sub></i>	69		86		115	
<b>6MWT</b>						
<i>6MWD (m)</i>	475		475		475	
<i>1stMWD (m):</i>	75		84		78	
<i>6thMWD (m):</i>	88		78		78	
	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>
<i>Únava</i>	0/10	5/10	4/10	7/10	3/10	7/10
<i>Dušnost</i>	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10
<i>SpO<sub>2</sub> (%)</i>	98	97	98	99	97	98
<i>SF (tepů/min)</i>	80	148	102	132	70	124



Spirometrické vyšetření			
VC (l)	2,23	-	2,36
FEV <sub>1</sub> (l)	1,89	-	1,95
FVC (l)	2,23	-	2,35
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	84,7	-	83,0
PIF (l/s)	2,35	-	3,31
PEF (l/s)	3,59	-	4,00

**Tabulka 6.** Výsledky vyšetření pacienta č.2

*6MWT – Šestimínutový chůzový test; 6MWD – celková vzdálenost za 6 minut při 6MWT; 1stMWD – ujitá vzdálenost při 6MWT během 1.minuty; 6thMWD – vzdálenost během 6MWT během 6.minuty; SpO<sub>2</sub> – saturace krve kyslíkem; SF – srdeční frekvence; P<sub>I</sub><sub>max</sub> – maximální nádechový tlak; P<sub>E</sub><sub>max</sub> – maximální výdechový tlak; PEF – vrcholový výdechový proud; PIF – vrcholový nádechový proud; VC – vitální kapacita; FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; TLC – celková kapacita plic; FVC – funkční vitální kapacita*

### Výsledky PedsQL – 3.0 modulu pro neuromuskulární onemocnění

Přehled výsledků je v příloze č. 17. Celkové hodnoty udávané pacientem se v druhé půlce tréninkové doby zvýšily, ovšem bylo tomu tak díky nárůstu hodnot v sekci komunikace a rodinných problémů, naopak v sekci o somatickém postižení bylo skóre nižší. Dotazníky rodičů se pohybují kolem stejných hodnot (14-24 bodů ze 100). Pokles bodů je dán zlepšení v somatickém fungování (menší únava, lepší pohyblivost hrudníku, silnější ruce), naopak v případě vyššího skóre jde o zvýšení počtu bodů v komunikačním fungování.

### Dodržení cvičebního režimu

Rodině se nedařilo vést cvičební deník důsledně, na výstupním vyšetření ovšem uvedli, že pacient cvičil 5-6 x týdně. Po 6 týdnech bylo nutné více pacienta do cvičení motivovat rodiči. V prvních 6 týdnech udával pacient cvičební zátěž mezi 0-1 na 10stupňové škále, po přenastavení trenažerů na kontrolním vyšetření, tedy od 7. týdne do 12. týdne, byla udávaná zátěž od 3 do 5 stupňů na téže škále.

Od 7. týdne měl pacient nový výdechový trenažer EMST Lite (na Threshold PEP již nešlo nastavit potřebné hodnoty pro trénink), přes který ale nelze nadechovat. Z toho důvodu rodina upravila bez konzultace režim z původní, předepsané 1 minuty dýchání proti trenažeru a 20s pauzy na 5 výdechů proti odporu s 15s pauzou po každém výdechu a 1min pauzou po 1 takové sérii, celkově zopakováno 5 sérií.

**POPIS VÝSLEDKŮ PACIENTA Č. 2**

V tabulce 7 srovnáváme hodnoty plicních funkcí pacienta č. 2 před a po tréninku a s referenčními hodnotami Zapletal et al. (1977). Pacient již před zahájením tréninku mírně přesahoval referenční hodnoty pro zdravou dětskou populaci pro FVC (103 % predikované), FEV<sub>1</sub> (102 % predikované). U hodnot FEV<sub>1</sub>/FVC a VC se držel mírně pod limitem (FEV<sub>1</sub>/FVC 95 % predikované, VC 99 % predikované). Pacient netrpí obstrukcí ani sníženou kapacitou plic. Dynamické parametry PIF a PEF odhalují mírné oslabení (před tréninkem byl PIF 76% predikované hodnoty a PEF 81 % predikované hodnoty). Po 12týdenním tréninku se pacient zlepšil ve všech sledovaných hodnotách spirometrie, zanedbatelný pokles vidíme pouze v poměru FEV<sub>1</sub>/FVC.

	Referenční hodnoty	Pacient č.2		
	Zapletal et al. (1977)	Před terapií	Po terapii	Rozdíl hodnot po a před terapií
<b>VC (l)</b>	2,25	2,23	2,36	<b>0,13</b>
<b>FVC (l)</b>	2,16	2,23	2,35	<b>0,12</b>
<b>FEV<sub>1</sub> (l)</b>	1,86	1,89	1,95	<b>0,06</b>
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>	88,9	84,7	83,0	<b>-1,7</b>
<b>PIF (l/s)</b>	3,08	2,35	3,31	<b>0,96</b>
<b>PEF (l/s)</b>	4,44	3,59	4,00	<b>0,41</b>

**Tabulka 7.** Srovnání referenčních hodnot spirometrie s hodnotami pacienta č. 2 a rozdíl hodnot plicních funkcí před a po RMT tréninku

*VC – vitální kapacita; FVC – funkční vitální kapacita; FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; PIF – maximální nádechový proud; PEF – vrcholový výdechový proud*

U pacienta č. 2 pozorujeme výrazný nárůst síly nádechových svalů již po 6 týdnech tréninku (PI<sub>max</sub> vzrostlo o 126,9 %) a méně výrazný nárůst síly výdechových svalů (PE<sub>max</sub> vzrostlo o 24,6 %). Po druhé fázi tréninku, tedy dalších 6 týdnech, již nepozorujeme nárůst síly nádechových svalů (PI<sub>max</sub> kleslo o 1,3 %), výdechové svaly se dále posílily o 33,7 % od kontrolního vyšetření po 6 týdnech. Ve srovnání se zdravou dětskou populací dle Pradi et al. (2024) byl pacient č.2 těsně nad limitem pro PI<sub>max</sub> již před zahájením terapie a pro PE<sub>max</sub> po 6týdenním tréninku. Referenční hodnoty Hulzebose et al. (2018) překonal pro PI<sub>max</sub> po 6 týdnech tréninku a pro PE<sub>max</sub> až po 12 týdnech tréninku (Tabulka 8). Tréninkové hodnoty RMT přikládáme v příloze č. 16.

	Referenční hodnoty		Pacient č. 2		
	(Hulzebos et al. 2018)	(Pradi et al. 2024)	Vstupní hodnoty	Po 6 týdnech	Výstupní hodnoty (po 3 měsících)
<b>PI<sub>max</sub> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	91 ± 22	66,4	<b>67</b>	<b>152</b>	<b>150</b>
<b>PE<sub>max</sub> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	106 ± 26	74,8	<b>69</b>	<b>86</b>	<b>115</b>

**Tabulka 8.** Srovnání referenčních hodnot maximálních ústních okluzních tlaků s hodnotami pacienta č. 2 na začátku, v průběhu a na konci terapie

*PI<sub>max</sub> – maximální nádechový tlak; PE<sub>max</sub> – maximální výdechový tlak*

Výsledky chůzového testu (Tabulka 6) jsou konzistentní v celkově ujitě vzdálenosti 6MWD. Porovnání vzdálenosti v první a poslední minutě napříč testováním je variabilní, na vstupním vyšetření byla 6thMWD větší než 1stMWD (o 17,3 %), na kontrolním vyšetření naopak nižší (o 7,1 %) a na výstupním vyšetření se vzdálenosti rovnaly. Na druhém vyšetření byla 1stMWD větší oproti prvnímu a výstupnímu měření.

U pacienta č. 2 pozorujeme velký nárůst síly dýchacích svalů. Kondice pacienta se zdá být tréninkem nezměněna, stejně tak kvalita života a spánku. Statické i dynamické parametry spirometrie se po 12 týdnech tréninku zlepšily.

### 2.8.3 Pacient č. 3

**Pacient:** žena, ročník 10/2019

**Diagnóza:** G121, Jiná zděděná spinální svalová atrofie: **fenotyp SMA II, homozygotní delece SMN1 genu 7. i 8. exonu, 3 kopie SMN2 genu**

#### Anamnéza:

**FA:** léčba Spinrazou od 8/2020 (11. měsíc věku), Zolgesma podaná 10/2020 (1 rok věku), Vigantol, Aeries, Nasosex

**AA:** 0

**SA:** státní MŠ s asistentem, v péči Kolpingovy rodiny Smečno

**Pomůcky:** elektrický vozík, odlehčený mechanický s elektrickým pohonem, vertikalizační stojna, kidwalk, motomed, Cough Assist při infektech

**Úrazy a operace:** 9/2021 prolongace Achillových šlach bilat., 9/2021 operace pro subluxace obou kyčlí, 4/2022 fraktura v oblasti fixace s následnou reoperací 5/2022, 3/2023 extrakce fixace

**Objektivní vyšetření:** 15 kg, 105 cm, kardiologicky stabilní, spolupracující, intelekt v normě, reflexy na HKK pozitivní, na DKK nevýbavné, intermitentní třes HKK

HFMSE – skóre 39/66

**OA:** z fyziologické gravidity, porod v termínu záhlavím, poporodní adaptace v normě, prospívala dobře, běžná nemocnost, v prvním trimenonu Pavlíkovy třmínky. Do 6. měsíce PMV v normě, po 6. měsíci ztratila schopnost přetočit se na břicho. V 10 měsících dg. SMA typu II, od 11. měsíce 3 aplikace Spinrazy, následně od 13,5 měsíců podána Zolgensma. Po podání kortikoidů problémy s příjmem potravy několik měsíců, řešeno nasogastrickou sondou, velká redukce váhy.

Od 3,5 let se začala stavět u opory, obejde lehátko s oporou o obě HKK.

11/2023 spálová angína, opakované bolesti uší, na ORL zjištěna adenoidní vegetace 3.stupně.

Polykání v normě, příjem potravy bez obtíží, spí dobře, bez bolestí.

RTG: progresivní esovitá skolióza – dextrokonvexní skolioza Thp a sinistrokonvexní skolioza Lp, obratlová těla bez komprese, zvýraznění hrudní kyfózy i mírně bederní lordózy

Rehabilituje denně Vojtovu reflexní lokomoci, 3x týdně navštěvuje pro rhh stacionář Alka, hippoterapie 3x ročně týden + 1x týdně na 15 min, bazén denně doma.

Sama se posadí, doma leze po kolenou, sama ovládá mechanický vozík, schopna se postavit u opory v úrovni pasu.

### **Vyšetření:**

#### **Svalová síla orientačně:**

HKK – symetricky na obou končetinách povšechně 4/5

DKK –symetricky na obou končetinách flexe kyčle 4-/5, extenze kyčle 4-/5, flexe kolene 4/5, extenze kolene 4-/5, dorsální a plantární flexe 5/5

**AROM a PROM:** mírné omezení aktivní i pasivní rotace Cp vpravo, flexe paží mírně omezena z důvodu kyfotizace Thp

#### **Kineziologický rozbor:**

- **Vsedě:** elevace ramene l. dx., kyfotizace Thp, obraz přesýpacích hodin - hypertonus bránice, protrakce Cp, anteverze pánve, hyperlordóza Lp
- **Předklon vsedě:** pro oslabenou trupovou stabilitu a oporu o DKK předkloní pouze do úrovně anteflexe Thp
- **Elevace paží:** instabilita trupu – anteverze pánve a elevace hrudníku, lateroflexe trupu doleva, omezení plné flexe paží pro kyfotizaci Thp

- **Pozice na 4 a lezení:** široká база HKK při opoře o dlaně, DKK v addukci při lezení, aktivně i pasivně nekorigovatelná kyfotizace Thp, asynchronní lezení vpřed i vzad (vyžaduje 3bodovou oporu), při lezení nestabilní ThL přechod,
- Z leže se posadí přes bok šplhem HKK, zvládne sed na patách, na kolenou se neudrží, pozici rytíře zaujme pouze s dopomocí a oporou o obě HKK, takto se i vzepré do stoje
- dokáže obejít lehátko s oporou o obě HKK v úrovni pánve
- Mírný akrální třes HKK při předpažení
- **Dechový stereotyp: vsedě** v maximálním nádechu elevuje hrudní koš, chybí rozvíjení dolních žeber, horní žebra rozvíjí, při maximálním výdechu zvýraznění kyfotizace Thp, **vleže** při maximálním nádechu elevace hrudníku, lordotizace Lp, prominence břišní stěny

	Vstupní vyšetření		Kontrolní vyšetření (po 6 týdnech)		Výstupní vyšetření (celkově po 3 měsících)	
<b>Subjektivní a objektivní vyšetření</b>						
	cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje		cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje		cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje	
<b>Dechová amplituda (cm)</b>						
	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>
<i>axiální</i>	0	3	0	2	0	1,5
<i>mezosternální</i>	1	1,5	0	1	0	0,5
<i>xiphosternální</i>	0,5	0,5	0	0,5	0	1,5
<i>abdominální</i>	1	1	0,5	2,5	0	1
<b>Maximální ústní okluzní tlaky (cmH<sub>2</sub>O)</b>						
<i>PI<sub>max</sub></i>	25		41		69	
<i>PE<sub>max</sub></i>	57		57		59	
<b>A6MCT</b>						
<i>6MCD (m)</i>	1620		1690		1420	
<i>1stMCD (m):</i>	400		280		240	
<i>6thMCD (m):</i>	320		340		280	
	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>
<i>Únava</i>	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10
<i>Dušnost</i>	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	3/10
<i>SpO<sub>2</sub> (%)</i>	97	98	98	98	93	99
<i>SF (tepů/min)</i>	100	119	104	97	86	97

Spirometrické vyšetření			
VC (l)	0,83	-	0,88
FEV <sub>1</sub> (l)	0,80	-	0,82
FVC (l)	0,83	-	0,82
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	96,5	-	99,4
PIF (l/s)	1,33	-	0,74
PEF (l/s)	2,17	-	1,94

**Tabulka 9.** Výsledky vyšetření pacienta č. 3

*A6MCT – Asistovaný šestiminutový rumpálový test; 6MCD – celková vzdálenost za 6 minut při A6MCT; 1stMCD – ujetá vzdálenost při A6MCT během 1.minuty; 6thMCD – vzdálenost během A6MCT během 6.minuty; SpO<sub>2</sub> – saturace krve kyslíkem; SF – srdeční frekvence; P<sub>I</sub><sub>max</sub> – maximální nádechový tlak; P<sub>E</sub><sub>max</sub> – maximální výdechový tlak; PEF – vrcholový výdechový proud; PIF – vrcholový nádechový proud; VC – vitální kapacita; FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; TLC – celková kapacita plic; FVC – funkční vitální kapacita*

### Výsledky PedsQL – 3.0 modulu pro neuromuskulární onemocnění

V případě pacienta č. 3 hodnotíme výsledky PedsQL pouze rodiče, jelikož se u dětí ve věkové kategorii 2-4 let dítětem nevyplňuje. Hodnoty rodiče jsou konstantní, s nesignifikantními změnami (Příloha č. 17).

### Dodržení cvičebního režimu

Dle vyplňovaných deníků pacient odcvičil 45 ze 60 možných cvičení. Před koncem cvičebního období byla rodina na 2 týdny na dovolené, kam si zapomněli přibalit dechové trenažery, proto po tuto dobu pacient necvičil. V prvních 6 týdnech cvičili v pozměněném režimu 10 nádechů a 10 výdechů celkově, po korekci na kontrolním vyšetření režim zdvojnásobili, tedy na 20 nádechů a 20 výdechů (standardní předepsaný režim pro tuto práci byl pro pacienta příliš časově náročný na udržení pozornosti). Tréninkové hodnoty RMT přikládáme v příloze č. 16.

### POPIS VÝLEDKŮ PACIENTA Č. 3

V tabulce 10 srovnáváme hodnoty plicních funkcí pacienta č.3 před a po tréninku a s referenčními hodnotami Zapletal et al. (1977). Celkové zhodnocení plicních funkcí oproti zdravé populaci je normální spirometrický obraz (VC a FVC 98 % referenční hodnoty, FEV<sub>1</sub> 94 % a FEV<sub>1</sub>/FVC 99 % referenční hodnoty). U hodnoty PEF pacient č. 3 přesahuje normu (107 %), kdežto u hodnoty PIF vidíme pouze 49 % referenční hodnoty. Tato dysbalance nádechu a výdechu koreluje s vyšetřením P<sub>I</sub><sub>max</sub> a P<sub>E</sub><sub>max</sub> (viz Tabulka 11), kde vstupní P<sub>I</sub><sub>max</sub> je na 37,7 % referenční hodnoty (Pradi et al., 2024) a P<sub>E</sub><sub>max</sub> na 76,2 %

referenční hodnoty (Pradi et al., 2024). Po 12 týdnech terapie došlo k mírnému nárůstu hodnot VC (o 6 %) a FEV<sub>1</sub> (o 2,4 %), ostatní hodnoty naopak klesly, a to mírně v případě FVC (o 1,2 %) a výrazně v případě PIF (o 44,4 %) a PEF (10,6 %).

	Referenční hodnoty	Pacient č. 3		
	Zapletal et al. (1977)	Před terapií	Po terapii	Rozdíl hodnot po a před terapií
<b>VC (l)</b>	0,85	0,83	0,88	<b>0,05</b>
<b>FVC (l)</b>	0,85	0,83	0,82	<b>-0,01</b>
<b>FEV<sub>1</sub> (l)</b>	0,85	0,80	0,82	<b>0,02</b>
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>	97,4	96,5	99,4	<b>2,9</b>
<b>PIF (l/s)</b>	2,75	1,33	0,74	<b>-0,59</b>
<b>PEF (l/s)</b>	2,02	2,17	1,94	<b>-0,23</b>

**Tabulka 10.** Srovnání referenčních hodnot spirometrie s hodnotami pacienta č. 3 a rozdíl hodnot plicních funkcí před a po RMT tréninku

VC – vitální kapacita; FVC – funkční vitální kapacita; FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; PIF – maximální nádechový proud; PEF – vrcholový výdechový proud

Pacient č. 3 se během 12týdenního tréninku zlepšil v síle nádechových svalů a to po 6 týdnech o 64 %  $PI_{max}$  a po dalších 6 týdnech o dalších 68,3 % od kontrolního vyšetření  $PI_{max}$ . Dostal se tak nad referenční hodnotu pro zdravou populaci (o 3,9 %). Hodnoty  $PE_{max}$  se po prvních 6 týdnech RMT nezměnily, po dalších 6 týdnech narostly pouze o 3,5 %.

	Referenční hodnoty		Pacient č. 3		
	(Hulzebos et al. 2018)	(Pradi et al. 2024)	Vstupní hodnoty	Po 6 týdnech	Výstupní hodnoty (po 3 měsících)
<b><math>PI_{max}</math> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	Pro daný věk nemá	66,4	<b>25</b>	<b>41</b>	<b>69</b>
<b><math>PE_{max}</math> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	Pro daný věk nemá	74,8	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>59</b>

**Tabulka 11.** Srovnání referenčních hodnot maximálních ústních okluzních tlaků s hodnotami pacienta č. 3 na začátku, v průběhu a na konci terapie

$PI_{max}$  – maximální nádechový tlak;  $PE_{max}$  – maximální výdechový tlak

V porovnání s kontrolním a výstupním měřením ujel pacient č. 3 ve vstupním A6MCT delší vzdálenost v první minutě oproti 6. minutě. Celkově ujetá vzdálenost byla nejdelší při kontrolním vyšetření po 6 týdnech. Hodnoty z výstupního vyšetření (tedy po 12 týdnech tréninku) jsou nejnižší ze všech testování, subjektivně udávaná únava a pocit dušnosti naopak vyšší. Toto testování bylo ovšem v případě pacienta č. 3 ovlivněno věkem (4 roky) ve smyslu nedostatečné výdrže pozornosti během 6minutového testu.

U pacienta č. 3 tedy vidíme nárůst síly dechových svalů, a to jak po 6 týdnech, tak i po celkové době tréninku, tj. 12 týdnech. Výsledky A6MCT by naznačovaly snížení kondice, nicméně tento test byl pro pacientku ve všech případech příliš dlouhý na udržení pozornosti, a proto ho vyhodnocujeme v tomto případě jako nedůvěryhodný. Spirometrické výsledky ukazují zanedbatelné změny ve statických parametrech a vysoký pokles v hodnotě PIF, což není v korelaci s naopak vysokým nárůstem hodnoty  $PI_{max}$ . Výpočtem dechové amplitudy zjišťujeme pokles rozvíjení hrudníku ve všech úrovních, nicméně toto vyšetření se zdá být v případě takto mladých pacientů a s dg. SMA zatíženo příliš velkou subjektivní chybou měřitele na terénu příliš malých, nedostatečně citlivých hodnot klidového i maximálního nádechu a výdechu.

#### 2.8.4 Pacient č. 4

**Pacient:** muž, ročník 9/2015

**Diagnóza:** G121, Jiná zděděná spinální svalová atrofie: **fenotyp SMA Ic, homozygotní delece SMN1 genu, 2 kopie SMN2 genu**

##### Anamnéza:

**FA:** léčba Spinrazou ve FN Brno od 3/2018 (ve 2,5 roku věku), ventolin

**AA:** 0

**SA:** domácí výuka, hraje závodně šachy

**Pomůcky:** mechanický a elektrický vozík, stander, motomed, Cough Assist, BiPAP

**Úrazy a operace:** 0

**Objektivní vyšetření:** 17 kg, 134 cm, kardiologicky stabilní, spolupracující, intelekt v normě

HFMSE skóre – 38/66

**OA:** z fyziologické gravidity, porod v termínu akutně sekci z indikace matky, do 6.měsíce PMV v normě, aktivně se nikdy neposadil, při pasivním sedu krátce stabilní, dosáhl vertikalizace na kolena v 18.měsících, nepotvrzené asthma bronchiale. Na noc při infektech dýchacích cest využívá BiPAP.

RTG nebyla indikována.

Polykání v normě, příjem potravy bez obtíží, spí dobře, bez bolestí.

Rehabilituje denně, hydrokinezioterapie, Bobathův koncept, protahování, 3-4 x ročně hippoterapie



**Vyšetření:****Svalová síla orientačně:**

HKK – symetricky na obou končetinách abdukce a addukce 4-/5, flexe paže 4-/5, flexe lokte 4+/5, extenze paže 4-/5, extenze lokte 4+/5, stisk 4+/5;

DKK –symetricky na obou končetinách flexe kyčle 2+/5, extenze kyčle 2/5, flexe kolene 3-/5, extenze kolene 3-/5, dorsální a plantární flexe 3/5

**AROM a PROM:** aktivní ROM na HKK v normě, omezena extenze v Cp a rotace l.dx., pasivně ROM na HKK a Cp v normě, na DKK pasivně symetricky kontraktury flexorů kyčle, Achillovy šlachy a flexorů kolene

**Kineziologický rozbor:**

- **Vsedě:** elevace ramen bilat., viditelná atrofie mezižeberních svalů, svalů pletence ramenního bilat., mírně oploštěný hrudník (náznak pes excavatum), anteverze pánve, elevace pravé crista iliaca,
- **Předklon vsedě:** sinistrokonvexní sklioza Lp, nezvládne se předklonit ani vrátit do sedu bez opory o HKK
- **Elevace paží:** při elevaci/abdukci intenční třes, protrakce Cp a mandibuly, nedostatečná stabilizace trupu ve frontální rovině
- **Dechový stereotyp: vsedě** v nádechu kraniální posun hrudníku, prominence břišní stěny, chybí rozšíření horní i dolní porce žeber, viditelný propad mezižeberních prostorů v nádechu, elevace ramen při usilovném nádechu (Příloha č. 18), hypertonus mm. pectorales bilat., při bráničním testu a testu nitrobřišního tlaku nevytlačí prsty vyšetřujícího

**VÝSLEDKY SLEDOVANÝCH PARAMETRŮ (VYŠETŘENÍ)**

V následující tabulce 12 přikládáme výsledky všech vyšetření.

	Vstupní vyšetření		Kontrolní vyšetření (po 6 týdnech)		Výstupní vyšetření (celkově po 3 měsících)	
<b>Subjektivní a objektivní vyšetření</b>						
	cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje		Komunikuje méně, spolupracuje, unavený		cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje	
<b>Dechová amplituda (cm)</b>						
	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>
<i>axiální</i>	1	3	1,5	2,5	1	2,5
<i>mezosternální</i>	0,5	3,5	0,5	3,5	0,5	1,5
<i>xiphosternální</i>	0,5	1,5	0,5	2	1	1,5
<i>abdominální</i>	0,5	1,5	1	-1	0,5	1
<b>Maximální ústní okluzní tlaky (cmH<sub>2</sub>O)</b>						
<i>PI<sub>max</sub></i>	43		48		48	
<i>PE<sub>max</sub></i>	35		43		41	
<b>A6MCT</b>						
<i>6MCD (m)</i>	1810		1800		1740	
<i>1stMCD (m):</i>	300		300		280	
<i>6thMCD (m):</i>	310		320		280	
	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>	<i>Před testem</i>	<i>Po testu</i>
<i>Únava</i>	1/10	5/10	1/10	2/10	0/10	3/10
<i>Dušnost</i>	5/10	5/10	1/10	2/10	1/10	2/10
<i>SpO<sub>2</sub> (%)</i>	95	95	90	92	88	96
<i>SF (tepů/min)</i>	100	110	109	189	74	95
<b>Spirometrické vyšetření</b>						
<i>VC (l)</i>	1,33		-		1,19	
<i>FEV<sub>1</sub> (l)</i>	1,13		-		0,74	
<i>FVC (l)</i>	1,33		-		0,89	
<i>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</i>	84,8		-		83,2	
<i>PIF (l/s)</i>	0,73		-		0,45	
<i>PEF (l/s)</i>	1,93		-		0,96	

**Tabulka 12.** Výsledky vyšetření pacienta č.4

*A6MCT* – Asistovaný šestiminutový rumpálový test; *6MCD* – celková vzdálenost za 6 minut při *A6MCT*; *1stMCD* – ujetá vzdálenost při *A6MCT* během 1. minuty; *6thMCD* – vzdálenost během *A6MCT* během 6. minuty; *SpO<sub>2</sub>* – saturace krve kyslíkem; *SF* – srdeční frekvence; *PI<sub>max</sub>* – maximální nádechový tlak; *PE<sub>max</sub>* – maximální výdechový tlak; *PEF* – vrcholový výdechový proud; *PIF* – vrcholový nádechový proud; *VC* – vitální kapacita; *FEV<sub>1</sub>* – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; *TLC* – celková kapacita plic; *FVC* – funkční vitální kapacita

### Výsledky PedsQL – 3.0 modulu pro neuromuskulární onemocnění

Pacient i rodič udávají konzistentní výsledky a mezi sebou se jejich hodnocení liší pouze o 1-2 body ze 100.

### Dodržení cvičebního režimu

Dle zápisů do cvičebních deníků cvičil pacient č. 4 průměrně 5x týdně, v druhém 6týdenním období je vidět mírně snížená adherence (občas 3 tréninky za týden) a jeden týden polevení v tréninku během šachového turnaje (pouze 1 trénink v týdnu). Nejčastěji referovaná zátěž byla 2-3 z 10. Celkový počet cvičebních jednotek během 3 měsíců byl 48 ze 60 možných. Tréninkové hodnoty RMT přikládáme v příloze č. 16.

### POPIS VÝSLEDKŮ PACIENTA Č. 4

V tabulce 13 srovnáváme hodnoty plicních funkcí pacienta č.4 před a po tréninku a oproti referenčním hodnotám Zapletal et al. (1977). Pacientova kapacita plic je těžce redukována (63 % predikované FVC, 61 % predikované VC), bez známek obstrukce. Hodnoty PIF (26 % predikované) a PEF (47 % predikované) jsou velmi nízké a jsou opět v korelaci s nízkými hodnotami  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ . Po 12 týdnech tréninku dýchacích svalů došlo ke snížení všech hodnot spirometrických parametrů, což není tentokrát v korelaci se zvýšenými hodnotami  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ .

	Referenční hodnoty	Pacient č.4		
	Zapletal et al. (1977)	Před terapií	Po terapii	Rozdíl hodnot po a před terapií
<b>VC (l)</b>	2,17	1,33	1,19	<b>-0,14</b>
<b>FVC (l)</b>	2,10	1,33	0,89	<b>-0,44</b>
<b>FEV<sub>1</sub> (l)</b>	1,76	1,13	0,74	<b>-0,59</b>
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>	87,7	84,8	83,2	<b>-1,6</b>
<b>PIF (l/s)</b>	2,78	0,73	0,45	<b>-0,28</b>
<b>PEF (l/s)</b>	4,07	1,93	0,96	<b>-0,97</b>

**Tabulka 13.** Srovnání referenčních hodnot spirometrie s hodnotami pacienta č. 4 a rozdíl hodnot plicních funkcí před a po RMT tréninku

*VC – vitální kapacita; FVC – funkční vitální kapacita; FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; PIF – maximální nádechový proud; PEF – vrcholový výdechový proud*

Po prvních 6 týdnech tréninku pozorujeme u pacienta č. 4 zvýšení maximálních ústních okluzních tlaků o 11,6 %  $PI_{max}$  a 22,9 %  $PE_{max}$ . Po dalších 6 týdnech tréninku se hodnota  $PI_{max}$  ustálila, hodnota  $PE_{max}$  klesla o 4,7 % oproti kontrolnímu vyšetření,

nicméně se stále udržela o 17,1 % výše než před zahájením tréninku. Pacient se před tréninkem nacházel pod dolním limitem referenčních hodnot a ani po tréninku jich nedosáhl. Po prvních 6 týdnech bylo při kontrolním vyšetření zjištěno, že pacient prováděl RMT trénink bez nosního klipu. V druhých 6 týdnech tedy trénink zkorigoval (Tabulka 14).

	Referenční hodnoty		Pacient č. 4		
	(Hulzebos et al. 2018)	(Pradi et al. 2024)	Vstupní hodnoty	Po 6 týdnech	Výstupní hodnoty (po 3 měsících)
<b>PI<sub>max</sub></b> <b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	89 ± 13	76,1	43	48	48
<b>PE<sub>max</sub></b> <b>(cmH<sub>2</sub>O)</b>	117 ± 25	84,7	35	43	41

**Tabulka 14.** Srovnání referenčních hodnot maximálních ústních okluzních tlaků s hodnotami pacienta č.4 na začátku, v průběhu a na konci terapie

*PI<sub>max</sub>* – maximální nádechový tlak; *PE<sub>max</sub>* – maximální výdechový tlak

Výsledky A6MCT jsou před tréninkem a po 6 týdnech téměř identické (Tabulka 12), při výstupním vyšetření po 3 měsících pacient ujel o 3 % méně v celkové vzdálenosti. U pacienta č. 4 nepozorujeme pokles vzdálenosti mezi 1. a 6. minutou testu, naopak je kromě posledního vyšetření vzdálenost v 6. minutě vyšší než v 1. minutě testu. Saturace kyslíku po testu stoupla nebo se udržela na stejné hodnotě.

Celkové výsledky pacienta č. 4 tedy ukazují zvýšení maximálních okluzních tlaků během prvních 6 týdnů tréninku, poté udržení hodnoty pro PI<sub>max</sub> a mírný pokles hodnoty PE<sub>max</sub>. Nepozorujeme efekt RMT na výsledky funkčního testu A6MCT a dle výsledků výstupní spirometrie vidíme výrazné zhoršení plicních funkcí. Dle dotazníku PedsQL neměl trénink vliv na kvalitu života a spánku, nicméně rodiče sdíleli svůj dojem pozitivního efektu tréninku na rychlejší doléčení po respiračních infekcích (ze standardních 14 dnů na 3 dny), jsou proto pro pokračování v tréninku i po ukončení studie.

### 2.8.5 Pacient č. 5

**Pacient:** žena, ročník 9/2012

**Diagnóza:** G121, Jiná zděděná spinální svalová atrofie: **fenotyp SMA I, 3 kopie SMN2 genu**

**Anamnéza:**

**FA:** léčba Spinrazou od 02/2017 (ve 4,5 letech věku)

**AA:** 0

**SA:** účastní se i pobytů v přírodě

**Pomůcky:** BiPAP na noc, elektrický vozík, Orabite/Orastretch, Cough Assist

**Úrazy a operace:** 2020 pád z vozíku – otevřené fraktury DKK

**Objektivní vyšetření:** 41 kg, 142 cm, ulna 21 cm, kardiologicky stabilní, spolupracující, intelekt v normě, fascikulace jazyka, hypotonie HKK i DKK, zachovalý pohyb prstů na HKK, areflexie,

**OA:** od 6 měsíce zaostávala v psychomotorickém vývoji (neotáčela se ze zad na břicho), 3m pozice na břicho pouze v krátkých intervalech (zhruba 20s) a málo často. V 11 měsících diagnostikována SMA ve FN Motol. Zhruba 1x ročně hospitalizace z důvodu těžkých pneumonií. Od roku 2016 postupná ztráta řeči (slabý hlas, špatná artikulace), problémy s polykáním. Od února 2017 (v 4,5 letech) zahájení léčby Spinrazou (Francie, poté Belgie, od 12/2017 ve FN Motol), na kterou reaguje dobře (zlepšení v CHOP INTEND). V listopadu 2020 komplikace stavu a zhoršení pohybových funkčních výsledků na základě úrazu (otevřené fraktury DKK).

Hypotonie HKK i DKK, ovládá prsty na HKK, mírně zvedne předloktí nad podložku (lépe l.dx.), dočasně udrží hlavu v napřímění, nepřetočí se sama vleže na boky, nesedí.

Kontraktury HKK i DKK.

Zvládne sama ovládat elektrický vozík, kreslí, ovládá PC.

Od 8 let méně pneumonií.

Na noc využívá BiPAP. Používá pomůcku Orastretch a Orabite na kontraktury čelistního kloubu – pomáhá jí, nemá již křeče v noci. Nyní i zlepšení v síle hlasu (dokáže si zavolat o pomoc).

RTG: progredující esovitá skolióza Th/L páteře, výrazné rotace obratlů zejména v Lp, asymetrické postavení lopat pánevních kostí, lopatek, kyfotizace Cp a Thp, výraznější hyperlordóza Lp, os sacrum acutum, nápadně výrazná obratlová těla Lp (tzv. psí obratle), subluxace obou kyčelních kloubů (výrazněji vpravo), plošší acetabula symetricky

Rehabilituje denně, protahování, Bobath koncept, senzomotorická stimulace, rehabilitační pobyty, individuální fyzioterapie

CHOP INTEND skóre 22/52

**Vyšetření:****Svalová síla orientačně:**

HKK – mírně zvedne předloktí nad podložku (lépe l. dx.), symetricky flexe a extenze paže 3-/5, stisk 3-/5

DKK – naznačená flexe palce l. sin.

**PROM:** kontraktury na HKK: v zápěstí 5° l. sin, 10° l. dx; lokte 20° l. sin, 15° l. dx.; na DKK: kontraktura Achillovy šlachy 93° l. sin, 90° l. dx.; flexorů kolen 10° l. sin., 15° l. dx; flexory kyčle; kontraktury čelistního kloubu

**Kineziologický rozbor:**

- **Vleže na zádech:** bell-shaped hrudník (Příloha č. 19), těžká trupová hypotonie a hypotonie DKK, výrazná anteverze pánve, kraniální postavení hrudníku, nevládne aktivní korekci rotace hlavy zleva do střední roviny, zprava ano
- **Dechový stereotyp:** vleže při nádechu prominence břišní stěny, chybí rozvíjení horní porce žebor, dolní žebra se rozvíjí při výdechu při relaxaci bránice a působením aktivace břišní stěny tlakem na obsah břišní dutiny (Příloha č. 19)

**VÝSLEDKY SLEDOVANÝCH PARAMETRŮ (VYŠETŘENÍ)**

V tabulce 15 přikládáme výsledky všech vyšetření.

	Vstupní vyšetření		Kontrolní vyšetření (po 6 týdnech)		Výstupní vyšetření (celkově po 3 měsících)	
<b>Subjektivní a objektivní vyšetření</b>						
	cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje		cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje		cítí se dobře, komunikuje, spolupracuje	
<b>Dechová amplituda (cm)</b>						
	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>	<i>Klidová</i>	<i>Maximální</i>
<i>axiální</i>	0	0	0	0	0	0,5
<i>mezosternální</i>	0	0,3	0	-0,5	0	0,5
<i>xiphosternální</i>	0,5	-0,5	0,5	0,5	0	1
<i>abdominální</i>	1	1,5	1	3	0,5	2
<b>Maximální ústní okluzní tlaky (cmH<sub>2</sub>O)</b>						
<i>PI<sub>max</sub></i>	31		37		44	
<i>PE<sub>max</sub></i>	15		29		29	
<b>Funkční test – nelze provést</b>						

Spirometrické vyšetření			
VC (l)	0,50	-	1,22
FEV <sub>1</sub> (l)	0,46	-	1,08
FVC (l)	0,50	-	1,22
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	93,3	-	88,2
PIF (l/s)	0,64	-	1,42
PEF (l/s)	0,95	-	2,49

**Tabulka 15.** Výsledky vyšetření pacienta č.5

*PI<sub>max</sub> – maximální nádechový tlak; PE<sub>max</sub> – maximální výdechový tlak; PEF – vrcholový výdechový proud; PIF – vrcholový nádechový proud; VC – vitální kapacita; FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; TLC – celková kapacita plic; FVC – funkční vitální kapacita*

### Výsledky PedsQL – 3.0 modulu pro neuromuskulární onemocnění

Výsledky dotazníků (Příloha č. 17 ) ukazují mírný rozdíl vnímání dopadu postižení pacientky na kvalitu života, kdy pacientka konzistentně udává nižší hodnoty než rodič. Kromě počátečního nižšího skóre v prvních 2 dotaznících jsou hodnoty jak u pacientky, tak rodiče bez výrazných výkyvů a trendů zlepšení či zhoršení skóre. Průměrná hodnota hodnocení pacientky je 53 ze 100, průměrná hodnota při hodnocení rodiči je 61 ze 100.

### Dodržení cvičebního režimu

Dle zápisů do cvičebních deníků cvičila průměrně 4x týdně. Průměrná vnímaná zátěž byla 3,5 z 10 (nejméně 1 a nejvíce 6). Celkový počet cvičebních jednotek za 3 měsíce je 42 z 60 možných. Tréninkové hodnoty RMT přikládáme v příloze č. 16.

### POPIS VÝSLEDKŮ PACIENTA Č. 5

V tabulce 16 srovnáváme hodnoty plicních funkcí pacienta č.5 před a po tréninku a s referenčními hodnotami Zapletalová et al. (1977). Oproti referenčním hodnotám pro zdravou dětskou populaci vykazuje pacientka výraznou restrikcii při VC pouze 21 % predikované, FVC 22 % predikované, FEV<sub>1</sub> 24 % predikované hodnoty. Pacientka netrpí obstrukcí. V dynamických parametrech PIF a PEF je také výrazně pod limitem (před tréninkem byl PIF i PEF 20 % predikované hodnoty). Po 3měsíčním tréninku dýchacích svalů pozorujeme zlepšení ve všech funkcích. Pacientka se dostala na hodnoty VC 51 % predikované, FVC 53 % predikované, FEV<sub>1</sub> 55 % predikované, PEF 53 % predikované, PIF 44 % predikované a pouze u poměru FEV<sub>1</sub>/FVC došlo ke snížení na 99 % predikovaného výsledku. Lze tedy pozorovat výrazné zlepšení spirometrických hodnot.

	Referenční hodnoty	Pacient č.5		
		Před terapií	Po terapii	Rozdíl hodnot před a po terapii
	<i>Zapletal et al. (1977)</i>			
<b>VC (l)</b>	2,38	0,50	1,22	<b>0,72</b>
<b>FVC (l)</b>	2,30	0,50	1,22	<b>0,72</b>
<b>FEV<sub>1</sub> (l)</b>	1,97	0,46	1,08	<b>0,62</b>
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>	89,0	93,3	88,2	<b>- 5,1</b>
<b>PIF (l/s)</b>	3,26	0,64	1,42	<b>0,78</b>
<b>PEF (l/s)</b>	4,67	0,95	2,49	<b>1,54</b>

**Tabulka 16.** Srovnání referenčních hodnot spirometrie s hodnotami pacienta č. 5 a rozdíl hodnot plicních funkcí před a po RMT tréninku

*VC – vitální kapacita; FVC – funkční vitální kapacita; FEV<sub>1</sub> – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu; PIF – maximální nádechový proud; PEF – vrcholový výdechový proud*

U maximálních ústních okluzních tlaků pozorujeme zlepšení hodnot po prvních 6 týdnech cvičení o 19,4 %  $PI_{max}$  a výrazně o 93,3 %  $PE_{max}$ . Po dalších 6 týdnech došlo stále k růstu  $PI_{max}$  (o 18,9 % oproti kontrolnímu vyšetření), ovšem  $PE_{max}$  pravděpodobně dosáhlo svého plateau. Z tabulky 17 je zřejmé, že hodnoty maximálních okluzních tlaků pacientky byly před tréninkem znatelně nízko oproti referenčním hodnot pro zdravou dětskou populaci. I po 3měsíčním tréninku nedosáhla těchto referenčních hodnot.

	Referenční hodnoty		Pacient č. 5		
	(Hulzebos et al. 2018)	(Pradi et al. 2024)	Vstupní hodnoty	Po 6 týdnech	Výstupní hodnoty (po 3 měsících)
<b><math>PI_{max}</math> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	96 ± 25	81,4	<b>31</b>	<b>37</b>	<b>44</b>
<b><math>PE_{max}</math> (cmH<sub>2</sub>O)</b>	116 ± 28	90,1	<b>15</b>	<b>29</b>	<b>29</b>

**Tabulka 17.** Srovnání referenčních hodnot maximálních ústních okluzních tlaků s hodnotami pacienta č.5 na začátku, v průběhu a na konci terapie

*$PI_{max}$  – maximální nádechový tlak;  $PE_{max}$  – maximální výdechový tlak*

Funkční testy (6MWT, A6MCT, 6minutový test žvýkání) nebylo možné vykonat. Pro A6MCT neměla pacientka dostatečnou sílu HKK a 6minutový test žvýkání nebylo schopna dokončit pro bolest zubů a žvýkacích svalů.

Aspekci a měřením dechové amplitudy nelze konstatovat, že by došlo tréninkem k ovlivnění dechové mechaniky.

U pacientky č.5 vidíme efekt RMT v pozitivním ovlivnění síly dechových svalů a ve zlepšení plicních funkcí. Vnímání tréninku ze strany pacientky i rodiče je velmi kladné a plánují v tréninku pokračovat.



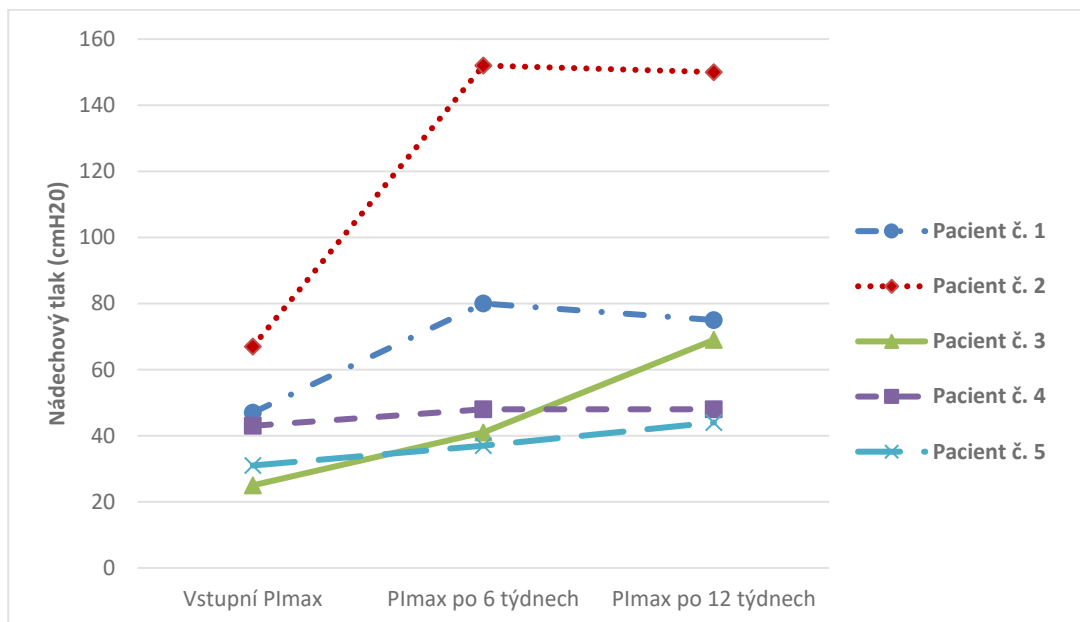
## 2.9 Souhrn výsledků kazuistik

### 2.9.1 Výsledky vyšetření

#### Maximální ústní okluzní tlaky

##### Hypotéza H1

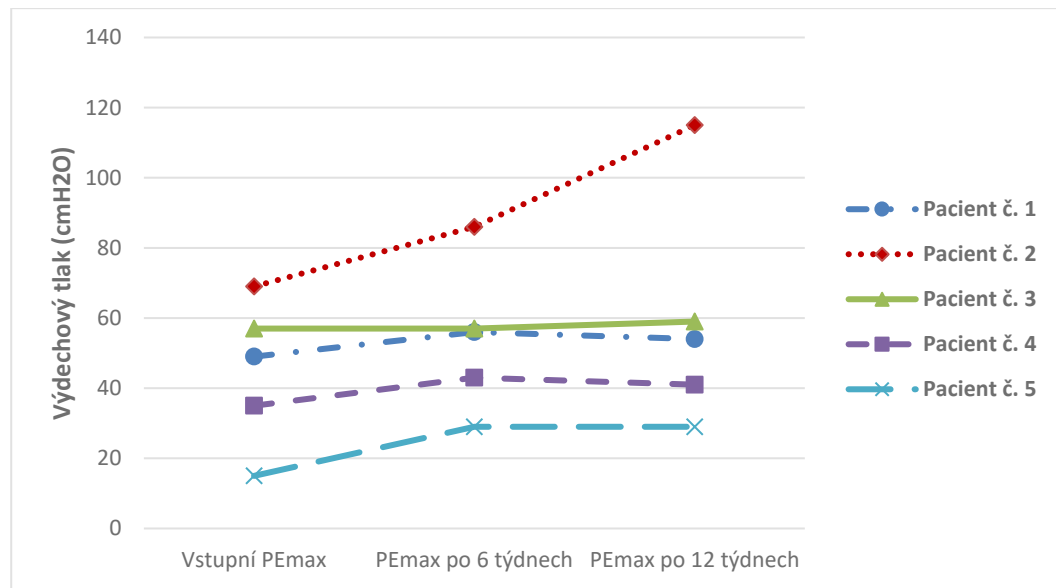
U pacienta č. 1 a pacienta č. 2 došlo k mírnému poklesu hodnot  $PI_{max}$  mezi týdnem 7.-12. cvičební doby. Oba tito pacienti mají diagnózu SMA typu III. U pacienta SMA typu Ic (pacient č. 4) bylo po 6.týdnech dosaženo plateau v hodnotě  $PI_{max}$ . U pacienta č. 3 (SMA typu II) a pacienta č.5 (SMA typu I) došlo ke zvýšení  $PI_{max}$  i po dalších 6 týdnech tréninku, tedy celkově udrželi trend zvýšení síly nádechových svalů po celou dobu tréninku, tj. 12 týdnů (Graf 1).



**Graf 1.** Změna hodnot  $PI_{max}$  v průběhu 3měsíčního tréninku dýchacích svalů u všech pacientů

$PI_{max}$  (cmH<sub>2</sub>O) – maximální ústní okluzní nádechový tlak

Mírný pokles hodnoty  $PE_{max}$  pozorujeme u pacienta č. 1 (SMA typ IIIa) a č. 4 (SMA typ Ic) v období 7.-12. týdnu tréninku. Pacient č. 5 dosáhl v hodnotě  $PE_{max}$  v tomto období svého plateau. Pacienti č. 2 a č. 3 vykázali zvýšení hodnot  $PE_{max}$  i po období 7.-12.týdnů (Graf 2).



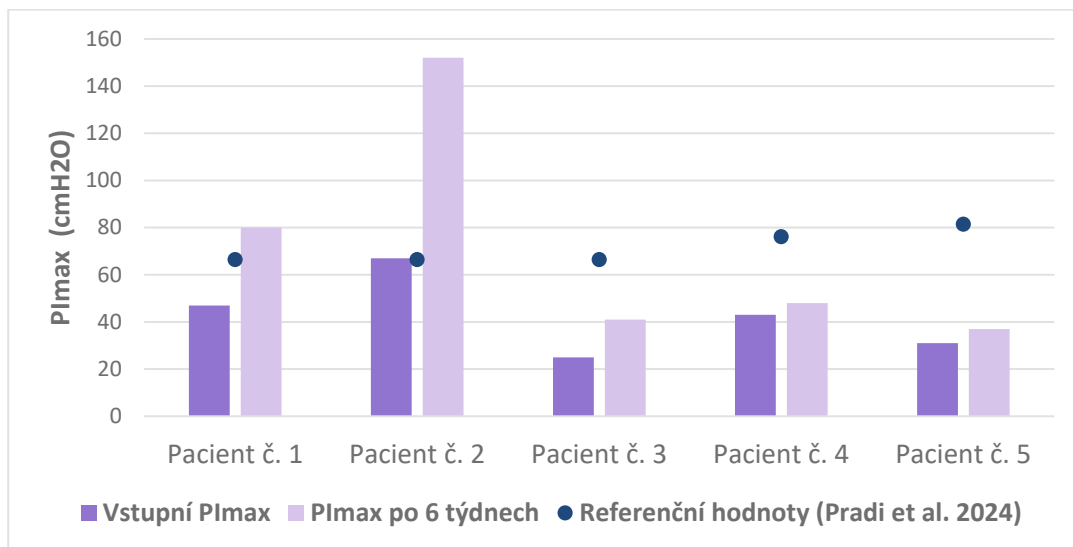
**Graf 2.** Změna hodnot  $PE_{max}$  v průběhu 3měsíčního tréninku dýchacích svalů u všech pacientů

$PE_{max}$  (cmH<sub>2</sub>O) – maximální ústní okluzní výdechový tlak

U všech pacientů došlo k zvýšení hodnot maximálních okluzních tlaků  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  po 3měsíčním tréninku dýchacích svalů. Hypotéza H1 (Po 3měsíčním tréninku dýchacích svalů se u dětí se SMA zvýší hodnoty  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ .) je tedy platná.

### Hypotéza H2

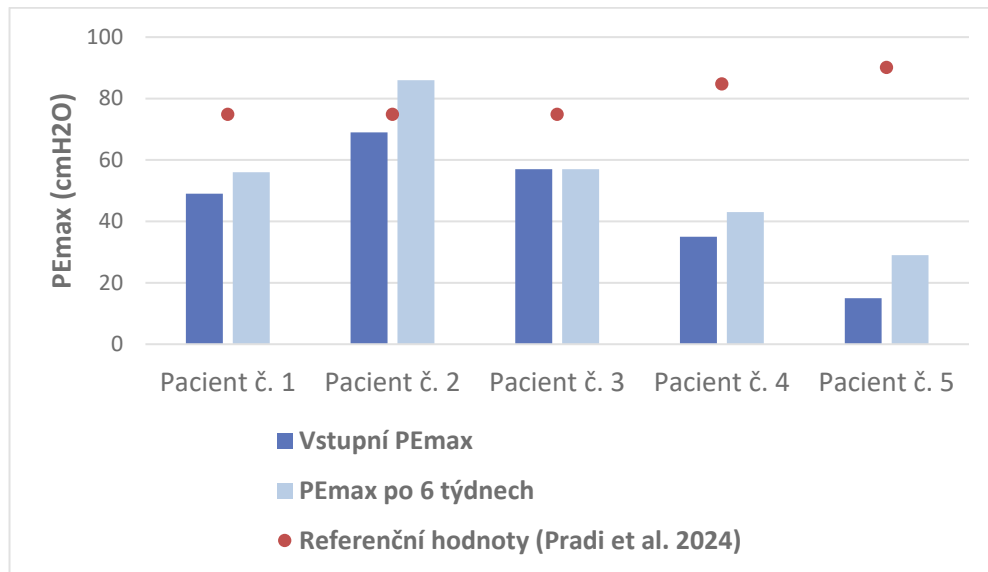
U všech pacientů došlo k zvýšení hodnoty  $PI_{max}$  po 6 týdnech tréninku nádechových svalů (Graf 3).



**Graf 3.** Změna maximálního ústního okluzního tlaku  $PI_{max}$  po 6 týdnech tréninku nádechových svalů

$PI_{max}$  (cmH<sub>2</sub>O) – maximální ústní okluzní nádechový tlak

U čtyř z pěti pacientů došlo k zvýšení hodnoty  $PE_{max}$  po 6 týdnech tréninku výdechových svalů. U pacienta č. 3 byla hodnota  $PE_{max}$  po 6 týdnech stejná, k jejímu nárůstu došlo až po 12. týdnech tréninku (Graf 4).



**Graf 4.** Změna maximálního ústního okluzního tlaku  $PE_{max}$  po 6 týdnech tréninku výdechových svalů

$PE_{max}$  (cmH<sub>2</sub>O) – maximální ústní okluzní výdechový tlak

**Platí tedy, že po 6týdenním tréninku dýchacích svalů došlo k nárůstu hodnoty  $PI_{max}$ , ovšem ne hodnoty  $PE_{max}$ .** Hypotéza H2 (Po 6 týdnech tréninku dýchacích svalů dojde ke zvýšení hodnoty  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ .) tedy neplatí.

### Plicní funkce

#### Hypotéza H3

**Z našeho vzorku 5 pacientů se v plicních funkcích zlepšili 2 pacienti** (pacient č. 2 - SMA III a pacient č. 5 – SMA I), **tři pacienti se zhoršili**, a to ve všech parametrech (pacient č. 4 – SMA Ic), či v hodnotách PIF a PEF (pacient č. 3 – SMA II) anebo v hodnotách FVC a PEF (pacient č. 1 – SMA IIIa). Hypotéza H3 (Tříměsíčním tréninkem dýchacích svalů dojde ke zlepšení plicních funkcí.) tedy neplatí.

### Funkční testy

#### Hypotéza H4

**Ani u jednoho pacienta nedošlo k lepším výsledkům funkčních testů po 3měsíčním tréninku dýchacích svalů.** Pacient č. 5 nemohl být otestován kvůli nevhodnosti zvolených testů. Pacient č. 1 se zlepšil v 6MWT po 6 týdnech RMT o 30

metrů (MDC je 21 metrů, MCID je 30 metrů), ale po celkových 12 týdnech se vrátil na počáteční hodnotu. Hypotéza H4 (*Po 3měsíčním tréninku budou mít pacienti lepší výsledky ve funkčních testech.*) je tedy neplatná.

### **Kvalita života a spánku**

Ve výsledcích dotazníku PedsQL nelze pozorovat trend zlepšení ani zhoršení kvality života a spánku jak u pacientů, tak u jejich zákonných zástupců. **Tříměsíční trénink dýchacích svalů nemá vliv na kvalitu života a spánku.** Hypotéza H5 (*Tříměsíční trénink dýchacích svalů bude mít vliv na kvalitu života a spánku.*) tedy neplatí.

## **2.9.2 Hodnocení zvolených parametrů RMT**

### **Četnost cvičení a délka tréninku**

Při náboru pacientů do studie jsme zjistili, že je nutné snížit původní četnost cvičení 5 dní v týdnu a 2x denně na pouze 5 dní v týdnu a 1x denně. Pacienti a jejich zákonní zástupci nebyli svolní zařadit cvičení do denního režimu dvakrát.

Dle cvičebních deníků, které si pacienti nebo jejich zákonní zástupci vedli, lze pozorovat sníženou adherenci k cvičení po prvních 6. týdnech. Někteří zákonní zástupci uvedli, že bylo třeba po této době více pacienty do cvičení motivovat. Tři pacienti dokonce vynechali cvičení i déle než 5 dní (pacient č. 1 celkově 3x7 dní, pacient č. 3 celkově 14 dní vkuse). Průměrný počet cvičebních jednotek z celkových 60 možných za dobu tříměsíčního tréninku byl 44 (nejnižší 22, nejvyšší 58).

### **Délka cvičební jednotky, počet opakování a počet sérií**

Čtyři z pěti pacientů zvládali cvičit dle předepsaného režimu, tj. 1 minuta nádechů a 20s pauza, zopakováno 10x, tj. v 10 sériích a 1 minuta výdechů a 20s pauza, zopakováno 10x, tj. v 10 sériích. Časová délka cvičební jednotky byla tedy 15 minut pro nádechové svaly a 15 minut pro výdechové svaly, celkově maximálně 30 minut. Pacient č. 3 cvičil kratší dobu (zhruba 3 minuty) v režimu 10x nádech proti nádechové pomůcce, poté 10x výdech proti výdechové pomůcce. Po korekci po 6. týdnech takového cvičení byla doba tréninku znásobena dvakrát, tedy 20x nádechu proti nádechové pomůcce, poté 20x výdech proti výdechové pomůcce. Pacient č. 2 přešel po 6. týdnu na novou výdechovou pomůcku EMST-Lite, skrze kterou nelze nadechovat a pozměnil cvičební režim, tedy i délku jednotky, na 5 výdechů proti odporu s 15s pauzou po každém výdechu a 1min pauzou po 1 takové sérii, celkově zopakováno 5 sérií, tedy celková doba cvičení výdechu

byla zhruba 7-8 minut.

### **Intenzita zátěže**

Při vstupním a kontrolním vyšetření jsme nastavili intenzitu zátěže na výchozích 30 %  $PI_{max}$  a 30 %  $PE_{max}$ , které jsme dále přenastavili tak, aby byla subjektivně vnímaná zátěž na 5-6 bodech 10stupňové Borgovy škály vnímaného úsilí viz Metodika studie. Při prostudování cvičebních deníků, kam pacienti zaznamenávali subjektivně vnímanou zátěž cvičení v daném dni, jsme zjistili, že hned druhý až třetí den po vyšetření klesla hodnota vnímané zátěže na méně než 5-6 bodů (nejméně 0, nejvíce 4, nejčastěji 2-3 body). Během 6 týdnů tréninku hodnoty u pacienta č. 2 a pacienta č. 5 nadále klesaly, u zbylých pacientů zůstávaly konstantní. V druhé polovině tréninku (7.-12. týden) byla průměrně udávaná subjektivní zátěž vyšší než v prvních 6 týdnech tréninku (2,7 oproti 2 pro nádechový trénink, 2,7 oproti 1,7 pro výdechový trénink).

### 3 DISKUZE

I přesto, že spinální muskulární atrofie patří mezi vzácná onemocnění, podíváme-li se na počet registrovaných případů v ČR, který se aktuálně pohybuje kolem 400, rozhodně nelze říci, že je to zanedbatelné číslo pacientů. S nově zavedeným novorozeneckým screeningem je otázka, zda případů dokonce nepřibude. Dříve SMA patřila k fatálním onemocnění (převážně typy I-II), kdy se pacienti zřídka dožívali puberty nebo dospělosti v případě typu III. Nyní se ovšem, díky nově dostupné farmakologické léčbě, výrazně mění doba dožití a kineziologický obraz tohoto onemocnění. Rehabilitace je nedílnou součástí péče o SMA pacienty, jak nově narozené, kteří obdrží novou léčbu a vykazují tak klinicky nízké postižení, tak především u pacientů, kteří dostávají léčbu recentně a jsou tedy již ovlivněni předešlou degenerací pohybového aparátu. V literatuře je často zmiňován problém nedostatku metod testování vhodných pro pacienty se SMA, které by dokázaly spolehlivě a citlivě dokumentovat a odhalit různé aspekty tohoto onemocnění, jejich dopad na kvalitu života a funkční stav pacientů, a především jejich zhoršení. Často se tak může stát, že je progredující stav podceněn a cílená péče zanedbána nebo indikována příliš pozdě (Birnkranz 2002). Dle našich nabytých znalostí a zkušeností během zpracovávání této práce lze takové podcenění potvrdit právě u péče o dechový aparát, i přesto, že právě postižení dechového aparátu vede k respiračnímu selhání, tedy hlavnímu důvodu předčasného úmrtí těchto pacientů. Péče o dechový aparát je často spíše pasivní využitím Cough Assisted pro clearance dechových cest nebo ventilační podpory ve spánku a při nastupujícím respiračním selhání. Aktivní přístup formou cíleného cvičení kvality stereotypu, síly a vytrvalosti dechového aparátu je v literatuře raritní. Při náboru pacientů do této studie bylo pro nás překvapením, že rodiny neviděly potřebu o oslabené dýchací svaly pečovat, často zmiňovaly, že jejich dítě problémy s dechem nemá nebo neměly zájem zakomponovat nový typ cvičení do jejich denní rutiny (tedy opět nepovažovaly tento typ cvičení za dostatečně důležitý). To konstatuje ve své práci i Birnkranz (2020), který dává apel ošetřujícím lékařům a personálu k pečlivému screeningu dechového postižení. Dle něj jsou pacienti i jejich rodiny na deficit dechové funkce již zvyklí, a proto jej nemusí při běžném vyšetření zmínit. Je důležité se cíleně doptávat na špatný spánek, vysokou únavu ráno a během celého dne, poruchy soustředění během dne a pokles výkonu ve škole, bolesti hlavy, sníženou kondici, slabost hlasu a zadýchávání při mluvě, nezatelný pohyb hrudníku i při klidovém dýchání. Bylo pro nás proto o to důležitější prozkoumat tento typ

rehabilitace a jeho přínos u pacientů se SMA, zhodnotit, zda je přínosný pro všechny typy SMA nebo je rozdíl efektu mezi mírou postižení, resp. zda například pacienti se SMA typu III tento trénink opravdu potřebují. Rehabilitace u SMA často spočívá v péči o pohybový aparát, kterou vykonává fyzioterapeut v ordinaci a rodiče doma, v hippoterapii, v plavání, v léčebných pobytech v lázních nebo na společných rehabilitačních pobytech organizovaných neziskovými organizacemi a společenstvím rodičů. Všechna tato léčba je závislá na další osobě nebo místě, kde lze vykonávat. Oproti tomu je trénink dýchacích svalů možné provádět v domácím prostředí, je finančně nenáročný a nezávislý na další osobě (pokud pacient udrží trenažer v ruce sám).

Zajímavý pohled na důležitost dechového tréninku (IMT, brániční dýchání) i v rámci dopadu na pohybový aparát může přinést probíhající studie v Istanbulské Medipol Mega Hospital (název *Two different treatment modalities in patients with Spinal muscular atrophy*), která má za cíl ohodnotit vliv dechového tréninku na trupovou stabilitu a vice versa vliv tréninku trupové stability na sílu dýchacích svalů. Human et al. (2019) ve své kazuistice hodnotí zlepšení posturální stability pacienta po 6 týdnech IMT. Autoři si sami kladou otázku, zda k takovému zlepšení došlo díky posílení nádechových svalů, tedy i bránice, která je posturálně významným svalem, nebo spíše z důvodu časté korekce postury v rámci provádění IMT.

Samotné posilování u SMA je stále kontroverzní téma a není stanoveno, na jakých hranicích zátěže by se silový trénink měl pohybovat. Dle Bartels et al. (2021) je únava, typická pro SMA, přímo závislá na míře oslabení. Nabízí se tedy představa, že zvýšením síly se zlepší únava, tedy posilování svalů povede k menší únavě a mohlo by oddálit nástup respiračního selhání.

Jako výchozí bod pro naše testování bylo zpracování rešerše dosavadní literatury. Cílem rešerše bylo najít výsledky testování dopadu RMT (ať už IMT nebo EMT) na sílu dýchacích svalů, na kvalitu života, spánku a funkčního stavu a kondici pacienta a vzít si z toho vyplývající doporučení či guideliny, které bychom mohli následovat nebo z nich konstruktivně vycházet pro sestavení designu preexperimentální studie. Bohužel množství literatury na téma tréninku dýchacích svalů u pacientů se SMA je velmi malé a u existujících studií nelze data brát jako reliabilní. Většina studií se zabývá RMT u pacientů s velmi heterogenními neuromuskulárními onemocněními obecně, často věkově nespécifické, bez rozlišení výsledků jednotlivých typů NMO a klinických obrazů pacientů mezi sebou. I přesto, že jsou studie vedeny jako statistická analýza dat, počet probandů ve většině případů nedostačuje ke konkluzivním výrokům, což je i potvrzeno tím, že

některé studie neobsahují kontrolní skupinu. Studie hodnotí efekt zvoleného tréninku téměř pokaždé jinými testy, které jsou často nestandardizované a převážně starší studie provádějí trénink na vlastních trenažerech, které sestavily pouze pro účel studie a jsou tedy nereplikovatelné. Takováto absence unifikované metodiky vyšetření, ale i tréninku, vede k tomu, že je velmi obtížné konstruktivně srovnat parametry tréninku a velikost jejich efektu. Většina studií se shoduje v pozitivním efektu RMT na sílu dýchacích svalů, měřenou pomocí okluzních ústních tlaků  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ , dále se ovšem liší v dopadu na plicní funkce a vytrvalost dýchacích svalů. V porovnání se SMA bylo provedeno relativně hodně studií na téma RMT u pacientů s DMD. Některé mají ve vzorku pacientů pacienty se SMA (Estrup et al. 1986; Gozal a Thiriet 1999; Human a Morrow 2021; Rodríguez et al. 2014; Rodríguez Núñez et al. 2013; Wanke et al. 1994; Winkler et al. 2000). To je odůvodněno určitou podobností těchto dvou onemocnění, převážně ve svalové slabosti a unavitelnosti a faktu, že se jedná nejvíce o dětskou populaci a progresivní onemocnění. Závěry z těchto studií tak zdánlivě platí nejen pro DMD, ale i SMA. Nicméně SMA se od DMD v mnoha směrech liší. Prvně se jedná o onemocnění motoneuronu, kde není primárně postižen sval jako u Duchennovy muskulární dystrofie. U DMD je reálné riziko poškození svalů příliš velkou zátěží (rozpad svalových vláken), u SMA je pravděpodobně zhoršena schopnost regenerace a adaptace svalu po nadměrné zátěži a tím může dojít k urychlení procesu svalové atrofie (Haque a Yokota 2024), zároveň vyšší a delší únava přetížených svalů vystavuje pacienty zvýšenému riziku respirační insuficience, méně efektivnímu odkašlávání a noční hypoventilaci. Pro naši práci je velmi relevantní rozdíl postižení dýchacích svalů. U DMD jsou postiženy dýchací svaly včetně bránice, naopak u SMA je bránice relativně ušetřena (LoMauro et al. 2016; Wang et al. 2007) a proto je, převážně pro nádech, kineziologie dýchání odlišná, tedy i klinický obraz pacientů (např. typický bell-shaped hrudník u SMA). Je proto na místě pochybnost, zda trénink nádechových svalů u pacientů se SMA má mít opravdu stejné výsledky jako u pacientů s DMD. Nabízí se představa, že zachovalá funkce bránice zajistí obecně vyšší výchozí hodnoty  $PI_{max}$  u SMA než u DMD pacientů, a naopak jeho nižší nárůst v porovnání s nárůstem  $PE_{max}$ , kde bránice nehraje tak významnou roli. Takové tvrzení lze ovšem zpochybnit hned z několika hledisek. Prvně posílení samotné bránice pravděpodobně zvýší hodnotu  $PI_{max}$ . Pro odlišení, zda se při zvýšení  $PI_{max}$  jedná o nárůst síly interkostálních nádechových svalů nebo spíše o posílení bránice, by se nabízelo vyšetření a porovnání  $PI_{max}$  vleže a vsedě (vsedě je podíl bránice na nádechu 70 : 30 oproti pozici vleže 90 : 10 (Druz a Sharp 1981)), případně elektromyografické vyšetření bránice



stimulací n. phrenicus před a po terapii. Je otázkou, zda by zde posloužilo i kineziologické vyšetření exkurzí hrudníku aspekci či měřením dechové amplitudy (s předpokladem, že při posílení interkostálních svalů dojde k lepší expanzi hrudního koše, a tedy i k vyšší dechové amplitudě). Další hledisko, které může zpochybnit představu o relativně vyšším nárůstu  $PE_{max}$  oproti nárůstu  $PI_{max}$  u SMA oproti DMD je fakt, že bránice přispívá k zvětšení elastické energie plic během nádechu, která pomáhá vypuzení vzduchu při iniciální fázi výdechu (Gransee et al. 2012). Tato rozdílnost kineziologie dýchání u obou diagnóz podtrhuje důležitost provádět studie na skupině pacientů SMA bez jiných diagnóz. Dalším nedostatkem literatury je testování efektu tréninku na pacientech s mírným postižením, respektive nedostatečný počet studií, které by testovaly míru efektu tréninku dýchacích svalů na těžce postižených pacientech. Ve své studii Wanke et al. (1994) provedli srovnání dopadu tréninku na pacientech s  $VC < 25 \%$  predikované oproti méně postiženým pacientům a konstatovali, že jsou výsledky těchto pacientů nesignifikantní. Z toho vycházelo dále několik dalších studií, které proto takové pacienty ani nezahrnuli. Často se v inkluzivních kritériích dočteme, že pracovali s pacienty, kteří neměli deformitu hrudníku a páteře, zátěžovou dušnost, ortopnoické dýchání nebo paradoxní dýchání, hypersomnolenci nebo problémy se spánkem (Koessler et al. 2001; Winkler et al. 2000; Topin et al. 2002). Zahrnovali tak i pacienty se SMA typu III. Uzavírají tak své studie s tím, že trénink má význam především v raných fázích onemocnění nebo u menšího postižení dechové funkce. Proto je dobré nepodcenit i mírné oslabení dýchacích svalů a pacienty všech typů SMA včas testovat. U našich pacientů typu III (pacient č. 1 a č. 2) a pacienta typu II (pacient č. 3) se potvrdilo, že i přes absenci dechových obtíží a při normálních hodnotách statických plicních funkcí vykazují oslabení dýchacích svalů (pod normy zdravé dětské populace) a má tedy smysl u nich trénink provádět. Dle Humana et al. (2017) má nejznatelnější efekt trénink u nechodících pacientů. Vzhledem k malému vzorku pacientů nelze z naší práce vyvodit závěr, zda má trénink větší nebo menší efekt u různých typů SMA. Z tabulky 6 vidíme srovnání míry zlepšení našich pacientů v rámci maximálních ústních okluzních tlaků, tedy síly dýchacích svalů, vůči jejich vstupní vitální kapacitě. Pacient č. 5, který má nejvyšší míru postižení z našich pacientů (vstupní  $VC$  21 % predikované, SMA typu I) prokázal zlepšení v hodnotách  $PI_{max}$  (o 42 %) a  $PE_{max}$  (o 93,3 %) a plicních funkcích. Pacient s dg. SMA typu Ic oproti tomu zvýšil hodnoty  $PI_{max}$  pouze o 11,6 % a  $PE_{max}$  o 17,1 %. Zároveň pacient č. 2 se SMA typu III, jehož funkční stav je z našich pacientů nejlepší a jehož  $VC$  je na 99 % predikované, prokázal zlepšení v  $PI_{max}$  o 123,9 % a  $PE_{max}$  o 66,7 %. Nejmenší

nárůst byl u čtyřletého pacienta č. 3 v  $PE_{max}$ . Je otázkou, zda to není způsobeno již tak vysokou vstupní hodnotou  $PE_{max}$  (57 cmH<sub>2</sub>O z 77,4 cmH<sub>2</sub>O pro děti ve věku 4-11 let dle Pradi et al. (2024)).

	SMA IIIa (pac. č. 1)	SMA III (pac. č. 2)	SMA II (pac. č. 3)	SMA Ic (pac. č. 4)	SMA I (pac. č. 5)
$PI_{max}$	59,6 %	123,9 %	176 %	11,6 %	42 %
$PE_{max}$	10,2 %	66,7 %	3,5 %	17,1 %	93,3 %
<i>Vstupní VC (procento z predikované hodnoty)</i>	102 %	99 %	98 %	61 %	21 %

**Tabulka 18.** Procentuální nárůst maximálních ústních okluzních tlaků u našich pacientů po 12 týdnech RMT a jejich vstupní hodnota VC (procento z predikované hodnoty)

$PI_{max}$  – maximální ústní okluzní tlak v nádechu;  $PE_{max}$  – maximální ústní okluzní tlak ve výdechu; VC – vitální kapacita

Pro naši práci jsme se rozhodli sledovat efekt tréninku dýchacích svalů na jejich sílu pomocí maximálních ústních okluzních tlaků, na hodnoty plicních funkcí spirometrickým vyšetřením, na funkční stav a kondici pacienta využitím funkčních testů (6MWT, A6MCT, 6MMT) a na kvalitu života a spánku pomocí dotazníku PedsQL. Očekávali jsme pozitivní dopad na všechny tyto sledované parametry, nicméně pozitivní změnu u všech pěti pacientů ukázaly pouze hodnoty maximálních ústních okluzních tlaků (průměrné zlepšení našich pěti pacientů v  $PI_{max}$  za 12 týdnů tréninku bylo 82,6 % a  $PE_{max}$  bylo 38,2 %). V tom se shodujeme s výsledky studií od Aslana et al. 2014; Gozala a Thirieta 1999; Humana a Morrowa 2021; Martina et al. 1986; Rodríguez et al. 2014; Rodríguez Núñez et al. 2013; Topina et al. 2002; Winklera et al. 2000; Koesslera et al. 2001; Wankeho et al. 1994), kterým se podařilo prokázat vliv tréninku dýchacích svalů na jejich sílu nebo sílu a zároveň vytrvalost. Zhodnocení plicních funkcí se rozhodla sledovat většina autorů, nicméně stejně jako my neprokazují signifikantní změny (DiMarco et al. 1985; Aslan et al. 2014; Gozal a Thiriet 1999; Human et al. 2019; Martin et al. 1986; Rodríguez Núñez et al. 2013; Topin et al. 2002; Winkler et al. 2000; Wanke et al. 1994). Klinicky významný je nálezní Koesslera et al. (2001), kteří ve své longitudinální 2leté studii zjistili menší pokles VC u trénovaných jedinců. Estrup pozoroval po 4týdenním silovém (6x10s na 100 %  $PI_{max}$ ) a vytrvalostním (7-15 minut na 70 %  $PI_{max}$ ) IMT tréninku zvýšení VC a ERV, zatímco kontrolní skupina zvýšila pouze ERV. Zajímavým výsledkem v naší práci je zdánlivá korelace hodnot PIF a PEF

s hodnotami  $PI_{\max}$  a  $PE_{\max}$ , která je vidět na výsledcích vstupního vyšetření, ovšem po výstupním vyšetření, tedy po tréninku, v případě pacienta č. 3 a č. 4 neplatí, naopak je zde velká diskrepance. Pacient č. 2 tuto korelaci prokázal. Další zajímavé pozorování je v případě pacienta č. 3 a č. 4, kdy se pacient č. 3 (SMA II) zlepšil v hodnotách  $PI_{\max}$  a  $PE_{\max}$  signifikantně, jeho spirometrické hodnoty se celkově zhoršily a v případě pacienta č. 4 (SMA Ic) se  $PI_{\max}$  a  $PE_{\max}$  zvýšily relativně málo (respektive 11,6 % a 17,1 %) a taktéž došlo k celkovému poklesu hodnot spirometrie. Je možné, že bychom pozorovali vyšší nárůst hodnot maximálních ústních okluzních tlaků i u pacienta č. 1 a č. 3, pokud by plně dodrželi cvičební režim. U pacienta č. 1 byla mezi vstupním a kontrolním vyšetření aplikována Spinraza, která může být odpovědná za zlepšení maximálních okluzních tlaků a výsledku 6MWT v tomto období.

Náš předpoklad, že bude mít RMT vliv na funkční kapacitu pacienta, respektive ovlivní kondici pacienta díky efektivnější dechové práci během zátěže, se skrz vyšetření 6MWT a A6MCT nepotvrdil. Výkon našich pacientů byl relativně konstantní a došlo-li k poklesu vzdálenosti ujité nebo ujeté za 6 minut, bylo to pravděpodobně dané spíše aktuální únavou pacienta. Ze všech pěti pacientů se ukázala unavitelnost během funkčního testu pouze u pacienta č. 1 (průměrný rozdíl 1stMWD a 6thMWD byl 23 %). Funkční test 6MWT se rozhodli do své studie zařadit Rodríguez Núñez et al. (2013), nicméně jejich pacienti cvičili RMT v kombinaci s kardiotréninkem (2x týdně 20min chůze na běžícím páse v 50 % tepové rezervy), je tedy otázkou, zda je za lepší výsledky 6MWT v jejich případě odpovědný trénink dýchacích svalů nebo kondiční kardiotrénink. Mador et al. (1993) a Romer a Polkey (2008) popisují, že u velmi zdatných zdravých probandů se prodloužila doba výkonu při snížení dechové práce pomocí dechové podpory, ne ovšem u méně zdatných. Je tedy možné, že únava dýchacích svalů je limitem zátěže až ve velkých intenzitách u velmi zdatných jedinců a netýká se tedy našich pacientů, kteří z podstaty onemocnění nejsou schopni dosáhnout tak vysoké zátěže.

V poslední řadě nás zajímalo, zda může mít RMT pozitivní dopad na kvalitu života a spánku. Využili jsme jediný validovaný dotazník pro dětskou populaci s neuromuskulárním onemocněním PedsQL 3.0 – modul pro neuromuskulární onemocnění. Výsledky tohoto dotazníku neukázaly ani pozitivní ani negativní dopad tréninku na kvalitu života pacienta, jak ze strany pohledu pacienta, tak jejich opatrovníků. Tento dotazník využili pro svou studii i Human a Morrow (2021), kteří si kladli za cíl ohodnotit mimo dopadu na kvalitu života i bezpečnost tréninku. Spíše, než výsledky PedsQL jsou zajímavé výpovědi jejich pacientů, ze kterých vyplývá, že hodnotí RMT

velmi pozitivně (lépe se jim dýchá, dušnost přichází později během zátěže, cítí se ve větší kondici, zvládnou delší fyzický výkon, mohou se více zapojit do kolektivních her a sportů s vrstevníky). Stejně jako Humana a Morrowa (2021) nás zajímalo, zda díky RMT klesne četnost onemocnění dýchacích cest nebo selepší jejich zvládnání. Z dotazníků nic takového nevyplývá, nicméně u pacienta č. 4 rodiče zmínili rychlejší rekonvalescenci po respiračním onemocnění, a to místo standardních 14 dnů pouze 3 dny a přisuzují to právě RMT. Dalším zajímavým detailem je u pacienta č. 5 zlepšení síly hlasu během tréninkového období.

Pro trénink dýchacích svalů jsme zvolili délku 3 měsíce (12 týdnů) s četností cvičení 5x týdně. Z původního nároku trénovat 2x denně jsme museli slevit na pouze jednu cvičební jednotku za den, a to z důvodu odmítnutí pacientů a jejich pečovateli provádět trénink častěji než 1x denně (uvedené důvody byly převážně nabitý denní program pacienta s povinnou školní docházkou a potřeba provádění dalších pohybových cvičení během dne). Vznikly tak obavy, zda bude trénink vůbec efektivní, jelikož ve studované literatuře o RMT obecně i o RMT u neuromuskulárních onemocnění je téměř vždy využíván režim 2 cvičebních jednotek s rozestupem 6 hodin za den (kromě DiMarca et al. (1985); Martina et al. (1986); Rodríguez et al. (2014)). I přesto, že nemůžeme vyvozovat statisticky relevantní závěry ze vzorku 5 pacientů, vidíme, že k nárůstu síly dýchacích svalů dle vyšetření maximálních ústních okluzních tlaků došlo a to výrazně. To reportují i Rodríguez et al. (2014) a Martin et al. (1986). Nabízí se tedy tvrzení, že by cvičení 1x denně mohlo být dostačující pro zvýšení síly dýchacích svalů.

Nastavení intenzity odporu byl parametr tréninku, který v literatuře nejvíce varioval. Doporučovaných 30 %  $PI_{max}$  či  $PE_{max}$  u zdravé populace se zdá být bezpečná hranice i pro pacienty s neuromuskulárním onemocněním (Wanke et al. 1994; Winkler et al. 2000; Rodríguez Núñez et al. 2013; Human a Morrow 2021; Topin et al. 2002). McConnell (2013) používali 15 %  $PI_{max}$  jako tréninkovou hodnotu kontrolní skupiny, u které předpokládali nulový nebo minimální efekt IMT. V rámci pravidla specificity by se dala navrhnout intenzita vyšší, abychom tak zacílili na silový trénink, nicméně v případě SMA je třeba zvyšovat zátěž postupně a mít na paměti riziko zhoršení unavitelnosti a přetížení postižených svalů (Koessler et al. 2001). I přesto někteří autoři zvolili podstatně vyšší odpor v rozmezí 50-100 %  $PI_{max}$  nebo  $PE_{max}$  (Estrup et al. (1986); Rodríguez Núñez et al. 2013; Winkler et al. 2000; Koessler et al. 2001; Wanke et al. 1994) a nepozorovali negativní účinky takového tréninku. Dokonce se v jejich případě zvýšila nejen síla, ale hlavně vytrvalost dýchacích svalů. Na téma unavitelnosti dýchacích svalů byla

zpracována studie kolektivem Kant-Smitse (2022), jejíž výsledky ukazují vysokou pravděpodobnost únavy dýchacích svalů u SMA pacientů při 55 %  $PI_{max}$  během testování (to spočívalo v počtu vykonaných dechů proti různým hladinám odporu, s maximem 60 dechů). Únava dýchacích svalů u zdravých se dostavuje při stejném testu v intenzitě 60 %  $PI_{max}$ . Tento malý rozdíl SMA pacientů oproti zdravé populaci je překvapivý (proti končetinovým svalům se zdají dýchací svaly méně náchylné na unavitelnost) a znamená, že lze pravděpodobně dýchací svaly těchto pacientů zatížit vyšším odporem. Oproti tomu pacienti s DMD měli vysokou pravděpodobnost únavy dýchacích svalů o 20 % níže než SMA pacienti (což je překvapivé, jelikož dle Bartelse et al. (2020) a Montese et al. (2013) trpí SMA vyšší unavitelností končetin než DMD). To je pravděpodobně dané rozdílem oslabení bránice, která je u SMA proti DMD relativně zachovalá. Kolektiv Kant-Smithse momentálně provádí studii, která má za cíl ohodnotit efekt RMT u SMA pacientů. Jako výchozí intenzitu odporu zvolili ovšem taktéž 30 %  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ . Po zhodnocení literatury jsme se rozhodli nastavit intenzitu odporu na 30 %  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ , s následnou individualizovanou modifikací hodnoty odporu dle vnímané intenzity zátěže pacientem pomocí 10stupňové Borgovy škály vnímaného úsilí. Cílem bylo najít dostatečnou míru odporu (body 5-6 z Borgovy škály), na které bude pacient cvičit, aby mohlo dojít k adaptaci na zátěž a zároveň aby pacient nebyl přetížen. Ve většině případů jsme odpor na trenažerech zvyšovali, abychom dosáhli chtěných 5-6 bodů vnímané zátěže. I tak byl odpor pravděpodobně nižší, než byl jeho potenciál – z cvičebních deníků bylo patrné, že v domácím prostředí je vnímaná intenzita nižší než během vyšetření v ordinaci. Zde je nutno podotknout, že u některých pacientů vyplňoval deníky rodič dle svého dojmu (pacient č. 1 a č. 3). Estrup et al. (1986) zmiňují rozdílné zapojení dýchacích svalů při měření okluzních tlaků a tréninku s trenažery, což může zapříčinit zdánlivou neshodu intenzity nastavené zátěže na trenažeru vůči výsledku vyšetření. Při tomto kroku jsme se také potýkali s problémem vnímaní a schopnosti reflektovat subjektivní pocit intenzity zátěže u dětských pacientů. Pacienti ukazovali body na škále velmi nedůvěryhodně (např. při nastavení mnohem vyššího odporu ukazovali stejně jako při nastavení nižšího odporu než 30 %). V takovém případě jsme se drželi výchozích 30 %  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  a pozorování úsilí pacienta při dechu proti trenažeru. Je možné, že zde hraje roli i relativně nově zjištěná snížená aference z proprioceptorů (Shorrock et al. 2019). Není tak zcela jasné, zda pacienti opravdu cvičili s adekvátní zátěží či pro ně byla příliš nízká nebo příliš vysoká. Pro budoucí zkoumání u dětských pacientů tedy doporučujeme fixní hodnotu odporu z procent maximálních ústních okluzních tlaků, aby se daly výsledky lépe interpretovat.

Co se týče počtu opakování v sérii a počtu sérií, tedy také délky cvičební jednotky, zvolili jsme režim 1 minuta dýchání proti odporu a 20s pauza jako 1 sérii, celkově zopakováno 10 sérií pro nádech a 10 sérií pro výdech. Doba cvičení tak nepřesáhla 30 minut. Většina pacientů takovou délku hodnotila kladně a jako maximální možnou, kterou jsou ochotni téměř každý den cvičit. Zároveň je možné, že cvičili proti odporu, který vnímali jako příliš jednoduchý, a proto pro ně bylo možné zacvičit 30minutové cvičení. U pacienta č. 2 došlo při změně výdechové pomůcky a zároveň přenastavení nádechové pomůcky skokově na vyšší odpor k horší toleranci 30minutového cvičení. Pro čtyřletého pacienta č. 3 byl trénink příliš dlouhý na udržení pozornosti, matka ho tedy zkrátila na 10 nádechů proti nádechovému trenažeru a 10 výdechů proti výdechovému trenažeru (tedy zhruba na 1 minutu nádechů a 1 minutu výdechů), po kontrolním vyšetření po 6 týdnech počet zdvojnásobili.

**Limity naší preexperimentální studie** jsou převážně v podstatě studie jako takové – nízký počet probandů (celkově 5), absence kontrolní skupiny, vysoká heterogenita SMA typů a jejich klinického manifestu nemoci (navíc ovlivněno aplikací léčby v různém věku). Dva z pěti pacientů nedodrželi stanovený režim tréninku – pacient č. 1 cvičil v druhé polovině 3měsíčního tréninku pouze polovinu času (tj. 3 týdny místo 6 týdnů), pacient č. 2 cvičil ve stejném období 2 třetiny času (tj. 4 týdny z 6) a celkově cvičil oproti odhadovaným 30 minutám pouze zhruba 3 minuty v prvních 6 týdnech a 7 minut v druhých 6 týdnech. Oba tyto pacienti by v případě statistického vyhodnocování byli vyřazeni ze studie. My ovšem prezentujeme kazuistiky s popisným vyhodnocením, a proto jsme pacienty do výsledků zahrnuli, jelikož považujeme za důležité zmínit jejich obtíže s dodržáním režimu a efekt na jejich výsledky.

Snažili jsme se vybrat vhodná a spolehlivá vyšetření k sledování efektu terapie. I přesto jsme narazili na omezení, komplikace a překážky správného provedení vyšetření. Vyšetření maximálních ústních okluzních tlaků  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  je závislé na porozumění instrukci k maximálnímu nádechu nebo výdechu a na motivaci pacienta, což představuje převážně u předškolních dětí problém a může podcenit sílu dýchacích svalů (Fauroux a Khirani 2014). To se nám potvrdilo v případě našeho 4letého pacienta, a to zejména při měření maximálního nádechového tlaku  $PI_{max}$ . Stejný problém náročnosti vyšetření  $PI_{max}$  popisují Tomalak et al. (2002). Khirani et al. (2013) zmiňuje velké intrapersonální rozdíly hodnot během vyšetření  $PI_{max}$  oproti  $PE_{max}$ . U jednoho našeho pacienta bylo nutné asistovat přidržením retního uzávěru, aby nedocházelo k úniku vzduchu kolem náustku

při výdechovém manévru. Dle Estrupa může dojít až ke 30% rozdílu v hodnotách  $PE_{max}$ , pokud se rty manuálně drží či nikoliv. Někteří pacienti měli obtíž rty obejmout náustek nebo ho zuby přidržel v puse, aby mohli manévr dobře provést. V takových případech se nabízí využít obličejovou masku anebo vyšetření SNIP. To je doporučováno hlavně u mladších pacientů jako kognitivně snazší manévr a u pacientů, kteří mají oslabené obličejové svaly. Někteří autoři ho doporučují oproti vyšetření  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  (Human 2017, Fauroux 2007 a 2014, Ferreira), nicméně hrozí podcenění síly respiračních svalů při obstrukci nosní dutiny nebo při přílišném oslabení respiračních svalů (Fauroux et al. 2009; Veldhoen et al. 2022). Ve své studii Koulouris et al. (1988) srovnávali vliv typu náustku na hodnotu  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  a potvrdili, že i náustky z jiného materiálu dokáží způsobit rozdílné výsledky. K dalšímu podcenění síly výdechových svalů může dojít při vyšetření  $PE_{max}$  z důvodu oslabení nádechových svalů, které snižují potenciál výdechových svalů generovat maximální sílu při jejich nedostatečném protažení v nádechu (Gozal 2000). Při vyhodnocování výsledků je třeba brát zřetel na to, že normativní data jsou sestavena pro zdravou dětskou populaci a mohou být tedy zavádějící. Rozhodli jsme se v naší práci prezentovat dva zdroje referenčních dat pro maximální ústní okluzní tlaky a to od Hulzebose et al. (2018) a Pradiho et al. (2024) - Příloha č. 4 a Příloha č. 5. Zajímavé je jejich srovnání. Hulzebosův kolektiv stanovil vlastní originální data pro holandské děti ve věku 8-18 let, Pradiho kolektiv prezentuje výsledná data z metaanalýzy, která srovnávala originální referenční data z dosavadních studií. Jejich hodnoty pro děti ve věku 4-19 let jsou výrazně nižší než ze studie Hulzebose a zdají se být reálnější, zvláště pro děti s neuromuskulárním onemocněním. Rizikem srovnávání dat interpersonálně i intrapersonálně je rozdílnost způsobu vyšetření a to např. výchozí pozice, ze které se tlak měří. Pro nádechový tlak lze využít měření z úrovně reziduálního objemu, tedy po maximálním možném výdechu, kdy hrají roli pasivní elastické složky hrudního koše (a může se tak přecenit síla nádechových svalů), nebo měření z úrovně funkční reziduální kapacity, tedy z objemu na konci klidového výdechu, kde maximální nádech provádí čistě aktivní svalová práce nádechových svalů (Fauroux a Aubertin 2007). My jsme využili testování z úrovně RV, nicméně je pravděpodobné, že ne vždy děti opravdu vydechly maximálně. Dle Suáreze et al. (2002) lze použít měření PEF a PCF k odhadu síly dýchacích svalů, pokud nelze provést vyšetření maximálních ústních okluzních tlaků. U dvou z našich pěti pacientů ovšem i přes signifikantní zvýšení hodnot  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  došlo k poklesu hodnot PEF, proto by bylo vhodné Suárezovo tvrzení ověřit na větším vzorku pacientů.

Vyšetření funkční kapacity pomocí chůzového testu 6MWT jsme zařadili na základě tvrzení Montese et al. (2013), že snížená respirační kapacita může ovlivnit výkon během tohoto testu, a předpokládali jsme, že při zvýšení síly dýchacích svalů, převážně tedy nádechových, dojde k efektivnější dechové práci během zátěže a nebude tak proto dechový systém výkon tolik limitovat. Tento předpoklad se nám ovšem nepotvrdil – celková vzdálenost za 6 minut se signifikantně nezvýšila během 3 měsíců tréninku (u pacienta č.1 došlo mezi vstupním a kontrolním vyšetření po 6 týdnech k nárůstu 6MWD o 30 metrů, což je vyšší než MDC a srovná se MCID, ale na výstupním měření se 6MWD vrátila na vstupní hodnotu), ani se nezměnil rozdíl vzdálenosti ujeté v 1. a 6. minutě testu. Bartels et al. (2020) zpochybňují citlivost 6MWT k únavě u chodících SMA a navrhuje zařazení Endurance Shuttle Walk Testu. Dalo by se diskutovat, zda pacienti, kteří jsou schopni 6MWT vykonat, mají postižení dechového aparátu takové, které by mohlo výkon limitovat, jelikož se jedná o jedince se SMA typu III, kteří oproti ostatním typům I a II nemají dechové funkce natolik postiženy (Montes et al. 2013). Proto jsme se rozhodli testovat i nechodící pacienty se SMA typu I a II, a to rumpálovým testem A6MCT, který je pro tyto pacienty vhodný. Ani u tohoto vyšetření se ovšem nepodařilo potvrdit předpoklad, že se za 3 měsíce dechového tréninkulepší jejich výkon. Nicméně i přesto, že tento test je u dětí se SMA validovaný, z naší zkušenosti bylo těžké pro děti udržet pozornost a submaximální výkon během 6 minut, v porovnání s chůzovým testem, kde byla reálná, vizuální vzdálenost možná více motivující. Tepová frekvence před a po A6MCT ve většině případů příliš nenarostla, lze tedy usuzovat, že pacienti nedosáhli submaximálního výkonu. Dalším překvapivým pozorováním bylo, že oproti předpokládanému snížení ujeté vzdálenosti v 6. minutě vůči 1. minutě byl častý opak (tedy větší ujetá vzdálenost v poslední minutě). Dle Tanga et al. (2023) může být příčina v malé snaze pacienta během začátku testu v porovnání s motivací v závěrečné minutě, jelikož tito pacienti nemusí být na takový typ delší submaximální aktivity zvyklí a nemusí proto podávat dostatečný výkon již od začátku testu. Pro pacienty, kteří nejsou schopni vykonat A6MCT, se nabízí 6minutový test žvýkání, který jsme zařadili do vyšetření pacienta č. 5. Bohužel pacient test nedokončil pro bolest zubů, tohoto pacienta jsme tedy nemohli v rámci funkční kapacity testovat. Limitem tohoto testu je horší objektivizace (počet žvýkacích cyklů je vyhodnocen aspekčně vyšetřovatelem na základě videonahrávky) a zpochybnění, zda je vhodný pro pacienty mladší 8 let, jelikož dle Gisel (1988) dozrává žvýkací funkce až kolem 8. roku.

Dopad tréninku na kvalitu života a spánku se nám nepodařilo prokázat. Je otázkou,



zda zvolený dotazník PedsQL – 3.0 modul pro neuromuskulární onemocnění je dostatečně citlivým nástrojem pro hodnocení efektu tréninku dýchacích svalů. Například v případě těžce postižených pacientů, kteří vyžadují při většině ADL pomoc druhé osoby, je téměř polovina otázek v sekci somatického fungování cílených na změnu v soběstačnosti ADL nerelevantních, protože pro jejich zlepšení by byla třeba změna spíše v hybnosti a síle končetin než dýchacích svalů. Sekce komunikace a sociálního fungování je taktéž velmi obecně pojatá a nelze díky ní odhalit změnu na základě cvičení zaměřeného na dýchací svaly v rámci týdnů až měsíců.

Protože nás zajímalo, do jaké míry může RMT ovlivnit kineziologii dýchání u SMA pacientů, zařadili jsme do vyšetření měření dechové amplitudy. Mimo standardní měření maximální amplitudy jsme vyšetřovali i klidovou amplitudu jako potvrzení teze, že je u těchto pacientů omezené rozvíjení hrudního koše. Toto se nám potvrdilo. Rozdíl klidového nádechu a výdechu se pohyboval v hodnotách 0 cm, 0,5 cm a 1 cm. Když k tomuto ještě přidáme otazník, zda je vůbec možné hodnotit klidový nádech a výdech, (pokyn „dýchej normálně, jak jsi zvyklý“ nebo „dýchej klidně“ pravděpodobně nezaručí, že nedojde k mírně zvýšenému úsilí dechu), jsou to hodnoty velmi nízké a ukazují na velmi slabé rozvíjení hrudníku. Maximální amplitudy dosahovaly hodnot od 0 do maximálně 4 cm. Hodnoty maximální amplitudy pod 2,5 cm jsou hodnoceny jako patologické, nicméně ve zdrojích není uvedeno, zda to platí i u dětí předškolního a raného školního věku, kde bychom vzhledem k velikosti hrudníku očekávali hodnoty menší. Nutno poznamenat, že právě kvůli nízkým exkurzím hrudníku během maximálního i klidového dýchání, je vyšetření dechové amplitudy v tomto případě zatíženou velkou nepřesností (necitlivostí měření) – na terénu nízkých hodnot se více projeví chyba měření.

Častou výtkou důvěryhodnosti efektu terapie bývá zmiňovaný tzv. learning effect, na základě něhož může být zpochybněna míra zlepšení v daném vyšetření díky terapii vůči pouhému zdokonalení se v testu (např. lepší koordinace, efektivnější pohybový vzorec). U funkčních testů lze learning effect vyloučit – doba mezi jednotlivým testováním 6 týdnů je příliš velká (Dunaway Young et al. (2016) vyloučili learning effect u 6MWT po 1 měsíci testování). U vyšetření  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  většina autorů podíl learning effectu zamítá a předkládá různé argumenty. Topin et al. (2002) popisují signifikantní zlepšení v intervenční skupině oproti kontrolní skupině, DiMarco et al. (1985) argumentují postupným zlepšováním sledovaných hodnot během 6 až 12 týdnů terapie, Human a Morrow (2021) taktéž tvrdí, že podíl learning effectu po 2 týdnech terapie mizí a další zlepšení je díky tréninku. Naopak autoři Sheel (2002), Estrup et al. (1986), Winkler

et al. (2000), Tomalak et al. (2002) mu přisuzují velký podíl na zlepšení hodnot. Pokud nás ovšem zajímá klinický dopad na pacientův funkční stav, je důležité, že dochází k celkovému zlepšení, ať už je to zlepšenou koordinací nebo zvýšenou silou dýchacích svalů.

Vyhodnocení, zda se jedná o signifikantní a klinicky významné změny, je závislé na srovnání s referenčními daty. Ty pro dětskou populaci se spinální muskulární atrofii chybí pro všechny zvolené testy kromě 6MWT. Není proto možné validně vyhodnocovat výsledky před a po terapii – zda se jedná o klinicky významnou změnu či chybu měření nebo zanedbatelný výsledek.

Z těchto důvodů je třeba naše výsledky interpretovat s obezřetností a nelze je považovat za reliabilní pro výzkum. Poslouží však alespoň jako mapování potřeb výzkumu, požadavků pacientů a jejich rodičů a k selekci parametrů tréninku a vyšetření pro další studii s vyšším počtem probandů a kontrolní skupinou.

### **Východiska pro další výzkum**

Po zhodnocení limitů a překážek našeho bádání bychom doporučili pro další výzkum častější testování maximálních okluzních tlaků a přenastavení trenažerů. Aslan et al. (2014) kontroloval hodnoty  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$  každý týden, Human a Morrow (2021) každé 2 týdny, my jsme se rozhodli hodnotit efekt po 6 týdnech i proto, abychom minimalizovali překážky pacientů účastnit se studie, což by častější návštěva FN Motol představovala. Dle záznamů v cvičebním deníku pacientů vidíme, že vnímání náročnosti tréninku klesalo již několik dní po zvýšení odporu na trenažerech a pravděpodobně tak vznikla příležitost k zvýšení tréninkové zátěže. Je otázkou, zda by častější zvýšení vedlo k vyššímu nebo rychlejšímu nárůstu síly dýchacích svalů, na druhou stranu, zda by tak nehrozilo příliš ambiciózním přístupem přetrénování. U třech našich pacientů byl nárůst  $PI_{max}$  vyšší v prvních 6 týdnech oproti druhým 6 týdnům tréninku, u čtyřech pacientů tomu tak bylo v případě  $PE_{max}$ . Nabízí se předpoklad, že delším tréninkem nutně nezíská pacient vyšší hodnoty (dosáhne plateau). Koessler et al. (2001) ovšem popisují dosažení plateau hodnot až po 10 měsících tréninku. Argumentem pro snížení celkové doby tréninku je pozorování snížené adherence pacientů k cvičení po 7. týdnu. Pro rodiče bylo náročnější děti k tréninku motivovat, u některých pacientů vidíme vynechání cvičení během více dní za sebou, a i několik týdnů z celé tréninkové doby. Je možné, že jsou tyto výsledky ovlivněny načasováním studie – u většiny pacientů vycházela druhá fáze tréninku (druhých 6 týdnů) na přelom konce školního roku a prázdnin, kdy pacienti odjeli

na dovolenou a v jiném prostředí, bez standardní denní rutiny, necvičili vůbec. Rodiče vidí smysl v tréninku, a proto jsme doporučovali udržet trénink v režimu nižší frekvence (2-3 x týdně) se zachovalou intenzitou, jak doporučuje McConnell (2013). Stěžejní je za nás zvýšení síly před obdobím častých respiračních infekcí, kdy by bylo výhodné trénink opět zařadit v plné formě, tedy alespoň 1x denně, 5 dní v týdnu. Pro zvýšení adherence k tréninku u dětských pacientů by bylo dobré trénink zatraktivnit formou gamifikace. Koessler et al. (2001) a Wanke et al. (1994) ve své studii využili trenažery, které dávaly okamžitou zpětnou vazbu pacientovi, zda dosáhl tréninkové hodnoty. Předpokládají, že takovýto, více interaktivní, přístup zvýšil motivaci jejich pacientů do tréninku. Gozal a Thiriet (1999) už před 25 lety popisovali slibný efekt počítačových her spojených s tréninkem dýchacích svalů, nicméně Vilozni et al. (1994) tvrdí, že i přes využití takovýchto technik zaznamenali nižší počet absolvovaných cvičebních jednotek. Je možné, že vedení offline cvičebního deníku nebo takového online cvičebního deníku, který by umožnil ukázat přehledově počet celkově vykonaných jednotek nebo průměrný počet cvičení během týdne, by mohlo pacientům dávat lépe zpětnou vazbu na jejich dodržování cvičebního režimu a v případě málo odcvičených jednotek oproti požadovaným je lépe motivovat režim dodržovat.

Před zahájením RMT by bylo vhodné zařadit nácvik správného dechového stereotypu, ošetření hrudníku, ramenních pletenců, bránice, krční páteře a trupové stability, tak aby byl pacient schopný trénink dýchacích svalů provádět co nejkvalitněji, bez zbytečného zapojování pomocných nádechových svalů na úkor zapojení bránice a interkostálních svalů.

Bylo by přínosné vyšetřovat dopad na vytrvalost dýchacích svalů, jako to provedli ve svých studiích (Estrup et al. 1986; DiMarco et al. 1985; Martin et al. 1986; Rodríguez et al. 2014; Rodríguez Núñez et al. 2013; Topin et al. 2002; Winkler et al. 2000; Koessler et al. 2001; Wanke et al. 1994) . Během respirační tísně nebo při zátěži je důležitá nejen síla dýchacích svalů, ale také právě jejich vytrvalost. Proto by bylo vhodné zařadit vytrvalostní trénink dýchacích svalů a nabízí se otázka, jaké by měly být jeho parametry, zda se u oslabených pacientů se SMA výrazně liší od hodnot silového tréninku, tedy zda silovým tréninkem nelze dosáhnout i vyšší vytrvalosti dýchacích svalů. Topin et al. (2002) konstatují, že při 10minutovém tréninku na hodnotách 30 %  $PI_{max}$  došlo ke zvýšení vytrvalosti nádechových svalů. Je tedy možné, že lze tyto hodnoty využít jak ke zvyšování síly, tak vytrvalosti, nicméně je třeba, aby bylo na toto téma provedeno více studií.

Při úvaze, jakým způsobem vyjít vstříc přetíženosti pacientů v rámci jejich denní

rutiny různých cvičení a zefektivnit tak RMT, aby netrval příliš dlouho, je zajímavý podnět k přemýšlení, zda by nestačil ke zlepšení funkce respirační pumpy pouze trénink nádechových svalů. Ten je také častěji v literatuře předmětem zkoumání oproti tréninku výdechových svalů. Pro správnou expektoraci je potřebný dostatečný nádech, pro prevenci omezení hybnosti hrudního koše také, a aby mohly výdechové svaly využít svůj potenciál, je třeba jejich protažení v nádechu. Mohlo by tak posílením nádechových svalů dojít k efektivnějšímu zapojení výdechových svalů, ne ovšem k jejich posílení. Pohledem z druhé strany můžeme polemizovat, zda by naopak trénink výdechových svalů nebyl dostatečný ke zlepšení dechové práce. Při usilovném výdechu je třeba zapojit břišní svaly. Jejich posílením by mohla být následně ovlivněna funkce bránice, která při nádechu stlačuje obsah břišní dutiny a nemá-li protihrače, kteří udrží břišní stěnu v adekvátním napětí, dojde k vyklenutí břišní stěny, bránice se nemůže opřít a rozšířit tak dolní žebra, která se proto paradoxně v nádechu vtahují směrem dovnitř. Dále je díky maximálnímu výdechu potenciál pro nádechové svaly aktivovat se z výhodnější pozice a k nádechu také v tu chvíli přispívá elastická energie uložená v hrudním komplexu. Bylo by tedy zajímavé pozorovat dvě skupiny pacientů, jedny s IMT a jedny s EMT a u obou těchto skupin vyšetřovat oba maximální okluzní tlaky.

K zodpovězení otázky mechanismu účinku RMT u pacientů se SMA by mohlo pomoci vyšetření povrchové elektromyografie (Kant-Smits et al. 2022) a ultrasonografie svalu. Studie na toto téma chybí. Předpokládá se obecný efekt zvýšení oxidativního metabolismu svalu, zvýšení počtu kapilár a hustoty mitochondrií u zachovalých svalových vláken (DiMarco et al. 1985). Které svaly ovšem RMT trénink ovlivňuje u pacientů s muskulární atrofií? Jde o posílení zachovalých interkostálních svalů nebo je za zvýšení  $PI_{max}$  odpovědná silnější bránice a za zvýšení  $PE_{max}$  silnější břišní svaly? Dochází k posílení svalu nebo k efektivnější koordinaci a náboru motorických jednotek?

Ke zkoumání, jaké je optimální nastavení odporu na trenažerech, by bylo třeba sestavit studii, která by obsahovala několik skupin – skupinu kontrolní, která by cvičila na zanedbatelné hodnotě, např. 5 % maximálních okluzních tlaků, skupinu cvičící na hodnotě 30 % maximálních okluzních tlaků (jelikož v literatuře je tato hodnota ukázána jako efektivní) a skupinu s hodnotou odporu nastavenou na 45 % maximálních okluzních tlaků (protože při 55 % výrazně stoupá riziko únavy dýchacích svalů). Porovnání míry efektu na sílu (a případně vytrvalost) dýchacích svalů by pomohlo sestavit guideliny pro RMT u pacientů se SMA.

Po ukončení tréninku dochází ke ztrátě nabitých hodnot  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ . Dle Martina

et al. (1986) detréning nastupuje již po 4 týdnech, dle Gozala a Thirieta (1999) po 3 měsících a dle Wankeho et al. (1994) po 6 měsících. Bylo by přínosné zařadit do další studie follow up vyšetření po 6 týdnech, po 3 měsících a případně po 6 měsících, pokud by se na předešlých follow up vyšetřeních ukázalo, že efekt stále přetrvává.

Klinicky přínosná změna po RMT pro pacienty s neuromuskulárním onemocněním by mohla být ve zlepšení vnímání zátěže a dechového úsilí, které popisuje Gozal a Thiriet (1999). Tzv. respiratory load perception (RLP) je u pacientů s neuromuskulárním onemocněním zvýšený, a proto při ne příliš vysokém zvýšení dechové práce reagují pocitem zvýšeného nároku na ventilaci a dušností (tzv. air hunger) a mohou tak dříve dospět k zavedení ventilační podpory. Proto se nabízí zvýšení prahu této reakce silovým tréninkem, který zvyšuje toleranci zátěže. Gozal a Thiriet (1999) ve svém experimentu testovali, jakým způsobem se změní hodnocení úsilí po RMT. Pacienti byli vyzváni k ohodnocení vnímaného úsilí na škále 0-10 při dýchání proti nastavenému odporu, jehož hodnotu neznali. Po 6měsíčním tréninku bylo jejich hodnocení úsilí k překonání odporu mírnější.

Novodobě vznikají další otázky, jaký dlouhodobý efekt bude mít nová genová léčba SMA právě na dýchací svaly, případně pokud ne přímo na tyto svaly, jak ovlivní dechové postižení zlepšení v pohybových funkcích končetin a trupu. Aboussouan (2009) prokázal, že po silovém tréninku prsních svalů došlo ke zvýšení síly  $PE_{max}$ . K tomu zmiňují Human a Morrow (2021) vztah mezi omezením funkce horní končetiny a snížením plicních funkcí, převážně  $FEV_1$  a FVC. Zajímavá je kombinace IMT s aplikací růstového hormonu oxandrolonu, která dle autora studie vede k navýšení efektu IMT – nárůstu síly dýchacích svalů (zvýšení hodnot  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ ), ovšem bez efektu na plicní funkce (Ortenzi-Nunes 2006).

Kromě dopadu na sledované parametry by mohl mít RMT vliv na lepší polykací funkce, fonaci a expektoraci. Jeho benefity lze také využít v před i pooperačním stádiu jakékoli operace, ale především u operativ skolióz. Bohužel zatím není dostatečně otestován u pacientů se SMA, nejsou vytvořeny guideliny, ani jasná doporučení pro klinickou praxi, a není proto v ČR předepisován lékaři. Je třeba více kvalitních, randomizovaných studií s větším počtem probandů, pro dokázání jeho pozitivního efektu na zdraví pacientů, pro vyloučení nežádoucích účinků, stanovení rizik a vydefinování indikačních kritérií.

## ZÁVĚR

Ve své teoretické části tato práce pojednává o onemocnění spinální muskulární atrofie se zaměřením na dechové postižení pacientů a o tréninku dýchacích svalů, u kterého na základě dostupné literatury porovnává jednotlivé tréninkové proměnné a jejich dopad na vydefinované sledované parametry. Práce definuje slabá místa dosavadního výzkumu na téma RMT u pacientů se SMA, kterými jsou převážně nízký počet probandů a jejich rozmanitost v typu onemocnění, častá absence kontrolní skupiny, nesourodý výběr vyšetření a sledovaných parametrů, použití různých i nestandardizovaných trenažerů a nejednotná délka studie. Žádná studie se nezabývá zkoumáním efektu RMT specificky u pacientů se SMA. Všechny studie jsou zahraniční práce, žádná taková práce nebyla publikovaná v České republice.

Cílem praktické části bylo sestavit design preexperimentální studie s pretest-posttest metodikou, tento design otestovat na kazuistikách a na základě výsledků pojmenovat překážky, limity a přínosy takového výzkumu v našich podmínkách, a následně vydefinovat doporučení pro optimalizaci budoucí studie.

Na pěti dětských pacientech s diagnózou SMA typu I-III jsme testovali dopad zvolených parametrů tréninku na sílu nádechových a výdechových svalů pomocí vyšetření maximálních ústních okluzních tlaků  $PI_{max}$  a  $PE_{max}$ , spirometrickým vyšetřením jsme zkoumali ovlivnění plicních funkcí, k hodnocení kondice jsme prováděli funkční testy 6MWT u chodících pacientů a A6MCT u nechodících pacientů. 6MMT pro pacienty, kteří nejsou schopni vykonat A6MCT, jsme z důvodu bolesti zubů při testování nevyužili. Pro měření vlivu tréninku na kvalitu života a spánku jsme zařadili validovaný dotazník PedsQL – 3.0 modul pro neuromuskulární onemocnění. Zvolili jsme tříměsíční trénink, který započal po vstupním vyšetření s nastavením trenažerů, obsahoval kontrolní vyšetření po 6 týdnech (tedy v polovině tréninkové doby) s přenastavením hodnot na trenažeru a kontrolou správného provedení cvičení, a byl zakončen výstupním vyšetřením. Režim tréninku byl nastaven na cvičení 5 dní v týdnu, jednou denně, v 10 sériích, každá série trvala 1 minutu (dýchání s trenažerem) a 20 vteřin (odpočinek), na odporu v hodnotě 30 % maximálních okluzních ústních tlaků.

U všech pacientů došlo k nárůstu síly dýchacích svalů během 12 týdnů tréninku (průměrné zlepšení v  $PI_{max}$  za 12 týdnů tréninku bylo 82,6 % a  $PE_{max}$  bylo 38,2 %). U čtyřech pacientů došlo k zvýšení v prvních 6 týdnech, u dvou pacientů se zvýšila síla nádechových svalů i v druhých 6 týdnech a dva pacienti zvýšili sílu výdechových svalů

v druhých 6 týdnech. Ke zlepšení plicních funkcí došlo pouze u dvou pacientů, tři pacienti se ve spirometrických parametrech zhoršili. Funkční testy neprokázaly efekt RMT na kondici a funkční stav pacientů, stejně tak vyhodnocením dotazníku PedsQL nepozorujeme vliv 3měsíčního RMT na kvalitu života a spánku. Naše výsledky se shodují s výsledky publikované literatury.

Limity naší studie jsou nízký počet probandů s velkou heterogenitou klinického obrazu a typu SMA, s tím související absence kontrolní skupiny, a tedy randomizace a srovnání s neintervenci skupinou. Výsledky proto nejsou hodnoceny statistickými metodami výzkumu a nelze je tedy považovat za konkluzivní. Považujeme je ovšem za přínosné pro další výzkum v tomto tématu, a to jako výchozí doporučení pro sestavení reliabilní studie s větším počtem probandů a s kontrolní skupinou. V naší práci se osvědčila doba tréninku 6-12 týdnů jako maximální doba pro cvičení 5 dní v týdnu, tedy pro výrazné zvýšení síly svalů. Na našich pacientech se ukázalo, že trénink 1x denně je efektivní a vyhovuje pacientům a jejich opatrovníkům. Pro monitorování dopadu na kvalitu života a spánku by bylo vhodné zvolit citlivější dotazník se zaměřením na dechové obtíže a kondici. Doporučujeme před zahájením tréninku ošetřit struktury pohybové soustavy účastníci se dýchání a zkorigovat dechový stereotyp s využitím trenažeru na minimálním odporu. Zařazení funkčních testů se zdá být zbytečné a na místo nich by bylo vhodnější otestovat efekt tréninku na vytrvalost dýchacích svalů. Hodnocení efektu tréninku na plicní funkce by mohlo přinést zajímavé výsledky v případě většího počtu probandů.

Trénink dýchacích svalů je efektivní, bezpečný a představuje finančně nenákladnou a lehce proveditelnou formu terapie u pacientů s oslabením dýchacích svalů, která má potenciál snížit mortalitu a morbiditu těchto pacientů a oddálit nutnost ventilační podpory kvůli respiračnímu selhání.

## REFERENČNÍ SEZNAM

ABOUSSOUAN, LS, 2009. Mechanisms of exercise limitation and pulmonary rehabilitation for patients with neuromuscular disease. *Chronic Respiratory Disease* [online]. **6**(4), 231–249. ISSN 1479-9731. Dostupné z: doi:10.1177/1479972309345927

ALDRICH, T K a R M UHRLASS, 1987. Weaning from mechanical ventilation: successful use of modified inspiratory resistive training in muscular dystrophy. *Critical care medicine*. **15**(3), 247–9. ISSN 0090-3493.

AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2002. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. **166**(4), 518–624. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.166.4.518

ASLAN, G K, H N GURSES, H ISSEVER a E KIYAN, 2014a. Effects of respiratory muscle training on pulmonary functions in patients with slowly progressive neuromuscular disease: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* [online]. **28**(6), 573–581. Dostupné z: doi:10.1177/0269215513512215

ASLAN, Goksen Kuran, H Nilgun GURSES, Halim ISSEVER a Esen KIYAN, 2014b. Effects of respiratory muscle training on pulmonary functions in patients with slowly progressive neuromuscular disease: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* [online]. **28**(6), 573–581. ISSN 0269-2155. Dostupné z: doi:10.1177/0269215513512215

ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, 2002. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. **166**(1), 111–117. Dostupné z: doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102

BABCOCK, Mark A., David F. PEGELOW, Craig A. HARMS a Jerome A. DEMPSEY, 2002. Effects of respiratory muscle unloading on exercise-induced diaphragm fatigue. *Journal of Applied Physiology* [online]. **93**(1), 201–206. ISSN 8750-7587. Dostupné z: doi:10.1152/jappphysiol.00612.2001

BACH, J R, 2017. Noninvasive Respiratory Management of Patients with Neuromuscular Disease. *Annals of Rehabilitation Medicine* [online]. **41**(4), 519–538. Dostupné z: doi:10.5535/arm.2017.41.4.519

BACH, J R a L R SAPORITO, 1996. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest* [online]. **110**, 1566–1571. Dostupné z: doi:10.1378/chest.110.6.1566

BALOUN, I a M VELEMÍNSKÝ, 2018. Validation of PedsQLTM questionnaires for assessing the quality of life in children and their families. *Kontakt* [online]. **20**(2), e160–e165. Dostupné z: doi:10.1016/j.kontakt.2018.04.003

BAROIS, A a B ESTOURNET-MATHIAUD, 1993. Nasal ventilation in congenital myopathies and spinal muscular atrophies. *European Respiratory Journal*. **3**, 275–278.



BARTELS, Bart, Janke F. DE GROOT, Laura E. HABETS, Renske I. WADMAN, Fay-Lynn ASSELMAN, Edward E.S. NIEUWENHUIS, Ruben P.A. VAN EIJK, H. Stephan GOEDEE a W. Ludo VAN DER POL, 2021. Correlates of Fatigability in Patients With Spinal Muscular Atrophy. *Neurology* [online]. **96**(6). ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.00000000000011230

BARTELS, Bart, Janke F. DE GROOT, Laura E. HABETS, Camiel A. WIJNGAARDE, Wendy VINK, Marloes STAM, Fay-Lynn ASSELMAN, Ruben P. A. VAN EIJK a W. Ludo VAN DER POL, 2020. Fatigability in spinal muscular atrophy: validity and reliability of endurance shuttle tests. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. **15**(1), 75. ISSN 1750-1172. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-020-1348-2

BENDITT, J O, 2018. Pathophysiology of Neuromuscular Respiratory Diseases. *Clinical Chest Medicine* [online]. **39**(2), 297–308. Dostupné z: doi:10.1016/j.ccm.2018.01.011

BIANCHI, Carlo a Paola BAIARDI, 2008. Cough Peak Flows: Standard Values for Children and Adolescents. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* [online]. **87**(6), 461–467. ISSN 0894-9115. Dostupné z: doi:10.1097/PHM.0b013e318174e4c7

BIRNKRANT, David J., 2002. The Assessment and Management of the Respiratory Complications of Pediatric Neuromuscular Diseases. *Clinical Pediatrics* [online]. **41**(5), 301–308. ISSN 0009-9228. Dostupné z: doi:10.1177/000992280204100502

BOENTERT, M, S WENNINGER a V A SANSONE, 2017. Respiratory involvement in neuromuscular disorders. *Current Opinion in Neurology* [online]. **30**(5), 529–537. Dostupné z: doi:10.1097/WCO.0000000000000470

BOURKE, S.C. a G.J. GIBSON, 2002. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *European Respiratory Journal* [online]. **19**(6), 1194–1201. ISSN 0903-1936. Dostupné z: doi:10.1183/09031936.02.01302001a

BRAUN, N M, N S ARORA a D F ROCHESTER, 1983. Respiratory Muscle and Pulmonary Function in Polymyositis and Other Proximal Myopathies. *Thorax* [online]. **38**, 616–623. Dostupné z: doi:10.1136/thx.38.8.616

CARUSO, P, A L ALBUQUERQUE, P V SANTANA, L Z CARDENAS, J G FERREIRA, E PRINA, P F TREVIZAN, M C PEREIRA, V IAMONTI, R PLETSCHE, M C MACCHIONE a C R CARVALHO, 2015. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *Journal of Bras Pneumology* [online]. **41**(2), 110–123. Dostupné z: doi:10.1590/S1806-37132015000004474

ČIHÁK, Radomír, 2001. *Anatomie. 2., upr.dopl. vyd.* Praha: Grada Publishing. ISBN 80-7169-970-5.

D'AMICO, A, E MERCURI, F D TIZIANO a E BERTINI, 2011. Spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. **6**, 71. Dostupné z: doi:10.1186/1750-1172-6-71

- DARRAS, H et al., 2019. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* [online]. **92**(21), e2492–e2506. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.00000000000007527
- DEL CORRAL, T, J TAPIA-CASTAÑEDA, G RÍOS-PÉREZ, P TRIVIÑO-LÓPEZ, N SASTRE-MORENO, P G FERNÁNDEZ a I LÓPEZ-DE-URALDE-VILLANUEVA, 2022. Assessment of the determinants of changes and test-retest reliability in the 6-min walk test performance over a 4-month period in healthy 6-12-year-old children. *European Journal of Applied Physiology* [online]. **122**(4), 935–944. Dostupné z: doi:10.1007/s00421-022-04890-x
- DEMPSEY, J A, L ROMER a J et al. RODMAN, 2006. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. **151**(2–3), 242–250.
- DIMARCO, Anthony F., James S. KELLING, Marianne Sajovic DIMARCO, Irwin JACOBS, Robert SHIELDS a Murray D. ALTOSE, 1985. The effects of inspiratory resistive training on respiratory muscle function in patients with muscular dystrophy. *Muscle & Nerve* [online]. **8**(4), 284–290. ISSN 0148-639X. Dostupné z: doi:10.1002/mus.880080404
- DIRKS, Ilse, Saskia KOENE, Renee VERBRUGGEN, Jan A M SMEITINK, Merel JANSEN a Imelda J M De GROOT, 2016. Assisted 6-minute cycling test. *Muscle & Nerve* [online]. **54**(2), 232–238. ISSN 0148639X. Dostupné z: doi:10.1002/mus.25021
- DOHNA-SCHWAKE, C, R RAGETTE, H TESCHLER, T VOIT a U MELLIES, 2006. Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders*. **16**, 325–328.
- DRUZ, W. S. a J. T. SHARP, 1981. Activity of respiratory muscles in upright and recumbent humans. *Journal of Applied Physiology* [online]. **51**(6), 1552–1561. ISSN 8750-7587. Dostupné z: doi:10.1152/jappl.1981.51.6.1552
- DUNAWAY YOUNG, S, J MONTES, S S KRAMER, J MARRA, R SALAZAR, R CRUZ, C A CHIRIBOGA, C E GARBER a D C DE VIVO, 2016. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve* [online]. **54**(5), 836–842. Dostupné z: doi:10.1002/mus.25120
- ENRIGHT, S, K CHATHAM, A A IONESCU, V B UNNITHAN a D J SHALE, 2004. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest*. **126**(2), 405–411.
- ESTRUP, Claus, Søren LYAGER, Noe NERAA a Christian OLSEN, 1986. Effect of Respiratory Muscle Training in Patients with Neuromuscular Diseases and in Normals. *Respiration* [online]. **50**(1), 36–43. ISSN 0025-7931. Dostupné z: doi:10.1159/000194904

- FARRAR, M A, S VUCIC, H M JOHNSTON, D DU SART a M C KIERNAN, 2013. Pathophysiological Insights Derived by Natural History and Motor Function of Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Pediatrics*. **162**(1), 155–159.
- FAUROUX, B a G AUBERTIN, 2007. Measurement of maximal pressures and the sniff manoeuvre in children. *Paediatric Respiratory Reviews* [online]. **8**(1), 90–93. Dostupné z: doi:10.1016/j.prrv.2007.02.006
- FAUROUX, B, G AUBERTIN a E et al. COHEN, 2009. Sniff nasal inspiratory pressure in children with muscular, chest wall or lung disease. *European Respiratory Journal*. **33**, 113–117.
- FAUROUX, B, L GRIFFON, A AMADDEO, N STREMLER, J MAZENQ, S KHIRANI a M BARAVALLE-EINAUDI, 2020. Respiratory management of children with spinal muscular atrophy (SMA). *Archives de Pédiatrie* [online]. **27**(7), 7S29-7S34. ISSN 0929693X. Dostupné z: doi:10.1016/S0929-693X(20)30274-8
- FAUROUX, B a S KHIRANI, 2014. Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: putting lung function into perspective. *Respirology* [online]. **19**(6), 782–791. Dostupné z: doi:10.1111/resp.12330
- FERMIN, Anna Monica, Umair AFZAL a Antonio CULEBRAS, 2016. Sleep in Neuromuscular Diseases. *Sleep Medicine Clinics* [online]. **11**(1), 53–64. ISSN 1556407X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsmc.2015.10.005
- FERNÁNDEZ-LÁZARO, D, D GALLEGO-GALLEGO, L A CORCHETE, D FERNÁNDEZ ZOPINO, J J GONZÁLEZ-BERNAL, B GARCÍA GÓMEZ a J MIELGO-AYUSO, 2021. Inspiratory Muscle Training Program Using the PowerBreath®: Does It Have Ergogenic Potential for Respiratory and/or Athletic Performance? A Systematic Review with Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. **18**(13), 6703. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph18136703
- FINDER, J D, D BIRNKRANT, J CARL, H J FARBER, D GOZAL, S T IANNACCONE, T KOVESI, R M KRAVITZ, H PANITCH, C SCHRAMM, M SCHROTH, G SHARMA, L SIEVERS, J M SILVESTRI a L STERNI, 2004. Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. **170**(4), 456–465. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.200307-885ST
- FINKEL, R S et al., 2016. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet* [online]. **388**(10063), 3017–3026. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(16)31408-8
- FROMAGEOT, Claudine, Frédéric LOFASO, Djillali ANNANE, Line FALAIZE, Michèle LEJAILLE, Bernard CLAIR, Philippe GAJDOS a Jean Claude RAPHAËL, 2001. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* [online]. **82**(1), 123–128. ISSN 00039993. Dostupné z: doi:10.1053/apmr.2001.18053

GANONG, William F, 2005. *Přehled lékařské fyziologie*. 20th vyd. Praha: Galén. ISBN 80-7262-311-7.

GARCÍA RÍO, F, C PRADOS, E DIEZ TEJEDOR, S DIAZ LOBATO, R ALVAREZ-SALA a J et al. VILLAMOR, 1994. Breathing Pattern and Central Ventilatory Drive in Mild and Moderate Generalised Myasthenia Gravis. *Thorax* [online]. **49**(7), 703–706. Dostupné z: doi:10.1136/thx.49.7.703

GAULD, L M a A BOYNTON, 2005. Relationship between peak cough flow and spirometry in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric Pulmonology* [online]. **39**(5), 457–460. Dostupné z: doi:10.1002/ppul.20151

GISEL, Erika G., 1988. Chewing Cycles in 2- to 8-Year-Old Normal Children: A Developmental Profile. *The American Journal of Occupational Therapy* [online]. **42**(1), 40–46. ISSN 0272-9490. Dostupné z: doi:10.5014/ajot.42.1.40

GLASCOCK, J, J SAMPSON, A HAIDET-PHILLIPS, A CONNOLLY, B DARRAS, J DAY, R FINKEL, R R HOWELL, K KLINGER, N KUNTZ, T PRIOR, P B SHIEH, T O CRAWFORD, D KERR a J JARECKI, 2018. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *Journal of Neuromuscular Diseases* [online]. **5**(2), 145–158. Dostupné z: doi:10.3233/JND-180304

GOZAL, D, 2000. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pediatric Pulmonology* [online]. **29**(2), 141–150. Dostupné z: doi:10.1002/(sici)1099-0496(200002)29:2<141::aid-ppul9>3.0.co;2-y

GOZAL, DAVID a PATRICE THIRIET, 1999. Respiratory muscle training in neuromuscular disease: long-term effects on strength and load perception. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [online]. **31**(11), 1522. ISSN 0195-9131. Dostupné z: doi:10.1097/00005768-199911000-00005

GRANSEE, H M, C B MANTILLA a G C SIECK, 2012. Respiratory muscle plasticity. *Comprehensive Physiology* [online]. **2**(2), 1441–1462. Dostupné z: doi:10.1002/cphy.c110050

GUYENET, P G a D A BAYLISS, 2015. Neural Control of Breathing and CO<sub>2</sub> Homeostasis. *Neuron* [online]. **87**(5), 946–961. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuron.2015.08.001

HABERLOVÁ, 2016. *Neurologie pro praxi*. 2016.

HADJIKOUTIS, S a C M WILES, 2001. Respiratory complications related to bulbar dysfunction in motor neuron disease. *Acta neurologica Scandinavica*. **103**(4), 207–13. ISSN 0001-6314.

HALADOVÁ, Eva a Ludmila NECHVÁTALOVÁ, 2003. *Vyšetřovací metody hybného systému*. Vyd. 2. nezm. Brno: Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů. ISBN 80-7013-393-7.

- HAQUE, Umme Sabrina a Toshifumi YOKOTA, 2024. Recent Progress in Gene-Targeting Therapies for Spinal Muscular Atrophy: Promises and Challenges. *Genes* [online]. **15**(8), 999. ISSN 2073-4425. Dostupné z: doi:10.3390/genes15080999
- HART, N, K SYLVESTER, S WARD, D CRAMER, J MOXHAM a M I POLKEY, 2001. Evaluation of an inspiratory muscle trainer in healthy humans. *Respiratory Medicine* [online]. **95**, 526–531. Dostupné z: doi:10.1053/rmed.2001.1069
- HAWKES, E Z, A V NOWICKY a A K MCCONNELL, 2007. Diaphragm and intercostal surface EMG and muscle performance after acute inspiratory muscle loading. *Respiratory Physiology and Neurobiology* [online]. **155**, 213–219. Dostupné z: doi:10.1016/j.resp.2006.06.002
- HILL, N, 1993. Noninvasive ventilation: does it work, for whom, and how? *American Review of Respiratory Disease*. **147**, 1050–1055.
- HULL, Jeremy, Roona ANIAPRAVAN, Elaine CHAN, Michelle CHATWIN, Julian FORTON, Jayne GALLAGHER, Neil GIBSON, Jill GORDON, Imelda HUGHES, Renee MCCULLOCH, Robert Ross RUSSELL a Anita SIMONDS, 2012. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* [online]. **67**(Suppl 1), i1–i40. ISSN 0040-6376. Dostupné z: doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201964
- HULLY, M, C BARNERIAS, D CHABALIER, S LE GUEN, V GERMA, E DELADRIERE, C VANHULLE, J M CUISSET, B CHABROL, C CANCES, C VUILLEROT, C ESPIL, M MAYER, M C NOUGUES, P SABOURAUD, J LEFRANC, V LAUGEL, F RIVIER, U W LOUVIER, J DURIGNEUX, S NAPURI, C SARRET, M RENOUIL, A MASUREL, M L VIALLARD a I DESGUERRE, 2020. Palliative Care in SMA Type 1: A Prospective Multicenter French Study Based on Parents' Reports. *Frontiers in Pediatrics* [online]. **8**, 4. Dostupné z: doi:10.3389/fped.2020.00004
- HULZEBOS, E, T TAKKEN, E A REIJNEVELD, M M G MULDER a B C BONGERS, 2018. Reference Values for Respiratory Muscle Strength in Children and Adolescents. *Respiration* [online]. **95**(4), 235–243. Dostupné z: doi:10.1159/000485464
- HUMAN, Anri, Lieselotte CORTEN, Jennifer JELSMA a Brenda MORROW, 2017. Inspiratory muscle training for children and adolescents with neuromuscular diseases: A systematic review. *Neuromuscular Disorders* [online]. **27**(6), 503–517. ISSN 09608966. Dostupné z: doi:10.1016/j.nmd.2017.03.009
- HUMAN, Anri, Engela HONEY a Brenda MORROW, 2019. Inspiratory muscle training in severe spinal muscular atrophy: a case report. *International Journal of Therapy and Rehabilitation* [online]. **26**(4), 1–19. ISSN 1759-779X. Dostupné z: doi:10.12968/ijtr.2017.0108
- HUMAN, Anri a Brenda M. MORROW, 2021. Inspiratory muscle training in children and adolescents living with neuromuscular diseases: A pre-experimental study. *South African Journal of Physiotherapy* [online]. **77**(1). ISSN 0379-6175. Dostupné z: doi:10.4102/sajp.v77i1.1577

- CHATWIN, M, A BUSH a A K SIMONDS, 2011. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I. *Archives of Disease in Childhood*. **96**(5), 426–432.
- CHIANG, J, K MEHTA a R AMIN, 2018. Respiratory Diagnostic Tools in Neuromuscular Disease. *Children (Basel)* [online]. **5**(6), 78. Dostupné z: doi:10.3390/children5060078
- IANNACCONE, S T, L S HYNAN, A MORTON, R BUCHANAN, C A LIMBERS a J W.; AmSMART Group VARNI, 2009. The PedsQL in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscular Disorders* [online]. **19**(12), 805–812. Dostupné z: doi:10.1016/j.nmd.2009.09.009
- ILLI, Sabine K., Ulrike HELD, Irène FRANK a Christina M. SPENGLER, 2012. Effect of Respiratory Muscle Training on Exercise Performance in Healthy Individuals. *Sports Medicine* [online]. **42**(8), 707–724. ISSN 0112-1642. Dostupné z: doi:10.1007/BF03262290
- INAL-INCE, Deniz, Sema SAVCI, Hulya ARIKAN, Melda SAGLAM, Naciye VARDAR-YAGLI, Meral BOSNAK-GUCLU a Deniz DOGRU, 2009. Effects of scoliosis on respiratory muscle strength in patients with neuromuscular disorders. *The Spine Journal* [online]. **9**(12), 981–986. ISSN 15299430. Dostupné z: doi:10.1016/j.spinee.2009.08.451
- JABER, S, B J PETROF, B JUNG, G CHANQUES, J.-P. BERTHET a C et al. RABUEL, 2011. Rapidly Progressive Diaphragmatic Weakness and Injury during Mechanical Ventilation in Humans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. **183**, 364–371. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.201004-0670oc
- JANSEN, D, A H JONKMAN, H J DE VRIES, M WENNEN, J ELSHOF a M A et al. HOOFS, 2021. Positive End-Expiratory Pressure Affects Geometry and Function of the Human Diaphragm. *Journal of Applied Physiology* [online]. **131**, 1328–1339. Dostupné z: doi:10.1152/jappphysiol.00184.2021
- JANSEN, M, M DE JONG, H M COES, F EGGERMONT, N VAN ALFEN a I J DE GROOT, 2012. The assisted 6-minute cycling test to assess endurance in children with a neuromuscular disorder. *Muscle and Nerve* [online]. **46**(4), 520–530. Dostupné z: doi:10.1002/mus.23369
- JAVAHERI, S. a J.A. DEMPSEY, 2013. Central Sleep Apnea. In: *Comprehensive Physiology* [online]. B.m.: Wiley, s. 141–163. Dostupné z: doi:10.1002/cphy.c110057
- KANT-SMITS, Kim, Erik H J HULZEBOS, Laura E HABETS, Fay-Lynn ASSELMAN a Esther S et al. VELDHOEN, 2022. Respiratory muscle fatigability in patients with spinal muscular atrophy. *Pediatric Pulmonology* [online]. **57**(12), 3050–3059. Dostupné z: doi:10.1002/ppul.26133

KARIYA, S, G H PARK, Y MAENO-HIKICHI, O LEYKEKHEMAN, C LUTZ, M S ARKOVITZ, L T LANDMESSER a U R MONANI, 2008. Reduced SMN protein impairs maturation of the neuromuscular junctions in mouse models of spinal muscular atrophy. *Human Molecular Genetics*. **17**(16), 2552–2569.

KHIRANI, S a OTHERS, 2013. Longitudinal course of lung function and respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy type 2 and 3. *European Journal of Paediatric Neurology* [online]. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejpn.2013.04.004

KITTNAR, Otomar, 2011. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-3068-4.

KOČOVÁ, Helena, 2017. *Spinální svalová atrofie v souvislostech*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-5705-6.

KOESSLER, Wolfgang, Theodor WANKE, Guenther WINKLER, Astrid NADER, Karl TOIFL, Herbert KURZ a Hartmut ZWICK, 2001. 2 Years' Experience With Inspiratory Muscle Training in Patients With Neuromuscular Disorders. *Chest* [online]. **120**(3), 765–769. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.120.3.765

KOLB, S J a J T KISSEL, 2015. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* [online]. **33**(4), 831–846. Dostupné z: doi:10.1016/j.ncl.2015.07.004

KOULOURIS, N, D A MULVEY, C M LAROCHE, M GREEN a J MOXHAM, 1988. Comparison of two different mouthpieces for the measurement of Pimax and Pemax in normal and weak subjects. *The European respiratory journal*. **1**(9), 863–7. ISSN 0903-1936.

LAMMERS, A E, A A HISLOP, Y FLYNN a S G HAWORTH, 2008. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child* [online]. **93**(6), 464–468. Dostupné z: doi:10.1136/adc.2007.123653

LANZA, F C, M L DE MORAES SANTOS, J P R SELMAN, J C SILVA, N MARCOLIN, J SANTOS a OTHERS, 2015. Reference Equation for Respiratory Pressures in Pediatric Population: A Multicenter Study. *PLoS ONE* [online]. **10**(8), e0135662. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0135662

LAVENEZIANA, P, 2010. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with restrictive lung disease. *Multidiscip Respir Med* [online]. **5**(3), 211–215. Dostupné z: doi:10.1186/2049-6958-5-3-211

LISSONI, A, A ALIVERTI, A C TZENG a J R BACH, 1998. Kinematic analysis of patients with spinal muscular atrophy during spontaneous breathing and mechanical ventilation. *Am J Phys Med Rehabil* [online]. **77**(3), 188–192. Dostupné z: doi:10.1097/00002060-199805000-00002

LOMAURO, A., A. ALIVERTI, C. MASTELLA, M. T. ARNOLDI, P. BANFI a G. BARANELLO, 2016. Spontaneous Breathing Pattern as Respiratory Functional Outcome in Children with Spinal Muscular Atrophy (SMA). *PLoS ONE* [online]. **11**(11), e0165818. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0165818

- LOMAURO, Antonella, Marianna ROMEI, Rita PRIORI, Marianna LAVIOLA, Maria Grazia D'ANGELO a Andrea ALIVERTI, 2014. Alterations of thoraco-abdominal volumes and asynchronies in patients with spinal muscle atrophy type III. *Respiratory Physiology & Neurobiology* [online]. **197**, 1–8. ISSN 15699048. Dostupné z: doi:10.1016/j.resp.2014.03.001
- MADOR, M. Jeffery, Ulysses J. MAGALANG, Angel RODIS a Thomas J. KUFEL, 1993. Diaphragmatic Fatigue after Exercise in Healthy Human Subjects. *American Review of Respiratory Disease* [online]. **148**(6\_pt\_1), 1571–1575. ISSN 0003-0805. Dostupné z: doi:10.1164/ajrccm/148.6\_Pt\_1.1571
- MARCELINO, A, G A FREGONEZI, L M DE OLIVEIRA, P R S ARAÚJO, V F PARREIRA, A D DE ANDRADE a V RESQUETI, 2020. Reference values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy children. *Pediatr Pulmonology*. **55**(2), 496–502.
- MARKOWITZ, J A, P SINGH a B T DARRAS, 2012. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatr Neurol* [online]. **46**(1), 1–12. Dostupné z: doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.001
- MARKSTROM, A, G COHEN a M KATZ-SALAMON, 2010. The effect of long term ventilatory support on hemodynamics in children with spinal muscle atrophy (SMA) type II. *Sleep Med*. **11**(2), 201–204.
- MARTIN, A. J., L. STERN, J. YEATES, D. LEPP a J. LITTLE, 1986. RESPIRATORY MUSCLE TRAINING IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY. *Developmental Medicine & Child Neurology* [online]. **28**(3), 314–318. ISSN 0012-1622. Dostupné z: doi:10.1111/j.1469-8749.1986.tb03879.x
- MAYER, O H, R S FINKEL, C RUMMEY, M J BENTON, A M GLANZMAN, J FLICKINGER a OTHERS, 2015. Characterization of Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Pulmonol* [online]. **50**(5), 487–494. Dostupné z: doi:10.1002/ppul.23172
- MAZZONE, E, F BIANCO, M MAIN, M VAN DEN HAUWE, M ASH, R DE VRIES a OTHERS, 2013. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: a 12-month longitudinal study. *Neuromuscul Disord* [online]. **23**(8), 624–628. Dostupné z: doi:10.1016/j.nmd.2013.06.001
- MCCONNELL, A, 2013. *Functional benefits of respiratory muscle training*. B.m.: Elsevier.
- MELLIES, U, R RAGETTE, C SCHWAKE, H BOEHM, T VOIT a H TESCHLER, 2003a. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord*. **13**, 123–128.
- MELLIES, Uwe, Regine RAGETTE, Christian SCHWAKE, Holger BOEHM, Thomas VOIT a Helmut TESCHLER, 2003b. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders*



[online]. **13**(2), 123–128. ISSN 09608966. Dostupné z: doi:10.1016/S0960-8966(02)00219-5

MENDELL, J R, S A AL-ZAIDY, K J LEHMAN, M MCCOLLY, L P LOWES, L N ALFANO a OTHERS, 2021. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol* [online]. **78**(7), 834–841. Dostupné z: doi:10.1001/jamaneuro.2021.1272

MERCURI, E, G BARANELLO, O BOESPFLUG-TANGUY, L DE WAELE, N GOEMANS, J KIRSCHNER a OTHERS, 2023. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. *Eur J Neurol* [online]. **30**(7), 1945–1956. Dostupné z: doi:10.1111/ene.15499

MERCURI, E, R S FINKEL, F MUNTONI a OTHERS, 2018. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. **28**, 103–115.

MERCURI, E a OTHERS, 2018. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* [online]. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1710504

MINIÑO, A M, J XU a K D KOCHANEK, 2010. Deaths: preliminary data for 2008. *Natl Vital Stat Rep*. **59**(2), 1–52.

MONTES, J, M BLUMENSCHINE, S DUNAWAY, A S ALTER, K ENGELSTAD, A K RAO a OTHERS, 2013. Weakness and fatigue in diverse neuromuscular diseases. *J Child Neurol* [online]. **28**(10), 1277–1283. Dostupné z: doi:10.1177/0883073813493663

MONTES, J, M P MCDERMOTT, W B MARTENS, S DUNAWAY, A M GLANZMAN, S RILEY a OTHERS, 2010. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology* [online]. **74**(10), 833–838. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0b013e3181d3e308

MORROW, B M, L ANGELIL, J FORSYTH, A HUISAMEN, E JURIES a L CORTEN, 2019. The utility of using peak expiratory flow and forced vital capacity to predict poor expiratory cough flow in children with neuromuscular disorders. *S Afr J Physiother* [online]. **75**(1), 1296. Dostupné z: doi:10.4102/sajp.v75i1.1296

MOUREK, Jindřich, 2012. *Fyziologie. 2.*, dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3918-2.

MYLIUS, C F, D PAAP a T TAKKEN, 2016. Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review. *Expert Rev Respir Med* [online]. **10**(12), 1335–1352. Dostupné z: doi:10.1080/17476348.2016.1258305

NEUMANNOVÁ, Kateřina, 2017. Plicní funkce a možnosti respirační fyzioterapie u nemocných se spinální svalovou atrofií. In: *Spinální svalová atrofie v souvislostech*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., s. 74–96.

NEUMANNOVÁ, Kateřina a Vítězslav KOLEK, 2012. *Asthma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc: možnosti komplexní léčby z pohledu fyzioterapeuta*. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2617-8.

NEUMANNOVÁ, Kateřina a Jakub ZATLOUKAL, 2011. Ovlivnění poruch dýchání pomocí tréninku dýchacích svalů. *Rehabilitace a fyzikální lékařství*. **18**(4), 188–192.

NICI, Linda, Claudio DONNER, Emiel WOUTERS, Richard ZUWALLACK, Nicolino AMBROSINO, Jean BOURBEAU, Mauro CARONE, Bartolome CELLI, Marielle ENGELLEN, Bonnie FAHY, Chris GARVEY, Roger GOLDSTEIN, Rik GOSSELINK, Suzanne LAREAU, Neil MACINTYRE, Francois MALTAIS, Mike MORGAN, Denis O'DONNELL, Christian PREFEAULT, Jane REARDON, Carolyn ROCHESTER, Annemie SCHOLS, Sally SINGH a Thierry TROOSTERS, 2006. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. **173**(12), 1390–1413. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.200508-1211ST

NICKOL, A H a OTHERS, 2005. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. *Thorax*. **60**(9), 754–760.

ORTENZI-NUNES, Luciana, 2006. O efeito do treinamento muscular inspiratorio associado ao uso da oxandrolona na funcao muscular respiratoria de individuo com doenca neuromuscular. *null* [online]. Dostupné z: doi:null

PAIVA, D N, L B ASSMANN, D F BORDIN, R GASS, R T JOST, M BERNARDO-FILHO, R A FRANÇA a D M CARDOSO, 2015. Inspiratory muscle training with threshold or incentive spirometry: Which is the most effective? *Rev Port Pneumol (2006)* [online]. **21**(2), 76–81. Dostupné z: doi:10.1016/j.rppnen.2014.05.005

PANITCH, H B, 2009. The pathophysiology of respiratory impairment in pediatric neuromuscular diseases. *Pediatrics* [online]. **123 Suppl 4**, S215-218. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2008-2952C

PAPASTAMELOS, C, H B PANITCH a J L ALLEN, 1996. Chest wall compliance in infants and children with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* [online]. **154**(4 Pt 1), 1045–1048. Dostupné z: doi:10.1164/ajrccm.154.4.8887605

PARSONS, D W, P E MCANDREW, P S ALLINSON, W D PARKER, A H BURGHEES a T W PRIOR, 1998. Diagnosis of spinal muscular atrophy in an SMN non-deletion patient using a quantitative PCR screen and mutation analysis. *J. Med. Genet.* [online]. **35**(8), 674–676. Dostupné z: doi:10.1136/jmg.35.8.674

PATEL, Nina, Kelvin CHONG a Ahmet BAYDUR, 2022. Methods and Applications in Respiratory Physiology: Respiratory Mechanics, Drive and Muscle Function in Neuromuscular and Chest Wall Disorders. *Frontiers in Physiology* [online]. **13**. ISSN 1664-042X. Dostupné z: doi:10.3389/fphys.2022.838414

- PEREZ, A, R MULOT, G VARDON, A BAROIS a J GALLEGO, 1996. Thoracoabdominal pattern of breathing in neuromuscular disorders. *Chest* [online]. **110**(2), 454–461. Dostupné z: doi:10.1378/chest.110.2.454
- PIEPERS, S, L H VAN DEN BERG, F BRUGMAN, H SCHEFFER, M RUITERKAMP-VERSTEEG, B G VAN ENGELLEN, C G FABER, M DE VISSER, W L VAN DER POL a J H WOKKE, 2008. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol* [online]. **255**(9), 1400–1404. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-008-0929-0
- POLKEY, Michael I. a John MOXHAM, 2001. Clinical Aspects of Respiratory Muscle Dysfunction in the Critically Ill. *CHEST* [online]. **119**(3), 926–939. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.119.3.926
- PRADI, N, D S ROCHA VIEIRA, O RAMALHO, Í R LEMES, E C CORDEIRO, M ARPINI, E HULZEBOS, F LANZA a D MONTEMEZZO, 2024. Normal values for maximal respiratory pressures in children and adolescents: A systematic review with meta-analysis. *Braz J Phys Ther* [online]. **28**(1), 100587. Dostupné z: doi:10.1016/j.bjpt.2023.100587
- RAMÍREZ-SARMIENTO, A, M OROZCO-LEVI, R GÜELL, E BARREIRO, N HERNANDEZ, S MOTA a OTHERS, 2002. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* [online]. **166**, 1491–1497. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.200202-075OC
- RAMSOOK, A H, R KOO, Y MOLGAT-SEON, P B DOMINELLI, N SYED, C J RYERSON, A W SHEEL a J A GUENETTE, 2016. Diaphragm recruitment increases during a bout of targeted inspiratory muscle training. *Med. Sci. Sports Exerc.* [online]. **48**, 1179–1186. Dostupné z: doi:10.1249/MSS.0000000000000881
- RAULT, Christophe, Aude SANGARÉ, Véronique DIAZ, Stéphanie RAGOT, Jean-Pierre FRAT a OTHERS, 2020. Impact of Sleep Deprivation on Respiratory Motor Output and Endurance. A Physiological Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. **201**(8), 976–983. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.201904-0819OC
- RIVA, John J, Keshena M P MALIK, Stephen J BURNIE, Andrea R ENDICOTT a Jason W BUSSE, 2012. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. **56**(3), 167–71. ISSN 1715-6181.
- RODRÍGUEZ, Iván, Daniel ZENTENO a Carlos MANTEROLA, 2014. Effects of home-based respiratory muscle training in children and adolescents with chronic lung disease. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online]. **40**(6), 626–633. ISSN 1806-3713. Dostupné z: doi:10.1590/S1806-37132014000600006
- RODRÍGUEZ NÚÑEZ, Iván, C S., Cristina RIVAS B, F R., C C. a Daniel ZENTENO, 2013. Respiratory rehabilitation in neuromuscular patients: Effects on exercise tolerance and respiratory muscles. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*. **29**, 196–203.

- ROMER, Lee M. a Michael I. POLKEY, 2008. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *Journal of Applied Physiology* [online]. **104**(3), 879–888. ISSN 8750-7587. Dostupné z: doi:10.1152/jappphysiol.01157.2007
- ROUSSOS, C, M FIXLEY, D GROSS a P T MACKLEM, 1979. Fatigue of Inspiratory Muscles and Their Synergic Behavior. *J. Appl. Physiology* [online]. **46**(5), 897–904. Dostupné z: doi:10.1152/jappl.1979.46.5.897
- SALORT-CAMPANA, E. a S. QUIJANO-ROY, 2020. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Archives de Pédiatrie* [online]. **27**(7), 7S23-7S28. ISSN 0929693X. Dostupné z: doi:10.1016/S0929-693X(20)30273-6
- SHARMA, G D, 2009. Pulmonary function testing in neuromuscular disorders. *Pediatrics* [online]. **123 Suppl 4**, S219-221. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2008-2952D
- SHEEL, A W, 2002. Respiratory muscle training in healthy individuals: physiological rationale and implications for exercise performance. *Sports Med* [online]. **32**(9), 567–581. Dostupné z: doi:10.2165/00007256-200232090-00003
- SHOEMAKER, M J, A B CURTIS, E VANGSNES a M G DICKINSON, 2013. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulm Phys Ther J*. **24**(3), 21–29.
- SHORROCK, H K, T H GILLINGWATER a E J N GROEN, 2019. Molecular Mechanisms Underlying Sensory-Motor Circuit Dysfunction in SMA. *Front Mol Neurosci* [online]. **12**, 59. Dostupné z: doi:10.3389/fnmol.2019.00059
- SCHROTH, Mary K., 2009. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy. *Pediatrics* [online]. **123**(Supplement\_4), S245–S249. ISSN 0031-4005. Dostupné z: doi:10.1542/peds.2008-2952K
- SIMONDS, A K, 2006. Recent Advances in Respiratory Care for Neuromuscular Disease. *Chest* [online]. **130**(6), 1879–1886. Dostupné z: doi:10.1378/chest.130.6.1879
- STOLTE, B, J M BOIS, S BOLZ, K KIZINA, A TOTZECK, M SCHLAG a OTHERS, 2020. Minimal clinically important differences in functional motor scores in adults with spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol* [online]. **27**(12), 2586–2594. Dostupné z: doi:10.1111/ene.14472
- SUÁREZ, A A, F A PESSOLANO, S G MONTEIRO, G FERREYRA, M E CAPRIA, L MESA a OTHERS, 2002. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am. J. Phys. Med. Rehabilitation* [online]. **81**(7), 506–511. Dostupné z: doi:10.1097/00002060-200207000-00007
- SUN, Jianli, Melissa A. HARRINGTON a Ben PORTER, 2023. Sex Difference in Spinal Muscular Atrophy Patients – are Males More Vulnerable? *Journal of Neuromuscular Diseases* [online]. **10**(5), 847–867. ISSN 22143599. Dostupné z: doi:10.3233/JND-230011

TANG, Whitney J, Bo GU, Samuel MONTALVO, Sally Dunaway YOUNG, Dana M PARKER, Constance DE MONTS, Paxton ATAIDE, Noirin Ni GHIOLLAGAIN, Matthew T WHEELER, Carolina Tesi ROCHA, Jeffrey W CHRISTLE, Zihuai HE, John W DAY a Tina DUONG, 2023. Assessing the Assisted Six-Minute Cycling Test as a Measure of Endurance in Non-Ambulatory Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Journal of Clinical Medicine* [online]. **12**(24). ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm12247582

TICHÝ, Miroslav, 2008. *Dysfunkce kloubu. IV: Osový orgán - hrudní a bederní páteř, hrudní koš*. 1. vyd. Praha: Miroslav Tichý. ISBN 9788025416259.

TOMALAK, Waldemar, Andrzej POGORZELSKI a Jarosław PRUSAK, 2002. Normal values for maximal static inspiratory and expiratory pressures in healthy children. *Pediatric Pulmonology* [online]. **34**(1), 42–46. ISSN 8755-6863. Dostupné z: doi:10.1002/ppul.10130

TOPIN, Nathalie, Stefan MATECKI, Stephanie LE BRIS, François RIVIER, Bernard ECHENNE, Christian PREFAUT a Michele RAMONATXO, 2002. Dose-dependent effect of individualized respiratory muscle training in children with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* [online]. **12**(6), 576–583. ISSN 09608966. Dostupné z: doi:10.1016/S0960-8966(02)00005-6

ULRICH, S, F F HILDENBRAND, U TREDER, M FISCHLER, S KEUSCH, R SPEICH a M FASNACHT, 2013. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulm Med* [online]. **13**, 49. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2466-13-49

VAN DE GRAAFF, W. B., S. B. GOTTFRIED, J. MITRA, E. VAN LUNTEREN, N. S. CHERNIACK a K. P. STROHL, 1984. Respiratory function of hyoid muscles and hyoid arch. *Journal of Applied Physiology* [online]. **57**(1), 197–204. ISSN 8750-7587. Dostupné z: doi:10.1152/jappl.1984.57.1.197

VAN DEN ENGEL-HOEK, L, S KNUIJT, M H VAN GERVEN, M L LAGARDE, J T GROOTHUIS, I J DE GROOT a M C JANSSEN, 2017. The 6-min mastication test: a unique test to assess endurance of continuous chewing, normal values, reliability, reproducibility and usability in patients with mitochondrial disease. *Journal of Oral Rehabilitation* [online]. **44**(3), 155–162. Dostupné z: doi:10.1111/joor.12481

VAN DER HEUL, A M B, R P A VAN EIJK, R I WADMAN, F ASSELMAN, I CUPPEN, R A J NIEVELSTEIN, E GERRITS, W L VAN DER POL a L VAN DEN ENGEL-HOEK, 2022. Mastication in Patients with Spinal Muscular Atrophy Types 2 and 3 is Characterized by Abnormal Efficiency, Reduced Endurance, and Fatigue. *Dysphagia* [online]. **37**(4), 715–723. Dostupné z: doi:10.1007/s00455-021-10351-y

VARNI, J W, M SEID a P S KURTIN, 2001. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* [online]. **39**(8), 800–812. Dostupné z: doi:10.1097/00005650-200108000-00006

VELDHOEN, Esther S., Camiel A. WIJNGAARDE, Erik H. J. HULZEBOS, Roelie M. WÖSTEN-VAN ASPEREN, Renske I. WADMAN, Ruben P. A. VAN EIJK, Fay Lynn ASSELMAN, Marloes STAM, Louise A. M. OTTO, Inge CUPPEN, Feline E. V. SCHEIJMANS, Laura P. Verweij-van DEN OUDENRIJN, Bart BARTELS, Michael A. GAYTANT, Cornelis K. VAN DER ENT a W. Ludo VAN DER POL, 2022. Natural history of respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy: a prospective national cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. **17**(1), 70. ISSN 1750-1172. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-022-02227-7

VÉLE, František, 2006. *Kineziologie: Přehled kineziologie a patokineziologie pro diagnostiku a terapie poruch pohybové soustavy*. 2. vyd. Praha: TRITON. ISBN 80-7254-837-9.

VERHAART, I E C, A ROBERTSON, I J WILSON, A AARTSMA-RUS, S CAMERON, C C JONES, S F COOK a H LOCHMÜLLER, 2017. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* [online]. **12**(1), 124. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-017-0671-8

VILOZNI, Daphna, Ephraim BAR-YISHAY, Ilan GUR, Yehuda SHAPIRA, Shirley MEYER a Simon GODFREY, 1994. Computerized respiratory muscle training in children with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* [online]. **4**(3), 249–255. ISSN 09608966. Dostupné z: doi:10.1016/0960-8966(94)90026-4

WADMAN, R I, M STAM, M GIJZEN, H H LEMMINK, I N SNOECK, C A WIJNGAARDE, K P BRAUN, M A SCHOENMAKERS, L H VAN DEN BERG, D DOOIJES a W L VAN DER POL, 2017. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [online]. **88**(4), 365–367. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp-2016-314292

WADMAN, R I, H W VAN BRUGGEN, T D WITKAMP, S I SPARREBOOM-KALAYKOVA, M STAM, L H VAN DEN BERG, M H STEENKS a W L VAN DER POL, 2014. Bulbar muscle MRI changes in patients with SMA with reduced mouth opening and dysphagia. *Neurology* [online]. **83**(12), 1060–1066. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000000796

WALTERSPACHER, Stephan, Fabian PIETSCH, David Johannes WALKER, Kai RÖCKER a Hans-Joachim KABITZ, 2018. Activation of respiratory muscles during respiratory muscle training. *Respiratory Physiology & Neurobiology* [online]. **247**, 126–132. ISSN 15699048. Dostupné z: doi:10.1016/j.resp.2017.10.004

WANG, C H, R S FINKEL, E S BERTINI, M SCHROTH, A SIMONDS, B WONG a OTHERS, 2007. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* [online]. **22**(8), 1027–1049. Dostupné z: doi:10.1177/0883073807305788

WANKE, Theodor, Karl TOIFL, Monika MERKLE, Dieter FORMANEK, Heinz LAHRMANN a Hartmut ZWICK, 1994. Inspiratory Muscle Training in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *Chest* [online]. **105**(2), 475–482. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.105.2.475

- WINKLE, M J a A SANKARI, 2024. Respiratory Muscle Strength Training. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603753/>
- WINKLER, G., U. ZIFKO, A. NADER, W. FRANK, H. ZWICK, K. TOIFL a T. WANKE, 2000. Dose-dependent effects of inspiratory muscle training in neuromuscular disorders. *Muscle & Nerve* [online]. **23**(8), 1257–1260. ISSN 0148-639X. Dostupné z: doi:10.1002/1097-4598(200008)23:8<1257::AID-MUS15>3.0.CO;2-M
- WU, Jennifer W, Laura PEPLER, Bridget MATURI, Alexandria C F AFONSO, Janice SARMIENTO a Renee HALDENBY, 2022. Systematic Review of Motor Function Scales and Patient-Reported Outcomes in Spinal Muscular Atrophy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* [online]. **101**(6), 590–608. Dostupné z: doi:10.1097/PHM.0000000000001869
- XU, W, R LI, L GUAN, K WANG, Y HU, L XU, L ZHOU, R CHEN a X CHEN, 2018. Combination of inspiratory and expiratory muscle training in same respiratory cycle versus different cycles in COPD patients: a randomized trial. *Respir Res* [online]. **19**(1), 225. Dostupné z: doi:10.1186/s12931-018-0917-6
- ZAPLETAL, A, T PAUL a M SAMÁNEK, 1977. [Significance of contemporary methods of lung function testing for the detection of airway obstruction in children and adolescents (author's transl)]. *Zeitschrift für Erkrankungen der Atmungsorgane*. **149**(3), 343–71. ISSN 0303-657X.
- ZERRES, K a S RUDNIK-SCHONEBORN, 1995. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol*. **52**(5), 518–523.
- ŽŮRKOVÁ, Petra a Adel SHUDEIWA, 2012. Vyšetření funkce plic a respiračních svalů u pacientů s neuromuskulárním onemocněním. *Neurologia pre prax*. **13**(6), 344–348. ISSN 1335-9592.

**SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1. Přehled studií zabývajících se tréninkem dýchacích svalů u neuromuskulárních onemocnění a spinální muskulární atrofie .....	35
Tabulka 2. Charakteristika souboru .....	53
Tabulka 3. Výsledky vyšetření pacienta č.1 .....	58
Tabulka 4. Srovnání referenčních hodnot spirometrie s hodnotami pacienta č. 1 a rozdíl hodnot plicních funkcí před a po RMT tréninku .....	60
Tabulka 5. Srovnání referenčních hodnot maximálních ústních okluzních tlaků s hodnotami pacienta č.1 na začátku, v průběhu a na konci terapie .....	60
Tabulka 6. Výsledky vyšetření pacienta č.2 .....	65
Tabulka 7. Srovnání referenčních hodnot spirometrie s hodnotami pacienta č. 2 a rozdíl hodnot plicních funkcí před a po RMT tréninku .....	66
Tabulka 8. Srovnání referenčních hodnot maximálních ústních okluzních tlaků s hodnotami pacienta č. 2 na začátku, v průběhu a na konci terapie .....	67
Tabulka 9. Výsledky vyšetření pacienta č. 3 .....	70
Tabulka 10. Srovnání referenčních hodnot spirometrie s hodnotami pacienta č. 3 a rozdíl hodnot plicních funkcí před a po RMT tréninku .....	71
Tabulka 11. Srovnání referenčních hodnot maximálních ústních okluzních tlaků s hodnotami pacienta č. 3 na začátku, v průběhu a na konci terapie .....	71
Tabulka 12. Výsledky vyšetření pacienta č.4 .....	74
Tabulka 13. Srovnání referenčních hodnot spirometrie s hodnotami pacienta č. 4 a rozdíl hodnot plicních funkcí před a po RMT tréninku .....	75
Tabulka 14. Srovnání referenčních hodnot maximálních ústních okluzních tlaků s hodnotami pacienta č.4 na začátku, v průběhu a na konci terapie .....	76
Tabulka 15. Výsledky vyšetření pacienta č.5 .....	79
Tabulka 16. Srovnání referenčních hodnot spirometrie s hodnotami pacienta č. 5 a rozdíl hodnot plicních funkcí před a po RMT tréninku .....	80
Tabulka 17. Srovnání referenčních hodnot maximálních ústních okluzních tlaků s hodnotami pacienta č.5 na začátku, v průběhu a na konci terapie .....	80
Tabulka 18. Procentuální nárůst maximálních ústních okluzních tlaků u našich pacientů po 12 týdnech RMT a jejich vstupní hodnota VC (procento z predikované hodnoty) ...	90



## **SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obrázek 1. Schéma patofyziologie dýchání u neuromuskulárních onemocnění (Žůrková a Shudeiwa 2012).....	23
Obrázek 2. Úrovně měření rozvíjení hrudníku (Neumannová a Kolek 2012).....	44

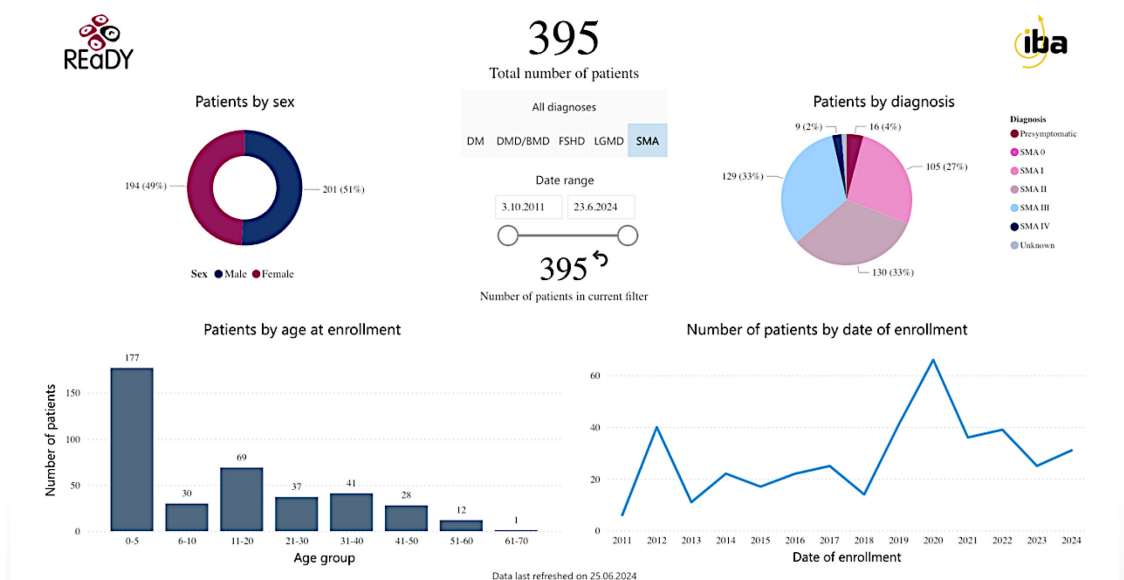
**SEZNAM GRAFŮ**

Graf 1. Změna hodnot $PI_{max}$ v průběhu 3měsíčního tréninku dýchacích svalů u všech pacientů.....	81
Graf 2. Změna hodnot $PE_{max}$ v průběhu 3měsíčního tréninku dýchacích svalů u všech pacientů.....	82
Graf 3. Změna maximálního ústního okluzního tlaku $PI_{max}$ po 6 týdnech tréninku nádechových svalů.....	82
Graf 4. Změna maximálního ústního okluzního tlaku $PE_{max}$ po 6 týdnech tréninku výdechových svalů.....	83

**SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha č. 1: Stav registru SMA v ČR, verze z 23.6.2014 (www.ready.registry.cz) ....	124
Příloha č. 2: Atypické formy SMA bez vazby na mutaci SMN1 genu (Haberlová 2016) .....	124
Příloha č. 3: Přehled vybraných vyšetření a jejich hodnoty ve vztahu k postupujícímu respiračnímu selhání - (Žůrková a Shudeiwa 2012) .....	125
Příloha č. 4: Referenční hodnoty maximálních ústních okluzních tlaků pro zdravou dětskou populaci ve věku 8-18 let (Hulzebos et al. 2018).....	125
Příloha č. 5: Normální hodnoty maximálních ústních okluzních tlaků pro děti ve věku 4-19 let (Pradi et al. 2024) .....	125
Příloha č. 6: Souhlas Etické komise.....	126
Příloha č. 7: Informovaný souhlas .....	127
Příloha č. 8: MicroRPM pro měření maximálních ústních okluzních tlaků .....	130
Příloha č. 9: Ukázka dotazníku PedsQL - 3.0 modul pro neuromuskulární onemocnění – dítě 5-7 let .....	131
Příloha č. 10: Borgova škála dušnosti a vnímaného úsilí – děti .....	133
Příloha č. 11: Nádechový trenažer POWERbreathe Medic Plus .....	134
Příloha č. 12: Výdechový trenažer Threshold PEP .....	134
Příloha č. 13: Trénink výdechových svalů s trenažerem Threshold PEP .....	134
Příloha č. 14: Cvičební deník v tištěné verzi .....	135
Příloha č. 15: Online cvičební deník.....	135
Příloha č. 16: Tréninkové hodnoty našich pacientů na dechových trenažerech .....	136
Příloha č. 17: Výsledky PedsQL našich pacientů a jejich rodičů .....	136
Příloha č. 18. Maximální nádech (A) a maximální výdech (B) (pacient č. 4).....	137
Příloha č. 19. Bell-shaped hrudník, maximální nádech (A) a maximální výdech (B) (pacient č. 5).....	137

## PŘÍLOHY

Příloha č. 1: Stav registru SMA v ČR, verze z 23.6.2014 ([www.ready.registry.cz](http://www.ready.registry.cz))

## Příloha č. 2: Atypické formy SMA bez vazby na mutaci SMN1 genu (Haberlová 2016)

Atypické formy SMA bez vazby na mutaci SMN1 genu	Dědičnost	Klinický obraz	Věk nástupu obtíží	Gen /lokus
SMA + pontocerebelární hypoplazie	AR	SMA + VVV mozku (atrofie kůry, mozečku i mozkového kmene)	Ihned po narození či během 6 měsíců života	EXOSC3, VRK1, EXOSC8
SMA + respirační insuficience (SMARD)	AR	Generalizovaná SMA + paréza bránice + kontraktury	První měsíce života	IGHMBP2
SMA + kontraktury	X vázaný typ	SMA + kontraktury	Prenatální	Xp11.3-q11.2
SMA + bulbární příznaky (Kennedyho nemoc)	X vázaný typ	SMA + bulbární insuficience + endokrinopatie	Ve většině případů v dospělém věku, výjimečně 2. dekáda věku	Expanze CAG tripletů genu androgenového receptoru
Skapuloperoneální SMA (heterogenní skupina)	AD	Skapuloperoneální SMA	Ihned po narození či časná dospělost	U časných forem TRPV4

AR – autosomálně recesivní; AD – autosomálně dominantní; VVV – vývojové vady

**Příloha č. 3: Přehled vybraných vyšetření a jejich hodnoty ve vztahu k postupujícímu respiračnímu selhání - (Žůrková a Shudeiwa 2012)**

	normální	vyvíjející se respirační selhání	respirační selhání
<b>HCD</b>			(indikace pro NIPV)
polykání	bez potíží	únik slin, dysfagie	aspirace
průchodnost DC	bez obstrukce	protruze jazyka, dysartrie	obstrukce jazykem
<b>Ventilace</b>			
$PI_{max}$ (cmH <sub>2</sub> O)	> 50	30 – 50	< 30
$PE_{max}$ (cmH <sub>2</sub> O)	> 60	45 – 60	< 45
VC (ml/kg)	> 30	10 – 20	< 10
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	36 – 44	45 – 50	> 50
<b>Oxygenace</b>			
SpO <sub>2</sub> (%)	> 95	90 – 95	< 90
<b>rtg plic</b>	bez nálezu	mikroatelektázy	infiltrace
HCD – horní cesty dýchací; DC – dýchací cesty; rtg – rentgen; SpO <sub>2</sub> – % vyjádření kyslíku měřená pulzním oximetrem; NIPV – neinvazivní plicní ventilace			

**Příloha č. 4: Referenční hodnoty maximálních ústních okluzních tlaků pro zdravou dětskou populaci ve věku 8-18 let (Hulzebos et al. 2018)**

	8-9 let	10-11 let	12-13 let	14-15 let	16-18 let
<b>Chlapci</b>					
$PI_{max}$ cmH <sub>2</sub> O	89 ± 13	97 ± 20	118 ± 27	125 ± 26	126 ± 24
$PE_{max}$ cmH <sub>2</sub> O	117 ± 25	117 ± 31	132 ± 26	151 ± 32	161 ± 43
<b>Dívky</b>					
$PI_{max}$ cmH <sub>2</sub> O	93 ± 24	91 ± 22	96 ± 25	112 ± 23	110 ± 32
$PE_{max}$ cmH <sub>2</sub> O	105 ± 20	106 ± 26	116 ± 28	134 ± 33	127 ± 33

$PI_{max}$  – peak inspiratory pressure;  $PE_{max}$  – peak expiratory pressure; ± - směrodatná odchylka

**Příloha č. 5: Normální hodnoty maximálních ústních okluzních tlaků pro děti ve věku 4-19 let (Pradi et al. 2024)**

	4-11 let	12-19 let
<b>Chlapci</b>		
$PI_{max}$ cmH <sub>2</sub> O	76.1	95.6
$PE_{max}$ cmH <sub>2</sub> O	84.7	108.3
<b>Dívky</b>		
$PI_{max}$ cmH <sub>2</sub> O	66.4	81.4
$PE_{max}$ cmH <sub>2</sub> O	74.8	90.1

$PI_{max}$  – peak inspiratory pressure;  $PE_{max}$  – peak expiratory pressure

## Příloha č. 6: Souhlas Etické komise



FN MOTOL

ETICKÁ KOMISE FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE A  
2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE  
Ethics Committee of the University Hospital Motol and  
2<sup>nd</sup> Faculty of Medicine, Charles University in Prague

V úvalu 84, 150 06 Praha 5, telefon 224 431 195, fax 224 431 196  
e-mail: etickakomise@fnmotol.cz, www.fnmotol.cz

STANOVISKO ETICKÉ KOMISE K VÝZKUMNÉMU PROJEKTU  
OPINION OF THE ETHICS COMMITTEE ON RESEARCH PROJECT

Název výzkumného projektu / *The title of the research project:*

**Optimalizace parametrů silového dechového tréninku u pacientů se  
Spinální muskulární atrofii /  
Parameter optimization for respiratory muscle training in Spinal muscular  
atrophy**

-absolvetská práce magisterského studia

Zadavatel / *Sponsor:* 2. lékařská fakulta, University Karlovy v Praze

Žadatel a hlavní řešitel / *Applicant and Principal Investigator:*

Bc. Anna Marešová, studentka 2. ročníku NMgr. studia Aplikovaná fyzioterapie, 2. LF UK,  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Vedoucí práce / *Supervisor:*

PhDr. Marcela Šafářová, Ph.D.

EK vydává / *EC issues*

souhlasné stanovisko / *favourable opinion*

Datum přijetí / *Date of Submission:* 15. 3. 2024 Jednací č. / *Reference No.:* EK- 194/24

Datum jednání EK / *Date of EC Session:* 20. 3. 2024

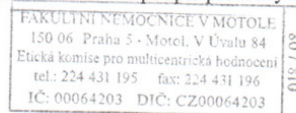
20. 3. 2024

MUDr. Vratislav Šmelhaus

.....  
Datum / Date

.....  
předseda/ *Chairman*

.....  
podpis předsedy EK / *Signature of Chairman*



Strana 1 (celkem 1)

**Příloha č. 7: Informovaný souhlas****Informovaný souhlas zákonného zástupce s účastí nezletilého dítěte ve výzkumném projektu**

*udělený ve smyslu čl. 63 nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/745*

a

**se zpracováním osobních údajů**

*udělený ve smyslu zákona č. 110/2019 Sb., o zpracování osobních údajů.*

**Informace o výzkumu:**

Výzkumný projekt se koná v rámci řešení diplomové práce s názvem **Optimalizace parametrů silového dechového tréninku u pacientů se Spinální muskulární atrofií**, řešitelkou je **Bc. Anna Marešová**, studentka NMGr. studia oboru Aplikované fyzioterapie na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy, vedoucím práce je **PhDr. Marcela Šafářová Ph.D.**

Rešeršní diplomová práce se sérií kazuistik se zabývá nastavením optimálních hodnot pro silový trénink dechových svalů u pacientů s onemocněním SMA typu 1-3.

Cílem práce je prozkoumat dosavadní zkušenosti s tréninkem nádechových a výdechových svalů u SMA pacientů pomocí dechových trenažérů Threshold a najít optimální parametry pro škálování odporu tak, aby docházelo k pozitivnímu ovlivnění svalové síly dechových svalů. Tímto tréninkem předpokládáme u probandů zvýšení kvality života a spánku, snížení námahové dušnosti a zlepšení celkové kondice.

**Průběh výzkumu:**

- Účastníci absolvují celkově 3 vyšetření v Dětské části Kliniky rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN motol s odstupem 6 týdnů. První vyšetření je vstupní, druhé vyšetření kontrolní, třetí vyšetření výstupní.
- Všechna tři vyšetření budou obsahovat měření maximálních ústních okluzních tlaků pomocí MicroRPM, zátěžový šestiminutový chůzový test (angl.6MWT) či asistovaný šestiminutový rumpálový test (angl.A6MCT) dle stavu pacienta a vyplnění dotazníku kvality života PedsQL-3.0-modul pro neuromuskulární onemocnění. Spirometrické vyšetření je součástí pouze vstupního a výstupního vyšetření.
- Nad rámec těchto vyšetření bude telefonicky či emailem v intervalu 2 týdnů proveden sběr výsledků dotazníku kvality života PedsQL-3.0 Modul pro neuromuskulární onemocnění, který bude zákonným zástupcům předán na vstupním vyšetření. Pacient nebo jeho zákonný zástupce bude v rámci cvičení vyplňovat cvičební deník.
- Po vstupním vyšetření bude pacient a jeho zákonný zástupce instruován ke cvičení dechových svalů pomocí trenažérů POWERbreathe Medic Plus a Threshold PEP s konkrétní, individuálně nastavenou hodnotou odporu na základě výsledků tohoto vyšetření. Pacient a jeho zákonný zástupce budou vyzváni k dodržování nastaveného cvičebního plánu a k evidenci cvičení do archu, který od řešitele obdrží při prvním vyšetření. Revize hodnot s případným zvýšením odporu proběhne po kontrolním vyšetření po 6 týdnech.
- Trenažéry Threshold PEP a POWERbreathe Medic Plus budou účastníkům zajištěny skrze řešitele práce. Pokrytí nákladů na trenažéry poskytne pojišťovna s částečným doplatkem ze strany pacienta, pokud nebude dohodnuto jinak.
- Všechna tato vyšetření jsou neinvazivní a bez provokace bolesti. Zátěžové vyšetření 6MWT/A6MCT může provokovat dušnost (pocit dechové nedostatečnosti).
- Možnou komplikací plynoucí z charakteru výzkumu je únava pacienta po proběhlém vyšetření.
- Doba potřebná na jedno vyšetření je přibližně 60min (20 minut spirometrické vyšetření, 30 minut zbylá vyšetření).
- Během vyšetření a terapie budou pořizovány foto a video záznamy potřebné pro vyhodnocení testů.

Výzkum probíhá ve **Fakultní nemocnici v Motole**, se sídlem V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČO: 00064203, (dále jen „FN Motol“), která je správcem osobních údajů obsažených o pacientovi (účastníkovi výzkumu) ve zdravotnické dokumentaci (v tomto smyslu dále jako „správce“), zároveň je poskytovatelem zdravotních služeb odpovědným za poskytování zdravotních služeb ve smyslu zákona o zdravotních služeb.

**Informace o nezletilém účastníkovi výzkumu:**

Jméno a příjmení:

Datum narození:

Trvalé bydliště:

**Já, níže podepsaný**

Jméno a příjmení:

Email:

Datum narození:

Telefon:

Trvalé bydliště:

**jakožto zákonný zástupce nezletilého účastníka výzkumu**

- jsem se seznámil/-a s informacemi o cílech a průběhu výše popsaného výzkumu (dále též jen „výzkum“);
- dobrovolně souhlasím s účastí svého dítěte v tomto výzkumu;
- rozumím, že mohu během výzkumu klást otázky řešiteli práce (Bc. Anna Marešová, anickahulkova@gmail.com);
- rozumím tomu, že se mohu kdykoliv rozhodnout ve své účasti na výzkumu nepokračovat;
- jsem srozuměn/a s tím, že jakékoli nově vzniklé kontraindikace nebo překážky k pokračování ve výzkumu jsem povinen/povinna hlásit řešiteli výzkumu neprodleně (neschopnost pokračovat ve výzkumu, nemoc pacienta, vysoká únava pacienta, zhoršení stavu pacienta)
- jsem srozuměn/a s tím, že jakékoliv užití a zveřejnění anonymizovaných dat a výstupů vzešlých z výzkumu nezakládá můj nárok na jakoukoliv odměnu či náhradu, tzn. že veškerá oprávnění k užití a zveřejnění dat a výstupů vzešlých z výzkumu poskytuji bezúplatně.

**dále souhlasím se zpracováním osobních údajů (iniciály, věk, diagnóza, foto/video dokumentace neodhalující identitu účastníka výzkumu a jeho zástupců) za účelem:**

- hodnocení výsledků ve výše popsaném výzkumném projektu;
- prezentace průběhu a výsledků výzkumu komisi při obhajobě diplomové práce a prezentace průběhu a výsledků výzkumu studentům 2. LF UK a účastníkům odborných seminářů a kurzů pořádaných ve FN Motol;
- publikace na odborných konferencích, v odborném časopise či v odborné knize

Souhlasím s tím, aby FN Motol zpřístupnila zdravotnickou dokumentaci vedenou ve FN Motol, výše uvedeným řešitelům výzkumného projektu a předala jim údaje ze zdravotnické dokumentace pro účely realizace výzkumu.

Souhlasím, aby řešitelé výzkumu nahlíželi do mé zdravotnické dokumentace vedené ve FN Motol pro účely výzkumu, požadovali z ní výpisy, opisy a kopie.

**Souhlasím se zpracováním osobních údajů obsažených ve zdravotnické dokumentaci řešiteli výzkumu v dále popsaném rozsahu:**

Souhlasím, aby řešitelé výzkumu třídili, pseudonymizovali a/nebo anonymizovali a/nebo předávali je takto upravené k dalšímu zpracování a hodnocení v rámci výzkumu. Pokud budou výsledky výzkumu prezentovány, nebudou v nich nikde uváděny údaje, které by mohly vést k identifikaci osoby.

Osobní údaje budou pro účely dalšího přenosu anonymizovány a/nebo zpřístupněny třetím osobám pseudonymizované. Takto upravené údaje nevedou k přímé identifikaci konkrétní fyzické osoby, mohou být dále šířeny a/nebo zpřístupňovány třetím osobám jakožto záznamy, a to vcelku nebo po částech, počítačovou nebo obdobnou síť, mohou být zpracovány do odborných publikací určených ke zveřejnění na odborných konferencích a/nebo zpřístupněny odborné veřejnosti, a to vcelku nebo po částech, počítačovou nebo obdobnou síť a/nebo tiskem.

Řešitel diplomové práce je Správcem osobních údajů získaných v rámci výzkumu a je oprávněn zpracovávat osobní údaje pouze v souladu s výše uvedeným účelem, nebo pro legitimní potřebu státních kontrolních orgánů a orgánů činných v trestním řízení.



Řešitel je dále oprávněn poskytnout osobní údaje mého nezletilého dítěte pouze subjektům spolupracujícím s řešitelem na dosažení primárního účelu, pro který je udělen tento souhlas. S takovými subjekty se řešitel zavazuje uzavřít smlouvu obsahující stejné podmínky pro zpracování osobních údajů mého nezletilého dítěte. Seznam dalších zpracovatelů je dostupný na vyžádání u řešitele.

Zpracování osobních údajů bude probíhat v souladu se zněním zákona č. 110/2019 Sb., o zpracování osobních údajů, a s Nařízením Evropského parlamentu Rady (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů).

Dále jsem byl/a v souladu s příslušnou legislativou poučen/a:

- o svém právu tento souhlas odvolat, a to i bez udání důvodu,
- o svém právu přístupu k osobním údajům a právu na jejich opravu,
- o svém právu na vymazání těchto údajů, pokud dochází k jejich zpracování v rozporu s ochranou definovanou příslušnou legislativou nebo v rozporu s tímto souhlasem, nebo byl souhlas odvolán,
- o svém právu podat stížnost u Úřadu pro ochranu osobních údajů.

Byl/a jsem také poučen/a o tom, že tato svá práva mohu uplatnit:

1. v písemné podobě s úředně ověřeným podpisem a doručením poštou nebo osobně na podatelnu správce,
2. v elektronické podobě opatřené kvalifikovaným elektronickým podpisem zaslané na adresu [podatelna@fnmotol.cz](mailto:podatelna@fnmotol.cz),
3. prostřednictvím veřejné datové sítě z datové schránky žadatele do datové schránky správce, id datové schránky – nk8bxj3,
4. ústně do písemného protokolu u pověřence - pověřencem pro ochranu osobních údajů ve FN Motol je Mgr. Radek Knop, LL.M., MBA (e-mail: [dpo@fnmotol.cz](mailto:dpo@fnmotol.cz), tel.: 224 437 151)

Výše uvedená svolení a souhlasy poskytují na dobu potřebnou ke zpracování údajů, t.j. do odevzdání diplomové práce, které je tento výzkum součástí nebo do jeho odvolání. Beru na vědomí, že odvolání tohoto souhlasu může ovlivnit dosažení účelu, pro který byl tento souhlas vydán.

Potvrzuji, že jsem převzal/a podepsaný stejnopis tohoto informovaného souhlasu.

Podpis zákonného zástupce

V ..... dne .....

.....

**Příloha č. 8: MicroRPM pro měření maximálních ústních okluzních tlaků**



## Příloha č. 9: Ukázka dotazníku PedsQL - 3.0 modul pro neuromuskulární onemocnění – dítě 5-7 let

Identifikační číslo: \_\_\_\_\_  
Datum: \_\_\_\_\_

# PedsQL<sup>TM</sup>

## Neuromuskulární modul

Verze 3.0

### ZPRÁVA O MALÉM DÍTĚTI (5–7 let)

Pokyny pro tazatele:

**Zeptám se tě na věci, které mohou některým dětem dělat potíže. Rád bych věděl, jak velké potíže tyto věci dělají tobě.**




Ukažte dítěti šablonu a ukazujte na ni během čtení odpovědí.

**Jestli ti to nikdy nedělá potíže, ukaž na usmávající se obličej.**

**Jestli ti to někdy dělá potíže, ukaž na prostřední obličej.**

**Jestli ti to skoro vždycky dělá potíže, ukaž na zamračený obličej.**

**Každou otázku přečtu. Ukaž na obrázek, ať vím, jak velké potíže ti tato věc dělá. Nejdříve si to vyzkoušíme.**

	Nikdy	Někdy	Skoro vždycky
Je pro tebe těžké lusknout prsty?			

**Požádejte dítě, ať luskně prsty, aby bylo možné zjistit, zda byla otázka správně zodpovězena. Zopakujte otázku, jestliže dítě předvede odpověď lišící se od jeho jednání.**

**Zamysli se nad tím, jak se ti vedlo v posledních několika týdnech. Poslouchej pozorně každou větu a řekni mi, jak velké potíže s tím máš.**

Po přečtení položky ukažte na šablonu. Jestliže dítě váhá nebo se zdá, že nechápe, jak má odpovědět, přečtete možnosti odpovědi a ukazujte přitom na obličej.

5. Sníst jídlo mi trvá dlouho	0	2	4
16. V noci je pro mě těžké otočit se	0	2	4
17. S mým vybavením je pro mě těžké se někam dostat	0	2	4

Identifikační číslo: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Neuromuskulární modul

Verze 3.0 - Czech (Czech Republic)

### ZPRÁVA RODIČŮ o MALÉM DÍTĚTI (5–7 let)

#### POKYNY

Děti s nervosvalovými poruchami někdy mívají zvláštní problémy. Sdělte nám, prosím, **jak velký problém** každá věc znamenala pro vaše dítě v průběhu **posledního JEDNOHO měsíce**, zakroužkováním:

- 0 jestliže není problém **nikdy**
- 1 jestliže není problém **skoro nikdy**
- 2 jestliže je problém **někdy**
- 3 jestliže je problém **často**
- 4 jestliže je problém **s koro pořad**

Každá vaše odpověď je správná.  
Jestliže nerozumíte otázce, požádejte o pomoc.






#### Jak velký problém byly následující věci pro vaše dítě za poslední **JEDEN** měsíc...

O NERVOVALOVÉ NEMOCI MÉHO DÍTĚTE (problémech s...)	Nikdy	Skoro nikdy	Někdy	Často	Skoro pořad
1. Mému dítěti se těžko dýchá	0	1	2	3	4
2. Mé dítě snadno onemocní	0	1	2	3	4
3. Mé dítě má boláky a/nebo vyrážky	0	1	2	3	4
4. Mé dítě bolívají nohy	0	1	2	3	4
5. Mé dítě se cítí unavené	0	1	2	3	4
6. Mé dítě má ztuhlá (neohebná) záda	0	1	2	3	4
7. Mé dítě se probouzí unavené	0	1	2	3	4
8. Mé dítě má slabé ruce (je pro ně obtížné něco uchopit)	0	1	2	3	4
9. Pro mé dítě je těžké použít toaletu (např. dostat se z invalidního vozíku na záchod nebo svléknout si kalhoty)	0	1	2	3	4
10. Pro mé dítě je těžké, pokud chce přibírat nebo ubrat na váze	0	1	2	3	4
11. Pro mé dítě je těžké používat ruce	0	1	2	3	4
12. Pro mé dítě je těžké polykat potravu	0	1	2	3	4
13. Koupání nebo sprchování mému dítěti dlouho trvá	0	1	2	3	4
14. Mé dítě se snadno náhodně poraní	0	1	2	3	4
15. Mému dítěti dlouho trvá sníst jídlo	0	1	2	3	4
16. Pro mé dítě je v noci těžké otočit se	0	1	2	3	4
17. Pro mé dítě je těžké se někde dostat s pomůckami, které má	0	1	2	3	4

KOMUNIKACE (problémy v oblasti...)	Nikdy	Skoro nikdy	Někdy	Často	Skoro pořad
1. Pro mé dítě je těžké říci lékařům a sestřám, jak se cítí	0	1	2	3	4
2. Pro mé dítě je těžké ptát se lékařů a sester	0	1	2	3	4
3. Pro mé dítě je těžké vysvětlovat jiným lidem, jakou má nemoc	0	1	2	3	4

O NAŠICH RODINNÝCH MOŽNOSTECH (problémech s...)	Nikdy	Skoro nikdy	Někdy	Často	Skoro pořad
1. Pro naši rodinu je těžké plánovat činnosti, jako například dovolenou	0	1	2	3	4
2. Pro naši rodinu je těžké mít dostatek odpočinku	0	1	2	3	4
3. Myslím, že peníze jsou v naší rodině problém	0	1	2	3	4
4. Myslím, že naše rodina má mnoho problémů	0	1	2	3	4
5. Mé dítě nemá pomůcky, které potřebuje	0	1	2	3	4

**Příloha č. 10: Borgova škála dušnosti a vnímaného úsilí – děti**

<b>Borg Scale</b>	<b>Borgova škála dušnosti</b>	
0	Bez dušnosti	
1	Velmi, velmi mírná Sotva znatelná	
2	Velmi mírná	
3	Mírná	
4	Slabá dušnost	
5	Střední	
6	Silnější dušnost	
7	Silná	
8	Velmi silná	
9	Maximální	
10	Extrémní dušnost, kolaps	

**Příloha č. 11: Nádechový trenažer POWERbreathe Medic Plus**



**Příloha č. 12: Výdechový trenažer Threshold PEP**



**Příloha č. 13: Trénink výdechových svalů s trenažerem Threshold PEP**



## Příloha č. 14: Cvičební deník v tištěné verzi

ZÁZNAM PRO 5 CVIČÍCÍCH DNŮ, CVIČENÍ 1x DENNĚ					
Datum a čas cvičení					
Jak se teď cítíš? (Napiš číslo od 1 do 5 kde : 1 - Je mi skvěle, 5 - Jsem hodně unavená/unavený)					
Jak se ti teď dýchá? (Napiš číslo od 1 do 5 kde: 1 - Velmi dobře, 5 - Velmi špatně)					
TRÉNINK NÁDECHOVÝCH SVALŮ					
Zvládnul/a jsem cvičit NÁDECHOVÉ svaly	Ano/Ne	Ano/Ne	Ano/Ne	Ano/Ne	Ano/Ne
Jak hodnotím náročnost právě proběhlého cvičení? (Napiš číslo 0-10 kde: 0 - žádná námaha, 5 - poněkud velká námaha, 10 - maximální námahy, nelze pokračovat)					
TRÉNINK VÝDECHOVÝCH SVALŮ					
Zvládnul/a jsem cvičit VÝDECHOVÉ svaly	Ano/Ne	Ano/Ne	Ano/Ne	Ano/Ne	Ano/Ne
Jak hodnotím náročnost právě proběhlého cvičení? (Napiš číslo 0-10 kde: 0 - žádná námaha, 5 - poněkud velká námaha, 10 - maximální námahy, nelze pokračovat)					

## Příloha č. 15: Online cvičební deník

**Cvičební deník pro ...**

Cvičební deník pro účastníky výzkumu *Optimalizace parametrů silového dechového tréninku u pacientů se Spinální muskulární atrofií.*  
Vyplňuje pacient nebo jeho zákonný zástupce v zastoupení pacienta.  
**Vyplňujte prosím s každým cvičením.**

Cvičení nádechových a výdechových svalů by mělo být provedeno 1x denně, 5 dní v týdnu, vždy 10 x 1 minuta nádechů a 20s pauza proti trenažeru POWERbreathe Medic Plus a 10x 1 minuta výdechů a 20s pauza proti trenažeru Threshold PEP.

Jak se teď cítíš? \*

1 2 3 4 5

Je mi skvěle.      Jsem hodně unavená/unavený.

Jak se ti teď dýchá? \*

1 2 3 4 5

Velmi dobře.      Velmi špatně.

**Trénink NÁDECHOVÝCH svalů**

trenažér POWERbreathe Medic Plus

Zvládnul/a jsem cvičit NÁDECHOVÉ svaly \*

Ano, dokončila jsem cvičení dle zadání. (10 cyklů - 1 cyklus je 1min vdechů a 20s odpočinku)

Ne, musela jsem během cvičení přestat. (Napiši v možnosti "Další" proč.)

Jak hodnotím náročnost právě proběhlého cvičení? (nádechy) \*

0 - vůbec žádná námaha

1 - nepatrná námaha

2 - velmi lehká námaha

3 - lehká námaha

4 - středně velká námaha

5 - poněkud velká námaha

6 - velká námaha

7 - velice velká námaha

8 - velmi, velmi velká námaha

9 - extrémně velká námaha

10 - maximální námaha, nešlo mi cvičení dokončit

**Trénink VÝDECHOVÝCH svalů**

trenažér Threshold PEP

Zvládnul/a jsem cvičit VÝDECHOVÉ svaly \*

Ano, dokončil/a jsem cvičení dle zadání. (10 cyklů - 1 cyklus je 1min výdechů a 20s odpočinku)

Ne, musel/a jsem během cvičení přestat. (Napiši v možnosti "Další" proč.)

Other: \_\_\_\_\_

Jak hodnotím náročnost právě proběhlého cvičení? (výdechy) \*

0 - vůbec žádná námaha

1 - nepatrná námaha

2 - velmi lehká námaha

3 - lehká námaha

4 - středně velká námaha

5 - poněkud velká námaha

6 - velká námaha

7 - velice velká námaha

8 - velmi, velmi velká námaha

9 - extrémně velká námaha

10 - extrémně velká námaha, nešlo mi cvičení dokončit

**Příloha č. 16: Tréninkové hodnoty našich pacientů na dechových trenažerech**

TRÉNINKOVÉ HODNOTY RMT	1.-6.týden	7.-12.týden
<b>Pacient č. 1</b>		
IMT s POWERbreathe Medic Plus	15 cmH <sub>2</sub> O	28 cmH <sub>2</sub> O
EMT s Threshold PEP	16 cmH <sub>2</sub> O	19 cmH <sub>2</sub> O
<b>Pacient č. 2</b>		
IMT s POWERbreathe Medic Plus	26 cmH <sub>2</sub> O	50 cmH <sub>2</sub> O
EMT s Threshold PEP/EMST Lite	20 cmH <sub>2</sub> O	25 cmH <sub>2</sub> O
<b>Pacient č. 3</b>		
IMT s POWERbreathe Medic Plus	8 cmH <sub>2</sub> O	16 cmH <sub>2</sub> O
EMT s Threshold PEP	18 cmH <sub>2</sub> O	19 cmH <sub>2</sub> O
<b>Pacient č. 4</b>		
IMT s POWERbreathe Medic Plus	16 cmH <sub>2</sub> O	16 cmH <sub>2</sub> O
EMT s Threshold PEP	10 cmH <sub>2</sub> O	15 cmH <sub>2</sub> O
<b>Pacient č. 5</b>		
IMT s POWERbreathe Medic Plus	9 cmH <sub>2</sub> O	11 cmH <sub>2</sub> O
EMT s Threshold PEP	4,5 cmH <sub>2</sub> O	9 cmH <sub>2</sub> O

RMT – trénink dýchacích svalů; IMT – trénink nádechových svalů; EMT – trénink výdechových svalů

**Příloha č. 17: Výsledky PedsQL našich pacientů a jejich rodičů**

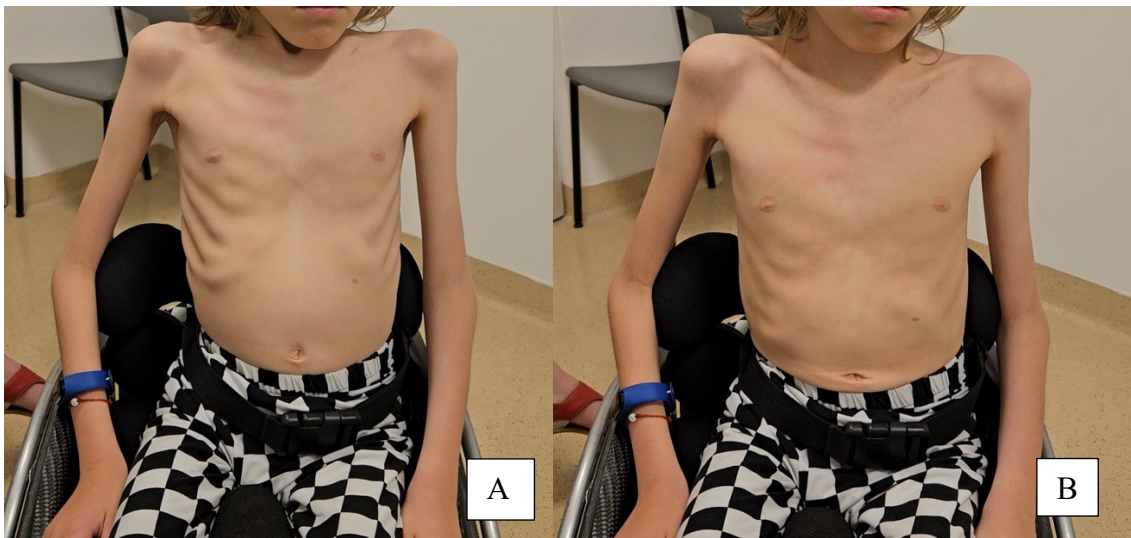
Výsledky PedsQL	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
<b>Pacient č. 1</b>							
Dítě (počet bodů ze 100)	-	-	-	-	14	15	22*
Rodič (počet bodů ze 100)	-	-	-	-	23	18	17
<b>Pacient č. 2</b>							
Dítě (počet bodů ze 100)	11	11	11	11	16	19	18
Rodič (počet bodů ze 100)	24	14	21	19	18	16	20
<b>Pacient č. 3</b>							
Dítě **	-	-	-	-	-	-	-
Rodič (počet bodů ze 100)	24	24	25	23	24	24	24
<b>Pacient č. 4</b>							
Dítě (počet bodů ze 100)	61	61	61	61	61	61	61
Rodič (počet bodů ze 100)	63	63	62	62	62	62	62
<b>Pacient č. 5</b>							
Dítě (počet bodů ze 100)	43	44	55	60	57	57	55
Rodič (počet bodů ze 100)	63	56	61	65	60	63	60

Body na škále 0-100 (největší problém), vyplňováno každé 2 týdny.

\*Poslední dotazník vyplněn na dovolené v Chorvatsku, kde bylo prostředí méně ergonomicky přizpůsobeno potřebám pacienta a pečující osoby. \*\* Pacient č. 3 je 4letý, dotazník nevyplňuje



**Příloha č. 18. Maximální nádech (A) a maximální výdech (B) (pacient č. 4)**



**Příloha č. 19. Bell-shaped hrudník, maximální nádech (A) a maximální výdech (B) (pacient č. 5)**

