

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Neurovědy



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**Mgr. Martin Srp**

**Respirační fyzioterapie v neurologii**

**Respiratory physiotherapy in neurology**

Disertační práce

**Školitel: prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.**

**Konzultant: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.**

Praha, 2021

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 6.12.2021

Mgr. Martin Srp

## **Poděkování:**

Nejprve bych rád poděkoval svému školiteli, prof. MUDr. Robertu Jechovi, Ph.D. a konzultantovi prof. MUDr. Evženu Růžičkovi, DrSc. za odborné vedení po dobu postgraduálního studia a pomoc při přípravě této disertační práce. Poděkování patří také celé vědecké skupině na rehabilitačním oddělení Neurologické kliniky, jmenovitě především MUDr. Martině Hoskovcové, Ph.D. a Mgr. Otě Gálovi, Ph.D. za jejich odborné rady.

Dále bych chtěl poděkovat své manželce, Barboře Srpové, za velkou podporu a pomoc, bez které by tato práce nikdy nemohla vzniknout.

## **Identifikační záznam**

SRP, Martin, Respirační fyzioterapie v neurologii [*Respiratory physiotherapy in neurology*]. Praha, 2021, 64 s, 1 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika. Školitel: Jech, Robert. Konzultant: Růžička, Evžen

## **Abstrakt**

U velké části neurologických onemocnění se na první místo příčin úmrtí řadí pneumonie. Respirační fyzioterapie patří mezi nefarmakologické možnosti pro podporu hygieny dýchacích cest. Současný stav poznání respirační fyzioterapie u neurologických pacientů však není uspokojivý. Cílem této práce bylo ověření efektivity rezistentního tréninku výdechového svalstva (RTVS) u tří neurologických onemocnění: roztroušené sklerózy (RS), Parkinsonovy nemoci (PN) a multisystémové atrofie (MSA). Výsledky této práce ukazují: 1) u pacientů s RS vedl RTVS k významnému zvýšení síly výdechového svalstva a síly vědomě navozeného kašle. Prokázali jsme tedy, že RTVS představuje efektivní metodu respirační fyzioterapie v podpoře hygieny dýchacích cest u pacientů s RS. 2) U pacientů s PN jsme nejprve v demografické studii zjistili, že současný model fyzioterapeutické péče o tyto pacienty není v České republice optimální, nedochází k dostatečnému využívání technik respirační fyzioterapie, a je tedy zapotřebí jeho reorganizace. 3) Pro potřeby podpory adherence pacientů s PN v domácím RTVS vytvořili a patentovali mobilní aplikaci SpiroGym, která poskytuje vizuální zpětnou vazbu při tréninku a zasílá výsledky tréninku přes zabezpečený server přímo terapeutovi pro telemedicínské potřeby. V pilotní studii jsme ověřili její použitelnost u pacientů s PN. Pacienti považovali trénink spojený s aplikací za motivující, srozumitelný a uživatelsky přívětivý, což svědčí pro značný potenciál aplikace SpiroGym v klinické praxi. 4) Prokázali jsme využitelnost a přínos RTVS u pacientů s MSA, u kterých došlo k významnému zvýšení síly výdechového svalstva. Jednalo se o první studii svého druhu, která efekt RTVS u pacientů s MSA hodnotila. V neposlední řadě jsme prokázali potenciál Indexu plicní dysfunkce pro detekci pacientů s MSA se sníženou silou kašle a výdechového svalstva.

**Klíčová slova:** hygiena dýchacích cest, respirační fyzioterapie, Parkinsonova nemoc; roztroušená skleróza; multisystémová atrofie

## **Abstract**

Pneumonia is the leading cause of death in a large proportion of neurological diseases. Respiratory physiotherapy serves as a non-pharmacological option for supporting airway hygiene. However, current awareness of respiratory physiotherapy in neurological patients is not satisfactory. The aim of this thesis is to verify the effectiveness of expiratory muscle strength training (EMST) in three neurological diseases: multiple sclerosis (MS), Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA). The results of this thesis show: 1) EMST led to a significant increase in expiratory muscle strength and voluntary peak cough flow in patients with MS. Therefore, we have shown that EMST is an effective method of respiratory physiotherapy in promoting airway hygiene in patients with MS. 2) We found in a demographic study that the PD healthcare model in Czechia is suboptimal. The utilization of a respiratory physiotherapy is low, and therefore its reorganization is needed. 3) We developed and patented a mobile application SpiroGym which provides visual feedback during training and sends the training results via a secure server directly to the therapist for telemedicine needs. In a pilot study, we verified its feasibility in patients with PD. The study results indicate that EMST coupled with the SpiroGym app is feasible and potentially useful in patients with PD. Patients considered EMST with the SpiroGym app to be motivating, understandable, and user-friendly. 4) We demonstrated that EMST is feasible and well tolerated in MSA patients and resulted in significant improvements in expiratory muscle strength. Moreover, Index of pulmonary dysfunction has been shown as a potentially useful instrument for detecting MSA patients at risk of decreased cough efficacy and expiratory muscle weakness.

**Key words:** lung hygiene, respiratory physiotherapy, Parkinson's disease; multiple sclerosis; multiple system atrophy

## Seznam zkratek

1. LF UK – 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy

ADL – běžné denní činnosti („activities of daily living“)

AUC – plocha pod křivkou („area under curve“)

BC – Bötzingerův komplex („Bötzinger complex“)

BMI – index tělesné hmotnosti („body mass index“)

CNS – centrální nervový systém

CPG – centrální generátor vzorce („central pattern generator“)

cVRG – kaudální ventrální respirační skupina („caudal ventral respiratory group“)

EDSS – škála kvantifikující postižení nervového systému u pacientů s roztroušenou sklerózou  
(„expanded disability status scale“)

EMST75 – výdechový trenažer („Expiratory muscle strength trainer“)

FS – vzorkovací frekvence

H&Y – škála podle Hoehnové & Yahra („Hoehn & Yahr scale“)

IPD – Index plicní dysfunkce („Index of pulmonary dysfunction“)

MCT – mukociliární transport

MEP – maximální výdechový tlak („maximal expiratory pressure“)

MIP – maximální nádechový tlak („maximal inspiratory pressure“)

MN – motorické neurony

MoCA – Montrealský kognitivní test („Montreal Cognitive Assessment“)

MSA – multisystémová atrofie

MSA C – cerebelární fenotyp multisystémové atrofie

MSA P – parkinsonský fenotyp multisystémové atrofie

NA – nucleus ambiguus

NH – náležitá hodnota

NP – nucleus paraambiguus

NR – nucleus retroambiguus

NTS – nucleus tractus solitarius

PADLS – škála hodnotící limitaci v ADL („Parkinson's disease activities of daily living scale“)

PBC – Pre-Bötzingerův komplex („Pre-Bötzinger complex“)

PCF – vrcholový průtok vzduchu při kašli („peak cough flow“)

PN – Parkinsonova nemoc

RFT – respirační fyzioterapie

ROC – nástroj pro hodnocení a optimalizaci binárního klasifikačního systému (Receiver Operating Characteristics)

rPCF – reflexní vrcholový průtok vzduchu při kašli („reflex peak cough flow“)

RS – roztroušená skleróza

RTVS – rezistentní trénink výdechového svalstva

rVRG – rostrální ventrální respirační skupina („rostral ventral respiratory group“)

UMSARS – škála kvantifikující příznaky u pacientů s multisystémovou atrofií („Unified multiple system atrophy rating scale“)

UPDRS III – motorické subskóre Jednotné stupnice hodnocení Parkinsonovy nemoci („Unified Parkinson's Disease Rating Scale“)

vPCF – vědomě navozený vrcholový průtok vzduchu při kašli („reflex peak cough flow“)

VRG – ventrální respirační skupina („ventral respiratory group“)

VFN – Všeobecná fakultní nemocnice



# Obsah

<b>1. Úvod</b> .....	<b>12</b>
1.1. Regulace dýchání.....	12
1.1.1. Centrální generátor vzorce dýchání .....	14
1.2. Mechanismy ochrany dýchacích cest .....	15
1.2.1. Horní cesty dýchací .....	15
1.2.2. Dolní cesty dýchací.....	16
1.2.2.1. Mukociliární transport .....	16
1.2.2.2. Expektorace.....	16
1.3. Mechanismy ochrany dýchacích cest u neurologických pacientů.....	18
1.3.1. Neurogení dysfagie .....	18
1.3.2. Dystussie u vybraných neurologických onemocnění .....	19
1.3.2.1. Roztroušená skleróza .....	19
1.3.2.2. Parkinsonova nemoc .....	19
1.3.2.1. Multisystémová atrofie .....	20
1.4. Respirační fyzioterapie u neurologických pacientů.....	21
1.4.1. Vyšetření síly kašle a respiračního svalstva.....	21
1.4.2. RFT u neurologických pacientů pro podporu hygieny dýchacích cest .....	22
1.4.2.1. Rezistentní trénink výdechového svalstva (RTVS).....	22
1.4.2.2. Mechanická insuflace – exsuflace .....	24
<b>2. Cíle práce a hypotézy</b> .....	<b>26</b>
2.1. Roztroušená skleróza .....	26
2.2. Parkinsonova nemoc .....	26
2.3. Multisystémová atrofie .....	27
<b>3. Metodika</b> .....	<b>28</b>
3.1. Roztroušená skleróza .....	28
3.1.1. Pacienti .....	28
3.1.2. Klinické vyšetření.....	28
3.1.3. Respirační trénink.....	30
3.1.4. Statistická analýza .....	30
3.2. Parkinsonova nemoc (Studie 1) .....	31
3.3. Parkinsonova nemoc (Studie 2).....	32
3.3.1. Pacienti .....	32
3.3.2. Mobilní aplikace SpiroGym .....	32
3.3.3. Klinické vyšetření.....	34

3.3.4. Respirační trénink .....	35
3.3.5. Statistická analýza .....	35
3.4. Multisystémová atrofie .....	36
3.4.1. Pacienti .....	36
3.4.2. Klinické vyšetření.....	36
3.4.3. Respirační trénink.....	38
3.4.4. Statistická analýza .....	38
<b>4. Výsledky .....</b>	<b>39</b>
4.1. Roztroušená skleróza .....	39
4.2. Parkinsonova nemoc (Studie 1).....	43
4.3. Parkinsonova nemoc (Studie 2).....	46
4.4. Multisystémová atrofie .....	47
<b>5. Diskuse.....</b>	<b>50</b>
5.1. Roztroušená skleróza .....	50
5.2. Parkinsonova nemoc (Studie 1).....	51
5.3. Parkinsonova nemoc (Studie 2).....	53
5.4. Multisystémová atrofie .....	54
<b>6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz.....</b>	<b>57</b>
6.1. Roztroušená skleróza .....	57
6.1.1. Závěry .....	57
6.1.2. Zhodnocení cílů a hypotéz .....	57
6.2. Parkinsonova nemoc (Studie1).....	58
6.2.1. Závěry .....	58
6.2.2. Zhodnocení cílů a hypotéz .....	58
6.3. Parkinsonova nemoc (Studie2).....	59
6.3.1. Závěry .....	59
6.3.2. Zhodnocení cílů a hypotéz .....	59
6.4. Multisystémová atrofie .....	60
6.4.1. Závěry .....	60
6.4.2. Zhodnocení cílů a hypotéz .....	60
<b>7. Souhrny .....</b>	<b>61</b>
7.1. Souhrn.....	61
7.2. Summary.....	63
<b>8. Seznam literatury .....</b>	<b>65</b>
<b>9. Seznam publikací.....</b>	<b>72</b>
9.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace .....	72

9.1. Publikace in extenso, které nejsou podkladem disertace .....	73
<b>10. Příloha</b> – soubor publikací in extenso, které jsou podkladem disertace .....	<b>74</b>

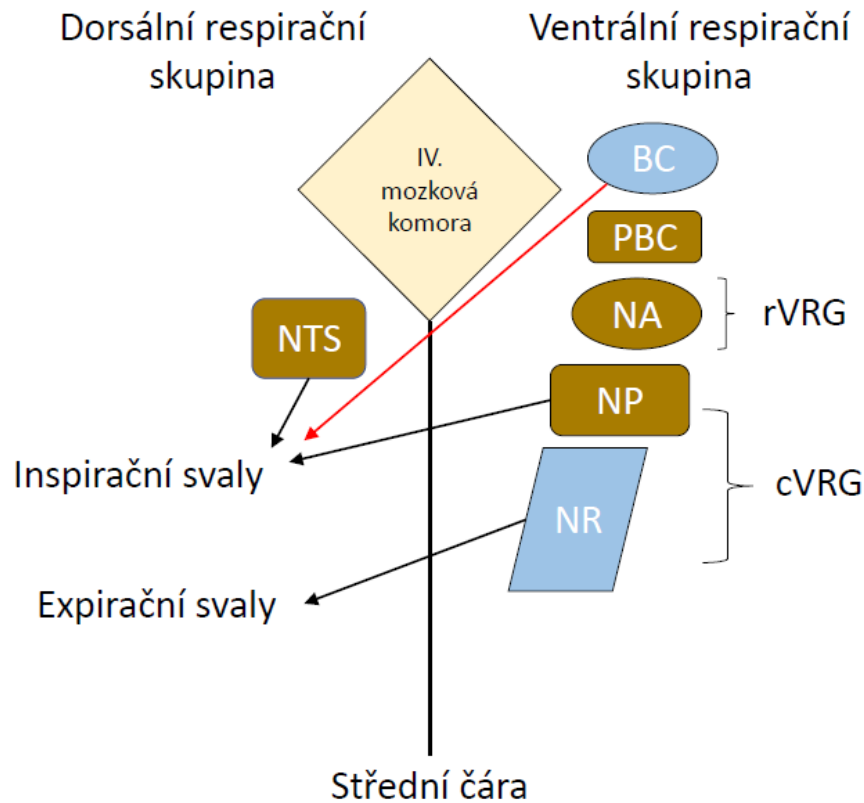
# 1. Úvod

Plíce jsou orgánem, který podobně jako kůže přímo interaguje s vnějším prostředím. Každý den je 500 milionů alveolů s plochou odpovídající zhruba rozloze tenisového hřiště vystaveno objemu vzduchu o objemu 10 tisíc litrů. Jelikož plíce, potažmo sliznice dýchacích cest, tvoří významné rozhraní mezi vnějším a vnitřním prostředím, stávají se častou branou vstupu patogenů do organismu. Respirační systém je proto vybaven četnými ochrannými mechanismy, které slouží jako obrana před biologickým a chemickým nebezpečím (Hough 2017). Pokud některý ze systémů selže, významně se zvyšuje se riziko pneumonie, která představuje častou a vážnou komplikaci u pacientů s neurologickým onemocněním.

## 1.1. Regulace dýchání

Koordinace volních a reflexních požadavků na respirační aktivitu a generování dechového vzorce probíhá v prodloužené míše. Respirační neurony jsou zde soustředěny do dvou anatomických oblastí: ventrální a dorzální respirační skupiny (Obrázek 1). Dorzální skupina leží v těsné blízkosti nucleus tractus solitarius, jenž je místem viscerální aferentace z hlavových nervů IX a X. Jedná se převážně o neurony, které aktivují nádechové svaly. Hlavní funkce dorzální skupiny je časování (timing) dýchacího cyklu.

**Obrázek 1** Organizace respiračních neuronů v prodloužené míše. Oblasti s převážně expirační aktivitou jsou znázorněny modře a s inspirační aktivitou hnědě. Červená šipka znázorňuje inhibiční dráhu.



**Vysvětlivky:** NTS: nucleus tractus solitarius; rVRG: rostrální ventrální respirační skupina, cVRG: kaudální ventrální respirační skupina; PBC: Pre-Bötzingerův komplex; BC: Bötzingerův komplex; NP: nucleus paraambiguus; NR: nucleus retroambiguus; NA: nucleus ambiguus. Upraveno podle Lumb and Thomas 2020.

Ventrální respirační skupina je složena z 4 oblastí:

- *Kaudální ventrální respirační skupina* je tvořena jádrem nucleus retroambiguus, které je převážně složeno z neuronů aktivujících kontralaterální výdechové svaly a nucleus paraambiguus, který kontroluje sílu kontrakce kontralaterálních inspiračních svalů.
- *Rostrální ventrální respirační skupina* je převážně tvořena jádrem nucleus ambiguus a zajišťuje dostatečný průsvit dýchacích cest při respiraci pomocí ipsilaterální motorické inervace svalstva dilatující hrtan a hltan (tzv. „airway dilator muscles“). Mezi nejvýznamnější dilatátor patří m. genioglossus, jehož

kontrakce má za následek dopředný pohyb jazyka a rozšíření orofaryngeálních dýchacích cest v předozadním rozměru.

- *Pre-Bötzingerův komplex* je místem předpokládané lokalizace centrálního generátoru vzorce dýchání („central pattern generator“, CPG).
- *Bötzingerův komplex* je součástí nucleus retrofacialis. Tento komplex zajišťuje spuštění expirační fáze I. a II. (viz níže) při dechovém cyklu (Lumb and Thomas 2020).

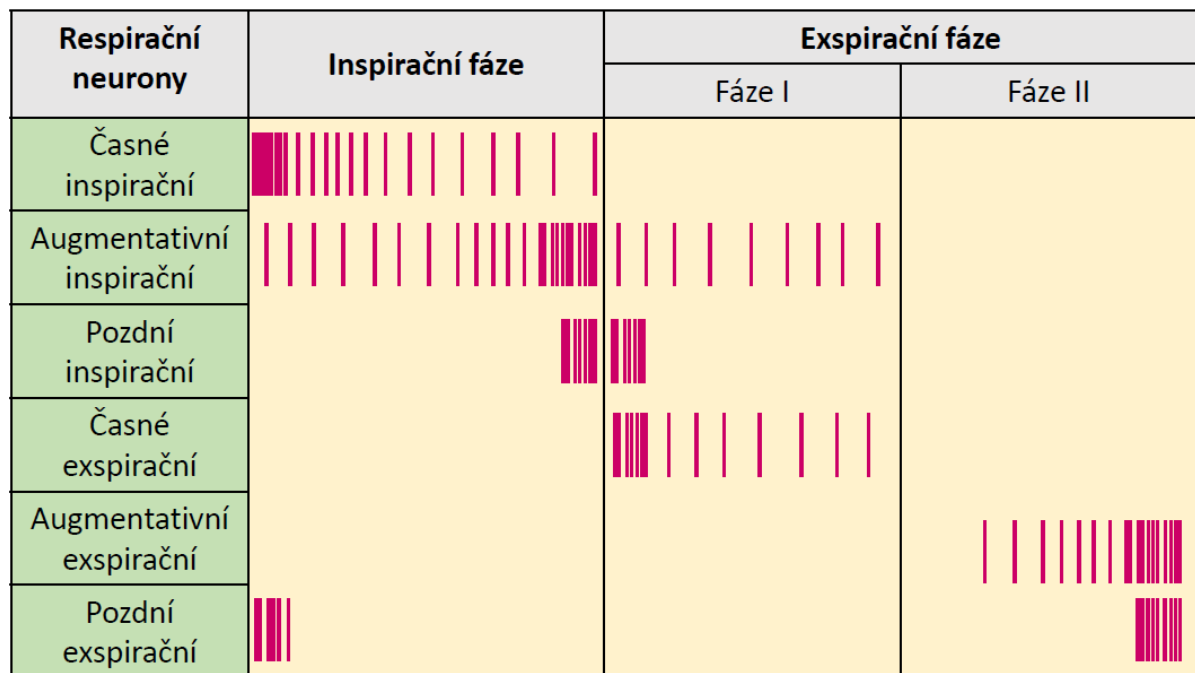
### 1.1.1. Centrální generátor vzorce dýchání

Dechový cyklus vzniká na základě komplexní interakce nejméně šesti skupin respiračních neuronů situovaných v pre-Bötzingerově komplexu. Jedná se o následující skupiny neuronů: časné inspirační, augmentativní inspirační, pozdní inspirační („switch-off“ neurony), časné expirační (decrementing), augmentativní expirační a pozdní expirační (preinspirační) neurony. Typický vzorec aktivity respiračních neuronů CPG je schematicky znázorněn na Obrázku 2.

Výsledný dechový cyklus lze rozdělit do tří fází:

1. *Inspirační fáze*. V této fázi dochází ke kontrakci inspiračních svalů (aktivita inspirační skupiny neuronů CGP) a svalů dilatujících hltan (aktivita pozdních expiračních-preinspiračních neuronů).
2. *Postinspirační nebo expirační fáze I*. Fáze pasivního výdechu. Aktivita expiračních (decrementing) neuronů tlumí aktivitu adduktorů laryngu.
3. *Expirační fáze II*. Fáze aktivního výdechu. V případě potřeby (např. při sportovní aktivitě) dochází k aktivování expiračních svalů augmentativními expiračními neurony (Lumb and Thomas 2020).

**Obrázek 2** Vzorec aktivity respiračních neuronů CPG.



**Poznámka:** expirace je rozdělena na dvě fáze: fáze I. (pasivní) a fáze II. (aktivní). Upraveno podle Lumb and Thomas 2020.

## 1.2. Mechanismy ochrany dýchacích cest

Jak bylo uvedeno výše, plíce a sliznice dýchacích cest tvoří významné rozhraní mezi vnějším a vnitřním prostředím, což vyžaduje přítomnost četných ochranných mechanismů ve všech etážích dýchacích cest.

### 1.2.1. Horní cesty dýchací

Horní cesty dýchací se skládají z dutiny nosní (cavitas nasi), vedlejších nosních dutin a hltanu (pharynx). V dosní dutině se nachází první linie ochrany dýchacích cest prostřednictvím: vnímání podezřelých pachů, kýchání v reakci na dráždivé látky, filtrace velkých částic, izolace proti výkyvům teploty a vlhkosti. Hrtan je společný oddíl trávicí a dýchací soustavy. Je zde zcela zásadní zajistit, aby se strava nedostalo do dýchacích cest. K tomu slouží polykací reflex. Jedná se velmi složitý neuromuskulární proces, který vyžaduje přesnou koordinaci více než 25 párů svalů, neporušenou senzitivitu hltanu a intaktní vedení z centrálního nervového systému (CNS). Důležitá je správná koordinace polykacího aktu s dýcháním. Obecně je výdechová fáze dýchání pro polykání výhodnější (Hao et al. 2021, Martin-Harris et al. 2003). Předpokládá se interakce CGP pro polykání a dýchání (Huff et al. 2019). Animální studie prokázaly, že během polykacího aktu dochází k inhibici

aktivity inspiračních neuronů (Hukuhara and Okada 1956). Při poruše koordinace polykací aktu s dýcháním hrozí riziko aspirace a rozvoje aspirační pneumonie.

### **1.2.2. Dolní cesty dýchací**

Pokud se dostane do dýchacích cest cokoliv nežádoucího, disponují dolní cesty dýchací dvěma hlavními mechanismy pro udržení jejich hygieny. Jedná se o mukociliární transport a expektoraci.

#### **1.2.2.1. Mukociliární transport**

Mukociliární transport (MCT) odstraňuje vdechnuté nebo aspirované částice a patogeny z dýchacích cest (Wanner, Salathé, and O'Riordan 1996). Tento důležitý obranný mechanismus závisí na mukózní vrstvě, která na sebe váže částice a jako „výtah“ poháněný řasinkami periciliární vrstvy je přenáší do proximálních dýchacích cest, kde hlen spolkneme nebo vykašleme (Fischer et al. 2019). Mukózní vrstva je složena z 97 % vodou a z 3 % glykoproteiny zvanými muciny. Dále obsahuje také celou řadu antimikrobiálních faktorů, jako jsou např. slizniční protilátky IgA. Očištění dýchacích cest trvá MCT přibližně 20 min s průměrnou rychlostí 1-2 cm/min (Hough 2017).

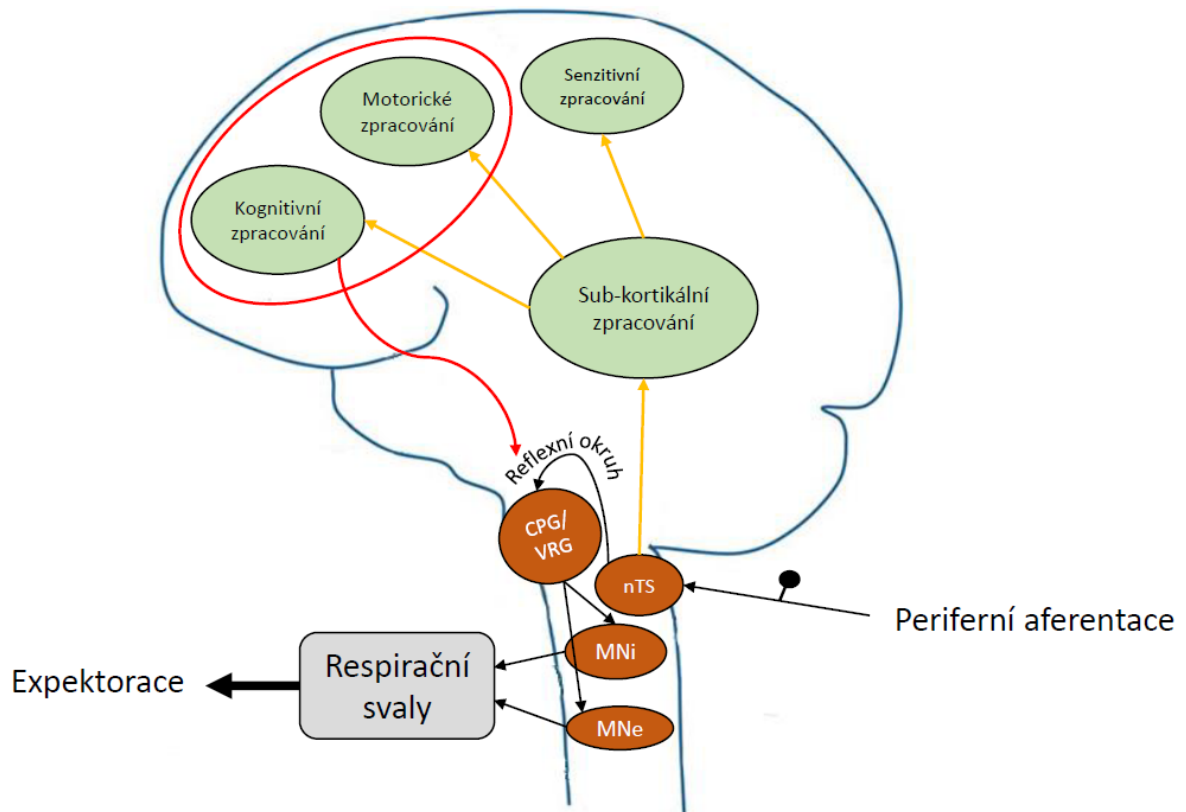
#### **1.2.2.2. Expektorace**

Kašel hraje zásadní roli v hygieně dýchacích cest. Pomáhá odstraňovat aspirované nebo vdechnuté částice a nahromaděnou sekreci z mukociliárního transportu. Studie prokázaly primární roli 2 podtypů senzitivních neuronů pro periferní stimulaci expektorace. Zprv se jedná o nemyelizovaná C vlákna nervus vagus, která mají svá zakončení na povrchu sliznice dýchacích cest a jsou citlivá na širokou škálu vdechovaných nebo lokálně produkovaných chemických látek. Zadruhé se jedná o mechanicky citlivé „receptory kašle“, které jsou umístěny pod epitelem. Tyto receptory jsou relativně necitlivé na většinu chemických látek, ale jsou mimořádně citlivé na mechanické podněty, například vdechované částice (Canning et al. 2014). Aferentace ze senzitivních zakončení vstupuje do ventrolaterálních oblastí prodloužené míchy přes nucleus tractus solitarius (Obrázek 3). Ventrolaterální oblasti prodloužené míchy se považuje za centrum řízení expektorace (Canning et al. 2014). Tato oblast dále komunikuje s nucleus Raphe a pontem a jsou společně zodpovědné za délku jednotlivých fází kašle a určují míru aktivity respiračního svalstva při expektoraci. Vzhledem k tomu, že ventrolaterální oblasti prodloužené míchy se podílí na genezi



respiračního cyklu, jsou expektorace i dýchání velmi blízce funkčně propojené (Shannon et al. 1996).

**Obrázek 3** Centrální mechanismy regulace kašle



**Vysvětlivky:** CPG: Centrální generátor vzorce; VRG: Ventrální respirační skupina; MNI: motorické neurony inspiračního svalstva; MNe: motorické neurony expiračního svalstva; NTS: nucleus tractus solitarius. Upraveno podle Canning et al. 2014.

Podobně jako polykání, močení a defekace je expektorace unikátní v tom, že existuje vyšší mozková (kortikální a subkortikální) kontrola tohoto viscerálního reflexu (Obrázek 3). Lze jej tedy ovlivnit vůlí, např. ho po určitou dobu potlačit nebo naopak vědomě vybat. V tomto případě jsou motoneurony respiračního a laryngeálního svalstva aktivovány přímo z kortikálních motorických a premotorických oblastí kůry a mozečku (Canning et al. 2014).

Kašel můžeme rozdělit na tři fáze:

**Nádechová fáze:** dochází k rychlé (0,65 s) inspiraci vzduchu při otevřené epiglotis (Ross, Gramiak, and Rahn 1955). Nádech dostatečného množství vzduchu je zásadní pro generování adekvátní síly kašle při expektoraci. Množství vdechovaného vzduchu se mění dle požadavků na sílu expektorace. Obecně se pohybuje od 50 % (Francesco et al. 2018) do 90 % (Chatwin 2009) vitální kapacity.

**Kompresní fáze:** epiglotis se uzavírá za současné kontrakce expiračního svalstva hrudníku a břicha. Celá fáze trvá přibližně 0,2 s a intrathorakální tlak při ní naroste až k hodnotám 200 cmH<sub>2</sub>O (Leith 1985).

**Výdechová fáze:** při otevření epiglotis dochází k explozivnímu úniku vzduchu z plic za typického zvukového doprovodu (Francesco et al. 2018). Během této fáze, která zpravidla trvá 0,5 s, je vydechnuto okolo 2,5 l vzduchu při vrcholovém průtokovém objemu (peak cough flow; PCF) 360-1200 l/min. V důsledku dynamického kolapsu trachey a zúžení jejího průsvitu až na jednu pětinu dosahuje rychlost vzduchu v této části expektorace hodnot až 0,6 rychlosti zvuku (Leith 1985). Díky tomu je dosaženo dostatečných střížných sil pro přerušování vazby hlenu a sliznice v dýchacích cestách (Button et al. 2018).

### 1.3. Mechanismy ochrana dýchacích cest u neurologických pacientů

Neurologičtí pacienti v systému ochrany dýchacích cest klíčově selhávají v polykacím aktu (tzv. neurogenní dysfagie) a dostatečné síle expektorace (dystussie).

#### 1.3.1. Neurogenní dysfagie

Neurogenní dysfagie představuje značnou zátěž pro pacienty, zdravotnické pracovníky a společnost. Aspirační pneumonie se řadí na první místo příčin úmrtí řady neurologických pacientů. Neurogenní dysfagie není symptomem, ale multietologickým syndromem s různými fenotypovými vzory v závislosti na primárním onemocnění. Nejrecentnější systematické review (Warnecke et al. 2021) hovoří o 7 nejčastějších fenotypech neurogenní dysfagie: 1) *předčasný únik bolusu* (typicky u cévní mozkové příhody); 2) *zpoždění polykacího reflexu* (typicky u cévní mozkové příhody); 3) *retence zbytků stravy ve valemulách* (typicky u Parkinsonovy choroby); 4) *retence zbytků stravy v piriformních recesech* (typicky u „motor neuron disease“ a cévní mozkové příhody); 5)

*faryngolaryngeálního pohybová porucha* (typicky u atypických parkinsonských syndromů a cévních mozkových příhod); 6) *celková slabost polykacího aktu* (typicky u myasthenia gravis) a 7) *komplexní porucha* (typicky u amyotrofické laterální sklerózy).

### **1.3.2. Dystussie u vybraných neurologických onemocnění**

#### **1.3.2.1. Roztroušená skleróza**

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému v jejíž patogenezi se uplatňují zánětlivé procesy vedoucí k fokální destrukci myelinu, astroglióze a ztrátě axonů. RS postihuje především mladé dospělé, u kterých patří mezi nejčastější příčiny disability. V současné době je prevalence onemocnění v České republice odhadována na 200/100 000 obyvatel s incidencí 11.7/100 000/rok (Havrdová 2013).

U pacientů s RS je popisováno snížení síly respiračního svalstva oproti zdravé věkově a pohlavně vázané populaci (Mutluay, Gürses, and Saip 2005, Silverman et al. 2017). Vyskytuje se již u pacientů s minimálním postižením a zhoršuje se spolu s aktivitou onemocnění (Fry et al. 2007). Oslabení respiračního svalstva u pacientů s RS vede k neschopnosti vyvolat vysokotlaký gradient v dýchacích cestách, při jehož absenci pacienti nejsou schopni vyvinout dostatečné proudění vzduchu během kašle (Laghi et al. 2017). Snížení síla kašle u pacientů s RS je konzistentně pozorována od skóre 5,5 na škále kvantifikující postižení nervového systému (Expanded disability severity scale, EDSS) (Aiello et al. 2008).

#### **1.3.2.2. Parkinsonova nemoc**

Parkinsonova nemoc (PN) je chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění. Základním mechanismem PN je deficit dopaminu ve striatu na podkladě neurodegenerace mezencefalické substantia nigra. Prevalence PN se v naší populaci odhaduje na 100-200/100 000 obyvatel a stoupá s věkem (Růžička et al. 2019). Také u pacientů s PN je popisováno snížení síly respiračního svalstva oproti zdravé věkově a pohlavně vázané populaci (Hegland, Okun, and Troche 2014, Hegland et al. 2014, Huff et al. 2017). Signifikantní rozdíl v síle respiračního svalstva oproti kontrolní skupině lze pozorovat již u pacientů ve stadiu I podle Hoehnové & Yakra (Santos et al. 2019, Zhang et al. 2019). S progresí nemoci dochází k dalšímu snižování síly. Příčinou jsou zřejmě nativní příznaky PN, zejména rigidita hrudníku, bradykineze dýchacích pohybů a posturální deformity trupu

(Santos et al. 2019), ale i nízká míra fyzické aktivity (Hainaut and Duchateau 1989, Karpati and Engel 1968). V porovnání se zdravými vrstevníky jsou osoby s PN asi o třetinu méně fyzicky aktivní (Fertl, Doppelbauer, and Auff 1993, van Nimwegen et al. 2011). Kromě snížení síly je porušen i rychlý nábor svalstva při kontrakci. Příčinou je atrofie svalových vláken typu II (rychlá svalová vlákna) ve prospěch svalových vláken typu I (pomalá svalová vlákna) na podkladě rigidity a bradykineze (Mu et al. 2012). Největší podíl atrofie (až 60 %) byl zaznamenán u pacientů s těžkou akinezi a dlouhou dobou trvání nemoci (Rossi et al. 1996). Nedostatečně rychlý nábor svalstva negativně ovlivňuje kompresní fázi, která je oproti zdravým vrstevníkům u PN významně prodloužená, a dále generování vrcholového proudu vzduchu při kašli (Huff et al. 2017). Hlen tak stagnuje v dýchacích cestách a pacient je ohrožen vznikem respiračního infektu (Pitts et al. 2009). Vedle motorické dysfunkce se u pacientů s PN v pokročilém stádiu onemocnění popisuje i porucha aferentní části kašlacího reflexu, tzv. senzorycká dysfunkce (Ebihara et al. 2003, Troche et al. 2014), při které dochází ke zvýšení prahu pro vyvolání reflexního kašle. Existují však i studie, které senzoryckou dysfunkci u pacientů s PN zpochybňují (Fontana et al. 1998, Leow et al. 2012).

#### **1.3.2.2. Multisystémová atrofie**

Multisystémová atrofie (MSA) je vzácné neurodegenerativní onemocnění patřící do kategorie atypických parkinsonských syndromů. Pro MSA je typická kombinace progresivní autonomní dysfunkce, parkinsonského syndromu a cerebelárních a pyramidových příznaků (Fanciulli and Wenning 2015). Prevalence MSA se v naší populaci odhaduje na 2-5/100 000 (Růžička et al. 2019). Podle převažujícího klinického obrazu se rozlišuje podtyp onemocnění s převahou parkinsonského syndromu, tzv. *MSA-P*, a podtyp s převahou mozečkových příznaků, tzv. *MSA-C* (Ambler, Bednařík, and Růžička 2010). Charakteristickým projevem jsou také respirační poruchy, které jsou dokonce zahrnuty i v seznamu podpůrných diagnostických kritériích pro MSA (Gilman et al. 2008). Odrážejí šíření neurodegenerativního procesu do pontomedulárních respiračních jader a zahrnují stridor, poruchy dýchání ve spánku a respirační insuficienci (Benarroch 2007).

Podobně jako u pacientů s PN mají i pacienti s MSA ve srovnání se zdravými kontrolami výrazně oslabené dýchací svaly (Wang et al. 2014). Zdá se, že MSA a PN sdílejí stejnou patogenezi oslabení dýchacích svalů: rigidity hrudníku, bradykinezi dýchacích pohybů a posturální deformity trupu. Jak bylo zmíněno výše, je síla dýchacího svalstva klíčová pro dosažení adekvátního vrcholového průtoku vzduchu během kašle, a jejich oslabení tedy

může výrazně ovlivnit jeho účinnost. Narušení tohoto ochranného mechanismu zvyšuje riziko aspirační pneumonie, která je jednou z hlavních příčin úmrtí pacientů s MSA (Papapetropoulos et al. 2007, Cortelli et al. 2019, Fanciulli and Wenning 2015).

#### **1.4. Respirační fyzioterapie u neurologických pacientů**

Respirační fyzioterapie (RFT) se u spontánně ventilujících neurologických pacientů zabývá podporou hygieny dýchacích cest a ovlivněním dušnosti. U neurologických pacientů na umělé plicní ventilaci RFT převážně participuje na podpoře weaningového procesu. Pro potřeby podpory hygieny dýchacích cest, jak u spontánně ventilujících i pacientů na UPV, se v současnosti využívá klíčově rezistentní trénink výdechového svalstva (RTVS) a přístrojová podpora formou mechanické insuflace-exsuflace. Pro ovlivnění dušnosti se využívá vytrvalostní trénink nádechového svalstva. Algoritmus výběru vhodné techniky RFT se řídí na základě objektivního vyšetření vybraných respiračních parametrů.

##### **1.4.1. Vyšetření síly kašle a respiračního svalstva**

Sílu kašle lze vyšetřit dvěma způsoby. První možností je vyšetření reflexního kašle (navozeného inhalací, např. aerosolové směsi kyseliny citrónové nebo kapsaicinu), při kterém hodnotíme vrcholový průtok vydechovaného vzduchu (reflex peak cough flow, rPCF) v jednotkách l/min. Kromě maximálního vrcholového průtoku vzduchu při kašli lze takto stanovit i práh pro vyvolání kašle („cough threshold“). Reflexní vyšetření kašle je poměrně složitá metoda náročná na přístrojové vybavení, která se v klinické praxi využívá velmi málo. Detaily jsou uvedeny v doporučených postupech pro vyšetření reflexního kašle (Morice et al. 2007). Druhou, jednodušší možností je vyšetření síly vědomě navozeného usilovného kašle, při kterém hodnotíme vrcholový průtok vydechovaného vzduchu (voluntary peak cough flow, vPCF). Nejpřesnějších výsledku vPCF lze dosáhnout při vyšetření pneumotachografem (Silverman et al. 2014). Existují však i levnější a dostupnější digitální či analogové přenosné screeningové přístroje měřící průtok vzduchu při kašli (tzv. peak-flow metry), jejichž přesnost při vPCF více než 270 l/min je v porovnání s výsledky pneumotachografie dostatečná, jelikož zkreslení hodnoty nepřesahuje 3.3 % (Silverman et al. 2014). Pokud je vPCF méně než 270 l/min, pak přenosné screeningové přístroje mohou nadhodnocovat výslednou hodnotu vPCF ve srovnání s pneumotachografem (Sancho et al. 2004). Metodologie vyšetření vPCF je detailně popsána v práci Laveneziana 2019 (Laveneziana et al. 2019).

Maximální síla respiračního svalstva se vyšetřuje přístrojem hodnotícím maximální nádechový (maximal inspiratory pressure, MIP) a výdechový (maximal expiratory pressure, MEP) ústní tlak v jednotkách cmH<sub>2</sub>O. Při vyšetření MIP zjišťujeme maximální podtlak, který jsou schopné generovat nádechové svaly (klíčově bránice), po ukončeném klidovém výdechu. Při vyšetření MEP zjišťujeme maximální přetlak, který jsou schopné generovat výdechové svaly po maximálním silovém nádechu. Metodologie vyšetření síly nádechového a výdechového svalstva je detailně popsána v doporučených postupech Americké a Evropské respirační společnosti (European and Society 2002). V literatuře jsou také dostupné věkově a pohlavně vázané referenční hodnoty (Evans and Whitelaw 2009).

#### **1.4.2. RFT u neurologických pacientů pro podporu hygieny dýchacích cest**

##### **1.4.2.1. Rezistentní trénink výdechového svalstva (RTVS)**

Velké pozornosti v nefarmakologické podpoře síly kašle a tím zefektivnění hygieny dýchacích cest, se v poslední době dostává RTVS za využití výdechových odporových trenažérů (Obrázek 4). Trenažér obsahuje uvnitř uložený kalibrovaný pružinový ventil, který klade odpor při výdechu. Obecně tento typ tréninku podporuje rychlá svalová vlákna typu II, aktivizuje a synchronizuje motorické jednotky a zvyšuje maximální sílu kontrakce (Kisner, Colby, and Borstad 2017).

**Obrázek 4** Výdechový trenažér EMST75; Aspire Products, LLC, United States (Obrázky z vlastního archivu)



### **RTVS u pacientů s RS**

Recentní meta-analýza neprokázala žádné významné účinky RTVS na zvýšení síly výdechového svalstva u pacientů s RS (Rietberg et al. 2017). Výsledky této studie mohly být ovlivněny tím, že studie s největším počtem pacientů (Westerdahl et al. 2016), která významně ovlivnila výsledek meta-analýzy, použila vytrvalostní tréninkový program s nízkým odporem. Vytrvalostní typ tréninku však primárně neovlivňuje maximální sílu výdechu (Shulman et al. 2013). Pro efektivní silový trénink musí být tréninková zátěž nastavena téměř na maximum (Reyes, Ziman, and Nosaka 2013). Vzhledem k tomu, že hlavním cílem zmíněné meta-analýzy bylo zjistit efekt RTVS na maximální sílu výdechového svalstva, neměla být studie Westerdahl et al. 2016 do analýzy zařazena. Zbylé studie sice používaly vhodný tréninkový protokol zaměřený na maximální sílu (Gosselink et al. 2000, Smeltzer et al. 1996), ale zkreslení meta-analýzy nenapravily, protože obsahovaly relativně malý vzorek pacientů. O délce retence změn po přerušení RTVS je známo velmi málo. Platí také, že zatím pouze jedna studie hodnotila efekt RTVS na sílu

kašle u pacientů s RS (Chiara et al. 2006). Po 4 týdnech RTVS se u 7 pacientů se středně těžkou RS významně zvýšilo vPCF.

### **RTVS u pacientů s PN**

První využití rezistentního tréninku výdechového svalstva u pacientů s PN popsali Saleem et al. 2005 na případu pacienta v časném stadiu, který po dobu 20 týdnů prováděl RTVS. Výsledkem bylo zvýšení síly o 158 % (Saleem, Sapienza, and Okun 2005). Na tuto práci navázali Pitts et al. 2009 zjištěním, že rezistentní trénink výdechového svalstva významně ovlivňuje také sílu kašle. Studie prokázala, že po 4 týdnech RTVS došlo k normalizaci architektury proudu vzduchu při kašli, tj. zkrátila se kompresní fáze a zvýšilo se vPCF (Pitts et al. 2009). Tento výsledek později potvrdila i řada dalších studií, které u PN prokázaly zvýšení síly reflexního i vědomě navozeného kašle (Kuo et al. 2017, Reyes, Castillo, and Castillo 2019, Reyes et al. 2018, Sapienza et al. 2011). Pozitivní výsledky těchto studií se odrazily v Evropských doporučených postupech pro fyzioterapeutickou léčbu PN, které pro ovlivnění síly kašle doporučují využívat RTVS (Keus et al. 2014). Ve studiích hodnotících retenci změn po RTVS se však prokázala potřeba rozvoje dlouhodobých programů k udržení pozitivních výsledků RTVS, zejména s ohledem na progresivní povahu PD.

### **RTVS u pacientů s MSA**

Účinnost RTVS dosud nebyla u pacientů s MSA zkoumána. Vzhledem k tomu, že PN a MSA sdílejí některé příčiny pro oslabení výdechového svalstva a že efekt RTVS u PN byl již prokázán, lze předpokládat, že RTVS bude účinný také u pacientů s MSA. Je však nutné ověření této hypotézy, a to především s ohledem na rychlost progresu MSA oproti PN.

#### **1.4.2.2. Mechanická insuflace – exsuflace**

Mezi další možnosti RFT pro podporu hygieny dýchacích cest se řadí přístrojová podpora kašle. Z literatury víme, že u pacientů s oslabeným respiračním svalstvem, kteří mají výrazně snížené PCF (<160 l/min) je vysoké riziko vzniku respiračního infektu (Chatwin 2009). Proto se u nich doporučuje okamžité využití této přístrojové podpory pro prevenci vzniku pneumonie z nedostatečné hygieny dýchacích cest (Chatwin et al. 2003, Keus et al. 2014, Chatwin 2009). Jedná se o metodu mechanicky asistovaného kašle, kdy přístroj přetlakem „vpraví“ atmosférický vzduch do plic přes obličejovou masku (popř. přes tracheostomii), a následně podtlakem dopomáhá k zvýšení vrcholového proudu vzduchu v



expirační fázi kašle. Kombinace přetlaku a následného podtlaku zvyšuje efektivitu vykašlávání, kterou lze umocnit zapnutím režimu oscilací v nádechové i výdechové fázi. U neurologických pacientů se tato přístrojová podpora používá klíčově u pacientů s neuromuskulárním onemocněním. Stran indikace odkazujeme na doporučené postupy pro léčbu poruch expektorace pomocí přístroje CoughAssist (Neumannova et al. 2017).

## **2. Cíle práce a hypotézy**

Cíle a hypotézy jsou rozděleny do 3 částí podle zkoumaných neurologických diagnóz:

### **2.1. Roztroušené skleróza**

Primárním cílem bylo prokázat efekt 12týdenního RTVS na sílu výdechového svalstva a sílu kašle. Sekundárním cílem bylo zjistit retenci změn po 12 týdnech od konce tréninku.

#### **Hypotézy:**

- Dvanáctitýdenní RTVS povede ke zvýšení síly výdechového svalstva a síly kašle.
- Na konci 12. týdne od ukončení tréninku budou změny zachovány.

### **2.2. Parkinsonova nemoc**

#### **Studie 1:**

Primárním cílem bylo zjistit, jaká je kvalita a dostupnost fyzioterapie pro pacienty s PN v České republice. Sekundárním cílem bylo zjistit, jaká je utilizace respirační fyzioterapie u pacientů s PN.

#### **Hypotézy:**

- Utilizace respirační fyzioterapie u pacientů s PN bude nízká.

#### **Studie2:**

Primárním cílem bylo vytvoření mobilní aplikace poskytující zpětnou vazbu pro podporu motivace a adherence v dlouhodobém domácím RTVS. Sekundárním cílem bylo ověřit její využitelnost v praxi u pacientů s PN, kteří mohou mít problémy se samotným používáním aplikace z důvodu motorických a kognitivních komplikací souvisejících s věkem a samotnou nemocí.

### **Hypotézy:**

- Pacienti s PN zvládnou samostatně používat aplikaci SpiroGym při RTVS.

### **2.3. Multisystémová atrofie**

Primárním cílem bylo zjistit využitelnost a efekt 8týdenního RTVS na sílu výdechového svalstva a sílu kašle. Sekundárním cílem bylo zjistit využitelnost Indexu plicní dysfunkce (IPD) jako screeningového nástroje pro identifikaci osob se sníženou silou výdechového svalstva a kašle.

### **Hypotézy:**

- Trénink výdechového svalstva bude využitelný u pacientů s MSA.
- Osmítýdenní trénink povede k zvýšení síly výdechového svalstva a síly kašle.
- IPD bude využitelný pro identifikaci osob se sníženou silou výdechového svalstva a síly kašle.

## **3. Metodika**

### **3.1. Roztroušená skleróza**

#### **3.1.1. Pacienti**

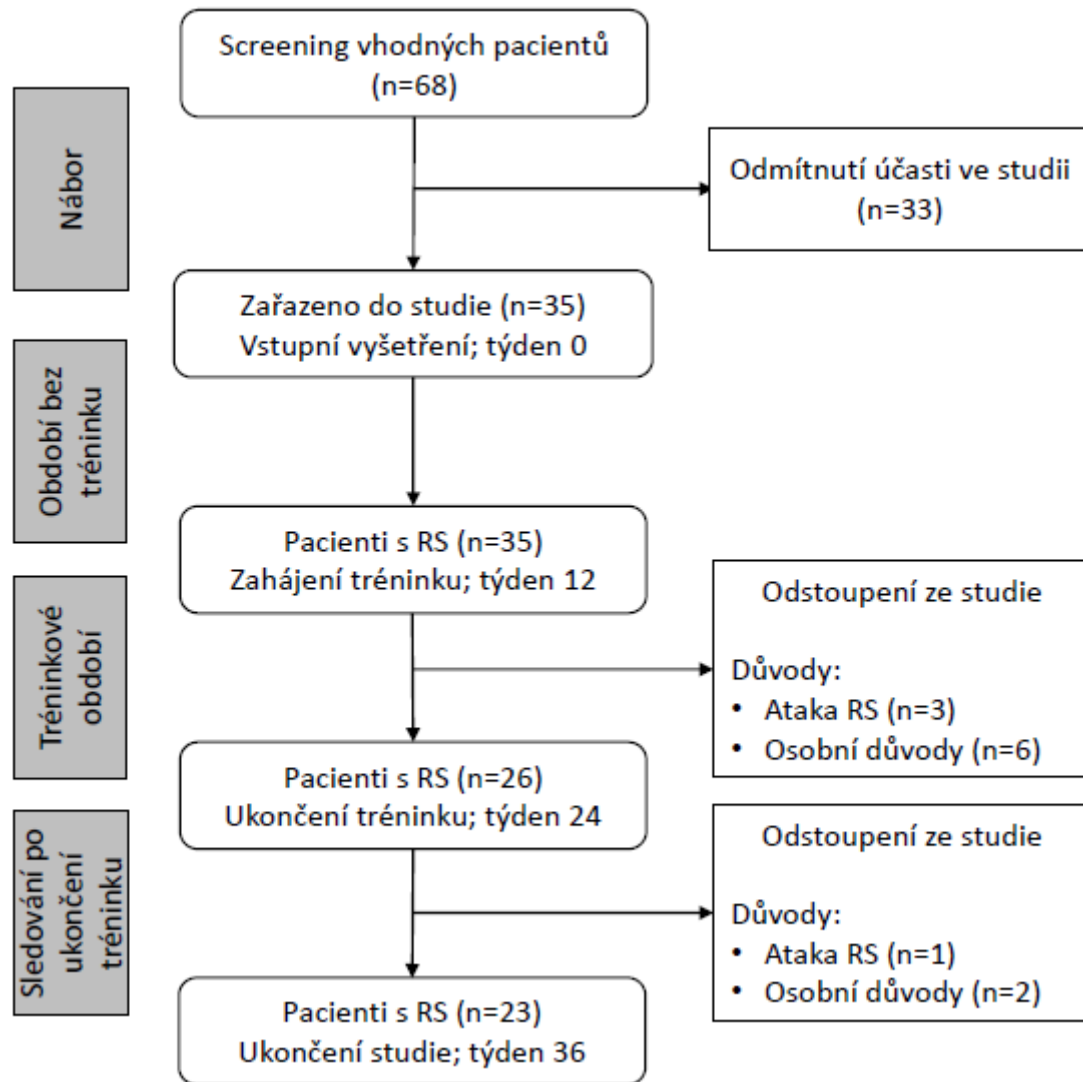
Do studie jsme zařadili 35 pacientů s diagnózou RS z Centra pro demyelinizační onemocnění Neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Vstupní kritéria byla: 1) diagnóza RS na základě revidovaných McDonaldových kritérií z roku 2017 (Thompson et al. 2018); 2) věk v rozmezí 18 až 75 let; 3) těžký hybný deficit (EDSS 5.0 – 7.0) a 4) dostatečné kognitivní schopnosti pacienta (hodnoceno investigátorem). Vylučovací kritéria byla 1) anamnéza jiného neurologického onemocnění (relevantního s ohledem na cíl této studie, např. cévní onemocnění mozku, neurovývojová onemocnění, nervosvalová onemocnění); 2) relaps onemocnění během 3 měsíců před vstupem do studie; 3) relaps onemocnění v průběhu studie; 4) nedostatečný retní uzávěr; 5) anamnéza závažného kardiovaskulárního a plicního onemocnění; 6) známky akutního respiračního infektu v průběhu studie (kašel, rýma); 7) abúzus nikotinu a 8) změna terapie ovlivňující průběh RS (disease modifying drugs) průběhu studie. Zařazení pacienti s RS byly porovnány s věkově a pohlavně vázanými zdravými osobami. Tato studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (1025/18 S-IV). Všichni pacienti podepsali před vstupem do studie písemný informovaný souhlas.

#### **3.1.2. Klinické vyšetření**

Celková doba studie byla 36 týdnů (Obrázek 5). Pacienti absolvovali 12 týdnů bez tréninku, 12 týdnů tréninku a 12týdenní sledování po ukončení tréninku. Důvodem zařazení 12 týdnů bez tréninku před samotným tréninkem bylo odlišení přirozeného vývoje výdechového svalstva a síly kašle u pacientů s RS od efektu tréninku. Celkově pacienti absolvovali čtyři komplexní vyšetření síly výdechového svalstva a síly vědomě navozeného kašle v týdnu 0, 12, 24 a 36. Síla výdechového svalstva byla hodnocena parametrem maximálního výdechového tlaku MEP (Maximum Expiratory Pressure) a síla vědomě navozeného kašle pomocí hodnocení parametru vrcholového průtoku vzduchu při kašli vPCF (voluntary Peak Cough Flow). Kontrolní skupina zdravých osob absolvovala jedno komplexní vyšetření síly výdechového svalstva a síly vědomě navozeného kašle. Získané výsledky kontrolní skupiny sloužily jako normativní hodnota. Po celou dobu studie probíhala vyšetření vždy ve stejnou

denní dobu. Vyšetření prováděli zkušení examinátoři (M.S. a R.K.) s více než dvouletou praxí s pravidelným měřením MEP a vPCF.

**Obrázek 5** Diagram průběhu studie



**Zkratky:** RS: Roztroušená Skleróza

Měření MEP probíhalo za využití přístroje Micro RPM (Micro Medical, UK). Vyšetření probíhalo v souladu s doporučenými postupy Americké hrudní společnosti a Evropské respirační společnosti (European and Society 2002). Během testování účastníci studie seděli. Pro zamezení úniku vzduchu nosní dutinou, měli nasazenou nosní sponu. Po maximálním nádechu dostali účastníci pokyn, aby obemkli rty gumový náustek přístroje a co nejsilněji vydechli. Finální hodnota MEP byla spočítána jako průměr tři nejvyšších měření MEP, která se od sebe lišila méně než o 10 %.

Hodnota vPCF byla měřena za pomoci spirometru Micro 1 (Care Fusion, UK), který splňuje požadavky ATS/ERS pro přesnost měření plicních funkcí (Miller et al. 2005). Vyšetření probíhalo v souladu s doporučenými postupy Evropské respirační společnosti (Laveneziana et al. 2019). Účastníci při vyšetření seděli s nasazenou nosní sponou. Instrukce pro pacienty při vyšetření zněly: „představte si, že Vám část potravy zapadla do dýchacích cest a chcete ji co nejsilněji vykašlat“. Pro potřeby zjištění hodnoty vPCF bylo potřeba dosáhnout tří měření, která se nelišila o více než 40 l/min. Nejvyšší hodnota byla vybrána jako vPCF.

### **3.1.3. Respirační trénink**

Pacienti byli edukováni v domácím RTVS za využití výdechového trenažéru Expiratory Muscle Trainer (ESMT150; Aspire Products, LLC, US). EMST150 byl pro první měsíc tréninku nastaven na 60 % MEP pacientů. Pacienti cvičili 5 dní v týdnu, 5 sérií po 5 usilovných výdeších. Mezi jednotlivými sériemi byla doporučena dvouminutová pauza. Tréninková jednotka denně zabrala přibližně 15 minut. Každé 4 týdny tréninku byla provedena kontrola examinátorem s přeměřením MEP a vPCF dle výše uvedeného protokolu. Za účelem progresu intenzity tréninku byl výdechový trenažér EMST150 v rámci kontroly examinátorem překalibrován na 70 % (na konci 4. týdne RTVS) a 80 % (na konci 8. týdne RTVS) aktuální hodnoty MEP pacienta. Pacienti byli vybaveni tréninkovými deníky, do kterých zaznamenávali odcvičené série usilovných výdechů.

### **3.1.4. Statistická analýza**

Porovnání demografických a klinických charakteristik mezi skupinou pacientů s RS a zdravou kontrolní skupinou bylo provedeno pomocí testu  $\chi^2$  a v případě pohlaví t-testem. V případech jiných charakteristik byl použit Mann-Whitneyův U-test. Statistická významnost byla stanovena na hladině významnosti  $<0,05$ . Pro srovnání výsledků mezi skupinou pacientů s RS a zdravou skupinou během konkrétních týdnů byl použit Mann-Whitneyův U-test s hodnotami p upravenými pro vícenásobná srovnání pomocí Holmovy metody. Čistý efekt tréninku, stejně jako účinky období netrénování byly analyzovány pomocí Mann-Whitneyho U-testu. Poté byla vypočtena velikost účinku (Cohenovo d). Rozpětí absolutní hodnoty Cohenova d bylo stanoveno pomocí těchto kritérií: triviální ( $<0,2$ ); malý ( $0,2-0,49$ ); mírný ( $0,5-0,79$ ); a velký ( $\geq 0,8$ ). Analýzy byly provedeny pomocí statistického programu R verze 3.6.3 (Computing, 2020).

### 3.2. Parkinsonova nemoc (Studie 1)

Pro získání přehledu o kvalitě a dostupnosti fyzioterapeutické péče byly vytvořeny dva dotazníky podle designu zahraničních studií (Keus et al. 2004, Nijkrake et al. 2009). Dotazníky byly schváleny Etickou komisí VFN. První dotazník hodnotící pohled ze strany pacienta byl rozeslán 368 pacientům Extrapyramidového centra 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kteří splnili vstupní kritéria: 1) diagnóza PN podle platných kritérií (Hughes et al. 1992); 2) Hoehn & Yahr skóre < 5 (tj. pacient je schopen samostatného stoje a chůze); 3) alespoň jedna návštěva Extrapyramidového centra Neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze v období 3/2013 až 3/2015; a 4) trvalý pobyt pacienta na území hlavního města Prahy. První část dotazníku pro pacienty posuzovala limitaci v 6 klíčových oblastech pro fyzioterapii (chůze, přesuny, manuální zručnost, stabilita a pády, držení těla, kondice). Každá z otázek, týkajících se klíčové oblasti, se skládala ze tří částí. První část hodnotila limitaci v dané oblasti na pěti stupňové škále (od „nemám problém“ až po „mám extrémní potíže“). Druhá část posuzovala, zda mají pacienti zájem se v dané doméně zlepšit opět na pěti stupňové škále (od „nemám zájem“ až po „mám zájem“). A třetí část hodnotila, zda jim byla v souvislosti s hodnocenou oblastí nabídnuta fyzioterapie. Pacienti, kteří označili v první části, že mají problém, a v druhé části, že se chtějí zlepšit, byli výzkumným týmem označeni jako pacienti s relevantním problémem. Zbylá část dotazníku hodnotila počet pádů za rok a limitaci v běžných denních činnostech pomocí sebehodnotící škály Parkinson's disease activities of daily living scale (PADLS), která prokázala svou reliabilitu a validitu v hodnocení limitací v běžných denních činnostech (Activities of Daily Living; ADL) u pacientů s PN (Hobson, Edwards, and Meara 2001); spokojenost s fyzioterapií, kterou pacienti absolvovali v souvislosti s PN a nakonec, dotazník zjišťoval vzdálenost, kterou jsou pacienti ochotni dojíždět za fyzioterapeutem vyškoleným v problematice PN.

Dotazník hodnotící pohled fyzioterapeutů byl zaslán 211 fyzioterapeutům pracujícím v městské části Praha 2. Dotazník obsahoval otázky týkajících se zkušeností, zájmu o PN a vzdělání v dané problematice. Dále zjišťoval, množství pacientů s PN, které tito fyzioterapeuti ročně léčí a subjektivní pohled terapeuta na největší překážky pro zlepšení fyzioterapeutické péče poskytované pacientům s PN v České republice.

Odpovědi pacientů byly, vzhledem ke své povaze, statisticky analyzovány pomocí neparametrických metod. Ordinální proměnné byly mezi skupinami porovnávány Mann-Whitneyho U-testem (v případě dvou skupin), případně Kruskal-Wallisovým testem (v případě více skupin). Souvislosti mezi kategoričnými veličinami byly zkoumány pomocí Fisherova exaktního testu v kontingenčních tabulkách. Pro vyjádření vztahu dvou ordinálních veličin byl použit Spearmanův korelační koeficient. Provedena byla také klastrová analýza metodou K-průměrů. Statistická významnost byla stanovena na  $p < 0,05$ . Analýzy byly provedeny ve statistickém programu R, verze 3.2.3 (The R Foundation, Vienna, Austria).

### **3.3. Parkinsonova nemoc (Studie 2)**

#### **3.3.1. Pacienti**

Dvanáct pacientů s PN bylo vybráno z Extrapiramidového centra Neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Všichni pacienti splnili následující vstupní kritéria: 1) diagnóza PN podle platných kritérií (Hughes et al. 1992); 2) věk v rozmezí 45 až 80 let; 3) Hoehn & Yahr skóre I–IV; 4) alespoň 19 bodů v Montreal Cognitive Assessment (MoCA) a 5) stabilní antiparkinsonská medikace 4 týdny před vstupem do studie. Vylučovací kritéria byla: 1) anamnéza jiného neurologického onemocnění (relevantního s ohledem na cíl této studie, např. cévní onemocnění mozku, neurovývojová onemocnění, nervosvalová onemocnění); 2) nedostatečný retní uzávěr 3) anamnéza závažného kardiovaskulárního nebo plicního onemocnění a 4) respirační infekce v průběhu studie. Tato studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (No 1613/19 S-IV). Všichni pacienti podepsali před vstupem do studie písemný informovaný souhlas.

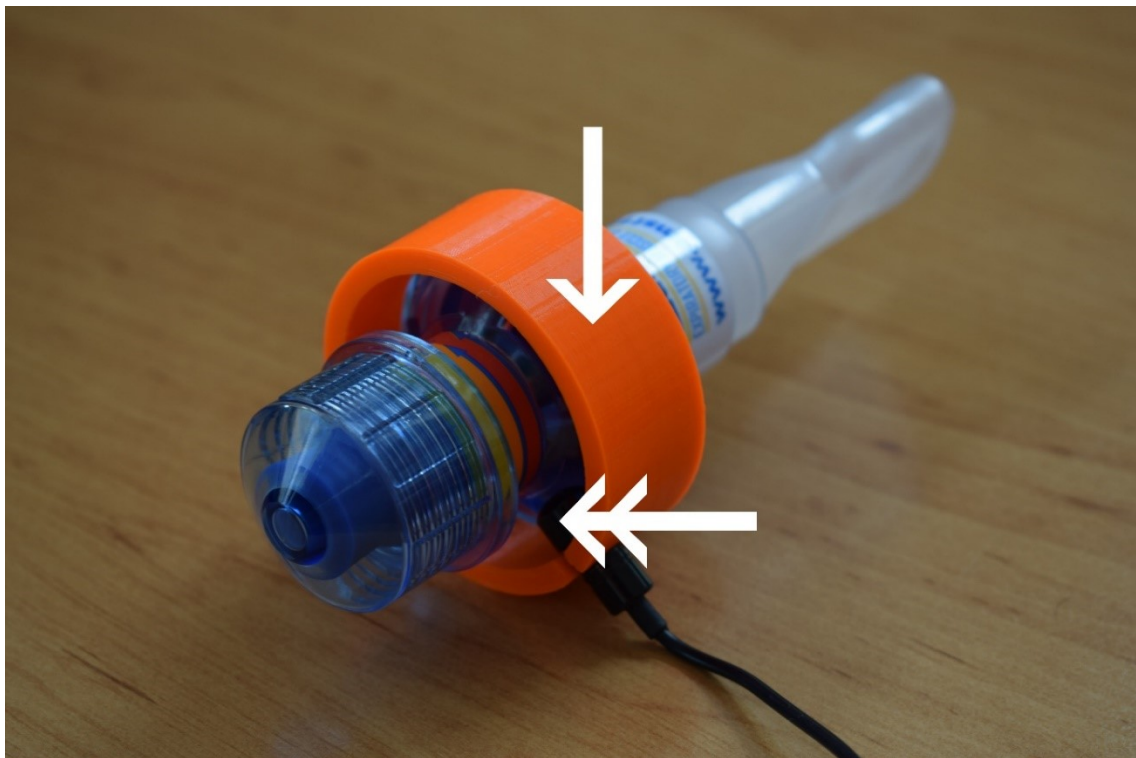
#### **3.3.2. Mobilní aplikace SpiroGym**

Na základě publikovaných studií (Chen et al. 2019, Palazzo et al. 2016), které identifikovaly bariéry pro adherenci k dlouhodobému domácímu tréninku (absence kontroly, zda jsou cviky provedeny správně; absence sledování pokroku v čase; ztráta motivace) jsme vytvořili mobilní aplikaci SpiroGym. Aplikace má sloužit k podpoře motivace a adherence v dlouhodobém domácím tréninku, a to tím že se vypořádává s popsányými bariérami. Pomocí vyvinutého algoritmu vyhodnocuje aplikace SpiroGym tréninková data, která jsou získaná námi přidaným mikrofonem k výdechovému trenažéru (Obrázek 6). Díky tomu, že při dostatečné síle výdechu se v tréninkovém trenažéru otevře ventil a proud vzduchu, který



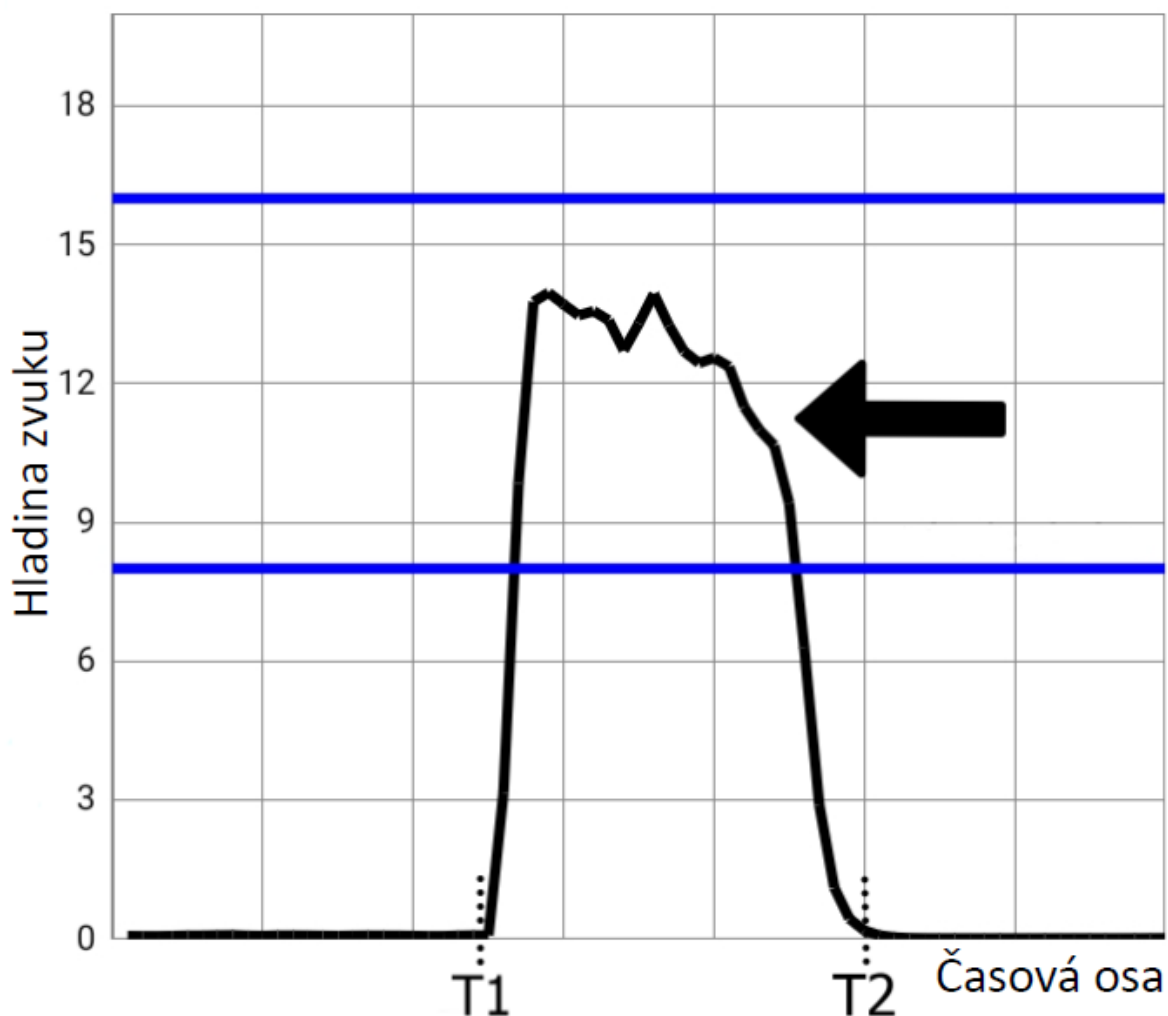
jím prochází vytváří zvuk, může tak zaznamenávat přidaný mikrofon jednotlivé výdechové manévry. Aplikace poskytuje v reálném čase vizuální zpětnou vazbu prováděného respiračního tréninku pomocí křivky znázorňující aktuální hladinu zvuku výdechového trenažéru (Obrázek 7). Aplikace SpiroGym ukládá informace z jednotlivých tréninků a umožňuje tak pacientovi kontrolovat tréninková data a sledovat dlouhodobý vývoj. Ta samá data se zasílají i na zabezpečený server, kde k nim má pro přístup terapeut. Může tak kontrolovat, zda se pacientovi daří provádět dané cvičení.

**Obrázek 6** Způsob připevnění mikrofonu k výdechovému trenažéru Expiratory Muscle Trainer (EMST150; Aspire Products, LLC, United States) za využití upínacího kroužku vytisknutého na 3D tiskárně. Jednoduchá šipka: upínací kroužek; Dvojitá šipka: mikrofon.



Algoritmus vyhodnocení tréninkových dat je založen na výpočtu (vzorkováním) úrovně zvukového signálu z mikrofonního výstupu mobilního telefonu (16bit celé číslo, vzorkovací frekvence  $f_s=44100$  Hz, RC low-pass filtr s  $\alpha = 1/f_s (1/f_s + RC) = 0,8$ ). Okamžitá hladina zvuku je úměrná váženému průměru hladin zvuku posledních tří 46 ms dlouhých segmentů zvukového signálu, kde váha středního segmentu je dvakrát větší než váha jeho sousedů. Hladina zvuku každého segmentu je úměrná průměrné absolutní hodnotě vzorků v segmentu. Aplikace SpiroGym byla patentována Úřadem průmyslového vlastnictví.

**Obrázek 7** Vizuální zpětná vazba. Černá křivka (označená šipkou) představuje zvuk výdechového trenažéru generovaný během výdechu. Modré horizontální přímky představují tréninkovou zónu. T1: začátek výdechového manévru pacienta; T2: konec výdechového manévru pacienta.



**Pozn.** Úkolem pacienta je udržet křivku v tréninkové zóně nastavené examinátorem. Dolní mez tréninkové zóny je definována jako empiricky zjištěná hladina zvuku, která odpovídá otevření ventilu výdechového trenažéru a horní hranice je technické maximum vypočtené hladiny zvuku trenažéru.

### 3.3.3. Klinické vyšetření

Pacienti absolvovali na začátku a na konci studie vyšetření maximálního výdechového tlaku, maximálního nádechového tlaku a síly volního kašle. Vyšetření probíhala v ON medikačním stavu. Na konci studie byl proveden s pacienty polostrukturovaný rozhovor s cílem získat zpětnou vazbu ohledně využitelnosti aplikace SpiroGym při výdechovém tréninku a také za účelem vyslechnutí případných návrhů na její vylepšení. Data rozhovoru byla analyzována za pomoci kvalitativní obsahové analýzy (Hsieh and Shannon 2005).

Vyšetření MEP a MIP probíhalo za využití přístroje Micro RPM (Micro Medical, UK). Vyšetření probíhalo v souladu s doporučeními postupy Americké hrudní společnosti a Evropské respirační společnosti (European and Society 2002). Hodnota MEP a MIP byla spočítána jako průměr tři nejvyšších měření MEP a MIP, která se od sebe lišila méně než o 10 %.

Hodnota vPCF byla měřena za pomoci spirometru Micro 1 (Care Fusion, UK), který splňuje požadavky ATS/ERS pro přesnost měření plicních funkcí (Miller et al. 2005). Vyšetření probíhalo v souladu s doporučenými postupy Evropské respirační společnosti (Laveneziana et al. 2019). Účastníci při vyšetření seděli s nasazenou nosní sponou. Instrukce pro pacienty při vyšetření zněla: „představte si, že Vám část potravy zapadla do dýchacích cest a chcete ji co nejsilněji vykašlat“. Pro potřeby zjištění hodnoty vPCF bylo zapotřebí dosáhnout tři měření, která se nelišila o více než 40 l/min. Nejvyšší hodnota byla vybrána jako vPCF.

#### **3.3.4. Respirační trénink**

Všem účastníkům studie byly poskytnuty identické smartphony Samsung A20e s operačním systémem Android 9 s nainstalovanou aplikací SpiroGym. Účastníci byli instruováni, aby doma po dobu 2 týdnů prováděli RTVS pomocí výdechového trenažéru EMST150 (Aspire Products, LLC, Spojené státy) propojeného s aplikací SpiroGym. EMST150 byl nastaven na 75 % MEP (ze vstupního vyšetření) pacientů. Pacienti byli instruováni, aby každý den po dobu dvou týdnů prováděli pět sérií pěti silových výdechů (tj. celkem 350 výdechových manévrů). Pacienti dostali pokyn cvičit každý den a během tréninku sledovat obrazovku aplikace SpiroGym. Při dosažení tréninkové zóny výdechovým manévrem se okno tréninkového grafu změnilo na zelené jako zpětná vazba, že byl manévr proveden správně. Pacienti byli instruováni, aby se ideálně snažili dosáhnout horní hranice tréninkové zóny a udrželi se v ní co nejdéle. Mezi každou sérií dostali pacienti pokyn odpočívat 2 minuty. Denně trénink trval v průměru 15 minut.

#### **3.3.5. Statistická analýza**

Změny MIP, MEP a vPCF v průběhu studie byly hodnocena za využití Wilcoxonova párového testu ve statistickém balíku NCSS 12 (Kaysville, UT, USA). Statistická významnost byla stanovena na hladinu významnosti  $<0,05$ . Adherence k zadanému cvičení byla hodnocena porovnáním provedeného cvičení s předepsaným množstvím (350 výdechových manévrů).

### **3.4. Multisystémová atrofie**

#### **3.4.1. Pacienti**

Pacienti s MSA byli vybráni z Extrapyramidového centra Neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze v období 10/2018 až 8/2020. Všichni pacienti splnili následující vstupní kritéria: 1) diagnóza MSA podle platných kritérií (Gilman et al. 2008); 2) věk v rozmezí 40 až 80 let; 3) celkové skóre disability dle testu Unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS) v rozmezí I-IV a 4) stabilní antiparkinsonská medikace 4 týdny před vstupem do studie. Vylučovací kritéria byla: 1) anamnéza jiného neurologického onemocnění (relevantního s ohledem na cíl této studie, např. cévní onemocnění mozku, neurovývojová onemocnění, nervosvalová onemocnění); 2) nedostatečný retní uzávěr; 3) anamnéza významného kardiovaskulárního nebo plicního onemocnění a 4) respirační infekce v průběhu studie. Tato studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (No 89/18). Všichni pacienti podepsali před vstupem do studie písemný informovaný souhlas.

#### **3.4.2. Klinické vyšetření**

Celková doba studie byla 8 týdnů. Pacienti absolvovali na začátku a na konci studie vyšetření MEP a vPCF. Vyšetření provedli 2 zkušení examínátoři (M.S. a R.K.) s více než 2letou praxí v pravidelném vyšetřování těchto parametrů. Dále byl u pacientů při vstupním vyšetření vyhodnocen screeningový dotazník: Index plicní dysfunkce (Index of pulmonary dysfunction, IPD).

IPD se skládá ze čtyř položek (Tabulka 1). První dvě jsou přímé otázky kladené pacientovi na potíže s managementem hlenu/sekrecí a sníženou sílu kašle. Třetí položka je síla vědomě navozeného kašle pacient hodnocená subjektivně examínátorem. Poslední položka testuje schopnost pacienta nahlas a zřetelně počítat po maximálním nádechu co nejdéle zvládne. Celkové skóre indexu se pohybuje od 4 do 11. Bylo prokázáno, že vyšší skóre u pacientů s RS je spojeno s oslabením respiračního svalstva (Smeltzer et al. 1989), avšak u pacientů s MSA toto objektivizováno nebylo. Aby bylo možné určit, zda IPD může identifikovat tíži oslabení vPCF, byli pacienti na základě práce Bott et al. z roku 2009 (Bott et al. 2009) rozděleni do tří skupin: 1) pacienti v riziku oslabení síly kašle (vPCF <360 l/min); 2) pacienti s oslabenou silou kašle (vPCF <270 l/min) a 3) pacienti s velmi oslabenou silou kašle (vPCF <160 l/min) (Bott et al. 2009). Aby bylo možné zjistit, zda IPD je schopné identifikovat pacienty s MSA s slabostí výdechového svalstva, byli pacienti rozděleni podle

předchozího výzkumu Hamazaki et al. z roku 2020 do dvou skupin: 1) pacienti bez oslabení výdechového svalstva (> 70 % normativní hodnoty) a 2) pacienti s oslabením výdechového svalstva (<70 % normativní hodnoty) (Hamazaki et al. 2020). Normativní hodnoty byly vybrány podle práce Evans et al. z roku 2009 (Evans and Whitelaw 2009).

**Tabulka 1** Index plicní dysfunkce

<b>Hodnotí pacient:</b>	
1. Problémy s managementem hlenu/sekretu.	Ne (1b): ANO (2b):
2. Pacient zhodnotí svůj kašel (normální či slabý?).	Normální (1b): Slabý (2b):
<b>Hodnotí examinátor:</b>	
3. Síla pacientova kašle (pacient je examinátorem vyzván, aby co nejsilněji zakašlal).	Normální (1b): Slabý (2b): Velmi slabý/neslyšitelný (3b):
4. Číslo, ke kterému se pacient dopočítá po maximálním nádechu.	≥ 30 (1b): 20-29 (2b): 10-19 (3b): ≤9 (4b):
	Celkové skóre:

Měření MEP probíhalo za využití přístroje Micro RPM (Micro Medical, UK). Vyšetření probíhalo v souladu s doporučenými postupy Americké hrudní společnosti a Evropské respirační společnosti (European and Society 2002). Během testování byli účastníci usazeni. Pro zamezení úniku vzduchu nosní dutinou, měli pacienti nasazenou nosní sponu. Po maximálním nádechu dostali účastníci pokyn, aby obemkli rty gumový náustek přístroje a co nejsilněji vydechli. Finální hodnota MEP byla spočítána jako průměr tří nejvyšších měření MEP, která se od sebe lišila méně než o 10 %.

Hodnota vPCF byla měřena za pomoci spirometru Micro 1 (Care Fusion, UK), který splňuje požadavky ATS/ERS pro přesnost měření plicních funkcí (Miller et al. 2005). Vyšetření probíhalo v souladu s doporučenými postupy Evropské respirační společnosti (Laveneziana et al. 2019). Účastníci při vyšetření seděli s nasazenou nosní sponou. Instrukce pro pacienty při vyšetření zněly: „představte si, že Vám část potravy zapadla do dýchacích cest a chcete

ji co nejsilněji vykašlat“. Pro potřeby zjištění hodnoty vPCF bylo potřeba dosáhnout tři měření, která se nelišila o více než 40 l/min. Nejvyšší hodnota byla vybrána jako vPCF.

### **3.4.3. Respirační trénink**

Účastníci studie byli instruováni, aby prováděli 5 dní v týdnu 5 sérií po 5 usilovných výdeších. Mezi každou sérií měli 2 minuty pauzu. Typická délka tréninku trvala přibližně 15 minut. Pro podporu motivace a adherence k tréninkovému programu dostali účastníci a jejich pečovatelé tréninkový deník a byli požádáni, aby do něj zapisovali počty odcvičených výdechů. Examinátoři každé 2 týdny zavolali účastníkům studie a motivovali je ke cvičení. Pro potřeby RTVS byli v této studii využity dva typy výdechových trenažérů. Pro účastníky, jejichž hodnoty MEP byly <40 cm H<sub>2</sub>O, byl použit trenažér Threshold PEP (Respironics; Cedar Grove, NJ, USA; nastavitelný odpor 5-20 cm H<sub>2</sub>O). Pro účastníky s hodnotami MEP > 40 cm H<sub>2</sub>O byl použit trenažér EMST150 (Aspire Products, LLC, Spojené státy; nastavitelný odpor 30-150 cm H<sub>2</sub>O). Princip, jakým výdechový trenažér klade odporu při tréninku, je u obou trenažérů stejný, tudíž využití dvou pomůcek od různých výrobců nemohlo ovlivnit výsledky. Výdechový trenažér byl nastaven na 75 % hodnoty MEP (ze vstupního vyšetření) účastníka. Za účelem progresu intenzity tréninku byl výdechový trenažér po 4 týdnech tréninku přenastaven na aktuální hodnotu 75 % MEP.

### **3.4.4. Statistická analýza**

Změny MEP a vPCF v průběhu studie byly hodnoceny za využití Wilcoxonova párového testu ve statistickém programu NCSS 12 (Kaysville, UT, USA). Statistická významnost byla stanovena na hodnotu hladiny významnosti <0,05. Adherence byla vypočtena porovnáním celkového množství zaznamenaného cvičení v tréninkovém deníku pacientů s předepsaným množstvím (1 000 výdechových manévru během 8týdenního tréninkového období). Schopnost IPD v diskriminaci vPCF a MEP byla hodnocena pomocí ROC křivky (Receiver Operating Characteristics). Kvalita testu plochy pod křivkou (AUC; Area Under the Curve) analýzy ROC byla podle práce Hosmer et al. z roku 2000 rozdělena do těchto kategorií: žádná (0,5), přijatelná (0,7 až 0,79), velmi dobrá (0,8 až 0,89) a vynikající ( $\geq 0,9$ ) (Hosmer, Lemeshow a Sturdivant 2000).

## 4. Výsledky

### 4.1. Roztroušená skleróza

Během tréninkového období (T12-T24) ze studie odstoupilo 9 pacientů a během sledování po ukončení tréninku (T24-T36) 3 pacienti. Důvody pro odstoupení byly následující: relaps onemocnění (n = 4) a osobní důvody (n = 8). Bezprostřední efekt tréninku byl tedy analyzován u 26 pacientů a délka trvání efektu u 23 pacientů. Pacienti s RS měli při vstupním vyšetření (T0) významně nižší MEP (p = 0,002) a vPCF (p = 0,022) než zdravá kontrolní skupina. Souhrn demografických a klinických charakteristik pacientů s RS a kontrolní skupiny je uveden v Tabulce 2 (Srp et al. 2021).

**Tabulka 2** Demografické a klinické charakteristiky pacientů s RS a kontrolní skupiny.

	Pacienti s RS (n=26)	Kontrolní skupina (n=26)	p-hodnota
Pohlaví (žena/muž)	17/9	17/9	1,0000
Věk (roky)	52,7 ± 10,2	53,5 ± 5,8	0,7022
Váha (kg)	75,7 ± 14,2	80,7 ± 17,2	0,5640
Výška (cm)	174,5 ± 8,3	174,1 ± 7,4	0,8603
BMI	24,8 ± 4,8	26,3 ± 4,7	0,1357
MEP (cmH <sub>2</sub> O)	92,6 ± 27,9	128,2 ± 50,6	<b>0,0020</b>
vPCF (l/min)	413,4 ± 130,7	497,1 ± 123,5	<b>0,0210</b>
Relaps-remitentní RS	11		
Sekundárně progresivní RS	11		
Primárně progresivní RS	4		
Doba trvání RS (roky)	23,3 ± 9,2 (8-38)		
EDSS	5,9 ± 0,6 (5-7)		

Průměr ± směrodatná odchylka (rozptyl)

**Zkratky:** BMI: Body Mass Index; MEP: Maximum Expiratory Pressure; vPCF: Voluntary Peak Cough Flow; RS: Roztroušená skleróza; EDSS: Expanded Disability Status Scale

## MEP

V období bez tréninku (T0-12) u pacientů s RS nedošlo k žádné změně v MEP ( $p = 0,0692$ ;  $d = -0,36$ ). Průměrná adherence pacientů během tréninkového období (T12-24) byla v prvním měsíci 99 %, v druhém měsíci 95 % a ve třetím měsíci 94 %. RTVS měl významný efekt na zvýšení MEP o 36,3 % ( $p = 0,0000$ ;  $d = 0,94$ ) (Tabulka 3). V období po tréninku (T24-36) došlo k významnému poklesu MEP ( $p = 0,0001$ ;  $d = -0,80$ ) ale i tak se hodnota MEP udržela o 16,7 % nad úrovní hodnoty v T12. Bezprostředně po ukončení tréninku (T24), i 12 týdnů poté (T36), dosáhli pacienti s RS normálních hodnot MEP, což znamená, že v tomto časovém intervalu nebyl statisticky významný rozdíl mezi pacienty s RS a jednorázovým měřením MEP u zdravých kontrol (Obrázek 8). MEP byl u subjektů s RS také zkoumán s ohledem na průběh RS (relaps-remitující RS,  $n = 11$  vs. sekundárně progresivní RS,  $n = 11$ ). Žádný signifikantní rozdíl nebyl mezi oběma skupinami v průběhu trvání studie prokázán (Obrázek 9) (Srp et al. 2021).

**Tabulka 3** Vývoj hodnot MEP a vPCF v průběhu studie

	MEP (cmH <sub>2</sub> O)	vPCF (l/min)
T0	92,6 (± 27,9; 37,9–147,3)	413,3 (± 130,7; 157,3–669,4)
T12	87,9 (± 25,3; 38,3–137,5)	415,9 (± 135,3; 150,7–681,1)
Δ T0 – T12	-4,7 (± 12,6; -29,5–20,1)	2,5 (± 20,5; -37,7–42,8)
p-hodnota Δ	0,0692	0,5810
Velikost účinku (d)	-0,36	0,11
T24	114,3 (± 30,8; 53,8–174,7)	453 (± 146,4; 166–739,9)
Δ T12 – T24	26,4 (± 14,4; -1,9–54,7)	37,1 (± 36,4; -34,2–108,4)
Efekt (očistěno)* T12 – T24; %	36,3 (± 25,7; -14–86,6)	9,1 (± 14,3; -18,9–37,1)
p-hodnota očištěného efektu	0,0000	0,0036
Velikost účinku (d)	0,94	0,57
T36	102,6 (± 24,7; 54,1–151,1)	438,7 (± 132,1; 179,8–697,7)
Δ T24 – T36	-14,8 (± 14,8; 43,7–14,1)	-21 (± 32,8; -85,4–43,4)
p-value of Δ	0,0001	0,0023
Velikost účinku (d)	-0,80	-0,63

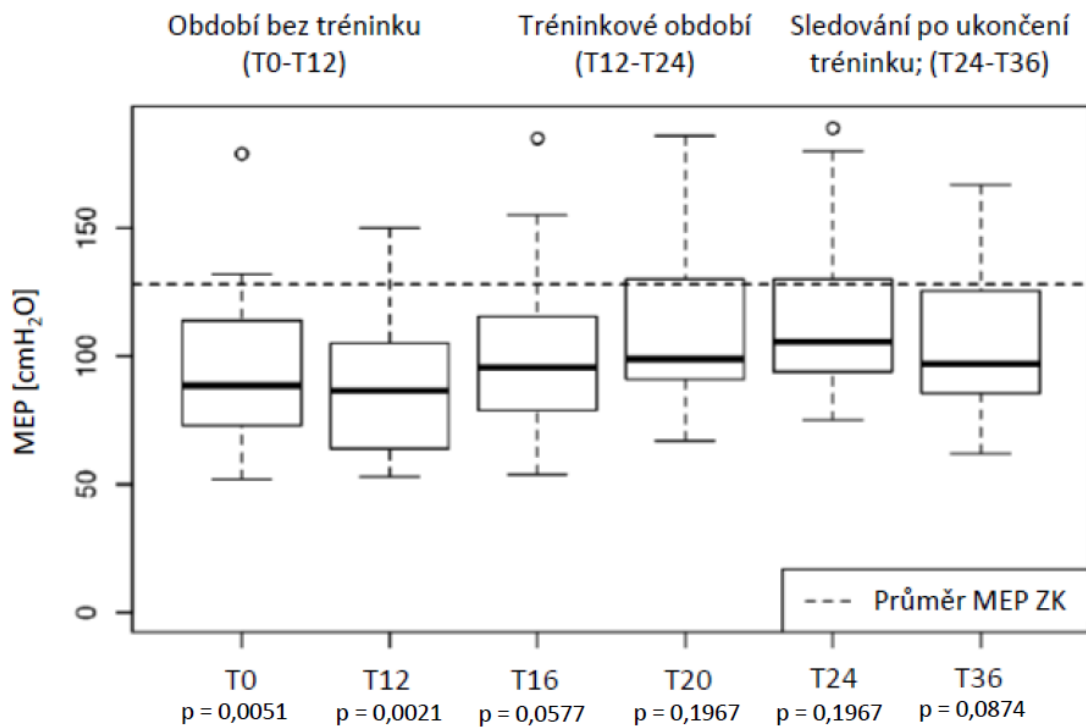
Průměr (směrodatná odchylka; 95% konfidenční interval)

**Zkratky:** MEP: Maximum Expiratory Pressure; vPCF: voluntary Peak Cough Flow; T: týden

\* “Čistý” efekt tréninku (Δ T12 – T24; %) byl definován následovně:  $100*(T24/T12 - 1)/100*(T12/T0 - 1)$ .



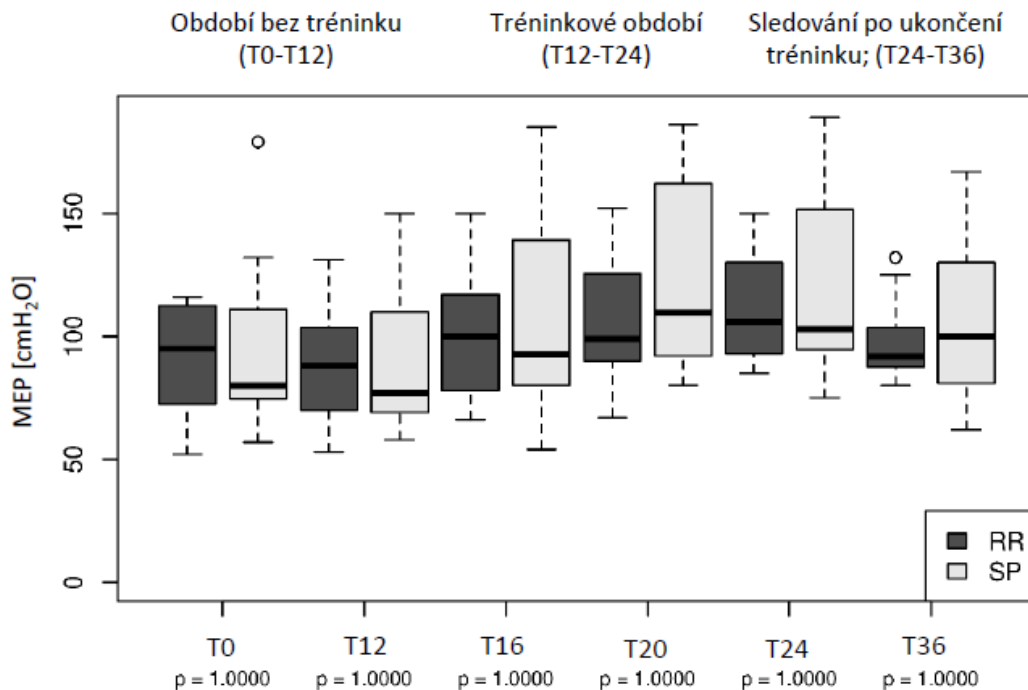
**Obrázek 8** Vývoj hodnot MEP v průběhu studie.



**Zkratky:** MEP: Maximum Expiratory Pressure; ZK: Zdravá Kontrolní skupina; T: Týden

**Pozn.** p hodnota (upraveno pro vícenásobné testování) rozdílu mezi MEP u pacientů s RS v konkrétním čase a normativními hodnotami MEP u zdravých kontrol.

**Obrázek 9** Vývoj hodnot MEP v průběhu studie u pacientů s RR a SP formou RS.



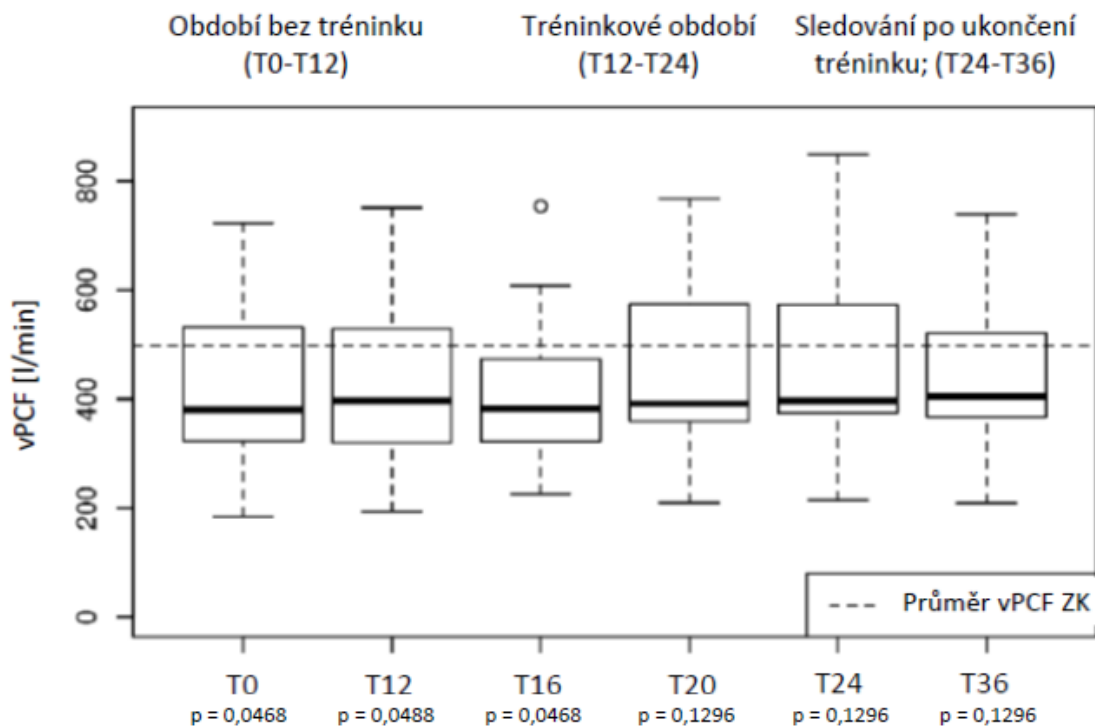
**Zkratky:** MEP: Maximum Expiratory Pressure; RR: Relaps-Remitentní; SP: Sekundárně Progresivní; T: Týden

**Pozn.** p hodnota (upraveno pro vícenásobné testování) rozdílu mezi MEP u pacientů s RS v konkrétním čase a normativními hodnotami MEP u zdravých kontrol.

## vPCF

V období T0-T12 nedošlo k žádné změně vPCF ( $p = 0,5810$ ;  $d = 0,11$ ). Během tréninkového období (T12-T24) došlo ke zvýšení vPCF o 9,6 % ( $p = 0,0036$ ;  $d = 0,57$ ; Tabulka 3). V období po tréninku (T24-T36) došlo k poklesu vPCF ( $p = 0,0023$ ;  $d = -0,63$ ), ale i přesto se vPCF udrželo o 5,5 % nad úrovní hodnoty v T12. V T24 a v T36 nebyl statisticky významný rozdíl mezi pacienty s RS a zdravými kontrolami v hodnotách vPCF (Obrázek 10). Žádný významný rozdíl vPCF mezi RR RS a SP RS nebyl v průběhu trvání studie pozorován (Obrázek 11) (Srp et al. 2021).

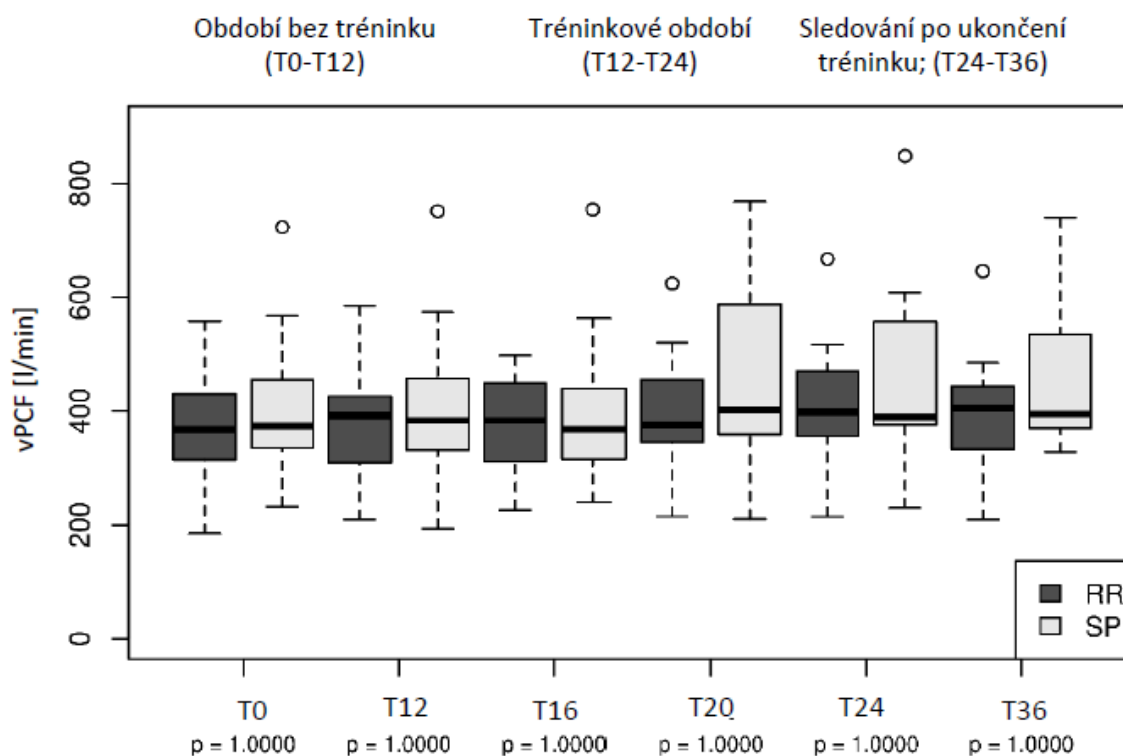
**Obrázek 10** Vývoj hodnot vPCF v průběhu studie.



**Zkratky:** vPCF: Voluntary Peak Cough Flow; RR: Relaps-Remitentní; SP: Sekundárně Progresivní; T: Týden

**Pozn.** p hodnota (upraveno pro vícenásobné testování) rozdílu mezi MEP u pacientů s RS v konkrétním čase a normativními hodnotami MEP u zdravých kontrol.

**Obrázek 11** Vývoj hodnot vPCF v průběhu studie u pacientů s RR a SP formou RS.



**Zkratky:** vPCF: Voluntary Peak Cough Flow; RR: relapsing-remitting; SP: secondary progressive

**Pozn.** p hodnota (upraveno pro vícenásobné testování) rozdílu mezi MEP u pacientů s RS v konkrétním čase a normativními hodnotami MEP u zdravých kontrol.

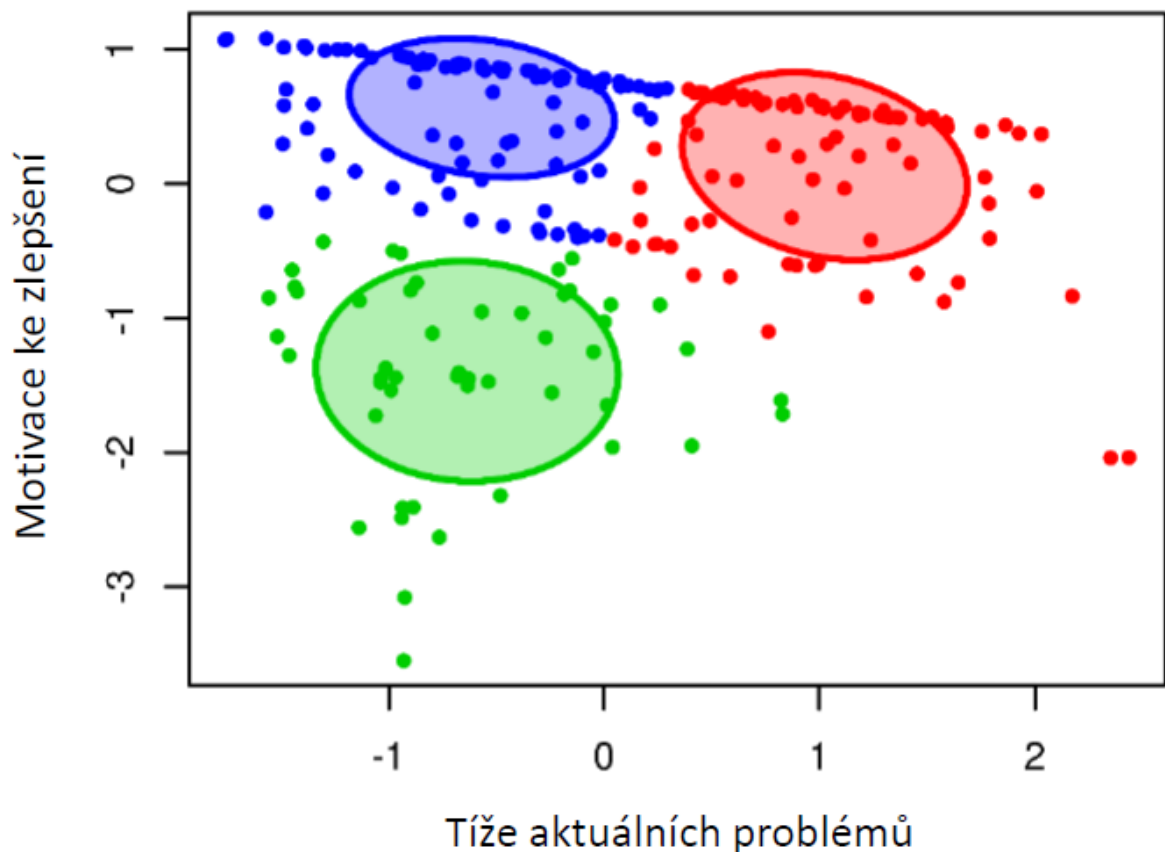
## 4.2. Parkinsonova nemoc (Studie 1)<sup>1</sup>

Dotazníky odevzdalo 248 pacientů (celková návratnost 68 %) a 157 fyzioterapeutů (celková návratnost 74 %). Ne všechny dotazníky byly zcela vyplněny, takže se velikost souboru v některých otázkách lišila. Až 59 % (147/248) respondentů nemělo žádné nebo jen mírné potíže s běžnými denními činnostmi. Žádné pády v posledním roce udalo 38 % (94/247) pacientů. Naopak 20 % (48/247) pacientů referovalo občasné pády (<3/rok) a 30 % (73/247) pacientů velmi časté pády (>3/rok). Téměř pětina pacientů 47/248 (19 %) udávala velké až extrémní potíže v denních aktivitách, mírné až střední potíže uvedlo 176/248 (71 %) a žádné potíže 25/248 (10 %). Na dotaz ohledně motivace se zlepšit v jedné z klíčových oblastí odpovědělo kladně 210/248 (85 %) v oblasti chůze, 202/248 (82 %) v přesunech, 206/248 (83 %) v manuální zručnosti, 201/248 (81 %) ve stabilitě a pádech, 204/248 (82 %) v držení těla a 215/248 (87 %) v kondici. Fyzioterapii v souvislosti s PN absolvovalo 70/248 (28 %) pacientů. Ve všech klíčových oblastech se ukázal vztah mezi odpověďmi pacientů na

<sup>1</sup> Část dat z této studie byla využita v diplomové práci (Srp 2016) a článku (Srp et al. 2018).

otázky, zda se chtějí zlepšit v dané klíčové oblasti a zda jim byla nabídnuta fyzioterapie pro její ovlivnění, jako nezávislý ( $p = 0,088-0,638$ ). Ve více jak polovině případů (65 %) doporučil fyzioterapii neurolog, dále rehabilitační lékař (12 %) a geriatr (3 %). Fyzioterapie probíhala nejčastěji (51 %) ve fyzioterapeutické ambulanci, v ústavní péči (16 %) a v domácím prostředí (14 %). Pouhých 11 % pacientů uvedlo, že fyzioterapie probíhala ve skupině. Většina pacientů (79 %) hodnotila efekt proběhlé fyzioterapie jako uspokojivý. Medián zlepšení po absolvované fyzioterapii na škále od 0 (žádné zlepšení) do 10 (nejvyšší zlepšení) byl 5 (IQR 3-7). Zlepšení přetrvalo u 16/64 (25 %) pacientů méně než jeden měsíc, u 24/64 (38 %) tři měsíce, u 8/64 (12 %) šest měsíců a u 10/64 (16 %) více než rok. Celkem 45 % pacientů označilo informace ze strany lékaře o možnostech fyzioterapie (v čem a jak může pomoci) jako dostačující, 41 % jako částečné a 14 % jako nedostatečné. V případě informací ze strany fyzioterapeutů bylo s informacemi zcela spokojeno 59 % pacientů, 28 % uvedlo, že dostaly pouze částečné informace a ve 13 % byla komunikace označena jako nedostatečná. Celkem 10 % pacientů změnilo fyzioterapeuta pro nespokojenost. Pacienti udávali, že jsou ochotni dojíždět k fyzioterapeutovi specializovanému na problematiku PN průměrně 36 min. Pomocí metody klastrové analýzy byly identifikovány tři ne zcela diskrétní skupiny pacientů (Obrázek 12). První skupinu tvořili pacienti, kteří mají podprůměrné potíže a podprůměrnou potřebou se zlepšit, druhou pacienti s podprůměrnými potížemi a nadprůměrnou potřebou se zlepšit a třetí skupinu tvořili pacienti s nadprůměrnými potížemi a nadprůměrnou potřebou se zlepšit (Gal et al. 2017).

**Obrázek 12** Výsledky klastrové analýzy.



**Pozn.** zelená: malé postižení i motivace; modrá: malé postižení a velká motivace; červená: velké postižení i motivace.

Fyzioterapeuti, kteří vyplnili dotazník, uváděli zájem o problematiku PN až v 70 % případů. Stran svých znalostí uvedlo 25 % respondentů své znalosti o fyzioterapii u PN jako nízké, 63 % jako průměrné a 13 % jako nadprůměrné. Celkem 26 % respondentů odpovědělo, že ročně léčí méně než tři pacienty s PN, 5 % léčí více než 10 % a 52 % respondentů nemá v péči ročně žádného pacienta s PN. Průměrný počet pacientů s PN léčených jedním fyzioterapeutem za rok byl 2,63. Počet pacientů léčených s PN ročně koreloval se znalostí fyzioterapeutů v problematice fyzioterapie u PN ( $p = 0,000$ ). Skupina fyzioterapeutů, která ročně léčila alespoň 3 pacienty s PN, měla významně větší zájem o problematiku fyzioterapie u PN ( $p = 0,003$ ). Při porovnání pořadí důležitosti klíčových oblastí podle pacientů a fyzioterapeutů se ukázal významný rozdíl ( $p = 0,000$ ) v prioritách těchto skupin (Tabulka 4). Pro 53 % respondentů je největší překážkou pro zlepšení fyzioterapeutické péče poskytované pacientům s PN v České republice malá praktická zkušenost s pacienty s PN. Na druhém místě (24 %) byla nedostatečná komunikace mezi poskytovateli zdravotní péče. Terapeuti uvedli, že při fyzioterapii u PN nejčastěji využívají techniky na

neurofyziologickém podkladě (20 %), trénink chůze (11 %), techniky měkkých tkání (10 %) a techniky respirační fyzioterapie (4 %). Využití technik nesouviselo se znalostmi respondentů o specifikách fyzioterapie pacientů s PN ( $p = 0,063$ ). Medián délky trvání poskytované fyzioterapie byl 30 minut (IQR 30–45) a medián celkového počtu terapeutických sezení byl 8 minut (IQR 6,25–10) (Gal et al. 2017).

**Tabulka 4** Průměrné pořadí důležitosti klíčových oblastí podle pacientů a fyzioterapeutů.

	Chůze	Transfery	Manuální zručnost	Stabilita a pády	Postura	Kondice
Důležitost z pohledu pacienta (n=248)	1,91	3,35	3,71	3,56	4,43	3,99
Důležitost z pohledu fyzioterapeuta (n=91)	2,22	2,95	4,13	2,25	4,85	4,60

### 4.3 Parkinsonova nemoc (Studie 2)

Demografické charakteristiky výzkumného souboru jsou shrnuty v tabulce 5. Žádný pacient po celou dobu trvání studie neodstoupil. Medián adherence ke cvičení byl dle výsledků aplikace SpiroGym 90,5 % (mezi 174 a 431 dokončenými výdechovými manévry). Po tréninku došlo ke statisticky významnému nárůstu MEP ( $p = 0,041$ ) a vPCF ( $p = 0,003$ ). Rozdíly v MIP nebyly statisticky významné ( $p = 0,136$ ). V tabulce 6 jsou uvedeny hodnoty MEP, MIP a vPCF z období před tréninkem a po tréninku (Srp et al. 2021).

**Tabulka 5** Demografické a klinické charakteristiky pacientů s PN

Věk (roky)	67 (61-72,3)
Pohlaví (žena/muž)	2/10
Váha (kg)	85.3 (66,8-96,3)
Výška (cm)	175 (167-180)
BMI	25,8 (23,7-30,4)
Trvání nemoci (roky)	10 (9,25-13,5)
H&Y	2 (2-2,25)
MDS-UPDRS III (ON stav)	23,5 (18-33,3)
MoCA	27 (25-27)
Předchozí zkušenosti s chytrým telefonem (ne/ano)	4/8

Medián (interkvartilní rozptyl)

**Zkratky:** BMI: Body Mass Index; H&Y: Hoehn & Yahr skóre; MDS-UPDRS III: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating

**Tabulka 6** Změny MEP, MIP a vPCF v průběhu studie.

	<b>Před RTVS</b>	<b>Po RTVS</b>	<b>Změna</b>	<b>p-hodnota</b>
MEP (cmH <sub>2</sub> O)	128 (106-143)	134 (113-158)	14 (1-25)	<b>0,041</b>
MIP (cmH <sub>2</sub> O)	70 (60-90)	70 (61-92)	3 (0-14)	0,136
vPCF (l/min)	421 (342-557)	504 (444-582)	56 (36-73)	<b>0,003</b>

Medián (interkvartilní rozptyl)

**Zkratky:** MEP: Maximum Expiratory Pressure, MIP: Maximum Inspiratory Pressure, vPCF: voluntary Peak Cough Flow; RTVS: Rezistentní Trénink Výdechového Svalstva

V polostrukturovaném rozhovoru pacienti s PN uvedli, že aplikace SpiroGym byla motivující (11/12), srozumitelná (11/12) a uživatelsky přívětivá (10/12). Všichni účastníci považovali vizuální zpětnou vazbu při RTVS jako významný benefit (12/12). Někteří pacienti (n = 3) navrhli zjednodušení aplikace. Konkrétně by měla obsahovat méně tréninkových dat a mít naopak větší velikost písma. Jeden z pacientů například uvedl: „Jediný výsledek, který je pro mě důležitý je počet provedených manévrů. Zbytek je zbytečný.“ Ostatní pacienti (n = 9) by naopak preferovali pokročilejší možnosti prezentace tréninkových dat, například rozsáhlejší přehledové grafy a tabulky (Srp et al. 2021).

#### **4.4 Multisystémová atrofie**

Souhrn demografických a klinických charakteristik je uveden v tabulce 7. Během 8týdenního období odstoupili 3 pacienti ze studie z důvodu zhoršení MSA bez souvislosti se studijní intervencí. MEP se u pacientů před tréninkem pohybovala od 25 % do 116 % (medián [IQR]: 77.4 % [58.9-96.6]) normativních hodnot a vPCF od 145 do 626 l/min (medián [IQR]: 345 l/min [216-415]) (Srp et al. under review).

**Tabulka 7** Demografické a klinické charakteristiky pacientů s MSA.

Věk (roky)	63 (55-68,5)
Pohlaví (žena/muž)	3/9
Váha (kg)	89 (71-99)
Výška (cm)	182 (167-187)
BMI	28,3 (24,6-29,4)
Trvání nemoci (roky)	4 (2,5-6)
MSA - možná/pravděpodobná	5/7
MSA - P/C	9/3
Global disability scale (UMSARS)	2 (2-3)
IPD	6 (5-7,5)

Medián (interkvartilní rozptyl)

**Zkratky:** BMI: Body Mass Index; MSA: Multiple System atrophy; P: Parkinsonský fenotyp; C Cerebelární fenotyp; UMSARS: Unified multiple system atrophy rating scale; IPD: Index of pulmonary dysfunction

Medián adherence ke cvičení byl během 8týdenního studijního období 100 %. Po tréninku došlo k významnému ( $p = 0,006$ ) nárůstu MEP o 32 %. Rozdíly ve vPCF nebyly významné ( $p = 0,845$ ). V tabulce 8 jsou uvedeny hodnoty MEP a vPCF před tréninkem a po tréninku (Srp et al. under review).

**Tabulka 8** Změny MEP a vPCF v průběhu studie.

	Před RTVS	Po RTVS	Změna	p-hodnota
MEP (cmH <sub>2</sub> O)	70 (62,5-87,3)	92,3 (81,4-128)	20,4 (8,65-31)	<b>0,006</b>
MEP (% NH)	77,4 (58,9-96,6)	102 (79,1-112)	17,9 (9,48-26,3)	<b>0,008</b>
vPCF (l/min)	345 (216-415)	372 (315-466)	-12,5 (-34,5-60,8)	0,845

Medián (interkvartilní rozptyl)

**Zkratky:** MEP: Maximum Expiratory Pressure; vPCF: Voluntary Peak Cough Flow; NH: náležitá hodnota; RTVS: Rezistentní Trénink Výdechového Svalstva



Hodnoty MEP a vPCF pacientů s MSA (n=15) byly na začátku studie korelovány s IPD. Ukázalo se, že IPD negativně koreloval s MEP ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,030$ ) a s vPCF ( $r = -0,87$ ;  $p = 0,001$ ). V ROC analýze se ukázala vynikající schopnost IPD (AUC 0,991) detekovat pacienty v riziku oslabení síly kašle (vPCF <360 l/min; n = 7), vynikající schopnost (AUC 0,98) detekovat pacienty s oslabenou silou kašle (<270 l/min; n = 5) a vynikající schopnost (AUC 0,964) detekovat pacienty s velmi oslabenou silou kašle (<160 l/min; n = 1). Dále AUC 0,795 indikuje přijatelnou schopnost IPD detekovat pacienty se sníženou silou výdechového svalstva (<70 % normativní hodnoty; n = 7). Cut-off skóre, senzitivita a specificita testu IPD jsou uvedeny v Tabulce 9 (Srp et al. under review).

**Tabulka 9** Cut-off skóre, AUC, senzitivita a specificita testu IPD

IPD	Cut-off skóre	AUC (% 95 CI)	Senzitivita (95% CI)	Specificita (95% CI)
<b>vPCF (l/min)</b>				
<360 l/min	≥ 6	0,991 (0,865; 0,999)	1 (0,631; 1)	0,857 (0,421; 0,996)
<270 l/min	≥ 7	0,98 (0,803; 0,998)	1 (0,478; 1)	0,8 (0,444; 0,975)
<160 l/min	≥ 9	0,964 (0,764; 0,995)	1 (0,025; 1)	0,929 (0,661; 0,998)
<b>MEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>				
<70 % (NH)	≥ 6	0,795 (0,339; 0,949)	0,727 (0,39, 0,94)	0,75 (0,194; 0,994)

**Zkratky:** MEP: Maximum Expiratory Pressure; vPCF: Voluntary Peak Cough Flow; AUC: Area Under the Curve; IPD: Index of Pulmonary Disease; NH: Normativní hodnota

## 5. Diskuse

RTVS patří mezi slibnou nefarmakologickou metodu pro podporu hygieny dýchacích cest u neurologických pacientů. Tato práce se soustředila na využití RTVS u tří neurologických onemocnění: RS, PN a MSA.

### 5.1. Roztroušená skleróza

Výsledky naší práce ukázaly, že 12týdenní RTVS významně zvýšil sílu výdechového svalstva hodnocenou MEP a vědomě navozeného kašle hodnocenou vPCF u pacientů s RS (EDSS 5,9). Pacienti s RS byli před tréninkem významně pod normami v obou těchto parametrech. Po 12týdenním tréninku však dosáhli normativních hodnot a tento efekt se udržel po dobu 12ti týdnů od ukončení tréninku.

Po RTVS došlo u pacientů s RS k 36,3% nárůstu síly výdechového svalstva a 9,6% nárůstu síly kašle. Díky 12týdennímu období bez tréninku jsme byli schopni u pacientů s RS odlišit přirozený vývoj síly výdechového svalstva a síly kašle. Procentuální změna síly výdechového svalstva a síly kašle byla od tohoto přirozeného vývoje očištěna a výsledná změna MEP a VPCF tedy odpovídá pouze efektu tréninku. Potenciální klinický význam tohoto zjištění by mohl spočívat v časném započatí respiračního tréninku, což povede ke zpomalení rozvoje slabosti výdechového svalstva a s tím spojené ztráty schopnosti efektivního kašle. V konečném důsledku by toto mohlo znamenat snížení rizika vzniku pneumonie. Studie hodnotící efekt výdechového tréninku u jiných výzkumných skupin uváděly průměrné zlepšení v MEP po 4 až 8 týdnech tréninku mezi 25 až 51 % u zdravých osob (Reyes, Ziman, and Nosaka 2013) a mezi 8.5 až 27 % u pacientů s PN (van de Wetering-van Dongen et al. 2020). Zlepšení naší skupiny bylo v souladu s těmito daty. Po 12 týdnech od konce tréninku MEP a vPCF významně poklesly, ale zůstaly o 16,7 %, respektive 5,5 % nad hodnotou před tréninkem.

Důležitá otázka, která dosud nebyla řešena, je, kdy by měl být RTVS u pacientů s RS zahájen. Lze očekávat, že čím dříve se trénink u pacientů s RS zahájí, tím větší bude jeho efekt. Literatura ukazuje, že účinnost RTVS u pacientů významně klesá s pokročilým stadiem RS (Gosselink 2000). Na druhou stranu nelze předpokládat motivaci k zahájení respiračního tréninku u pacientů, kteří nemají žádné subjektivní problémy s efektivitou expektorace. Domníváme se tedy, že správný čas pro zahájení RTVS pro oddálení nástupu

oslabení výdechového svalstva a účinnosti expektorace začíná ideálně u pacientů s vPCF mezi 270-360 l/min. Jedná se o stav, kdy vPCF již není v náležité normě pro spontánně ventilující dospělé pacienty (>360 l/min) ale zároveň není pod hodnotou 270 l/min, kde již existuje určité riziko komplikací při respiračním infektu z nedostatečné efektivity expektorace. U těchto pacientů lze předpokládat na jedné straně dostatečnou kapacitu pro zlepšení a zároveň na straně druhé motivaci k zahájení tréninku.

Informace o vývoji síly výdechového svalstva a síly kašle v období po tréninku naznačují, že jakmile je respirační trénink zahájen, měli by v něm pacienti dlouhodobě pokračovat. Tento fakt zdůrazňuje potřebu vytvoření „udržovacích“ tréninkových programů, které by sloužily k zachování, respektive ke zpomalení poklesu MEP a vPCF v dlouhodobém horizontu, zejména s ohledem na progresivní povahu RS.

K limitům práce patří absence vyšetření reflexního kašle a záznamu architektury (cough flow waveform) inspirační, komprimační a expirační fáze kašle. Z klinického hlediska by bylo dále přínosné zhodnocení vlivu únavy a kognice pacientů s RS, které mohou potenciálně ovlivnit výsledky RTVS.

## **5.2. Parkinsonova nemoc (Studie 1)**

Hlavní výsledky naší studie prokázaly nedostatečnou preskripci fyzioterapie, nízký počet pacientů s PN léčených ročně fyzioterapeuty, významný rozdíl v prioritách klíčových oblastí mezi fyzioterapeuty a pacienty s PN, nedostatečné využívání technik respirační fyzioterapie stejně jako dalších evidence-based fyzioterapeutických technik, a v neposlední řadě poukázaly na to, že prakticky neexistují pacienti s nadprůměrným postižením, ale s podprůměrnou motivací.

Pouze 15-22 % pacientů s relevantním problémem byla předepsána fyzioterapie. Ve srovnání se zahraničními daty je situace v České republice horší než v Nizozemí v roce 1999, kde se míra preskripce fyzioterapie pohybovala okolo 48 % (de Boer et al. 1999). Pacienti s relevantním problémem mají v České republice oproti Nizozemí třikrát menší šanci být odesláni k fyzioterapeutovi (Keus et al. 2004, Nijkrake et al. 2009). Průměrný počet sezení a délka trvání fyzioterapie je na základě dat získaných od pacientů 8x30 minut. S ohledem na chronicko-progresivní charakter PN je podle Evropských doporučených postupů pro fyzioterapeutickou léčbu PN vhodná kontinuální péče založená na podpoře samostatného zvládnání problémů a domácího cvičení (Keus et al. 2014). Pacienti, kteří

absolvovali fyzioterapii v souvislosti s PN, udávali zlepšení svého stavu v průměru o 50 %, a střední doba zlepšení byla 4,9 měsíce. S fyzioterapií bylo celkově spokojeno 79 % pacientů. Fyzioterapeuti dokázali pacientům lépe vysvětlit možnosti terapie než lékaři. To však není překvapivé vzhledem k tomu, že fyzioterapeuti jsou poskytovateli této odborné péče. Spíše se tedy lze podívat nad tím, že pouze 59 % pacientů odchází od fyzioterapeuta plně edukováno. Neinformovanost o možnostech terapie obecně snižuje adherenci k léčbě a spolupráci pacienta (Jack et al. 2010, Pickering et al. 2013). Pacienti byli ochotni dojíždět za fyzioterapeutem specializovaným na problematiku PN průměrně 36 minut, což je více než dvakrát déle ve srovnání s Nizozemím (Keus et al. 2012).

Výsledky klastrové analýzy ukázaly, že v našem souboru pacientů nebyli téměř žádní pacienti, kteří by měli nadprůměrné problémy a podprůměrnou motivaci se zlepšit. Toto zjištění lze interpretovat tak, že i když někteří pacienti s podprůměrnými problémy nejsou motivováni k fyzioterapii, budou, až se jejich stav zhorší. Zde je však potřeba poznamenat, že čím později se trénink u pacientů s PN zahájí, tím méně bude tento trénink efektivní (Keus et al. 2014). U některých méně motivovaných pacientů s podprůměrným postižením by bylo možné tento výsledek využít jako jakousi negativní motivaci k tréninku ve smyslu edukace o následcích rozhodnutí necvičit.

Nejčastěji používané techniky, které fyzioterapeuti v této studii uvedli, se v doporučených postupech pro fyzioterapeutickou léčbu vůbec nevyskytují (Keus et al. 2014). Na druhou stranu techniky, které doporučené postupy uvádějí, využívají fyzioterapeuti jen málo. Např. pouze 4 % fyzioterapeutů nabízí pacientům s PN techniky respirační fyzioterapie. Mezi nejčastější příčiny úmrtí pacientů s neurologickým onemocněním patří infekty dýchacích cest (Pennington et al. 2010). Proto považujeme nedostatečné využívání respirační fyzioterapie za znepokojivé. Monitorace respiračních funkcí a včasná preskripce RFT je u pacientů s PN zcela zásadní. Jako vhodné řešení nedostatečné utilizace respirační fyzioterapie se nabízí zvýšit informovanost fyzioterapeutů v respirační problematice u PN, např. formou souhrnných článků či odborných kurzů.

Nejdůležitějšími překážkami optimální péče o pacienty s PN, které uvádějí fyzioterapeuti jsou: malý počet pacientů s PN léčených ročně, nedostatečná komunikace, absence specializovaných kurzů fyzioterapie a absence pokynů. Tyto důvody jsou v souladu s dříve publikovanými holandskými studiemi (Keus et al. 2004, Nijkraak et al. 2009).

Tato demografická studie začala jako první svého druhu mapovat kvalitu a dostupnost fyzioterapie u pacientů s PN v České republice. Výsledky ukazují na nízkou preskripci fyzioterapie u pacientů s relevantním problémem a potvrzují tak, že současný model péče o tyto pacienty není optimální a vyžaduje změnu. Současný systém zdravotní péče o osoby s PN v České republice se ukázal jako ještě méně efektivní než systém nizozemský před více než 22 lety, který tamní odborníci nepovažovali za optimální. Proto je i v České republice vhodná reorganizace fyzioterapeutické péče. V zahraničí prověřený a efektivní model péče je projekt ParkinsonNet. Jedná se o síť vyškolených odborníků, která v současnosti v Nizozemí čítá více než 2 700 zdravotníků z více než 19 lékařských i nelékařských profesí. Umožňuje pacientům najít ve svém okolí specialistu na daný problém vyškoleného v používání fyzioterapeutických postupů založených na vědeckých důkazech. V implementaci ParkinsonNetu lze postupovat podle metodických pokynů, které byly publikovány v Keus et al. 2012 a které popisují vznik tohoto modelu v Nizozemsku.

### **5.3. Parkinsonova nemoc (Studie 2)**

Výsledky pilotní studie ukazují, že aplikace SpiroGym je využitelná v domácím respiračním tréninku u pacientů s PN. Všichni účastníci studie považovali trénink spojený s aplikací SpiroGym za motivující, srozumitelný, uživatelsky přívětivý a ocenili mobilitu zařízení a snadnou obsluhu hardwaru i softwaru aplikace. Dokonce i účastníci ( $n = 3$ ) s mírnou kognitivní poruchou (MoCA 24-25), kteří zároveň neměli ani předchozí zkušenosti s chytrým telefonem, zvládli aplikaci používat bez potíží a bez pomoci druhé osoby. S ohledem na výsledky získané z polostrukturovaného rozhovoru mohou být pacienti rozděleni do dvou skupin. První skupina ( $n = 3$ ) navrhla ještě zjednodušit aplikaci. Druhá skupina ( $n = 9$ ) naopak preferovala pokročilejší možnosti aplikace včetně přehledových grafů a více statických výstupů aplikace. Aby byly splněny potřeby obou skupin, měla by být aplikace v budoucnu schopna pracovat v základním i pokročilém režimu.

Dva týdny RTVS vedly k výraznému zlepšení síly výdechového svalstva a síly kašle. Zlepšení pacientů v této pilotní studii je kvantitativně srovnatelné s výsledky jiných studií s delší dobou trvání výdechového tréninku (Reyes, Castillo, and Castillo 2020, Reyes et al. 2018). Při interpretaci takto rychlého zlepšování je třeba vzít v úvahu možný efekt vizuální zpětné vazby. Lze předpokládat, že vizuální zpětná vazba zvýšila tréninkové úsilí ve srovnání s běžným tréninkem bez této kontroly. Tento efekt lze pozorovat v některých studiích (Park, Kim, and Kim 2015, Weakley et al. 2019).

I přesto, že medián adherence k předepsanému počtu výdechů v tréninkovém období byl vysoký, rozsah dokončených výdechových manévru byl poměrně variabilní. Zatímco někteří pacienti (n = 5) se dle aplikace SpiroGym rozhodli trénovat nad stanovený počet opakování, u jiných pacientů (n = 6) byl počet provedených výdechových manévru dle aplikace SpiroGym naopak nižší. Pacienti byly při výstupním vyšetření dotázáni examínátorem, zda cvičili dle zadané intenzity. Skupina, co cvičila dle aplikace SpiroGym více, přiznala, že cvičili nad rámec zadaného cvičení. Kdežto skupina, co dle aplikace SpiroGym cvičila méně, tvrdila, že cvičili dle zadané intenzity. Vysvětlením této skutečnosti pravděpodobně je, že zpočátku měli někteří pacienti potíže s provedením dostatečně silného výdechového manévru (nedosáhli tréninkové zóny). Takové manévry nebyly zahrnuty do celkového množství správně provedených výdechů v aplikaci SpiroGym, a tento fenomén způsobil zkreslení celkové adherence. Tato skutečnost je důležitá pro budoucí studie i klinickou praxi. Online sdílení tréninkových dat s terapeutem by mohlo vést k včasné detekci nedostatečného výkonu, popř. obtíží s tréninkem, a umožnit tak terapeutům okamžitě upravit parametry tréninku.

Síla nádechového svalstva MIP byla v naší kohortě měřena pro objektivizaci případného efektu učení (learning effect) při vyšetření MEP. MEP je závislý na úsilí pacienta a vzhledem ke krátké době trvání studie (odstupu vstupního a výstupního vyšetření) by bylo možné namítnout, že zde mohl efekt učení hrát roli (van de Wetering-van Dongen et al. 2020). Avšak vzhledem k tomu, že v průběhu studie nedošlo k žádné změně hodnoty MIP (nádechové svalstvo nebylo cíleně trénováno, a za případnou změnu by tedy mohl pouze efekt učení), lze tvrdit, že ke zlepšení MEP došlo pouze na podkladě tréninku.

K hlavnímu limitu této studie patří malý výzkumný vzorek pacientů. V budoucích pracích je plánováno prokázat efekt vizuální zpětné vazby na MEP a vPCF při RTVS na větším vzorku a dále zjistit efekt aplikace SpiroGym v podpoře dlouhodobé adherence a compliance v RTVS.

#### **5.4. Multisystémová atrofie**

Naše práce byla první studií svého druhu, která hodnotila využitelnost a efekt výdechového tréninku u pacientů s MSA. Výsledky prokázaly, že je výdechový trénink u pacient s MSA přínosný a vede ke zvýšení MEP. Dále jsme objektivizovali IPD jako slibný screeningový

nástroj pro identifikaci pacientů s MSA se sníženou silou kašle a sníženou silou výdechového svalstva.

Osm týdnů RTVS vedlo k zvýšení síly výdechového svalstva o 32 %. Po skončení studie dosáhli pacienti s MSA normativních hodnot MEP odpovídajících jejich věku a pohlaví nebo je dokonce mírně překročili (Evans and Whitelaw 2009). Pozorovaný efekt výdechového tréninku u naší skupiny je podobný efektu zjištěného u jedinců s PN (Reyes, Castillo, and Castillo 2020, Reyes et al. 2018) nebo roztroušenou sklerózou (Srp et al. 2021). Toto zjištění je důležité vzhledem k rychlosti progresu MSA ve srovnání s PN a RS. Adherence k terapii byla v obou tréninkových měsících 100 %. Toto ukazuje, že i intenzivní RTVS byl pro pacienty s MSA proveditelný, a to i přesto, že je u MSA únava častým symptomem (Xu et al. 2021).

I přestože nebyli po tréninku v naší kohortě pacientů pozorovány statisticky významné rozdíly v síle kašle, je důležité si uvědomit, že MSA je rychle progredující onemocnění (Refolo et al. 2018). Proto i udržení statu quo lze považovat za uspokojivý efekt terapie. Skutečnost, že vPCF v naší kohortě pacientů s MSA zůstala relativně konstantní, lze vysvětlit posílením výdechového svalstva, které je klíčové v genezi výdechového proudu vzduchu při kašli. Podobné výsledky byly prokázány i u jiných rychle progredujících neurodegenerativních onemocnění. Např. u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou, kteří po dobu 8 týdnů trénovali sílu výdechového svalstva, také nebyly pozorovány významné rozdíly v síle kašle po dokončení tréninku. Toto však neplatilo pro kontrolní skupinu, u které se síla kašle v průběhu studie snížila (Plowman et al. 2019).

Výsledky této studie ukázaly, že IPD je vysoce přesný v detekci pacientů se silou kašle  $<360$  l/min. Navíc se ukázalo, že dokáže i velmi přesně identifikovat tři skupiny pacientů podle jejich hodnot vPCF: 1) pacienti v riziku oslabení síly kašle (cut-off  $\geq 6$ ; vPCF  $<360$  l/min); 2) pacienti s oslabenou silou kašle (cut-off  $\geq 7$ ; vPCF  $<270$  l/min), a 3) pacienti s velmi oslabenou silou kašle (cut-off  $\geq 9$ ; vPCF  $<160$  l/min). Dále dokáže identifikovat i pacienty s oslabením výdechového svalstva (cut-off  $\geq 6$ ; MEP  $<70$  % normativní hodnoty). Toto zjištění je pro klinickou praxi velmi relevantní. IPD by proto mohl sloužit jako užitečný screeningový nástroj pro detekci pacientů, které je vhodné odeslat k specifickému respiračnímu vyšetření a případnému zahájení respirační fyzioterapie. Dále, pokud chybí potřebné vybavení pro vyšetření síly respiračního svalstva a síly kašle (což je v klinické praxi častý případ), mohou být cut-off skóre rozdělovací tíži oslabení síly kašle použity pro

výběr vhodných technik respirační fyzioterapie pro podporu hygieny dýchacích cest. S výhodou se lze řídit podle algoritmu pro výběr vhodné techniky respirační fyzioterapie, který se využívá u pacientů s PN a který je založený na hodnotě vPCF a MEP (Srp et al. 2020).

Mezi hlavní limity této studie patří absence kontrolní skupiny bez tréninku. Vzhledem k tomu, že MSA je vzácné onemocnění s velmi malou prevalencí, je nevyhnutelné pro potřeby většího výzkumného vzorku, aby v budoucím výzkumu spojilo síly více Extrapiramidových center. Dále nízký počet pacientů, který neumožnil rozlišit účinek výdechového tréninku u pacientů s MSA-C a MSA-P. Budoucí výzkum by měl zahrnovat kontrolní skupinu za účelem objektivizace efektu „udržení“ statu quo síly expektorace.



## **6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz**

### **6.1. Roztroušená skleróza**

#### 6.1.1. Závěry

- 12týdenní rezistentní trénink výdechového svalstva významně zvýšil sílu výdechového svalstva a vědomě navozené síly kašle u pacientů s RS s těžkým hybným deficitem.
- Pacienti s RS před tréninkem vykazovali významně nižší MEP a vPCF ve srovnání se zdravou skupinou. Po 12týdenním tréninku tento rozdíl přestal být významný a udržel se nevýznamný i po dobu 12 týdnů od ukončení tréninku.
- Je potřeba rozvoje dlouhodobých programů k udržení pozitivních výsledků RTVS, zejména s ohledem na progresivní povahu RS.

#### 6.1.2. Zhodnocení cílů a hypotéz

1. Primární cíl, kterým bylo zjistit efekt 12týdenního rezistentního tréninku výdechového svalstva na sílu výdechového svalstva a sílu kašle, byl splněn.
2. Sekundární cíl, totiž prokázat retenci změn výdechového svalstva a sílu kašle po 12týdnech od konce tréninku, byl splněn.
3. Hypotéza, že 12týdenní rezistentní trénink výdechového svalstva povede ke zvýšení síly výdechového svalstva a síly kašle, nebyla vyvrácena.
4. Hypotéza, že po 12týdnech od ukončení cvičení budou změny zachovány, nebyla vyvrácena.

## **6.2. Parkinsonova nemoc (Studie 1)**

### 6.2.1. Závěry

- Výsledky prokázaly nízkou preskripci fyzioterapie u pacientů s PN.
- Utilizace technik respirační fyzioterapie u pacientů s PN je nedostatečná.
- Nejdůležitějšími překážkami optimální péče o pacienty s PN jsou: malá zkušenost s pacienty s PN, nedostatečná komunikace, absence specializovaných kurzů fyzioterapie a absence pokynů.
- Je zapotřebí reorganizace aktuálního modelu fyzioterapeutické péče u pacientů s PN v České republice.

### 6.2.2. Zhodnocení cílů a hypotéz

1. Primární cíl, zjistit jaká je kvalita a dostupnost fyzioterapie pro pacienty s PN v České republice, byl splněn.
2. Sekundární cíl, zjistit jaká je utilizace respirační fyzioterapie u pacientů s PN, byl splněn.
3. Hypotéza, že utilizace respirační fyzioterapie u pacientů s PN je nízká, nebyla vyvrácena.

### **6.3. Parkinsonova nemoc (Studie 2)**

#### 6.3.1. Závěry

- Výsledky prokázaly, že aplikace SpiroGym je použitelná v domácím respiračním tréninku u pacientů s PN.
- Všichni účastníci studie považovali použití aplikace SpiroGym při tréninku za motivující, a aplikaci samu za srozumitelnou a uživatelsky přívětivou.

#### 6.3.2. Zhodnocení cílů a hypotéz

1. Cíl, vytvořit aplikaci pro mobilní telefon poskytující zpětnou vazbu, byl splněn.
2. Cíl, ověřit využitelnost aplikace v praxi u pacientů s PN, byl splněn.
3. Hypotéza, že pacienti s PN zvládnou samostatně používat aplikaci SpiroGym při RTVS, nebyla vyvrácena.

## 6.4. Multisystémová atrofie

### 6.4.1. Závěry

- Výsledky prokázaly, že intenzivní rezistentní trénink výdechového svalstva je využitelný u pacientů s MSA.
- 8týdenní rezistentní trénink výdechového svalstva významně zvýšil sílu výdechového svalstva.
- Síla kašle zůstala po tréninku nezměněna.
- Index plicní dysfunkce je potenciálně využitelným nástrojem pro detekci pacientů s se sníženou silou kašle a sníženou silou výdechového svalstva.

### 6.4.2. Zhodnocení cílů a hypotéz

1. Primární cíl, kterým bylo zjistit využitelnost a efekt rezistentního tréninku výdechového svalstva na sílu výdechového svalstva a sílu kašle u pacientů s MSA, byl splněn.
2. Sekundární cíl, zjistit využitelnost Indexu plicní dysfunkce jako screeningového nástroje pro identifikaci pacientů se sníženou silou výdechového svalstva a síly kašle, byl splněn.
3. Hypotéza, že výdechový trénink bude využitelný u pacientů s MSA, nebyla vyvrácena.
4. Hypotéza, že rezistentní trénink povede k zvýšení síly výdechového svalstva a síly kašle, nebyla vyvrácena pro sílu výdechového svalstva, ale byla vyvrácena pro sílu kašle.
5. Hypotéza, že Index plicní dysfunkce bude využitelný pro identifikaci pacientů se sníženou silou výdechového svalstva a síly kašle, nebyla vyvrácena.

## 7. Souhrny

### 7.1. Souhrn

Předmětem této práce byla problematika respirační fyzioterapie u vybraných neurologických onemocnění.

U pacientů s RS jsme prokázali, že rezistentní trénink výdechového svalstva zaměřený na maximální sílu vedl k významnému zvýšení síly výdechového svalstva a síly vědomě navozeného kašle. Výsledky z období po ukončení tréninku však naznačují, že jakmile pacienti zahájí trénink, měli by v něm pokračovat dlouhodobě. To vede k potřebě vytvoření „udržovacích“ tréninkových programů s cílem uchovat, resp. zpomalit pokles síly výdechového svalstva a síly vědomě navozeného kašle s ohledem na progresivní charakter onemocnění.

U pacientů s PN jsme v demografické studii zjistili, že současný model fyzioterapeutické péče není optimální. Nedochozí k dostatečné preskripci fyzioterapie, existuje významný rozdíl v prioritách klíčových oblastí mezi fyzioterapeuty a pacienty s PN, a nakonec je zde nedostatečná utilizace technik respirační fyzioterapie. Je proto zapotřebí reorganizace aktuálního modelu péče u pacientů s PN v České republice. Nabízí se v zahraničí prověřený a efektivní model fyzioterapeutické péče ParkinsonNet (<https://www.parkinsonnet.com/>). Jako vhodné řešení nedostatečné utilizace respirační fyzioterapie u pacientů s PN se nabízí zlepšení informovanosti fyzioterapeutů v České republice v respirační problematice u PN, např. formou souhrnných článků či odborných kurzů. Na základě těchto zjištění jsme za prvé publikovali v Československé neurologii a neurochirurgii souhrnný článek „Hygiena dýchacích cest u pacientů s Parkinsonovou nemocí: přehled problematiky a možnosti fyzioterapeutické intervence“ (Srp et al. 2020). Za druhé, dle vzoru ParkinsonNet, jsme v České republice vytvořili společnost ParkinsonCare (<https://parkinsoncare.cz/>), která pořádá odborná školení v problematice fyzioterapie u pacientů s PN a sdružuje vyškolené fyzioterapeuty. Aktuálně je v České republice vyškolen 43 fyzioterapeutů ve specifické léčbě pacientů s PN.

Dále jsme vytvořili a patentovali mobilní aplikaci SpiroGym, která poskytuje vizuální zpětnou vazbu při tréninku a zasílá výsledky tréninku přes zabezpečený server přímo terapeutovi pro telemedicínské potřeby. V pilotní studii jsme ověřili její použitelnost u

pacientů s PN. Pacienti považovali trénink spojený s aplikací za motivující, srozumitelný a uživatelsky přívětivý, což svědčí pro značný potenciál aplikace SpiroGym v klinické praxi. Je však potřeba v dalších studiích ověřit, jaká je její přidaná hodnota v krátkodobém ale hlavně dlouhodobém respiračním tréninku.

Nakonec jsme prokázali efekt rezistentního tréninku výdechového svalstva u pacientů s MSA, u kterých došlo k významnému zvýšení síly výdechového svalstva. Jednalo se o první studii svého druhu, která využití RTVS u pacientů s MSA hodnotila. Dále jsme prokázali velký potenciál Indexu plicní dysfunkce pro detekci MSA pacientů se sníženou silou kašle a sníženou silou výdechového svalstva.

## 7.2. Summary

The topic of this thesis is respiratory physiotherapy in selected neurological diseases.

We have demonstrated that expiratory muscle strength (EMST) training can significantly increase expiratory muscle strength (MEP) and voluntary cough efficacy (vPCF) in patients with multiple sclerosis (MS). Information about detraining outcomes presented in this study show that once EMST is started, patients should continue with it. This highlights the need for the development of maintenance programs to sustain expiratory muscle strength and voluntary cough strength gains following intensive periods of training especially considering the progressive nature of MS.

We conducted a demographic study to investigate the quality and availability of physiotherapy for Parkinson's disease (PD) patients in Czech Republic. The results showed that the PD healthcare model in the Czech Republic is suboptimal. The referral rate for physiotherapy is low, there is a significant difference in core area priorities between physiotherapists and patients with PD, and finally there is very low utilization of respiratory physiotherapy in PD patients. Therefore, reorganization is needed. The Dutch ParkinsonNet healthcare model (<https://www.parkinsonnet.com/>) could serve as an example of an effective model. The solution for insufficient utilization of respiratory physiotherapy in patients with PD is to improve awareness of physiotherapists in the Czech Republic for respiratory issues in PD. Based on these findings, we published a summary article in the Czechoslovak Neurology and Neurosurgery journal "Airway clearance in patients with Parkinson's disease– overview and possibilities of physiotherapeutic intervention" (Srp et al. 2020). Secondly, following the example of ParkinsonNet, we created the company ParkinsonCare (<https://parkinsoncare.cz/>) in the Czech Republic, which organizes professional training in specific physiotherapy for patients with PD and connects them with trained physiotherapists. Currently, 43 physiotherapists are trained in the Czech Republic to treat patients with PD.

We developed and patented a mobile application, SpiroGym, which provides visual feedback during training and sends the training results via a secure server directly to the therapist for telemedicine needs. In a pilot study, we verified its feasibility in patients with PD. Study results indicated that EMST coupled with the SpiroGym app is feasible and potentially useful in patients with PD. Patients considered the EMST with SpiroGym app

to be motivating, understandable, and user-friendly. Additional studies are needed to evaluate the impact of EMST on disease progression over longer intervals.

Finally, we demonstrated the EMST training is feasible in multiple system atrophy (MSA) patients and resulted in significant improvements in MEP. This was the first study to evaluate the effects of EMST in MSA patients. Moreover, Index of pulmonary dysfunction has been shown as a potentially useful instrument to detect MSA patients at risk of decreased cough efficacy and expiratory muscle weakness.



## 8. Seznam literatury

- Aiello, Marina, Anais Rampello, Franco Granella, Matteo Maestrelli, Panagiota Tzani, Paolo Immovilli, Marco Franceschini, Dario Olivieri, and Alfredo %J Respiration Chetta. 2008. "Cough efficacy is related to the disability status in patients with multiple sclerosis." *76* (3):311-316.
- Ambler, Z, J Bednařík, and E Růžička. 2010. "Klinická neurologie, speciální část." *Praha: Triton*.
- Benarroch, Eduardo E %J Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. 2007. "Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure of multiple system atrophy." *22* (2):155-161.
- Bott, Julia, Sharron Blumenthal, Maria Buxton, Sheric Ellum, Caroline Falconer, Rachel Garrod, Alex Harvey, Tracey Hughes, Melanie Lincoln, and Christine Mikelsons. 2009. "Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient." *Thorax* 64 (Suppl 1):i1-i52.
- Button, Brian, Henry P Goodell, Eyad Atieh, Yu-Cheng Chen, Robert Williams, Siddharth Shenoy, Elijah Lackey, Nathan T Shenkute, Li-Heng Cai, and Robert G Dennis. 2018. "Roles of mucus adhesion and cohesion in cough clearance." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115 (49):12501-12506.
- Canning, Brendan J, Anne B Chang, Donald C Bolser, Jaclyn A Smith, Stuart B Mazzone, Lorcan McGarvey, Todd M Adams, Kenneth W Altman, Alan F Barker, and Surinder S Birring. 2014. "Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report." *Chest* 146 (6):1633-1648.
- Cortelli, Pietro, Giovanna Calandra-Buonaura, Eduardo E Benarroch, Giulia Giannini, Alex Iranzo, Phillip A Low, Paolo Martinelli, Federica Provini, Niall Quinn, and Eduardo Tolosa. 2019. "Stridor in multiple system atrophy: consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment." *Neurology* 93 (14):630-639.
- de Boer, Angela GEM, Mirjam AG Sprangers, Hans D Speelman, and Hanneke CJM de Haes. 1999. "Predictors of health care use in patients with Parkinson's disease: a longitudinal study." *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 14 (5):772-779.
- Ebihara, Satoru, Hiroshi Saito, Akio Kanda, Mizue Nakajoh, Hidenori Takahashi, Hiroyuki Arai, and Hidetada Sasaki. 2003. "Impaired efficacy of cough in patients with Parkinson disease." *Chest* 124 (3):1009-1015.
- European, Respiratory Society, and American Thoracic Society. 2002. "ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing." *American journal of respiratory and critical care medicine* 166 (4):518.
- Evans, John A, and William A Whitelaw. 2009. "The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults." *Respiratory care* 54 (10):1348-1359.
- Fanciulli, Alessandra, and Gregor K Wenning. 2015. "Multiple-system atrophy." *New England Journal of Medicine* 372 (3):249-263.
- Fertl, E, A Doppelbauer, and E Auff. 1993. "Physical activity and sports in patients suffering from Parkinson's disease in comparison with healthy seniors." *Journal of Neural Transmission-Parkinson's Disease and Dementia Section* 5 (2):157-161.
- Fischer, Anthony J, Maria I Pino-Argumedo, Brianna M Hilkin, Cullen R Shanrock, Nicholas D Gansemer, Anna L Chaly, Keyan Zarei, Patrick D Allen, Lynda S Ostedgaard, and Eric A Hoffman. 2019. "Mucus strands from submucosal glands initiate mucociliary transport of large particles." *JCI insight* 4 (1).

- Fontana, Giovanni A, Tito Pantaleo, Federico Lavorini, Francesco Benvenuti, and Salvatore Gangemi. 1998. "Defective motor control of coughing in Parkinson's disease." *American journal of respiratory and critical care medicine* 158 (2):458-464.
- Francesco, Andrani, Aiello Marina, Bertorelli Giuseppina, Crisafulli Ernesto, and Chetta Alfredo. 2018. "Cough, a vital reflex. Mechanisms, determinants and measurements." *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* 89 (4):477.
- Fry, Donna K, Lucinda A Pfalzer, Anang R Chokshi, Michelle T Wagner, and Emily S %J Journal of Neurologic Physical Therapy Jackson. 2007. "Randomized control trial of effects of a 10-week inspiratory muscle training program on measures of pulmonary function in persons with multiple sclerosis." 31 (4):162-172.
- Gal, Ota, Martin Srp, Romana Konvalinkova, Martina Hoskovcova, Vaclav Capek, Jan Roth, and Evzen Ruzicka. 2017. "Physiotherapy in Parkinson's disease: building ParkinsonNet in Czechia." *Parkinson's Disease* 2017.
- Gilman, Sid, GK Wenning, PAet al Low, DJ Brooks, CJ Mathias, JQ Trojanowski, Nicholas W Wood, Carlo Colosimo, A Dürr, and CJ Fowler. 2008. "Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy." *Neurology* 71 (9):670-676.
- Gosselink, Rik. 2000. "Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients." *Archives of physical medicine and rehabilitation* 81 (6):747-751.
- Gosselink, Rik, Ludwig Kovacs, Pierre Ketelaer, Herwig Carton, Marc %J Archives of physical medicine Decramer, and rehabilitation. 2000. "Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients." 81 (6):747-751.
- Hainaut, Karl, and Jacques Duchateau. 1989. "Muscle fatigue, effects of training and disuse." *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 12 (8):660-669.
- Hamazaki, Nobuaki, Kentaro Kamiya, Ryota Matsuzawa, Kohei Nozaki, Takafumi Ichikawa, Shinya Tanaka, Takeshi Nakamura, Masashi Yamashita, Emi Maekawa, and Chiharu Noda. 2020. "Prevalence and prognosis of respiratory muscle weakness in heart failure patients with preserved ejection fraction." *Respiratory medicine* 161:105834.
- Hao, Naohito, Anna Sasa, Sirima Kulvanich, Yuta Nakajima, Kouta Nagoya, Jin Magara, Takanori Tsujimura, and Makoto Inoue. 2021. "Coordination of Respiration, Swallowing, and Chewing in Healthy Young Adults." *Frontiers in physiology* 12.
- Havrdová, Eva. 2013. *Roztroušená skleróza: Mladá fronta*.
- Hegland, Karen Wheeler, Michael S Okun, and Michelle S Troche. 2014. "Sequential voluntary cough and aspiration or aspiration risk in Parkinson's disease." *Lung* 192 (4):601-608.
- Hegland, Karen Wheeler, Michelle S Troche, Alexandra E Brandimore, Paul W Davenport, and Michael S Okun. 2014. "Comparison of voluntary and reflex cough effectiveness in Parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* 20 (11):1226-1230.
- Hobson, JP, NI Edwards, and RJ Meara. 2001. "The Parkinson's Disease Activities of Daily Living Scale: a new simple and brief subjective measure of disability in Parkinson's disease." *Clinical Rehabilitation* 15 (3):241-246.
- Hough, Alexandra. 2017. *Hough's Cardiorespiratory Care: An Evidence-Based, Problem-Solving Approach*: Elsevier Health Sciences.
- Hsieh, Hsiu-Fang, and Sarah E Shannon. 2005. "Three approaches to qualitative content analysis." *Qualitative health research* 15 (9):1277-1288.
- Huff, Alyssa, Alyssa Brown, Barbara K Smith, and Teresa Pitts. 2017. "Mechanisms for Successful Rehabilitation of Cough in Parkinson's Disease Using Expiratory Muscle Strength Training." *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups* 2 (13):93-102.

- Huff, Alyssa, Trevor A Day, Mason English, Mitchell D Reed, Shaelynn Zouboules, Gurdarn Saran, Jack K Leacy, Carli Mann, Joel DB Peltonen, and Ken D O'Halloran. 2019. "Swallow-breathing coordination during incremental ascent to altitude." *Respiratory physiology & neurobiology* 265:121-126.
- Hughes, Andrew J, Susan E Daniel, Linda Kilford, and Andrew J Lees. 1992. "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry* 55 (3):181-184.
- Hukuhara, Takeshi, and Hiromasa Okada. 1956. "Effects of deglutition upon the spike discharges of neurones in the respiratory center." *The Japanese journal of physiology* 6:162-166.
- Chatwin, M. 2009. "Mechanical aids for secretion clearance." *Int J Respir Care* 5:50-54.
- Chatwin, M, E Ross, N Hart, AH Nickol, MI Polkey, and AK Simonds. 2003. "Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness." *European Respiratory Journal* 21 (3):502-508.
- Chen, Yu, Kingsley Travis Abel, John T Janecek, Yunan Chen, Kai Zheng, and Steven C Cramer. 2019. "Home-based technologies for stroke rehabilitation: A systematic review." *International journal of medical informatics* 123:11-22.
- Chiara, Toni, A Daniel Martin, Paul W Davenport, Donald C %J Archives of physical medicine Bolser, and rehabilitation. 2006. "Expiratory muscle strength training in persons with multiple sclerosis having mild to moderate disability: effect on maximal expiratory pressure, pulmonary function, and maximal voluntary cough." 87 (4):468-473.
- Jack, Kirsten, Siannadh Mairi McLean, Jennifer Klaber Moffett, and Eric Gardiner. 2010. "Barriers to treatment adherence in physiotherapy outpatient clinics: a systematic review." *Manual therapy* 15 (3):220-228.
- Karpati, George, and W King Engel. 1968. "Correlative histochemical study of skeletal muscle after suprasegmental denervation, peripheral nerve section, and skeletal fixation." *Neurology* 18 (7):681-681.
- Keus, Samyra HJ, Bastiaan R Bloem, Dagmar Verbaan, Pieter A de Jonge, Marnix Hofman, Bob J van Hilten, and Marten Munneke. 2004. "Physiotherapy in Parkinson's disease: utilisation and patient satisfaction." *Journal of neurology* 251 (6):680-687.
- Keus, Samyra, Marten Munneke, Mariella Graziano, Jaana Paltamaa, Elisa Pelosin, Josefa Domingos, Susanne Brühlmann, Bhanu Ramaswamy, Jan Prins, and Chris Struiksma. 2014. "European physiotherapy guideline for Parkinson's disease." *The Netherlands: KNGF/ParkinsonNet*.
- Keus, SHJ, LB Oude Nijhuis, MJ Nijkrake, BR Bloem, and M Munneke. 2012. "Improving community healthcare for patients with Parkinson's disease: the Dutch model." *Parkinson's Disease* 2012.
- Kisner, Carolyn, Lynn Allen Colby, and John Borstad. 2017. *Therapeutic exercise: Foundations and techniques*: Fa Davis.
- Kuo, Yu-Chi, Jomei Chan, Yu-Ping Wu, Jeffrey R Bernard, and Yi-Hung Liao. 2017. "Effect of expiratory muscle strength training intervention on the maximum expiratory pressure and quality of life of patients with Parkinson disease." *NeuroRehabilitation* 41 (1):219-226.
- Laghi, Franco, Veeranna Maddipati, Timothy Schnell, W Edwin Langbein, Martin J %J Respiratory Physiology Tobin, and Neurobiology. 2017. "Determinants of cough effectiveness in patients with respiratory muscle weakness." 240:17-25.
- Laveneziana, Pierantonio, Andre Albuquerque, Andrea Aliverti, Tony Babb, Esther Barreiro, Martin Dres, Bruno-Pierre Dubé, Brigitte Fauroux, Joaquim Gea, and Jordan A Guenette. 2019. "ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise." *European Respiratory Journal* 53 (6).

- Leith, David E. 1985. "The development of cough." *American Review of Respiratory Disease* 131 (S5):S39-S42.
- Leow, Li Pyn, Lutz Beckert, Tim Anderson, and Maggie-Lee Huckabee. 2012. "Changes in chemosensitivity and mechanosensitivity in aging and Parkinson's disease." *Dysphagia* 27 (1):106-114.
- Lumb, Andrew B, and Caroline R Thomas. 2020. *Nunn's applied respiratory physiology eBook*: Elsevier Health Sciences.
- Martin-Harris, Bonnie, Martin B Brodsky, Christina Clare Price, Yvonne Michel, and Bobby Walters. 2003. "Temporal coordination of pharyngeal and laryngeal dynamics with breathing during swallowing: single liquid swallows." *Journal of applied physiology*.
- Miller, MR, J Hankinson, V Brusasco, F Burgos, R Casaburi, A Coates, and J Wanger. 2005. Standardisation of spirometry, 26 (2), 319–338.
- Morice, AH, GA Fontana, MG Belvisi, SS Biring, KF Chung, Peter Vytutas Dicipinigaitis, JA Kastelik, LP McGarvey, JA Smith, and M Tatar. 2007. "ERS guidelines on the assessment of cough." *European respiratory journal* 29 (6):1256-1276.
- Mu, Liancai, Stanislaw Sobotka, Jingming Chen, Hungxi Su, Ira Sanders, Charles H Adler, Holly A Shill, John N Caviness, Johan E Samanta, and Thomas G Beach. 2012. "Altered pharyngeal muscles in Parkinson disease." *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 71 (6):520-530.
- Mutluay, FK, HN Gürses, and Sabahattin %J Clinical rehabilitation Saip. 2005. "Effects of multiple sclerosis on respiratory functions." 19 (4):426-432.
- Neumannova, K, T Dousova, V Sedlak, J Zatloukal, S Kos, and J Zatloukal. 2017. "The Czech Pneumological and Physiological Society and the Czech Society for Paediatric Pulmonology Guidelines for Long-term Home Treatment Using the CoughAssist Machine in Patients with Serious Cough Disorders." *CESKA A SLOVENSKA NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE* 80 (4):480-484.
- Nijkraake, Maarten J, Samyra HJ Keus, Rob AB Oostendorp, Sebastiaan Overeem, Wim Mulleners, Bastiaan R Bloem, and Marten Munneke. 2009. "Allied health care in Parkinson's disease: referral, consultation, and professional expertise." *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 24 (2):282-286.
- Palazzo, Clémence, Evelyne Klinger, Véronique Dorner, Abdelmajid Kadri, Olivier Thierry, Yasmine Boumenir, William Martin, Serge Poiraudau, and Isabelle Ville. 2016. "Barriers to home-based exercise program adherence with chronic low back pain: Patient expectations regarding new technologies." *Annals of physical and rehabilitation medicine* 59 (2):107-113.
- Papapetropoulos, Spiridon, Alexander Tuchman, Daniel Laufer, Athanassios G Papatsoris, Nektarios Papapetropoulos, Deborah C %J Journal of Neurology Mash, Neurosurgery, and Psychiatry. 2007. "Causes of death in multiple system atrophy." 78 (3):327-329.
- Park, Han-Kyu, Yeong-Ju Kim, and Tae-Ho Kim. 2015. "The role of visual feedback in respiratory muscle activation and pulmonary function." *Journal of physical therapy science* 27 (9):2883-2886.
- Pennington, Susan, Kalyani Snell, Mark Lee, and Richard Walker. 2010. "The cause of death in idiopathic Parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* 16 (7):434-437.
- Pickering, Ruth M, Carolyn Fitton, Claire Ballinger, Louise Fazakarley, and Ann Ashburn. 2013. "Self reported adherence to a home-based exercise programme among people with Parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* 19 (1):66-71.
- Pitts, Teresa, Donald Bolser, John Rosenbek, Michelle Troche, Michael S Okun, and Christine Sapienza. 2009. "Impact of expiratory muscle strength training on voluntary cough and swallow function in Parkinson disease." *Chest* 135 (5):1301-1308.

- Plowman, Emily K, Lauren Tabor-Gray, K Michelle Rosado, Terrie Vasilopoulos, Rael Robison, Jennifer L Chapin, Joy Gaziano, Tuan Vu, and Clifton Gooch. 2019. "Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis: Results of a randomized, sham-controlled trial." *Muscle & nerve* 59 (1):40-46.
- Refolo, Violetta, Francesco Bez, Alexia Polissidis, Daniela Kuzdas-Wood, Edith Sturm, Martina Kamaratou, Werner Poewe, Leonidas Stefanis, M Angela Cenci, and Marina Romero-Ramos. 2018. "Progressive striatonigral degeneration in a transgenic mouse model of multiple system atrophy: translational implications for interventional therapies." *Acta neuropathologica communications* 6 (1):1-24.
- Reyes, Alvaro, Adrián Castillo, and Javiera Castillo. 2019. "Effects of Expiratory Muscle Training and Air Stacking on Peak Cough Flow in Individuals with Parkinson's Disease." *Lung*:1-5.
- Reyes, Alvaro, Adrián Castillo, and Javiera Castillo. 2020. "Effects of expiratory muscle training and air stacking on peak cough flow in individuals with Parkinson's disease." *Lung* 198 (1):207-211.
- Reyes, Alvaro, Adrián Castillo, Javiera Castillo, and Isabel Cornejo. 2018. "The effects of respiratory muscle training on peak cough flow in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled study." *Clinical rehabilitation* 32 (10):1317-1327.
- Reyes, Alvaro, Mel Ziman, and Ken %J Chest Nosaka. 2013. "Respiratory muscle training for respiratory deficits in neurodegenerative disorders: a systematic review." 143 (5):1386-1394.
- Rietberg, Marc B, Janne M Veerbeek, Rik Gosselink, Gert Kwakkel, and Erwin EH %J Cochrane Database of Systematic Reviews van Wegen. 2017. "Respiratory muscle training for multiple sclerosis." (12).
- Ross, BB, R Gramiak, and H Rahn. 1955. "Physical dynamics of the cough mechanism." *Journal of Applied Physiology* 8 (3):264-268.
- Rossi, Bruno, Gabriele Siciliano, MARIA CHIARA Carboncini, MARIA LAURA Manca, R Massetani, P Viacava, and A Muratorio. 1996. "Muscle modifications in Parkinson's disease: myoelectric manifestations." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* 101 (3):211-218.
- Růžička, Evžen, Karel Šonka, Petr Marusič, and Robert Rusina. 2019. *Neurologie*: Stanislav Juhaňák-Triton.
- Saleem, Ahmad F, Christine M Sapienza, and Michael S Okun. 2005. "Respiratory muscle strength training: treatment and response duration in a patient with early idiopathic Parkinson's disease." *NeuroRehabilitation* 20 (4):323-333.
- Sancho, Jesús, Emilio Servera, Juan Díaz, and Julio Marín. 2004. "Comparison of peak cough flows measured by pneumotachograph and a portable peak flow meter." *American journal of physical medicine & rehabilitation* 83 (8):608-612.
- Santos, Rejane Barreto dos, Anderson Santos Fraga, Maria das Graças Wanderley de Coriolano, Bruna Ferreira Tiburtino, Otávio Gomes Lins, Ana Cristina Falcão Esteves, and Nadja Maria Jorge Asano. 2019. "Respiratory muscle strength and lung function in the stages of Parkinson's disease." *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 45 (6).
- Sapienza, Christine, Michelle Troche, Teresa Pitts, and Paul Davenport. 2011. "Respiratory strength training: concept and intervention outcomes." *Seminars in speech and language*.
- Shannon, R, DM Baekey, KF Morris, and BG Lindsey. 1996. "Brainstem respiratory networks and cough." *Pulmonary pharmacology* 9 (5-6):343-347.
- Shulman, Lisa M, Leslie I Katzel, Frederick M Ivey, John D Sorkin, Knachelle Favors, Karen E Anderson, Barbara A Smith, Stephen G Reich, William J Weiner, and Richard F %J

- JAMA neurology Macko. 2013. "Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease." *70* (2):183-190.
- Silverman, Erin P, Giselle Carnaby-Mann, Teresa Pitts, Paul Davenport, Michael S Okun, and Christine Sapienza. 2014. "Concordance and discriminatory power of cough measurement devices for individuals with Parkinson disease." *Chest* 145 (5):1089-1096.
- Silverman, Erin Pearson, Sarah Miller, Yi Zhang, Bari Hoffman-Ruddy, James Yeager, Janis J %J Multiple Sclerosis Journal–Experimental Daly, Translational, and Clinical. 2017. "Effects of expiratory muscle strength training on maximal respiratory pressure and swallow-related quality of life in individuals with multiple sclerosis." *3* (2):2055217317710829.
- Smeltzer, SUZANNE C, MARC H Lavietes, RAYMOND Troiano, and STUART D Cook. 1989. "Testing of an index of pulmonary dysfunction in multiple sclerosis." *Nursing research* 38 (6):370-374.
- Smeltzer, Suzanne C, Marc H Levietes, Stuart D %J Archives of physical medicine Cook, and rehabilitation. 1996. "Expiratory training in multiple sclerosis." *77* (9):909-912.
- Srp, M, O Gal, R Konvalinkova, M Hoskovcova, V Capek, J Roth, and E Ruzicka. 2018. "Physiotherapy in Parkinson's disease in the Czech Republic-a demographic study." *CESKA A SLOVENSKA NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE* 81 (2):194-198.
- Srp, M, O Gal, R Korteova, R Jech, E Ruzicka, and M Hoskovcova. 2020. "Airway clearance in patients with Parkinson's disease-overview and possibilities of physiotherapeutic intervention." *CESKA A SLOVENSKA NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE* 83 (4):375-381.
- Srp, Martin. 2016. "Analýza kvality a dostupnosti fyzioterapeutické péče o pacienty s Parkinsonovou nemocí na území hlavního města Prahy." Mgr., Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave.
- Srp, Martin, Vaclav Capek, Ota Gal, Eva Kubala Havrdova, Robert Jech, Rebeka Korteova, Klara Novotna, Evzen Ruzicka, Hana Ruzickova, and Barbora Srpova. 2021. "Severely disabled multiple sclerosis patients can achieve the performance of healthy subjects after expiratory muscle strength training." *Multiple Sclerosis and Related Disorders*:103187.
- Srp, Martin, Rebeka Korteová, Radim Kliment, Robert Jech, Evžen Růžička, and Martina Hoskovcová. 2021. "Expiratory Muscle Strength Training in Patients with Parkinson's Disease: A Pilot Study of Mobile Monitoring Application." *Movement Disorders Clinical Practice*.
- Thompson, Alan J, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, William M Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi, Jorge Correale, Franz Fazekas, Massimo Filippi, and Mark S Freedman. 2018. "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria." *The Lancet Neurology* 17 (2):162-173.
- Troche, Michelle S, Alexandra E Brandimore, Michael S Okun, Paul W Davenport, and Karen W Hegland. 2014. "Decreased cough sensitivity and aspiration in Parkinson disease." *Chest* 146 (5):1294-1299.
- van de Wetering-van Dongen, Veerle, Johanna G Kalf, Philip J van der Wees, Bastiaan R Bloem, and Maarten J Nijkrake. 2020. "The Effects of Respiratory Training in Parkinson's Disease: A Systematic Review." *Journal of Parkinson's disease* (Preprint):1-19.
- van Nimwegen, Marlies, Arlene D Speelman, Esther JM Hofman-van Rossum, Sebastiaan Overeem, Dorly JH Deeg, George F Borm, Marleen HL van der Horst, Bastiaan R Bloem, and Marten Munneke. 2011. "Physical inactivity in Parkinson's disease." *Journal of neurology* 258 (12):2214-2221.

- Wang, Yao, Wei-bo Shao, Li Gao, Jie Lu, Hao Gu, Li-hua Sun, Yan Tan, and Ying-dong %J PLoS One Zhang. 2014. "Abnormal pulmonary function and respiratory muscle strength findings in Chinese patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy—comparison with normal elderly." 9 (12):e116123.
- Wanner, Adam, Matthias Salathé, and Thomas G O'Riordan. 1996. "Mucociliary clearance in the airways." *American journal of respiratory and critical care medicine* 154 (6):1868-1902.
- Warnecke, Tobias, Bendix Labeit, Jens Schroeder, Alexander Reckels, Sigrid Ahring, Sriramya Lapa, Inga Claus, Paul Muhle, Sonja Suntrup-Krueger, and Rainer Dziewas. 2021. "Neurogenic dysphagia: systematic review and proposal of a classification system." *Neurology* 96 (6):e876-e889.
- Weakley, Jonathon JS, Kyle M Wilson, Kevin Till, Dale B Read, Joshua Darrall-Jones, Gregory AB Roe, Padraic J Phibbs, and Ben Jones. 2019. "Visual feedback attenuates mean concentric barbell velocity loss and improves motivation, competitiveness, and perceived workload in male adolescent athletes." *The Journal of Strength & Conditioning Research* 33 (9):2420-2425.
- Westerdahl, Elisabeth, Anna Wittrin, Margareta Kånåhols, Martin Gunnarsson, and Ylva %J The clinical respiratory journal Nilsagård. 2016. "Deep breathing exercises with positive expiratory pressure in patients with multiple sclerosis—a randomized controlled trial." 10 (6):698-706.
- Xu, Fang, Hui Wang, Quanzhen Zhao, Hongyan Huang, Pingping Ning, Qiuyan Shen, Dan Xie, Haitao Lu, and Yanming Xu. 2021. "Fatigue prevalence and associated factors in patients with multiple system atrophy." *Acta Neurologica Scandinavica*.
- Zhang, Wei, Lei Zhang, Ning Zhou, Enqiang Huang, Qi Li, Tongyu Wang, Chunchao Ma, Bin Li, Chen Li, and Yanfen Du. 2019. "Dysregulation of respiratory center drive (P0. 1) and muscle strength in patients with early stage idiopathic Parkinson's disease." *Frontiers in neurology* 10:724.

## 9. Seznam publikací

### 9.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

**Srp M**, Capek V, Gal O, Havrdova E, Jech R, Korteova R, Novotna K, Růžička E, Ruzickova H, Srpova B, Hoskovcová M. Severely disabled multiple sclerosis patients can achieve the performance of healthy subjects after expiratory muscle strength training. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2021. ISSN 22110348. doi:10.1016/j.msard.2021.103187. **(IF: 4.339)**

Gal O, **Srp M**, Konvalinkova R, Hoskovcova M, Capek V, Roth J, Ruzicka E. Physiotherapy in Parkinson's Disease: Building ParkinsonNet in Czechia. *Parkinson's Disease* 2017; 2017:1-7. doi:10.1155/2017/8921932. **(IF: 2.117)**

**Srp M**, Korteová R, Kliment R, Jech R, Růžička E, Hoskovcová M. Expiratory muscle strength training in Parkinson's disease patients: a pilot study of mobile monitoring application. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2021. ISSN 2330-1619. doi:10.1002/mdc3.13313. **(bez IF)**

**Srp M**, Gál O, Korteová R, Jech R, Růžička E, Hoskovcová M. Hygiena dýchacích cest u pacientů s Parkinsonovou nemocí – přehled problematiky a možností fyzioterapeutické intervence. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2020, 83/116(4), 375-381. ISSN 12107859. doi:10.14735/amcsnn2020375. **(IF: 0.350)**

**Srp M**, Gal O, Konvalinkova R, Hoskovcova M, Čapek V, Roth J, Ruzicka E. Fyzioterapie u Parkinsonovy nemoci v České republice – demografická studie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2018, 81/114(2), 194-198. DOI: 10.14735/amcsnn2018194. **(IF: 0.350)**



## 9.2. Publikace in extenso, které nejsou podkladem disertace

Dornak T, Justanova M, Konvalinkova R, Riha M, Muzik J, Hoskovcova M, **Srp M**, Navratilova D, Otruba P, Gal O, Svobodova I, Dusek L, Bares M, Kanovsky P, Jech R. Prevalence and evolution of spasticity in patients suffering from first-ever stroke with carotid origin: a prospective, longitudinal study. *European Journal of Neurology*. 2019, 26: 880-886. DOI: 10.1111/ene.13902. **(IF: 4.516)**

Dornak T, Justanova M, Konvalinkova R, Muzik J, Hoskovcova M, **Srp M**, Riha M, Navratilova D, Otruba P, Gal O, Dusek L, Jech R, Bares M, Kanovsky P. Early manifestation of spasticity after first stroke in the territory of the internal carotid artery: A prospective multicenter study. *Biomedical Papers*. 2018, 162 (4): 319-323. DOI: 10.5507/bp.2018.024. **(IF: 1.141)**

Dostálová S, Kemlink D, Příhodová I, **Srp M**, Miler M, Šonka K. Ventilační terapie u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2021, 84/117(3), 232-236. doi:10.48095/cccsnn2021232. **(IF: 0.350)**

Klempíř J, Šarbochová I, Růžičková L, Bezuchová E, Gál O, **Srp M**, Novák F. Doporučené postupy pro nutriční podporu u cévních mozkových příhod. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2020, 83/116(6), 667-673. ISSN 12107859. doi:10.48095/cccsnn2020667. **(IF: 0.350)**

## **10. Příloha – soubor publikací in extenso, které jsou podkladem disertace**