

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav fyzioterapie

Ivana Frgalová

**Možnosti a efektivita fyzioterapie
u myastenických syndromů**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Bronislava Schusterová

Olomouc 2011

ANOTACE

Název práce:

Možnosti a efektivita fyzioterapie u myastenických syndromů

Název práce v AJ:

Possibilities and the effectiveness of physiotherapy in the treatment of myasthenic syndromes

Datum zadání: 2011-01-31

Datum odevzdání: 2011-05-06

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav fyzioterapie

Autor práce: Frgalová Ivana

Vedoucí práce: MUDr. Bronislava Schusterová

Abstrakt v ČJ:

Bakalářská práce pojednává o myasthenia gravis a dalších příbuzných myastenických syndromech. Podává ucelený obraz od etiologie, přes klinickou manifestaci po možnosti fyzioterapeutické intervence. Fyzioterapie je především zaměřená na ovlivnění dvou hlavních symptomů – únavy a respiračních obtíží.

Abstrakt v AJ:

This bachelor work deals with myasthenia gravis and other related maysthenic syndroms. Integrated view goes through etiology, over clinic manifestation to the possibilities of physiotherapy intervention. Physiotherapy is primarily aimed to influence two main symptoms - fatigue and respiratory problems.

Klíčová slova v ČJ:

myastenický syndrom, myasthenia gravis, únava, svalová výdrž, respirace, fyzioterapie

Klíčová slova v AJ:

myasthenic syndrome, myasthenia gravis, fatigue, muscle endurance, respiration, physiotherapy

Rozsah: 61 stran, 6 s. příloh

Prohlašuji, že jsem závěrečnou bakalářskou práci vypracovala samostatně pod odborným vedením MUDr. Bronislavy Schusterové a uvedla jsem všechny použité literární a odborné zdroje.

Olomouc 6. května 2011

podpis

Děkuji MUDr. Bronislavě Schusterové za cenné rady, ochotu a vstřícnost při metodickém vedení bakalářské práce.

OBSAH

ÚVOD	7
1 NERVOSVALOVÝ PŘENOS	8
1.1 Nervosvalový přenos	8
1.2 Patologie nervosvalové ploténky	9
2 CHARAKTERISTIKA MYASTENICKÝCH SYNDROMŮ	10
2.1 Myasthenia gravis	10
2.1.1 Historie myasthenia gravis	10
2.1.2 Výskyt myasthenia gravis	10
2.1.3 Etiologie myasthenia gravis	11
2.1.4 Rozdělení myasthenia gravis	11
2.2 Lambert-Eatonův myastenický syndrom	12
2.2.1 Historie Lambert-Eatonova myastenického syndromu	12
2.2.2 Výskyt Lambert-Eatonova myastenického syndromu	13
2.2.3 Etiologie Lambert-Eatonova myastenického syndromu	13
2.3 Kongenitální myastenické syndromy	14
2.3.1 Historie kongenitálních myastenických syndromů	14
2.3.2 Výskyt kongenitálních myastenických syndromů	14
2.3.3 Etiologie kongenitálních myastenických syndromů	15
3 KLINICKÉ PROJEVY MYASTENICKÝCH SYNDROMŮ	16
3.1 Klinický obraz myasthenia gravis	16
3.1.1 Svalová slabost u myasthenia gravis	17
3.1.2 Oslabení extraokulárních svalů	17
3.1.3 Oslabení mimických svalů	18
3.1.4 Oslabení žvýkacích svalů (m. masseter)	18
3.1.5 Oslabení svalstva jazyka (extraglossálních i intraglossálních svalů)	18
3.1.6 Oslabení svalů jícnu (pharyngeálního svalstva)	19
3.1.7 Oslabení svalstva hrtanu (laryngeálního svalstva)	19
3.1.8 Oslabení flexorů a extenzorů krční páteře	19
3.1.9 Postižení respiračního systému	20

3.2	Klinický obraz Lambert-Eatonova myastenického syndromu.....	21
3.3	Klinický obraz kongenitálních myastenických syndromů	22
4	MYASTENICKÁ KRIZE.....	24
5	DIAGNOSTIKA MYASTENICKÝCH SYNDROMŮ	26
5.1	Anamnéza.....	26
5.2	Provokační testy	26
5.3	Farmakologické testování	27
5.4	Vyšetření krve	27
5.5	Elektrofyzilogické testování	27
5.6	Pomocná zobrazovací vyšetření.....	28
6	TERAPIE MYASTENICKÝCH SYNDROMŮ.....	29
6.1	Myasthenia gravis	29
6.1.1	Symptomatická léčba	29
6.1.2	Imunomodulační léčba	30
6.2	Lambert-Eatonův myastenický syndrom	30
6.3	Kongenitální myastenické syndromy	31
7	FYZIOTERAPIE U MYASTHENIA GRAVIS A MYASTENICKÝCH SYNDROMŮ.....	32
7.1	Kondice, postura a mobilita	32
7.2	Orofaciální terapie.....	34
7.3	Respirační fyzioterapie	35
8	DISKUZE.....	37
	ZÁVĚR	46
	REFERENČNÍ SEZNAM	47
	SEZNAM ZKRATEK	54
	SEZNAM PŘÍLOH.....	55
	PŘÍLOHY	56

ÚVOD

Myasthenie gravis a jí příbuzné syndromy – Lambert-Eatonův myastenický syndrom a kongenitální myastenické syndromy, jsou vzácná onemocnění nervosvalové ploténky charakteristické svalovou slabostí a unavitelností. Myasthenia gravis postihuje postsynaptickou část nervosvalové ploténky, při Lambert-Eatonově myastenickém syndromu útočí protilátky na presynaptickou část a u kongenitálních myastenických syndromů se jedná o genetický defekt bílkovin podílejících se na nervosvalovém přenosu.

V úvodu práce je stručné shrnutí fyziologického nervosvalového přenosu a popis patologických projevů na nervosvalové ploténce. Následuje charakteristika jednotlivých onemocnění z historického pohledu, jejich výskyt a etiologie. Podstatná část práce se věnuje klinickému obrazu a terapii, dále diagnostice myastenických syndromů od anamnézy přes provokační testy, elektrofyziologické vyšetření a pomocné zobrazovací metody. Diskuze a Závěr práce podrobněji rozebírají a shrnují možnosti fyzioterapie s cílem ovlivnění jednotlivých symptomů myastenické nemoci a zlepšení funkčního potenciálu pacienta.

Hlavním cílem práce je zpracovat možnosti a přínos fyzioterapie v léčbě myasthenia gravis a myastenických syndromů s cílem pozitivně ovlivnit průběh onemocnění.

1 NERVOSVALOVÝ PŘENOS

1.1 Nervosvalový přenos

Spojení svalu a nervu probíhá na specializované synapsi – nervosvalové ploténce. Skládá se ze tří hlavních částí. Presynaptická membrána, terminální část motoneuronu, obsahuje množství mitochondrií a vezikul s acetylcholinem. Další částí je synaptická štěrbina a nakonec postsynaptická membrána svalového vlákna, na jejímž povrchu se nacházejí receptory pro acetylcholin. Postsynaptická membrána je tvořena sarkolemou svalového vlákna, která se vrásní a vznikají zde prohlubeniny s tzv. sekundárními synaptickými štěrbinami (Zámečník, 2005).

Acetylcholin je chemický neurotransmitter, jehož syntéza probíhá v terminálním neuronu z acetyl-koenzymu A a cholinu. Vytvořený acetylcholin je skladován ve vezikulách, které vznikají invaginací axonální membrány. Shluky vezikul se nacházejí v aktivních zónách presynaptické membrány (Ambler, 2010).

K uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbiny je nutná přítomnost akčního potenciálu a iontů kalcia. Akční potenciál aktivuje napětím řízené kanály kalcia v terminální části presynaptické membrány, kterými vápníkové ionty vstupují do cytosolu, což zapříčiní další kaskádu pochodů. Vezikuly s acetylcholinem se dostanou do aktivní zóny, zde proběhne jejich spojení s presynaptickou buněčnou membránou a acetylcholin se vyplaví do synaptické štěrbiny. (Ambler, 2010)

Na postsynaptické membráně jsou umístěny nikotinové acetylcholinové receptory, které jsou po chemické stránce pentamerický transmembránový glykoprotein. Acetylcholinové receptory jsou složeny z podjednotek, a to dvou alfa, dále z bety, delta a u dospělého z podjednotky epsilon. Molekula acetylcholinu se naváže mezi podjednotku alfa a delta, otevřou se sodíkové kanály. Sodíkové ionty pronikají do svalového vlákna (Ambler, 2010).

Jedna vezikula obsahuje přibližně 5 000 – 10 000 molekul acetylcholinu, toto množství je označováno jako kvantum. Spontánní uvolnění kvanta acetylcholinu umožní otevření asi 2 000 sodíkových kanálů, vzniká tak miniaturní ploténkový potenciál, který způsobí částečnou depolarizaci postsynaptické membrány. Až několik

set uvolněných kvant acetylcholinu dosáhne depolarizace postsynaptické membrány (Ambler, 2010).

Acetylcholin musí být odstraněn ze synaptické štěrbiny, což se děje z části difúzí, hlavní podíl má především enzym acetylcholinesteráza. Následně vzniknou nové vezikuly naplněné acetylcholinem. Acetylcholinové receptory mají degenerační a regenerační schopnost, jejich obměna trvá po dobu 6 – 13 dnů. Pro zabudování nových receptorů do postsynaptické membrány je nutná přítomnost svalově specifické tyrosinkinázy (MuSK) a jejího aktivátoru – agrinu (Ambler, 2010). (viz příl. 1., s.56)

1.2 Patologie nervosvalové ploténky

U myastenia gravis byly na nervosvalové ploténce pozorovány tyto změny – snížení celkové plochy presynaptických zakončení, simplifikace postsynaptické membrány, což znamená výrazný úbytek sekundárních prohlubenin, které byly abnormálně mělké a široké, nebo jejich úplné chybění (Zámečník, 2005).

Naopak u Lambert-Eatonova myastenického syndromu byly častým nálezem nepoškozené nervosvalové ploténky. Druhým významným jevem byla hypertrofie postsynaptické oblasti se zvýšenou celkovou plochou a větším množstvím záhybů. U presynaptické části byly popsány tyto změny – snížení počtu mitochondrií a zmenšení průměru synaptických vezikul (viz příl. 2., s. 56) (Zámečník, 2005).

2 CHARAKTERISTIKA MYASTENICKÝCH SYNDROMŮ

Mezi myastenické syndromy můžeme zařadit několik onemocnění mající společnou příčinu a některé symptomy. Jedná se o vzácná onemocnění s poruchou nervosvalového přenosu - myasthenii gravis (MG), Lambert- Eatonův myastenický syndrom (LEMS) a kongenitální myastenické syndromy (CMS). Společným příznakem je především svalová slabost a unavitelnost, z důvodu postižení různých etáží nervosvalové ploténky.

2.1 Myasthenia gravis

2.1.1 Historie myasthenia gravis

Název pochází z řeckých slov - mys (sval), asthenia (slabost) a latinského gravis (těžký) (Schützner, Šmat, 2005). Thomas Willis poprvé v roce 1672 popsal onemocnění, které dnes známe jako myasthenia gravis. V roce 1877 Samuel Wilks vyličil případ dívky s generalizovanou slabostí a se strabismem, o které se rodinný lékař domníval, že je nepřičetná. Trpěla dysartrií, dysfagií, nebyla schopna kašlat a obtížně se ji dýchalo, což způsobilo její smrt. Z pitvy však vyšlo najevo, že nález na nervovém systému byl normální. Poté v roce 1879 Erb zaznamenal tři podobné případy a v roce 1893 Goldflam přidal další tři. Následně se objevil v medicínské literatuře termín Erb-Goldflamův komplex symptomů. Termín myashtenia gravis pseudoparalytica uvedl Jolly v roce 1895. Laquer a Weigert popsali hrubý i mikroskopický nález tymomu u pacientů s myasthenií gravis v roce 1901. Od té doby byly přesně nadefinovány klinické rysy myasthenia gravis (Herrmann, 1970).

2.1.2 Výskyt myasthenia gravis

Myasthenia gravis, i přestože je popisovaná jako vzácné onemocnění, má vzrůstající výskyt díky lepší diagnostice. Prevalence je 20 případů na 100 000 obyvatel (Juel, 2007). V České republice se prevalence pohybuje 130-150 pacientů na 1 milion

obyvatel. Incidence má narůstající charakter, diagnostikováno ročně je minimálně 150 případů myasthenie gravis (Piřha, Ambler, 2004). Co se týče závislosti projevu onemocnění vzhledem k věku a pohlaví, Juel uvádí, že u pacientů mladších 40 let převládají v poměru 7:3 ženy nad muži. V pátém deceniu se poměr vyrovnává. Po 50 roce života mírně převyšuje výskyt onemocnění u mužů proti ženám v poměru 3:2. (Juel, 2007) K největšímu výskytu u žen dochází během druhého až třetího decenia, u mužů vrcholí projev myasthenie gravis až v šestém deceniu (Piřha, 2010).

2.1.3 Etiologie myasthenia gravis

Podstatou myasthenie gravis je tvorba protilátek proti acetylcholinovým receptorům na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky. Jsou rozeznávány, podle mechanismu postižení nervosvalové ploténky, dva druhy – seropozitivní a seronegativní myasthenii gravis (Špalek, 2010).

U seropozitivní MG jsou u 80-85 % pacientů v krvi přítomné IgG protilátky, které se navážou na acetylcholinové receptory, nejčastěji na alfa podjednotky. Později následuje snížení počtu receptorů z obvyklého počtu 30-40 milionů o 70–80%. Dochází k simplifikaci postsynaptické membrány spolu se zmenšením acetylcholinových receptorů. Snížení resyntézy nových acetylcholinových receptorů má za následek selhání nervosvalového přenosu, i když dochází k uvolňování acetylcholinu z vezikul. Forma seropozitivní MG je spojena s poruchou funkce tymu, vyskytují se hyperplazie thymu nebo nacházíme nádor, tymom (Špalek, 2010).

Seronegativní MG je odlišná v tom, že protilátky útočí na svalově specifickou tyrosinkinázu. Mechanismus, jakým působí protilátky proti specifické tyrosinkináze, ještě není přesně znám. Převažuje však názor, že protilátky zabraňují aktivaci specifické tyrosinkinázy, což má za následek snížení shlukování acetylcholinových receptorů a selhání nervosvalového přenosu. U pacientů se seronegativním MG je méně pravděpodobný výskyt poškození tymu (Špalek, 2010).

2.1.4 Rozdělení myasthenia gravis

MG se dělí podle postižených svalových skupin na formu generalizovanou, kterou trpí až 80% pacientů s MG, a formu fokální, která je také nazývána jako okulární

myastenie, již trpí 20% pacientů. Vrchol onemocnění proběhne v 67% případů během prvního roku. Varujícím faktem je, že až u 20% nemocných může dojít k myastenické krizi (Piřha, 2010).

Okulární myastenie má dva typy. U prvního je postižení okohybných svalů stabilní po 4 roky. U druhého typu dochází k progresi.

Generalizovaná forma MG se dělí dle stupně závažnosti – mírnou, střední a těžkou. Mírná forma začíná postižením okulárních svalů. Dále se rozšiřuje, nejsou však postihnuty svaly bulbární a dýchací. Střední forma je charakterizovaná postupnou generalizací s následným postižením bulbárních svalů. Pokud dojde ke generalizaci onemocnění a oslabení svalů bulbárních i dýchacích, jedná se o generalizovanou těžkou MG (Keller, 2005).

U generalizované formy MG je nejčastějším prvním příznakem slabost extraokulárních svalů v 80%, jako druhé v pořadí následuje postižení svalů šíje a mimických svalů 15%. Nejméně, pouze u 10% pacientů, se projeví MG oslabením pletencových svalů (Piřha, 2010).

2.2 Lambert-Eatonův myastenický syndrom

2.2.1 Historie Lambert-Eatonova myastenického syndromu

V roce 1953 Anderson a jeho kolegové popsali případ 47letého muže s bronchiálním tumorem, progresivní proximální svalovou slabostí a hyporeflexií, která se vyvinula v dlouhotrvající apnoe po aplikaci succinylcholinu. Došli k závěru, že těžká svalová slabost byla myastenického typu. Tento pacient předvedl klinický obraz toho, co my dnes známe jako Lambert-Eatonův myastenický syndrom (Seneviratne, Silva, 1999).

Na setkání Americké lékařské společnosti v roce 1956 Lambert, Eaton a Rooke přednesli případy šesti pacientů s poruchou nervosvalového přenosu spojenou s maligním tumorem. Odhalili, že některé klinické a elektrofyziologické rysy byly odlišné od myasthenia gravis. Později v roce 1957 Eaton a Lambert shrnuli klinické a elektrofyziologické poznatky myastenického syndromu (Seneviratne, Silva, 1999).

2.2.2 Výskyt Lambert-Eatonova myastenického syndromu

Přibližně 60% pacientů s Lambert-Eatonovým myastenickým syndromem má souvislost s malobuněčným karcinomem plic (Seneviratne, Silva, 1999). Zhruba 3% pacientů s malobuněčným karcinomem plic trpí LEMS. Prevalence malobuněčného karcinomu plic v USA je 5 případů na 1 milion obyvatel. Problém působí, že ne vždy je LEMS diagnostikován, takže skutečná incidence je pravděpodobně vyšší. V České republice nejsou epidemiologicky zpracovány studie LEMS. Častěji jsou postiženi muži než ženy v poměru 2:1. Lambert-Eatonův myastenický syndrom začíná v pozdějším věku. Výskyt u dětí je možný ale velice vzácný (Stickler, Sanders, 2009). Pokud se LEMS objeví před 30 rokem života, spojitost s malobuněčným karcinomem plic je málo pravděpodobná (Seneviratne, Silva, 1999). Klinický obraz často předchází objevení karcinomu. Ve většině případů je karcinom nalezen během prvních dvou let od začátku příznaků LEMS a prakticky ve všech případech během čtyř let (Stickler, Sanders, 2009).

2.2.3 Etiologie Lambert-Eatonova myastenického syndromu

Lambert-Eatonův myastenický syndrom způsobuje svalovou slabost z důvodu patologicky nízkého acetylcholinového uvolnění na nervosvalové ploténce. Autoimunitní protilátky napadají napětím řízené kalciové kanály na presynaptické membráně nervosvalového spojení. Účinek acetylcholinu na postsynaptické membráně je normální (Stickler, Sanders, 2009). Lambert-Eatonův myastenický syndrom má dvě specifické formy. Buď ve spojitosti s malobuněčným plicním karcinomem jako paraneoplastický syndrom nebo s ním souvislost nemá, potom se jedná o autoimunitní onemocnění (Seneviratne, Silva, 1999).

IgG protilátky blokují napětím řízené kalciové kanálky, tudíž dochází ke sníženému vyplavování neurotransmiteru. Kalciové kanálky jsou rozděleny do skupin L, N, P/Q, R a T podle jejich elektrofyziologických a farmakologických vlastností. Různé typy mohou existovat na jedné nervosvalové ploténce. P/Q typ kalciového kanálku se nachází na presynaptické membráně motoneuronu. Pokud jsou protilátkami zasaženy právě tyto kanálky, dochází ke svalové slabosti. N, P a Q typ kanálků hraje klíčovou roli ve vyplavování neurotransmiteru na autonomních neuronech především postgangliových sympatických a parasympatických nervů. Proto postižení

P/Q kalciových kanálků má za následek i autonomní dysfunkci (Seneviratne, Silva, 1999).

2.3 Kongenitální myastenické syndromy

2.3.1 Historie kongenitálních myastenických syndromů

Název kongenitální myastenický syndrom byl uveden poprvé v roce 1948 Bowmanem, který popsal dítě s generalizovanou svalovou slabostí, jeho rodiče však nebyli nijak postiženi. Až do 90. let dvacátého století byla diagnostika odkázána pouze na fenotypové a elektrofyziologické vyšetření pacienta. (Jakubíková, 2010) Od 70. let dvacátého století se plně odlišily kongenitální myastenické syndromy od myasthenie gravis (Adamovičová, Šišková, 2009). Rok 1993 přinesl objev sekvencí DNA. Pro jednotlivé podjednotky acetylcholinového receptoru, tím byla umožněna molekulární genetická analýza tohoto onemocnění (Jakubíková, 2010).

2.3.2 Výskyt kongenitálních myastenických syndromů

Nejsou přesné informace o incidenci a prevalenci kongenitálních myastenických syndromů. Jedná se totiž o velmi vzácné onemocnění, kde svou roli hraje špatná diagnostika a menší povědomí lékařů o této chorobě než o jiných neurologických onemocněních. Určení diagnózy kongenitálního myastenického syndromu vyžaduje speciální vyšetřovací metody, které nejsou snadno dostupné (Engel, 2007).

Prevalence je celkově nižší než u myasthenie gravis, 25 až 125 pacientů na 1 milion obyvatel v USA. Odhaduje se, že prevalence kongenitálních myastenických syndromů má hodnotu jako jedna desetina případů myasthenie gravis (Abicht, Lochmüller, 2006). Jakubíková uvádí prevalenci 1 až 2 postižené děti na 1 milion intaktních (Jakubíková, 2010).

2.3.3 Etiologie kongenitálních myastenických syndromů

Narozdíl od ostatních myastenických syndromů nejsou kongenitální myastenické syndromy založeny na podkladě autoimunitního poškození nervosvalové ploténky. Příčinou je geneticky podmíněná porucha bílkovin podílejících se na nervosvalovém přenosu. Mohou být postiženy všechny části nervosvalového spojení, jak presynaptická část membrány, tak porucha na úrovni synaptické i postsynaptické. Mutace kódujících genů bílkovin byly zatím odhaleny na 12 genech, některé formy kongenitálních myastenických syndromů však zůstávají nevyřešeny. Dědičnost těchto syndromů má autosomálně recesivní charakter (Adamovičová, Šišková, 2009).

3 KLINICKÉ PROJEVY MYASTENICKÝCH SYNDROMŮ

Mezi hlavní příznak myastenických syndromů patří svalová unavitelnost. „Unavitelnost je objektivně prokazatelná vyčerpanost svalů v závislosti na předchozí fyzické zátěži na rozdíl od únavy, která je subjektivním údajem pacienta“ (Piřha, 2010 str.90). U pacientů s neurologickým onemocněním se vyskytuje únava, která je charakterizovaná subjektivním vnímáním pacienta. Neexistuje však žádná přesná definice, protože se překrývají dva pojmy únavnost (tiredness) s klinickým symptomem únava (fatigue). Únava není to samé co svalová slabost, deprese nebo svalová unavitelnost. Pro klinické použití je únava nejlépe definována jako obtížný začátek volní aktivity nebo neschopnost pokračovat ve volní aktivitě (Chaudhuri, Behanem, 2004).

3.1 Klinický obraz myasthenia gravis

U myasthenie gravis deficit v nervosvalovém přenosu způsobuje svalovou slabost doprovázenou pocitem fyzické únavy, která je způsobena snížením odpovědi svalu. Nicméně bylo prokázáno, že 89% pacientů se setkalo i s “únavou v noci“. Dosud nebyly prozkoumány kognitivní aspekty únavy. Věřící se, že myasthenia gravis postihuje pouze periferní systém, ačkoliv byly objeveny i protilátky vůči acetylcholinovým receptorům i v mozkomíšní moku. Není však přímý důkaz, že dochází k jejich navázání na centrální nikotinové receptory. Tento náález napovídá, že MG by měla být spojena s vnímáním fyzické únavy ne však kognitivní. Paul zmiňuje, že fyzická i kognitivní energie jsou úzce spojeny. Proto pacienti s MG mohou zvýšeně vnímat kognitivní únavu, přestože jejich onemocnění je v základu na periférii (Paul, Cohen aj., 2000).

Paul a kolektiv zaměřily svou studii na výzkum únavy u MG a její dopad na kognitivní činnosti a celkové ovlivnění jejich života. Zjistily, že 82% pacientů má zkušenost s únavou jako regulérním symptomem nemoci. 50% pacientů zaznamenalo kognitivní únavu stejně jako fyzickou. Z hodnocení kognitivních a sociálních funkcí vyplynulo mírné až středně těžké postižení. Pacienti však udávali jako nejzávažnější postižení fyzických funkcí, které vyžadovalo úpravu denního režimu. V této studii však

nebyly zaznamenány objektivní důkazy poklesu kognitivních schopností po vývoji únavy (Paul, Cohen aj., 2000).

Paul a kolektiv vytvořili studii „Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis“. Měla za úkol odhalit dopad MG na běžný život pacienta. Ačkoliv farmakologická léčba, plasmaferéza a tymektomie jsou efektivní terapií MG, většina pacientů se nevrátí do původní funkční úrovně jako před nemocí. Trvalé pocíťování svalové slabosti může mít negativní vliv, jak pacient vnímá kvalitu svého života. Zvláště u osob, kde pracovní požadavky, rodina a jiné povinnosti vyžadují výrazné zlepšení fyzických aktivit. Výsledky studie potvrdily, že funkční stav byl negativně ovlivněn v oblastech fyzické činnosti, energie a celkového zdravotního stavu. Nicméně klinicky významný rozdíl byl patrný pouze ve schopnosti splnit fyzické úkoly. V závěru výsledky naznačují, že ačkoliv MG vyžaduje přizpůsobení fyzických aktivit, obecná kvalita života a pohoda se výrazně neliší od běžné populace (Paul, Nash aj., 2001).

3.1.1 Svalová slabost u myasthenia gravis

Myasthenia gravis postihuje v začátcích onemocnění okohybné svaly. U více jak poloviny pacientů se počáteční okulární forma vyvine v generalizovanou svalovou slabost, která se šíří kraniokaudálním směrem. Pokud se u myasthenie gravis objeví svalová slabost na končetinách, je omezena pouze na ramenní pletenec (Wirtz, Sotodeh aj., 2002).

3.1.2 Oslabení extraokulárních svalů

Diplopie a ptóza jsou nejčastější symptomy u MG. Nebývá však změna ve velikosti zornic, což je odlišení od jiných neurologických onemocnění. Vyšetření ukazují na asymetrickou slabost extraokulárních svalů, proto nelze ptózu připisovat poruše jednotlivých okohybných nervů. Asymetrie ptózy může nastat i z důvodu zkrácení musculus frontalis, který tak vyrovnává slabost musculus levator palpebrae. Ke zhoršení ptózy dochází při upřeném pohledu vzhůru nebo při pohledu do ostrého světla. Ke zlepšení dochází po ochlazení např. kostkou ledu. Pokud se násilně rozevře pacientovo zavřené oko, ukáže se Bellův příznak. Oko rotuje nahoru a zevně.

Někteří pacienti mohou mít pocit rozmazaného vidění z oslabení akomodačního svalstva. Pacienti trpí potížemi při čtení, řízení auta, sledování televize, při práci na počítači apod. (Keller, 2005 ; Juel, Massey 2007).

3.1.3 Oslabení mimických svalů

Postižení mimických svalů mění výraz obličeje až do obrazu depresivního či bezvýrazného vzhledu. Pacienti nejsou schopni např. pískat, pít přes slámku nebo nafukování balónku. Při pokusu o úsměv lze vidět tzv. „myastenické vrčení“. Způsobuje ho kontrakce svalu ve střední části horního rtu (*m. orbicularis oris*), ale horní koutky se již do akce nezapojí. U mírné faciální slabosti lze spatřit příčnou vrásku na tváři, když se pacient pokouší udržet vzduch v nafouknutých tvářích. Pokud nafouknuté tváře pacientovi zmáčkne a vzduch uniká přes rty, jedná se o střední formu slabosti mimických svalů. Při těžkém postižení faciálních svalů pacient nedokáže stisknout rty (Keesey, 2004; Juel, Massey 2007).

3.1.4 Oslabení žvýkacích svalů (*m. masseter*)

Postižení žvýkacích svalů je časté. Síla svalů (*m. digastricus*, *m. mylohyoideus*, *mm. pterygoidei*) k otevření úst dostačuje. Obtíže nastávají při zavírání úst z důvodu oslabení *m. masseter*. Vyzkoušet sílu žvýkacího svalstva můžeme tlakem na bradu, kdy se pacient snaží nechat ústa zavřená. Pacienti mají problémy se žvýkáním tuhé stravy, často si pomáhají rukou nebo si musí upravovat stravu, tak aby tento deficit vyřešili. Někteří pacienti si osvojili klidovou posturu podobnou zamyšlenému člověku, kdy si palcem drží bradu, aby nedocházelo k samovolnému otevírání úst (Keesey, 2004; Keller, 2005; Juel, Massey 2007).

3.1.5 Oslabení svalstva jazyka (extraglossálních i intraglossálních svalů)

Síla jazykového svalstva se zkouší, tak že pacient se snaží jazykem vytlačit prst terapeuta přiložený na jeho tvář. U oslabení není pacient schopen vytlačit tvář ani bez tlaku prstem. Pokud pacient nezvládne vystrčit jazyk skrze rty, hovoří se

o vážném postižení. Chronická myastenická slabost jazyka se projeví jeho atrofií a trojím vráskováním (Juel, Massey 2007).

3.1.6 Oslabení svalů jícnu (pharyngeálního svalstva)

Postižení polykacího svalstva bývá spojeno s dysfagií různého stupně a typu. Pokud je myasthenií postihnuto svalstvo měkkého patra dutiny ústní, při pití uniká tekutina nosem. Vyšetření může odhalit snížení nebo úplnou absenci elevace patra. Problémem bývá i porucha uzavírání glottis s hrozcí aspirací během polykání. Dysfagii zhoršují horké tekutiny a horká strava (Juel, Massey 2007). Dysfagie se vyskytuje u 6-24% pacientů s MG (Colton-Hudson, Koopman aj., 2002). Postižena je převážně faryngeální fáze polykání. U některých pacientů s dysfagií se objevuje tzv. němá aspirace. Jedná se o stav, kdy přestože je zachovaný dávivý reflex a pacient zvládne zakašlat na povel, dochází k aspiraci potravy (Kluin, Bromberg aj., 1996).

3.1.7 Oslabení svalstva hrtanu (laryngeálního svalstva)

U pacientů se slabostí svalstva měkkého patra dutiny ústní se objevuje zároveň i porucha řeči - dysartrie. Vyvíjí se nasální výslovnost, jelikož vzduch uniká přes nos. Ke zvýraznění dochází při déle trvající komunikaci. Řeč myasteniků je popisována jako nezvučná, chraptivá (Juel, Massey 2007).

3.1.8 Oslabení flexorů a extenzorů krční páteře

U MG při současném svalovém oslabení flexorů a zároveň i extenzorů šíje dochází k tzv. „syndromu klesající hlavy“. Ačkoliv je myastenická slabost charakterizována jako bezbolestná, zde je výjimka. Pacienti uvádějí bolestivost šíje v různé míře a intenzitě. Vážně postižení pacienti mají potíže v lehu na zádech zvednout hlavu z polštáře (Keese, 2004; Juel, Massey 2007).

3.1.9 Postižení respiračního systému

Postižení respiračního svalstva je evidováno u 1-4% pacientů v raném stádiu MG. Vzdělává však na 60-80% jak nemoc pokračuje. Včasné rozpoznání poruchy funkce respiračního systému je nezbytné nejen v prevenci ale následně i v terapii vážných komplikací včetně myastenické krize. Studie, zabývající se měřením maximální volní ventilace u myasthenia gravis, porovnává postižení respiračního systému u okulární formy myasthenia gravis a formy generalizované. Výsledky ukázaly, že u pacientů s okulární formou nebyly změněny hodnoty maximální volní ventilace (MVV). U pacientů s generalizovanou MG se objevil při měření myastenický vzor, mělké dýchání s vyšší frekvencí, s postupně se zhoršujícími nádechovými a výdechovými objemy. Ve skupině pacientů s mírnou formou generalizované MG se dušnost ale neobjevila. Postižení respiračního systému bylo kvalifikováno jako mírné. U pacientů se středně těžkou generalizovanou formou MG byla zaznamenaná dušnost při námaze a jejich postižení bylo ohodnoceno jako středně těžké až závažné. Po jednom měsíci léčby došlo k úpravě maximální volní ventilace, i když u pacientů se středně těžkou myasthenií gravis přetrvával myastenický vzor (Heliopoulos, Patlakas, aj. 2003).

Autoři Elsaïs, Johansen, Kerty vytvořily studii, jejímž cílem bylo zjištění omezení dýchacích cest a intolerance vůči aktivitě u stabilizovaných pacientů s myasthenia gravis. Pacienti s myasthenia gravis měli oproti kontrolní skupině významně nižší poměr mezi usilovně vydechnutým objemem za 1 sekundu (FEV1) a usilovnou vitální kapacitou plic (FVC) při spirometrickém měření. Markantnější byl tento rozdíl u pacientů léčených inhibitory acetylcholinesterázy. Na druhou stranu však pacienti neužívající inhibitory acetylcholinesterázy měli výrazně nižší výdrž. Závěr studie byl následující. Stabilizovaní pacienti, zvláště ti léčení inhibitory acetylcholinesterázy (pyridostigmin), měli tendenci k obstrukcím dýchacích cest. Toto omezení by se mohlo spolupodílet na únavě pacientů. Pacienti bez této terapie měli menší výdrž vzhledem ke kompletní klinické remisi (Elsaïs, Johansen, Kerty, 2010).

Vztah mezi plicními funkcemi a na zdraví závislé kvalitě života u pacientů s generalizovanou myasthenií gravis studoval G.A. de Freitas Fregonezi a kolektiv. Pacienti podstoupili několik základních měření respiračního systému a poté vyplnili dotazník zaměřující se všeobecně na zdraví. Byly zaznamenány snížené hodnoty celkové plicní kapacity, maximální inspirační tlak a maximální volní ventilace.

Z dotazníku vyplynulo, že z oblastí ovlivňujících kvalitu života byly nejvíce zasaženy ty, které souvisejí s fyzickou aktivitou a vlastním vnímáním zdravotního stavu. (viz příl. 7., s. 59) Více ovlivněny byly ženy. Studie dospěla k závěru, že skóre týkající se vitality a fyzické aktivity má souvislost s vitální kapacitou plic a plicními objemy. Slabost respiračního svalstva přispívá k patologické funkci plic a k zhoršení kvality života (Fregonezi, Resqueti aj., 2006).

3.2 Klinický obraz Lambert-Eatonova myastenického syndromu

Tak jako u myasthenia gravis i zde je hlavním symptomem svalová slabost a unavitelnost. Lambert-Eatonův myastenický syndrom vzniká v pozdějším věku, děti jsou postiženy vzácně. Lambert-Eatonův myastenický syndrom má však specifickou lokalizaci a liší se v dalších klinických projevech.

Začátek prvních symptomů má obvykle postupný a zastřený charakter, ale ani akutní nástup nemusí být tak neobvyklý, zvláště po prodělání průjemových onemocnění a chorob horních cest dýchacích (Sanders, Juel, 2008). Nejběžnějším příznakem LEMS se udává svalová slabost dolních končetin (Seneviratne, Silva, 1999). Prvním symptomem je v 95% slabost končetin, pouze u 5% pacientů je postiženo bulbární svalstvo. Slabost okulárního svalstva, která je typická pro myasthenia gravis, se zde prakticky nevyskytuje. Další významný rozdíl LEMS od MG spočívá ve vývoji onemocnění. Počáteční postižení svalstva dolních končetin u LEMS je následováno bulbárním postižením, kdežto MG se začíná projevovat okulární formou a vyúsťuje v generalizovanou slabost. MG má směr šíření kraniokaudální, zatímco LEMS se rozvíjí opačným směrem. U LEMS se stádium maximální závažnosti nemoci projeví postižením dolních končetin a bolestivou slabostí ramenního pletence, naproti tomu u MG zůstává postižení převážně na ramenním pletenci (Wirtz, Sotodeh aj., 2002).

Oslabené svaly mohou být bolestivé a citlivé. Slabost narůstá se zvyšující se teplotou okolí a také při febrilním stavu pacienta. Svalová síla se může zlepšit po cvičení, ale při déle trvající aktivitě opět slábne. Není to však pravidlem, zlepšení se objevuje pouze u poloviny testovaných. Pyridostigmin může příznivě ovlivnit sílu, odpověď na jeho podání ale není tak dramatická jako u MG. Šlachové reflexy u většiny pacientů jsou v průběhu nemoci hůře vybavné, dochází k hyporeflexii, umocněné tím, že příslušný sval je kontrahován jen krátce (Sanders, Juel, 2008). Vybavitelnost reflexu

se zesílí po kontrakci příslušného svalu trvající 10 až 15 sekund (Seneviratne, Silva, 1999).

Respirační symptomy jsou méně časté než by se očekávalo vzhledem ke spojitosti LEMS s karcinomem plic. Mezi příznaky LEMS patří pocit sucha v ústech. Pacienti tento symptom však neuvádějí, pouze po položení specifické otázky jej potvrzují. Pociťují také nepříjemnou kovovou pachut' v ústech (Sanders, Juel, 2008). 80% pacientů se potýká s autonomními příznaky LEMS, kam se řadí impotence, zácpa, oslabení močového měchýře, narušení pocení, orotostatická hypotenze a zhoršení esofageální a intestinální motility. Dilatované zorničky špatně reagují na osvit. Při LEMS jsou narušeny oba systémy – sympatický i parasymptatický (Seneviratne, Silva, 1999).

Mírné či přechodné příznaky postižení kraniálních nervů se vyskytují u 70% pacientů s LEMS. Mezi symptomy patří diplopie, poklesávající víčko, dysartrie, dysfagie, obtíže při žvýkání, slabší hlas, padající hlava. Ačkoliv příznaky narušení kraniálních nervů jsou vzácné, výjimku tvoří ptóza (54%) a oslabení flexorů krku (34%) (Seneviratne, Silva, 1999).

3.3 Klinický obraz kongenitálních myastenických syndromů

Z podstaty onemocnění vyplývá, že i zde je hlavním příznakem svalová slabost a unavitelnost zahrnující svalstvo okulární, bulbární a kosterní. Hladká a kardiální svalovina není postižena. Hlavní rozdíl od ostatních myastenických syndromů je ve věku pacientů. První klinické symptomy se dostavují krátce po narození nebo v útlém dětství. Manifestace onemocnění po pubertě je velice vzácná (Jakubíková, 2010; Adamovičová, Šišková, 2009).

U novorozenců s kongenitálním myastenickým syndromem se objevují poruchy sání a slabý pláč. Ztížené polykání má souvislost s opakovanými aspiracemi. Novorozenci mohou mít přidruženou arthrogryposis multiplex kongenita (vrozená kloubní ztuhlost), z důvodu snížené hybnosti plodu v děloze. Mezi další časté příznaky CMS se řadí poruchy okulomotoriky – oftalmoplegie, progredující ptózy jednoho nebo obou očních víček, dále nazolálie, faciobulbární slabost, dysfagie, potíže s odkašláváním. Vzácně se rozvíjí u dětí respirační insuficience s náhlými apnoickými pauzami a cyanózou. Může se však vyvinout hned po narození nebo po prodělání horečnatého

stavu či infekce (Jakubíková, 2010). Kognitivní dovednosti jsou u dětí neporušené. Koordinace, citlivost i myotatické reflexy zůstávají normálně zachované (Abicht, Lochmüller, 2006).

Pacienti s pozdějším nástupem nemoci trpí svalovou slabostí například při běhu, chůzi po schodech. Pozorujeme fluktuující ptózu a slabost extraokulárních svalů. Faciální a bulbární oslabení způsobuje nasální řeč, obtíže při kašlání a polykání. Mohou se vyskytovat skoliózy či svalové atrofie (Abicht, Lochmüller, 2006). Některé formy CMS mohou pacienty těžce handicapovat, upoutávají je na vozík z důvodu těžké a progredující svalové hypotrofie (Adamovičová, Šišková, 2009).

4 MYASTENICKÁ KRIZE

Myastenická krize je definována jako respirační selhání z důvodu těžkého oslabení respiračních svalů s nutností umělé plicní ventilace. Myastenickou krizi mohou způsobit tyto faktory – svalová slabost horních cest dýchacích vedoucí k obstrukcím či aspiracím, dále svalová slabost respiračního svalstva a následné snížení dechových objemů, nebo kombinace obou příčin (Juel, 2004). Jedná se o život ohrožující stav, se kterým se setká 10-20% nemocných s MG, obvykle během prvního roku onemocnění (Juel, 2004; Vohánka, 2010; Wendell, Levine, 2011).

V padesátých letech byla úmrtnost na myastenickou krizi 80%. V roce 1994 se mortalita snížila na 4% díky zlepšení přístupu k respiračnímu selhání, novější technice a většímu povědomí o komplexní léčbě myastenie (Keeseey, 2004; Wendell, Levine, 2011). V terapii myastenické krize jsou hlavními body zajištění dostatečné ventilace a toalety dýchacích cest (včetně intubace a umělé plicní ventilace), rychlé podání imunomodulační léčby, tedy aplikace intravenozních imunoglobulinů či plazmaferéza (Vohánka, 2010).

Faktory urychlující nástup myastenické krize zahrnují respirační infekce, aspirace, sepse, chirurgické zákroky, rychlé snížení imunomodulační léčby, počáteční léčba kortikosteroidy, použití léků, které mohou zhoršit myastenickou slabost. V neposlední řadě může být u žen spouštěcím mechanismem těhotenství (Juel, 2004). Bershad a kolektiv uvádí, že nejčastějším spouštěčem ve 40% případů je infekce, především horních cest dýchacích (Bershad, Feen, Suarez, 2008; Wendell, Levine, 2011). V 10% má na svědomí myastenickou krizi aspirace. Také přítomnost tymomu nese vyšší riziko vzniku této komplikace. U některých pacientů se může objevit myastenická krize jako počáteční příznak MG. U 30-40% pacientů není nalezen žádný spouštěcí moment (Bershad, Feen, Suarez, 2008).

Oslabení respiračního svalstva zahrnující i bránici způsobí snížení FVC. Snížená schopnost odkáslávání vede ke kumulaci sekretu. Vyvíjí se hypoxie. Hypoventilace vyústí v hyperkapnii a acidózu. Na respiračním selhání se ještě spolupodílí dysfunkce orofaryngeálního svalstva, která způsobí zvýšenou rezistenci horních cest dýchacích. Zhoršené polykání a snížení reflexního kašle vede k riziku aspirace. Slabost jazyka může vyvolat obstrukci horních dýchacích cest. Oslabení laryngeálního svalstva způsobí, že hlasivkové vazy zůstávají během respirace v addukci. Tento jev je nazýván

jako „sail fenomén“, jelikož imituje situaci, kdy vítr fouká proti plachtám na lodi (Bershad, Feen, Suarez, 2008).

Jednoduchý test, jak orientačně zjistit usilovnou vitální kapacitu, je „bedside pulmonary function test“. Pacient počítá tak dlouho, jak je to možné na jeden nádech. Číslo, kterého pacient dosáhne, se vynásobí 100 ml z FVC. Například pacient napočítá na jeden nádech do 10. Počítáme $10 \times 100 = 1000\text{ml}$ FVC. Pacient má přibližně usilovnou vitální kapacitu 1000ml. Za normální hodnotu FVC se považuje 60ml/kg, či-li u sedmdesáti kilového pacient je norma FVC 4200ml. Tento test je pouze orientační, pro přesné určení FVC se musí provést spirometrické měření (Bershad, Feen, Suarez, 2008).

5 DIAGNOSTIKA MYASTENICKÝCH SYNDROMŮ

5.1 Anamnéza

Jako u všech jiných onemocnění se diagnostika myastenických syndromů v první řadě opírá o kvalitní odebrání anamnézy pacientů. Pátrá se po hlavních příznacích, kterými jsou svalová slabost a unavitelnost. Zjišťuje se, kdy symptomy nastupují, kdy se poprvé objevily, v kterých lokalizacích atd. Anamnéza poskytuje množství informací, které mohou směřovat k určení diagnózy MG, LEMS či CMS (Piřha, 2010).

5.2 Provokační testy

Při diagnostice MG se využívají provokační testy. Při Simpsonově testu pacient usilovně upírá svůj pohled vzhůru, během 60 sekund dochází ke zvýraznění ptózy víčka (viz příl. 3., s.57). Gorelickův test je také zaměřen na ptózu víčka. Nadzvedne se pacientovi více pokleslé víčko a po několika vteřinách dojde k rychlé ptóze na druhostranném oku (viz příl. 4., s.57). Naopak zmírnění ptózy víčka dochází při „ice pack“ testu. Na zavřené víčko, u kterého je značná ptóza, se přiloží zabalená kostka ledu a po 60 sekundách dojde k úpravě (viz příl. 5., s.57). Obdobně při „sleep“ testu, kdy pacient nechá zavřené oči po dobu 3-5 minut, dochází ke zmírnění ptózy. Dalším testem je Coganův „lid twitch“ test, při kterém pacient fixuje pohled po dobu 20-30 sekund, následně rychle zamíří pohled přímo. Ptóza se zlepší, ale po chvíli se opět vrací do původního stavu (Piřha, 2010).

Seemanův test je zaměřen na potíže myasteniků v řeči. Pacient počítá nebo nahlas předčítá daný text na jeden nádech. Díky tomuto testu lze odhalit i latentní poruchu artikulace. Testování flexorů šíje, kdy pacient elevuje hlavu proti odporu nebo drží 30⁰ elevovanou hlavu nad podložkou a sleduje se, kdy dojde k poklesu hlavy. Obdobný je test pro svalstvo ramenního pletence a to výdrž rozpažených HKK 60 sekund nebo opakovaná elevace paží do předpažení a rozpažení. Stále se používá výdrž v "Mingazzinim" HKK do 60⁰–100⁰ flexe nebo v abdukci, pozoruje se čas, kdy dojde k povolování. Zdravý dokáže udržet abdukované paže více jak 180 sekund (Piřha, 2010).

5.3 Farmakologické testování

V diagnostice MG a LEMS se využívá farmakologického testování, provádí se syntostigminový test. Podává se inhibitor acetylcholinesterázy, 1 ml Syntostigminu parenterálně nebo intramuskulárně a sleduje se na objektivních projevech MG např. na ptóze víčka, zda nastane zlepšení stavu (Merrigioli, Sanders, 2009; Ambler, Piřha 2004). U LEMS může být test pozitivní, ale reakce není tak silná jako u MG, kde dochází k přechodnému zlepšení do 15–30 minut (Seneviratne, Silva, 1999).

5.4 Vyšetření krve

Dále se v diagnostice přistupuje k vyšetření krve na specifické IgG protilátky proti acetylcholinovým receptorům či proti receptorům pro svalově specifickou tyrosinkinázu (Piřha, 2010). V případě podezření na LEMS se zjišťují protilátky proti napětím řízeným kalciovým kanálům (Seneviratne, Silva, 1999).

5.5 Elektrofyzilogické testování

Nezastupitelné místo v diagnostice myastenických syndromů má elektrofyzilogické vyšetření. Využívá se především nízkofrekvenční repetitivní stimulace (RS) a single fiber elektromyografie (SF EMG). Repetitivní stimulace se provádí při frekvenci 3-5 Hz. Měří se 4. nebo 5. odpověď v procentech od první odpovědi. Za patologickou odpověď se považuje dekrement, pokles amplitudy, o více jak 10-15% (Keller, 2005). RS vyčerpává okamžitou zásobu acetylcholinu v nervosvalové ploténce. Snižuje se tak bezpečnost a pravděpodobnost úspěšného neuromuskulárního přenosu (Juel, Massey, 2007). SF EMG pracuje s jednotkou zvanou jitter. Za jitter považujeme variabilitu intervalů mezi párem akčních potenciálů. Snímají se ze svalových vláken jedné motorické jednotky. Při pozitivním výsledku bývá zvýšený jitter bez známek neurogenní nebo myogenní léze (Keller, 2005).

5.6 Pomocná zobrazovací vyšetření

Doplňujícím vyšetřením u myastenických syndromů bývá CT vyšetření oblasti mediastina, kde se pátrá po patologických změnách thymu (Pitřha, 2010). Při podezření na LEMS je CT vyšetření zaměřeno na plíce, kde se zjišťuje přítomnost nádoru, malobuněčného karcinomu (Stickler, Sanders, 2009).

6 TERAPIE MYASTENICKÝCH SYNDROMŮ

6.1 Myasthenia gravis

Myasthenia gravis je onemocnění dobře reagující na farmakoterapii. Terapie musí být dlouhodobá, celoživotní. Pokud není léčba úspěšná, je nutné znovu analyzovat a zhodnotit diagnózu. Vohánka dělí terapii do dvou hlavních oblastí a to na symptomatickou léčbu a imunomodulační. Symptomatická terapie zahrnuje podávání inhibitorů acetylcholinesterázy, alternativní způsoby výživy a ventilační podporu. Imunomodulační léčba je zaměřena na aplikaci kortikosteroidů, imunosupresiv či intravenózních imunoglobulinů. Řadí se sem i terapeutické výkony jako plazmaferéza a tymektomie (Vohánka, 2010).

6.1.1 Symptomatická léčba

Inhibitory acetylcholinesterázy (iACHE) neléčí MG, působí pouze symptomaticky. Podáváním preparátu iACHE dochází k pomalejší hydrolyzaci acetylcholinu na nervosvalové ploténce, tudíž nastává dočasné zlepšení stavu. Vedlejší účinky jsou dány akumulací acetylcholinu na muskarinových receptorech žláz se zevní sekrecí a hladké svaloviny. Způsobují průjemy, zvracení, slinění, slzení či bronchospasmus. Zvýšená aktivace acetylcholinu na nikotinových receptorech příčně pruhovaného svalstva má za následek svalové křeče či fascikulace (Juel, Massey 2007).

Úprava stravy pro myastenické pacienty je důležitá, pokud trpí oslabením žvýkacích svalů a dysfagií. Při těžkém stupni dysfagie je nutné zavedení nazogastrické sondy. Co se týče zajištění respiračních funkcí, Vohánka uvádí, že rozhodující hodnotou při určení závažnosti respirační insuficience je usilovná vitální kapacita plic. Závažné riziko respiračního selhání nastává při hodnotě nižší než 1 litr nebo snížení o 25-30% oproti normálním hodnotám. V terapii se uplatňuje invazivní či neinvazivní ventilační podpora. K endotracheální intubaci se přistupuje, pokud pacient není schopen odkašlávání a tak zajistit hygienu dýchacích cest (Vohánka, 2010).

6.1.2 Imunomodulační léčba

Užívání kortikoidů při léčbě MG má úspěch u $\frac{3}{4}$ pacientů. Lékem první volby je prednison. Zlepšení stavu nastává během prvních 6-8 týdnů. Terapie kortikosteroidy má však řadu nežádoucích účinků, jako je vzestup hmotnosti a redistribuce tuků, steroidní diabetes, hypertenze, osteoporóza a další. Imunosupresiva jsou podávány jako léky potencující účinek kortikosteroidů či jiné farmakoterapie. Mezi hlavní vedlejší účinky léčby imunosupresivy patří snížení imunity, snížená fertilita a zvýšené riziko rakovinového onemocnění. Aplikace intravenózních imunoglobulinů se volí v případě myastenické krize nebo při farmakologicky refrakterní MG (Vohánka, 2010).

Terapeutická plazmaferéza se využívá ke krátkodobému zlepšení stavu, zejména při myastenické krizi. Jedná se o metodu, kdy dochází k odstranění patologických autoprotilátek z krve. Separované krevní destičky se spolu s koloidním roztokem vracejí reinfuzí. Nevýhodou je, že se takto neselektivně odstraní všechny krevní bílkoviny. Efekt přetrvává 4-10 týdnů. Variantou plazmaferézy je imunoadsorpce, kdy se protilátky proti acetylcholinovým receptorům adsorbují v imunoadsorbčních kolonách (Vohánka, 2010; Merrigioli, Sanders 2009).

V léčbě MG, zvláště seropozitivní formy, se uplatňuje tymektomie, která zvyšuje možnost dlouhotrvající remise. Neexistují však jednoznačné studie, které by efekt této terapie potvrdily (Vohánka, 2010).

6.2 Lambert-Eatonův myastenický syndrom

V léčbě LEMS se využívá 3,4-Diaminopyridin, což je blokátor kalciového kanálu. Jeho účinek je především ve zvýšeném uvolňování acetylcholinu a prodloužení presynaptického akčního potenciálu (Seneviratne, Silva, 1999; Jakubíková, 2010). Dále se využívají jako u MG inhibitory acetylcholinesterázy, které mají však menší účinnost než u MG, podávají se kortikosteroidy a imunosupresiva. Aplikace intravenózních imunoglobulinů má obdobný efekt jako plazmaferéza, tento způsob léčby je především pro vážné stavy svalové slabosti. Pokud je LEMS spojen s malobuněčným karcinomem je nutná současná onkologická léčba (Seneviratne, Silva, 1999).

6.3 Kongenitální myastenické syndromy

V terapii se opět hojně uplatňují inhibitory acetylcholinesterázy. Blokátor kalciových kanálů, 3,4-Diaminopyridin, lze s opatrností podávat i u dětí s CMS. Také se využívají léky z jiných oblastí jako například antiarytmikum quinidin. Mechanismus účinku spočívá v prodloužení doby aktivace acetylcholinových receptorů, čímž dochází ke zmírnění svalové slabosti. Limitací jsou ale vážné nežádoucí účinky, jako je vznik maligních arytmíí. U synaptické formy CMS je lékem volby efedrin. Tymektomie a imunosupresivní léčba není u CMS indikována (Jakubíková, 2010).

7 FYZIOTERAPIE U MYASTHENIA GRAVIS A MYASTENICKÝCH SYNDROMŮ

Fyzioterapie pacientů s myasthenia gravis a myastenickými syndromy se zaměřuje na zlepšení kondice a mobility pacienta, terapii orofaciální oblasti a péči o respirační funkce pacienta. Nezbytná je současná komplexní terapie základního onemocnění.

7.1 Kondice, postura a mobilita

Pacienti s MG pocítují svalovou slabost, obtíže při fyzické aktivitě a především únavu, obdobně jako pacienti s neuromuskulárními onemocněními (McDonald, 2002; Davidson, Hale, Mulligan, 2005). Tyto potíže vedou ke snížení fyzické aktivity a sedavému způsobu života. Onemocnění kardiovaskulárního systému, obezita, osteoporóza, úzkost a deprese jsou důsledky sedavého způsobu života a snížení fyzické aktivity pacientů (McDonald, 2002). Tato rizika navíc zvyšuje farmakoterapie kortikoidy (Vohánka, 2010). Pohybovou aktivitou lze preventivně bojovat proti negativním dopadům sedavého životního stylu (McDonald, 2002). Fyzická aktivita přináší pacientům s myastenickým syndromem, stejně jako zdravé populaci, pozitivní náhled na své tělo a zlepšení nálady (Lin, Lachmann, 2002; Davidson, Hale, Mulligan, 2005). Fyziologicky dochází při aerobní aktivitě ke zvýšení počtu a denzity mitochondrií, nárůstu svalové hmoty, rozšíření kapilárního řečiště a lepšímu odbourávání laktátu. Tyto účinky mohou být prospěšné ve schopnosti svalu vyrovnat se s únavou, která je přítomná z důvodu patofyziologie onemocnění (Grohar-Murray, Becker aj., 1998; Davidson, Hale, Mulligan, 2005).

U MG je preferován aerobní trénink (Grohar-Murray, Becker aj., 1998; Davidson et kol., 2005, Kolář, 2009). Mimo aerobní trénink, obdobně jako u jiných onemocnění, lze využít balančních cvičení a senzomotoriky k podpoře koordinace svalů. Dále zapojujeme do terapie strečink a posilování (Krivickas, 2003; Kolář, 2009). Pro facilitaci či inhibici svalové tonu se uplatňují cvičení na podkladě vývojové kineziologie, Vojtova metoda, propioceptivní neuromuskulární facilitace nebo také prostředky manuální medicíny (Kolář, 2009).

U myastenických pacientů, kteří jsou v důsledku onemocnění upoutáni na vozík, je důležitý nácvik soběstačnosti v bezbariérovém prostředí a nácvik sebeobsluhy. Týká se to především pacientů s těžkou formou MG nebo pacientů s LEMS (Lin, Lachmann, 2002). U pacientů s kongenitálním myastenickým syndromem častěji vznikají svalové kontraktury a skoliózy, proto se terapie zaměřuje i na korekci postury včetně správného sezení ve vozíku (Wong, 2006).

Oslabení svalstva dolních končetin u LEMS zvyrazňuje onkologická léčba. Dochází k rychlému snížení svalové síly a postupné atrofii m. quadriceps. Při dlouhodobé imobilizaci je pozorována ztráta síly i na plantárních a dorzálních flexorech nohy. Izometrické kontrakce udržují sílu svalu, malý účinek mají na výdrž a tělesnou kondici. Izokinetické cvičení vyžaduje speciální přístroj pro udržení konstantní rychlosti pohybu. Izotonické kontrakce zvyšují sílu i výdrž svalstva. Se zlepšením kondice lze využívat i odporových cvičení. Posilování s využitím therabandu poskytuje mírný až střední odpor. Se zvyšující se silou se přechází k posilování s lehkým závažím. Ke zvýšení kondice dle pacientova stavu se volí chůze či pohyb s využitím vozíku (Lin, Lachmann, 2002).

Dlouhodobá imobilizace na lůžku u pacientů s LEMS vede k celkovému oslabení. Vertikalizace a nácvik lokomoce jsou priority rehabilitace. Začíná se s nácvikem sedu s dolními končetinami z postele, zpočátku se postupuje pomalu z důvodu možného ortostatického kolapsu, který je u LEMS podmíněn autonomní dysfunkcí. Je možno využít vertikalizační stoly. Následný nácvik chůze lze usnadnit použitím chodítek či nácvikem chůze v bradlech. Pacientům se zvýší pocit stability a dojde k rozložení váhy i na horní končetiny, které jsou méně postiženy (Lin, Lachmann, 2002).

Udržení svalové síly a optimální svalové délky je nezbytné pro lepší mobilitu a minimalizaci rizika vzniku kontraktur u pacientů s CMS. Kontraktury v oblasti kotníků a kyčlí způsobují asymetrické postavení pánve. V důsledku zešíkmené pánve vzniká skolióza. Proto je nezbytný denní strečink zvláště svalů na dolních končetinách. Noční dlahy poskytují prolongovaný statický strečink, na oblast kotníků pro strečink Achillovy šlachy. Obdobně lze pracovat u dětí s arthrogryposis multiplex congenita. Pokud je terapie nedostačující, provádějí se ortopedické operace k úpravě deformit. Doporučována je hydroterapie a plavání jako aktivní forma cvičení. Pokud zdravotní stav pacientovi neumožňuje chůzi, mobilitu a nezávislost mu poskytuje používání vozíku (Wong, 2006).

Skoliózy jsou hlavní deformity páteře u dětí se svalovou slabostí. Je nutné pravidelné sledování rozvoje skoliózy i u pacientů, kteří nejsou schopni chůze. Progresi lze omezit nošením ortéz - korzetoterapie. K operaci se přistupuje, pokud Cobbův úhel dosahuje 20° – 40° (Wong, 2006). Fyzioterapeutické působení musí být individualizované pro konkrétního pacienta. Snažíme se o aktivaci autochtonní muskulatury, propojení ventrální a dorsální muskulatury, zapojení bránice do dechového cyklu. Možnosti terapie skolióz zahrnují Klappovo lezení, metodu Schrottové nebo Vojtovu metodu.(Kolář, 2009)

7.2 Orofaciální terapie

Z důvodu postižení bulbárního svalstva, tedy inervační oblast n.trigeminus, n. facialis, nervů postranního smíšeného systému (n. glossopharyngeus, n.vagus, n. accessorius) a n.hypoglossus, je nutné do rehabilitačního programu zařadit i metodiky zaměřující se na tuto oblast. Vhodnými postupy mohou být například orofaciální terapie podle Anity Kittelové, orofaciální rehabilitace či koncept Castilla Moralese (Kolář, 2009).

Orofaciální rehabilitace je úzce spojena s dýcháním. Pro správnou artikulaci a fonaci se pacient musí naučit správnou ekonomiku nádechu a výdechu. Stejné množství vzduchu jako při klidném dýchání je potřebné při mluvení. Zklidnění dechu zároveň působí jako relaxační metoda. Spolu se správným dechem souvisí postura. Nastavení těla v sedu dle Brüggera prohloubí dech a zesílí hlas. Na nácvik dechu a správnou posturu navazuje strečink jak mimických svalů, tak svalstva trupu a pletenců (Gangale,2004).

Součástí orofaciální rehabilitace tvoří myofasciální ošetření fascií. Je nutné se věnovat také ošetření m.sternocleidomastoideus, izometrické aktivaci flexorů, extenzorů a rotátorů krční páteře. Následně se zaměříme na aktivní pohyb krční páteří do anteflexe, lateroflexe a rotací. Na předchozí přípravu navazují cviky zvolené dle konkrétních potíží pacienta (Gangale, 2004).

Při orofaciální regulační terapii dle Castilla Moralese je předpokladem opět správné držení těla. V orofaciální regulační terapii je hlavním bodem stimulace senzorických systémů. Využívají se kombinace stimulačních technik. Dotyk k aktivaci volných nervových zakončení a Merkelových tělísek musí být příjemný a jistý. Dále lze využít

lechtání, které naopak musí být pevné a pomalé ve směru od *punctum fixum* k *punctum mobile*. Pomalým, jemným tahem dochází k aktivaci svalových vřetének a kloubních receptorů. Tlak působící ve stimulační oblasti musí být silný, ale nesmí bolet. Při vibraci jde o použití intermitentního tlaku, je to jedna z nejdůležitějších technik (Morales, 2006).

Přípravná fáze obsahuje senzorkou stimulaci výše uvedenými technikami. Dle Castilla Moralese se příprava mimického svalstva nazývá modelování. Nejprve se hloubkově mobilizuje kůže na hlavě. Následuje ošetření galea aponeurotica a frontookcipitálního svalstva, mm. temporales a masseter, m. orbicularis oculi, paranazálního svalstva. Příprava pokračuje mobilizací tváře a dna úst. Zakončením je globální vibrace, která by se měla šířit po celé tváři. Ovlivňujeme tak regulaci svalového tonu a podporujeme proprioceptivitu (Morales, 2006).

Základní cvičení probíhá v poloze lehu na zádech s pokrčenými dolními končetinami. Terapeut provádí flekční, extenční, laterální a rotační pohyby k uvolnění svalstva šjového a krčního. Poté terapeut vyvíjí mírný tlak na bradu směrem k čelisti a zároveň vykoná pohyb hlavou do flexe a rotace. V této pozici se vyzve pacienta k polknutí. Následuje vrácení hlavy do střední roviny stále ve flekčním postavení. Opět pacient polkne a obdobně se pokračuje na druhou stranu (viz příl. 6., s. 58). Polykáním se napíná okolní svalstvo dutiny ústní. V orofaciální regulační terapii lze využít aktivace svalů i pomocí motorických bodů obličeje (Morales, 2006).

7.3 Respirační fyzioterapie

U MG hraje významnou roli respirační fyzioterapie. Dechová cvičení jsou indikována pro jejich efektivitu na tělesné funkce u myastenických pacientů (Cup, Pieterse, et kol. 2007). Kolář uvádí, že vhodná jsou odporová dechová cvičení. Zvyšují sílu a výkonnost svalstva respiračního systému, zároveň příznivě ovlivňují vitální kapacitu plic. Pozitivní efekt mají na mobilitu a expanzibilitu hrudního koše. Optimalizace dechových funkcí vede ke zvýšení celkové fyzické výkonnosti (Kolář, 2009).

Pacienti s CMS jsou ohroženi respiračním selháním, proto je nutné sledování stavu respiračního systému. Měly by být sledovány příznaky hypoventilace – častější noční probouzení, somnolence přes den či bolesti hlavy. V případě respiračního selhání

pomáhá respirační fyzioterapie při hygieně dýchacích cest a podporuje celkovou ventilaci (Wong, 2006).

Myastenická krize postihuje slabost svalstvo horních cest dýchacích, respirační svalstvo nebo v kombinaci obě složky. Výsledkem je dušnost až respirační selhání. Dvě třetiny pacientů vyžadují při myastenické krizi intubaci či mechanickou ventilaci. Odpojení od ventilátoru je indikováno při zlepšení klinického stavu pacienta. Respirační selhání po extubaci je nejčastěji způsobeno slabým vykašláváním a nedostatečnou hygienou dýchacích cest (Wendell, Levine, 2011).

Respirační fyzioterapii by měla být individualizovaná dle aktuálních potřeb, zhodnocení patologie dýchání a zdravotního stavu pacienta. Využívá se metod dechové gymnastiky - statické, dynamické, korekční, pro dosažení optimální dechové ekonomiky. K zajištění hygieny dýchacích cest slouží autogenní drenáž a dále aktivní cyklus dechových technik, kam se řadí cvičení na zvýšení pružnosti hrudníku, techniky silového výdechu a huffingu, kontrolované dýchání. K možnostem respirační fyzioterapie patří instrumentální techniky – PEP systém, flutter, Acapella, RC- Cornet a další. Pro zvýšení zapojování respiračního svalstva lze používat dechové trenažery - inspirační nebo expirační. Respirační fyzioterapie u pacientů na jednotkách intenzivní péče pracuje spíše s technikami kontaktního dýchání a reflexně modifikovaného dýchání, z důvodu omezené aktivní spolupráce pacienta (Zdařilová et. kol., 2005; Kolář, 2009).

Pacienti hospitalizovaní na jednotkách JIP či ARO při respiračním selhání vyžadují intenzivní respirační fyzioterapii. Metoda kontaktního dýchání aktivizuje expirium, vychází ze stejného principu jako autogenní drenáže. Kontaktního dýchání lze využít také u nespolupracujících pacientů. Usiluje se o dosažení pomalého plynulého výdechu. Kontakt na hrudníku spojujeme s výdechovým lehkým pružením a výdechovou hlubokou vibrací. Touto technikou se napomáhá mobilizaci sekretu k centru bronchiálního stromu, zajišťujeme tak hygienu dýchacích cest. Pro pacienty připojené na řízenou ventilaci je technika reflexní dýchání velmi přínosná. Zakládá se na vývojové kineziologii. Hlavním cílem je aktivace bránice. Využívá se manuální stimulace ze spouštěvých zón a opěrných bodů polohy těla (Máček, Smolíková, 2002).

8 DISKUZE

Deficit nervosvalové ploténky způsobuje svalovou slabost a unavitelnost. Svalová unavitelnost je tedy způsobena patofyziologickým procesem, často je však diskutována otázka celkové únavy u myastenických pacientů. Byla porovnávána svalová unavitelnost u zdravých jedinců a myastenických pacientů, měření proběhlo na mm. intercostales. Pokud byla unavitelnost vyvolána stimulací nervu o frekvenci 30Hz, snížila se o polovinu původní tenze u intaktních jedinců za 30 minut. U myastenického svalu se snížení projevilo za 5 minut. Stimulací svalu o frekvenci 30Hz byl pokles napětí o čtvrtinu zaznamenán u zdravého svalu za 30 minut, kdežto u MG došlo ke snížení o polovinu za dobu 17 minut. Zvětšená svalová unavitelnost je způsobena u MG poškozením nervosvalového přenosu, narušením excitačně-kontrakční vazby a zhoršenou kontraktilitou (Pagala, Nandakumar, aj. 2004).

Chaudhuri a Behan rozlišují mezi únavou centrální a periferní. Myasthenia gravis, jako onemocnění nervosvalové ploténky, se řadí ke klasickým příkladům periferní únavy. Periferní únavu lze diagnostikovat pomocí klinického vyšetření a laboratorních testů a jako takovou ji lze pomocí farmak léčit. Kdežto pocit'ování stálého vyčerpání je charakteristické pro centrální únavu. Je způsobena strukturálním či demyelinizačním poškozením centrální nervové soustavy. Typickým zástupcem této skupiny je roztroušená skleróza. Její léčba se opírá o změnu životního stylu, farmakoterapii základního onemocnění a přidružených symptomů jako depresí, úzkostí. Vhodně zvolená fyzická aktivita je přínosem, zvyšuje úroveň soběstačnosti a zmírňuje negativní dopad inaktivity (Chaudhuri, Behan, 2004). Zhodnocení myastenické únavy jako periferní, odpovídá výše popsany Pagalův nálezn, kde jednoznačně vyplývá větší unavitelnost myastenických svalů oproti zdravému svalstvu.

Paul a kolektiv se ve svém článku zabývají únavou kognitivní a fyzickou (Paul, Nash, aj. 2001). Pokud bychom chtěli srovnat únavu periferní a centrální dle Chaudhuriho a Behana s únavou fyzickou a kognitivní dle Paula, potom periferní únava má přímý dopad na svalstvo, tudíž se shoduje s únavou fyzickou. Kdežto centrální únava je spíše o celkovém vyčerpání a zhoršení i psychické stránky pacienta obdobně jako únava kognitivní. Paul a kolektiv upozorňují na fakt, že pacienti s MG v 50% mají zkušenost s kognitivní únavou stejně jako s fyzickou. Únava má multidimensionální charakter. Vnímání únavy jak fyzické tak psychické je úzce spojeno. Z výsledků studie

vyplývalo, že únava ovlivňuje různé aspekty života pacientů s MG. Pacienti zaznamenali zhoršení kognitivních, sociálních i fyzických funkcí vinou únavy, která měla vzrůstající tendenci při vykonávání kognitivní činnosti. Významný dopad únavy na fyzické funkce pacienta vyžaduje úpravu denních činností (Paul, Cohen, aj. 2000). Z tohoto zjištění můžeme soudit, že u myastenických pacientů se střetávají oba typy únavy jak periferní únava popisovaná Chaudhurim tak i Paulova kognitivní.

Studie zpracovaná Grohar-Murray a kolektivem se zabývá možnostmi, kterými sami pacienti mohou ovlivnit svou únavu. Studie se zúčastnilo 250 pacientů s MG, pouze 27 pacientů trpělo okulární formou, ostatní účastníci měli diagnostikovanou formu generalizovanou. Únava u myastenických pacientů úzce souvisí s jejich funkčním stavem. Rozdělili proto účastníky do kategorií dle funkčního stavu. Kategorie první sdružovala plně aktivní pacienty bez omezení, spadalo sem 25% účastníků. Druhá kategorie byla nejrozšířenější, 45% pacientů udávalo pouze mírné limity. Vážnými omezeními bylo limitováno 12% pacientů ve třetí kategorii. Jen jedno procento pacientů vyžadovalo asistenci a nikdo z účastníků nebyl plně závislý (Grohar-Murray, Becker aj., 1998).

Pacienti stanovili tři hlavní oblasti možností ovlivnění svojí únavy. 76% účastníků k minimalizaci únavy využilo psychickou strategii jako například rozpoznání mezi před nástupem únavy, nepřekračování svých limitů, vyvarování se stresu, vyhledání lékařské pomoci adt. Psychická intervence sloužila k redukci vnímání únavy. 78% pacientů zvládlo svou únavu pomocí fyzických činností. Nejčastěji vykonávali aktivity během doby, kdy pociťovali vrchol energie. V 59% se snažili účastnit na fyzických aktivitách, jak jen to bylo možné. Pouze však 20% účastníků využilo ke snížení únavy aerobního cvičení, jako plavání, chůze či běhu. Největší podíl 80% pacientů řešilo svou únavu klidem a odpočinkem (viz příl. 8., s.60) (Grohar-Murray, Becker aj., 1998).

Pacienti, kteří využili aerobní činnosti k redukci únavy, se rozdělili na dvě skupiny. Jedna třetina pacientů neshledala aerobní aktivity jako přínosné k redukci únavy. Zbylé dvě třetiny, tedy 25 pacientů, uvedlo, že aerobní cvičení bylo prospěšné. Je otázkou, zda aerobní aktivity u MG zvyšují funkční status pacienta, či zda tyto aktivity vyhledávali pacienti s vyššími funkčními schopnostmi. Při využití aerobních činností však bylo zaznamenáno zlepšení nálady a psychiky. Užitečný efekt cvičení spočívá ve vyplavení endogenních endorfinů. Obdobně Grohar-Murray nastiňuje možnost ovlivnění retikulární formace facilitujícími nervovými impulsy vznikajícími při zábavné

rozptylující aktivitě a tím snížení centrální únavy. Nezvratné jsou fyziologické účinky aerobního cvičení na organismus. Zahrnují výhodnější využití energie a kyslíku, pozitivní účinek na svalovou hmotu a kosti, rozšíření kapilárních sítí ve svalech (Grohar-Murray, Becker aj., 1998). Neexistují však studie přímo potvrzující účinnost aerobního tréninku u myastenických pacientů.

Jak uvádí Fregonezi, kvalita života pacientů s MG je závislá na funkci respiračního systému (Fregonezi, Resqueti aj., 2006). Keenan a kolektiv se ve své studii zaměřili na ohodnocení svalové síly a výdrže svalstva respiračního systému. Studie se zúčastnilo 17 myastenických pacientů z toho čtyři s okulární formou a u zbývajících 13 byla popsána generalizovaná forma. Z výsledků vyplynulo zjištění, že pacienti s okulární formou MG měli shodné výsledky svalové síly a výdrže jako kontrolní skupina. Zatímco u pacientů s generalizovanou formou MG se prokázala dušnost a snížení jak svalové síly, tak výdrže oproti kontrolní skupině (Keenan, Alexander, aj. 1995). Obdobných výsledků bylo dosaženo ve studii zaměřené na ohodnocení maximální volní ventilace u pacientů s MG. Pacientům s okulárním typem MG byly změřeny hodnoty ve fyziologických rozmezích. Zatímco u mírné generalizované formy MG autoři ohodnotili mírné respirační postižení a u středně těžké generalizované MG byla zjištěna dušnost, postižení zhodnoceno jako střední až závažné. Po jednom měsíci farmakoterapie došlo ke zlepšení u obou skupin (Heliopoulos, Patlakas, aj. 2003). Svalová slabost u MG může být způsobena několika faktory, jak vyplývá z patofyziologie onemocnění, defektem neuromuskulárního přenosu. Dále jsou zvažovány možnosti steroidní myopatie nebo nekrózy, atrofie či kumulace lymfocytů ve svalech (Rio, Prados aj., 1994; Fregonezi, Resqueti aj., 2005).

Jak je z výše uvedeného zřejmé, větší postižení respiračního systému nalézáme u generalizované MG, studie jsou převážně zaměřené na tyto pacienty. Limitací všech následujících výzkumů byl nízký počet účastníků, což můžeme přisuzovat i vzácnosti tohoto onemocnění. Weiner a spolupracovníci do své studie zapojili 18 pacientů s generalizovanou MG. Skupina A sdružovala 10 pacientů se středně těžkým stádiem nemoci, skupinu B tvořilo 8 myasteniků ohodnocených jako závažné stádium. Pacienti ze skupiny A podstupovali půlhodinový inspirační a expirační trénink šestkrát týdně po dobu tří měsíců, skupina B plnila pouze inspirační trénink. Výsledky ukázaly zvýšení maximálního inspiračního tlaku ($P_{I\max}$) o 53 – 57% u obou skupin a u skupiny A i nárůst maximálního expiračního tlaku ($P_{E\max}$). Ke zlepšení došlo ve výdrži

respiračního svalstva, výrazněji však u skupiny A. Zvýšení výkonu respiračního svalstva bylo autory spojováno se zlepšením respiračních funkcí – FEV1, FVC. Autoři uvádějí, že specifický inspirační trénink samotný, i v kombinaci s expiračním, jsou značně přínosné pro zvýšení síly a výdrže respiračního svalstva u pacientů s MG. Tyto změny jsou spojeny se zlepšením respiračních funkcí a snížením dušnosti. Respirační trénink může být prospěšný v oddálení nástupu myastenické krize a potřeby mechanické ventilace u myastenických pacientů (Weiner, Gross aj., 1998).

Z Weinerových zjištění vychází randomizovaná kontrolovaná studie zaměřená na efekt inspiračního tréninku a dechové rekvalifikace. Studie probíhala osm týdnů částečně jako domácí program. Zúčastnilo se 27 pacientů s generalizovanou myasthenia gravis. Pacienti vykonávali trénink třikrát týdně, sezení trvalo 45 minut. Každé sezení mělo tři části – nácvik bráničního dýchání, inspirační trénink za pomoci přístroje a dýchání skrz sešpulené rty. Mezi jednotlivými cvičeními byla pětiminutová pauza. Zátěž při inspiračním tréninku se z počátečních 20% zvyšovala na 60% P_Imax. Výsledky potvrdily průměrné zvýšení P_Imax o 27% u všech pacientů. Ačkoliv tento program nebyl zaměřen na zlepšení P_Emax, bylo dosaženo funkčního zlepšení i expiračního svalstva. Dále pozitivní efekt byl zaznamenán na mobilitě hrudního koše, dechové vlně a svalové výdrži. Zlepšení respiračních funkcí se nedostavilo. Autoři uvádějí, že jejich program by mohl být v budoucnu začleněn do terapie MG jako pomoc při udržení síly svalstva respiračního systému a uchování zdravé mechaniky dýchání (Fregonezi, Resqueti aj., 2005). Hlavní rozdíl oproti Weinerově programu byl v době trvání a míře intenzity. Weiner zvolil půlhodinový trénink šestkrát týdně po dobu tří měsíců, Fregonezi vytvořil program na dobu osmi týdnů, kdy pacienti cvičili třikrát týdně 45 minut. Fregonezi uvádí, že nižší intenzita je z důvodu patofyziologie MG přínosnější, přestože Weiner dosáhl lepších výsledků. Fregonezi a kolektiv sestavili tréninkový program tak, aby mohl být využit v domácím prostředí.

Rassler a spolupracovníci založili svou studii na domácím programu normokapnické hyperpnoe během tréninku. Cílem studie bylo zjistit efekt této metody na výdrž respiračního systému. Deset pacientů s mírnou až středně těžkou generalizovanou myasthenia gravis vykonávalo třicetiminutový trénink na výdrž respiračního svalstva pětkrát týdně během 4 až 6 týdnů. Normokapnické hyperpnoe bylo dosaženo díky opětovně vdechovému vzduchu, což umožnilo speciální přenosné zařízení. Tato metoda snižuje únavu respiračního svalstva během cvičení. Cílem tréninku respiračního

svalstva bylo zlepšení výdrže tak, aby byl pacient schopen zvládat vyšší nároky na ventilaci po delší dobu jako při běžné fyzické činnosti. Po ukončení tréninku výsledky potvrdily zvýšení respirační výdrže a celkového ventilačního objemu. Nebyly však zaznamenány změny plicních funkcí. Za 3–5 měsíců po ukončení tréninku byli pacienti opětovně ohodnoceni. Došlo ke ztrátě o 25% z původních výsledků, což autoři připisují přímému efektu tréninku na svalstvo. Přetrvávajících 75% efektu po 3-5 měsících bez tréninku vyplývá ze zlepšení koordinace svalstva. Zvýšení výdrže respiračního svalstva bylo přisuzováno zlepšení fyzické kondice a minimalizace respiračních symptomů, ale objektivně nebyly tyto změny potvrzeny. Subjektivní hodnocení tréninku pacienty bylo velmi pozitivní i přes počáteční výhrady. Pacienti udávali, že některé běžné denní činnosti pro ně nebyly tolik vyčerpávající jako předtím. Devět z deseti pacientů by si respirační trénink zopakovali a doporučili by ho dalším pacientům s MG (Rassler, Hallebach aj., 2007).

Všechny uvedené studie se shodují v pozitivním vlivu tréninku na výdrž respiračního svalstva. Rasslerova a Fregoneziho studie nepotvrdily vliv na respirační funkce (FEV1, FVC), pouze Weiner popisuje zlepšení i v této oblasti (viz příl. 9., s.60). Fregonezi a Rassler svůj tréninkový program přizpůsobili pro domácí prostředí, což je dle mého názoru velkým přínosem pro pacienty. Rassler zmiňuje pozitivní reakce pacientů na cvičební program. Fregoneziho trénink byl pomocí dotazníku pacienty také zhodnocen. U tréninkové skupiny došlo ke zlepšení v oblasti fyzických činností a emoční oblasti, ale tyto změny nebyly výrazně rozdílné v porovnání s kontrolní skupinou či s původními hodnotami. Pacienti v Rasslerově studii potvrzují zlepšení fyzické kondice během programu i po jeho dokončení, což se shoduje s tvrzení Fregoneziho o vlivu respiračního systému na kvalitu života pacientů. Weiner také zmiňuje důležitost zlepšení výkonnosti svalstva respiračního systému z důvodu prevence progresu či respiračního selhání. A co je pro nás velmi podstatné, nikdo z pacientů nezaznamenal zhoršení svého zdravotního stavu během či po těchto respiračních trénincích.

Lohi, Lindberg a Anderson svou studii zaměřili na efekt posilování kosterního svalstva u MG. Jedenáct pacientů s mírnou až středně závažnou generalizovanou MG po dobu 10 týdnů splnilo 27-30 tréninkových sezení. Pacienti posilovali tři svalové skupiny – extenzory kolena, flexory a extenzory lokte vždy pouze na vybrané končetině. Praváci trénovali levou dolní končetinu a pravou horní končetinu (u leváků

přesně naopak), necvičené končetiny sloužily jako kontrolní skupina. Od prvního do šestého týdne byl počet opakování dvacet ve dvou sériích a od sedmého do desátého týdne třicet opakování ve třech sériích. Zátěž se zvyšovala s přibývajícím týdnem z původních 25% maximální síly na 45% v osmém až desátém týdnu (viz příl. 10., s.61). Po desetitýdenním tréninku bylo zaznamenáno zlepšení síly o 23% u extenzorů kolena, pouze minimální změny byly zjištěny na extenzorech a flexorech lokte. Studie prokázala, že je možné zvýšit svalovou sílu u MG bez negativních vedlejších účinků či zhoršení stavu. Všichni pacienti potvrdili pozitivní efekt tréninku. Dva pacienti udávali zlepšení denních činností a schopnosti ujit delší trasu. Limitací však byla krátká doba studie a nízký počet účastníků (Lohi, Lindberg, Anderson, 1993). Posilování je u pacientů možné, má však omezený účinek, jak dokazuje studie. Nezbytná je vhodně zvolená intenzita zátěže na submaximální úrovni a počet opakování. Dosud neexistují přesné stanové hodnoty, ani ve výše zmíněné studii pacienti nebyli vždy schopni plnit předepsaný plán, tato otázka zůstává stále nevyřešena.

Studie hodnotící vliv celotělového zchlazení jak na respirační funkce, tak na sílu a výkonnost svalstva pacientů s MG, vychází z předpokladu, že lokální účinky chladu vedly ke snížení symptomů MG. Autoři pouze hypoteticky předpokládali, že díky snížení teploty organismu pomocí speciální chladicí vesty by pacienti byli schopni vykonávat delší a intenzivnější cvičení před nástupem únavy a slabosti. Průměrné zchlazení organismu bylo o 0,6 st.C. Díky zchlazení se prokazatelně zvýšil pouze P_Imax, zlepšení ostatních respiračních funkcí nebylo prokazatelné. Svalová síla a výdrž také nebyly změnou teploty významně ovlivněny, pouze byly zaznamenány individuální rozdíly mezi účastníky studie. Pomocí dotazníků pacienti ohodnotili tuto metodu pozitivně. Udávali zvýšení funkční schopnosti během každodenních činností. Celotělové zchlazení u pacientů s MG by mohla být metoda vedoucí ke snížení myastenické únavy a slabosti a dokonce zlepšení svalové síly a výdrže při současném cvičení. Jak však sami autoři uvádějí, je třeba dalších výzkumů. Studie opět byla limitována nízkým počtem pacientů (Mermier, Schneider, 2006).

Další možností, jak pomoci pacientům s MG, se zabývali Stout a kolektiv. Mladému muži s MG, dřívějšímu aktivnímu sportovci, se podával kreatin po dobu 15 týdnů. Pacient současně vykonával třikrát týdně rezistentní tréninkový program. Cílem autorů bylo ohodnotit změny v oblasti tělesné hmotnosti, tréninkového zatížení, maximální síly a krevního profilu. Doplnění kreatinu u neuromuskulárních onemocnění bylo

v posledních letech zkoumáno jako možnost lékařské intervence. Podání kreatinu u některých neuromuskulárních onemocnění zvýšilo svalovou sílu a celkové množství svalové hmoty, z čehož autoři vycházeli. Závěrečné zhodnocení patnáctitýdenního rezistentního tréninku za současného podávání kreatinu a farmakoterapie ukázalo zvýšení tělesné hmotnosti o 6,8%, hmotnost bez tuku se zvýšila o 4,3%. Míra zatížení při tréninku na horní části těla se zvedla o 37% a na dolní polovině o 15%. Maximální síla měřená při extenzi nohy se zvýšila o 37% a při flexi o 12,5%. Navíc žádné změny v krevních hodnotách nebyly zaznamenány. Podávání kreatinu spolu s rezistentním cvičením mohou podporovat zvýšení svalové síly a nárůst svalové hmoty u pacientů s MG. Jsou však nutné další výzkumy v této oblasti. Velkým omezením této studie bylo sledování účinků pouze na jednotlivci, a to sportovně založeném mladém muži, což také mohlo zkreslit výsledky. Dále autoři diskutovali, jaký podíl na úspěchu má současně probíhající farmakologická léčba (Stout, Eckerson aj., 2000).

Mermier i Stout nastínili nové možnosti jak pomoci pacientům s MG, aplikace kreatinu či celotělové zchlazení jsou neobvyklými metodami. Jejich studie přinesli pozitivní výsledky, ale je nutné dalších výzkumů v obou oblastech. Celotělové zchlazení, jak studie naznačuje, nemusí být vhodná pro všechny pacienty. Pozitivní výsledky na zlepšení síly byly pouze individuální. Aplikace na větší množství pacientů s MG by určitě byla velkým přínosem.

Davidson, Hale, Mulligan uvedly kazuistiku fyzioterapeutického postupu u muže (78 let) s MG. Autorky vycházely z dosavadních znalostí a aktuálních studií o MG. Pacient při prvním setkání nebyl schopen zvednout horní končetiny nad hlavu, ušel 200 metrů a měl potíže s dechem. Pociťoval celkovou únavu a slabost. Fyzioterapie byla zaměřena na zvládnutí pacientových cílů, které si zvolil, a to návrat ke golfu a každodenním procházkám. Pacient byl sledován 6 týdnů, první dva týdny byl pod ambulantním vedením a zbývajících čtyři týdny mu byl navržen domácí program. Pro zvýšení svalové výdrže dolních končetin první dva týdny pacient cvičil v opoře na čtyřech flexi a extenzi v kyčli (první týden 3 sety po 5 opakování, druhý týden 4 sety po deseti opakování). Následující 4 týdny cvičil v poloze na zádech - extenzi extendované dolní končetiny, bridging a abdukci v kyčli a ve stoji – podřepy a výpony (dle programu ve 2 – 3setech po 6-8 opakováních). Pro zlepšení aerobní kapacity byla pacientovi předepsána chůze. První dva týdny v ambulanci využíval běžecký pás. V rámci domácího programu začínal se vzdálenosti 1 km čtyřikrát týdně, poslední týden se vzdálenost zvýšila na 1 600 metrů. Trénování golfu bylo naplánováno od 3 týdne

(viz příl. 11., s.61). Po šesti týdnech pacient byl schopen vykonávat činnosti, které si na začátku zvolil jako cílové. Pacient zaznamenal na stupnici únavy pokles z původních hodnot 8/10 na 3-4/10. Desetimetrový test chůze ani šestiminutový test chůze nezaznamenaly výrazné zlepšení, také jen mírné zlepšení svalové síly bylo zaznamenáno jak na flexorech a extenzorech kyčle tak na extenzorech kolene. Popsané cvičení ke zvýšení výkonnosti mohlo být prospěšné v návratu ke stanoveným aktivitám a také mohlo pozitivně ovlivnit únavu pacienta, nicméně některé výsledky mohou být stejně připsány vhodné medikaci (Davidson, Hale, Mulligan, 2005).

V minulosti byli spíše pacienti nabádáni ke klidovému režimu, ale dnes víme, že inaktivita nese s sebou další problémy jako obezita, kardiovaskulární onemocnění a další. Přestože nemůžeme pohybem ovlivnit patofyziologii onemocnění, může přispět ke zlepšení psychické kondice a funkčního stavu pacientů, nezbytná je však vhodně zvolená terapie. Sami autoři se shodují, že nelze přesně říct jak velké procento úspěchu bylo na vrub farmakoterapie. Aby byla tato otázka vyřešena, musejí probíhat další výzkumy.

Pohybová aktivita u MG přináší pozitivní výsledky, jak ukazuje studie vedená Lohi tak kazuistiky od Davidson, Hale, Mulligan či Stout. Ve všech studiích jsou i oblasti, které nebyly ovlivněny a nezlepšily se cvičením. Například studie 10 týdenního posilování flexorů a extenzorů lokte (Lohi, Lindberg, Anderson, 1993). Také u pacienta v kazuistice Davidson a kol. nebyly po 6 týdnech výrazné změny v síle svalstva a testy chůze se téměř nelišily s počátečními hodnotami (Davidson, Hale, Mulligan, 2005). Tyto neúspěchy svědčí o omezeném účinku tréninku u myasteniků. Co je dle mého názoru však nejvíce podstatné a největším přínosem pohybové aktivity, je zlepšení funkčního stavu pacienta, minimalizace únavy a účinek na psychiku člověka. Téměř ve všech studiích pacienti udávají pozitivní ohlasy na pohybovou aktivitu. I výše uvedené studie týkající se únavy, potvrzují příznivý vliv fyzické aktivity.

Studie zaměřená na orofaciální terapii u myastenických pacientů není dostupná. Můžeme pouze vycházet z klinického obrazu, kde je častým symptomem dysfagie a dysartrie, a z toho důvodu volit nám známé metody zaměřené na tuto oblast.

Možná další poznatky přinese připravovaná studie zaměřená na cvičení pro chronické a stabilní pacienty s myasthenia gravis. Je plánovaný tří měsíční výzkum, kdy pacienti budou v rámci aerobního cvičení vykonávat procházky, dále budou trénovat s therabandem a také bude zahrnuto dechové cvičení. Autoři chtějí stanovit základní hodnotu intenzity pro tyto pacienty a ověřit bezpečnost cvičení

u stabilizovaných myasteniků. V neposlední řadě by měla studie přinést informace, zda aktivní cvičení může zlepšit sílu svalu, celkovou kondici, respirační podmínky a další parametry (anonym, 2010).

Přímé studie o možnostech a efektivitě fyzioterapie u myastenických syndromů neexistují. Zvláště u kongenitálních myastenických syndromů je převážná část informací pouze o genetické diagnostice a léčebné strategii. Fyzioterapie není popisována, přesto se domnívám, že i u těchto pacientů by byla přínosem. LEMS je zmiňován většinou v souvislosti s respirační fyzioterapií, či terapií na snížení únavy v rámci onkologické diagnózy. Pokud bychom vycházeli ze studií provedených na pacientech s převážně generalizovanou MG, bylo potvrzeno, že lze docílit zlepšení respiračních podmínek pomocí respiračního tréninku a navýšit funkční status pacienta pomocí aktivního cvičení.

ZÁVĚR

Bakalářská práce shrnuje podstatné informace o myastenické nemoci, její etiologii, klinickém obrazu a možnostech terapie. Podrobný popis jednotlivých symptomů může poskytnout fyzioterapeutovi náhled na funkční potenciál pacienta. Většina poznatků se týká samotné myasthenia gravis, nemoci s častějším výskytem v populaci oproti zbývajícím myastenickým syndromům. I přestože je pojednáváno o jedné skupině nemocí postihující nervosvalový přenos, nacházejí se rozdíly nejen v klinice ale i v terapii. U LEMS je charakteristické postižení svalovou slabostí dolních končetin a současná dysfunkce autonomního systému. U MG největší podíl zaujímá bulbární postižení s možným vyústěním v generalizovanou formu. CMS jsou nemoci dětského věku spojené často s respiračními obtížemi a deformitami pohybového systému.

Pro myastenické pacienty je nezbytná účinná komplexní farmakoterapie, eventuelně i chirurgická intervence. Studie zaměřené na vliv pohybové aktivity u myastenických pacientů přinášejí nejen pozitivní výsledky ve zlepšení svalové síly a výdrže, ale ukazují i příznivý efekt pohybu na psychiku, vnímání únavy a zlepšení funkční zdatnosti pacientů. Velkým přínosem je zlepšení ve výkonnosti inspiračního a expiračního svalového systému pomocí technik respirační fyzioterapie.

Dle mého názoru by byly přínosné další studie a výzkumy především ve stanovení míry zátěže u myastenických pacientů. Vzhledem k malé incidenci i prevalenci myasthenie a příbuzných syndromů jsou rozsáhlé studie a výzkumy limitované co do počtu vyšetřovaných probandů.

REFERENČNÍ SEZNAM

ANONYM, Exercise for stable myasthenia gravis. *Baltimore VA Medical Center* 2010 [online], [cit. 2011-03-10], dostupné na [www: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01047761>](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01047761).

ABICHT, A. LOCHMÜLLER, H. Congenital myasthenic syndromes. *GeneReviews* 2006, [online], [cit. 2010-11-14], dostupné na [www: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/).

ADAMOVIČOVÁ, M. ŠIŠKOVÁ, D. Kongenitální myastenické syndromy-kazuistiky. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2010, 73/106(1), s.62-67, [online], [cit. 2011-01-20], dostupné na [www: <http://www.csnn.eu/pdf/nm_10_01_10.pdf>](http://www.csnn.eu/pdf/nm_10_01_10.pdf).

AMBLER, Z. Neurofyzilogie a elektrodiagnostika nervosvalového přenosu. *Neurologie pro praxi* 2010, 11 (2), s. 81–84.

BERSHAD, E. FEEN, E. SAUREZ, J. Myasthenia gravis crisis. *Southern medical Journal* 2008, vol.101, s. 63-69, [online], [cit. 2011-01-20] dostupné na [www: <http://journals.lww.com/smajournalonline/Fulltext/2008/01000/Myasthenia_Gravis_Crisis.24.aspx?WT.mc_id=HPxADx20100319xMP>](http://journals.lww.com/smajournalonline/Fulltext/2008/01000/Myasthenia_Gravis_Crisis.24.aspx?WT.mc_id=HPxADx20100319xMP).

COLTON-HUDSON, A. KOOPMAN, W. aj. A prospective assessment of the characteristics of dysphagia in myasthenia gravis. *Dysphagia* 2002, vol. 17, no. 2, s. 147-151, [online], [cit. 2011-02-10], dostupné na [www: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956840>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956840).

CUP, E. PIETERSE, A. aj. Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular disease: a systematic review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2007, vol. 80, s. 1452-1464, [online], [cit. 2011-02-10], dostupné na [www: <http://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993%2807%2901451-7/abstract>](http://www.archives-pmr.org/article/S0003-9993%2807%2901451-7/abstract).

DAVIDSON, L. HALE, L. MULLIGAN, H. Exercise prescription in the physiotherapeutic management of myasthenia gravis: a case report. *New Zealand Journal of Physiotherapy* 2005, vol. 33, s. 13-18, [online], [cit. 2011-02-10], dostupné na [www: <http://findarticles.com/p/articles/mi_6848/is_1_33/ai_n28320400/?tag=content;coll>](http://findarticles.com/p/articles/mi_6848/is_1_33/ai_n28320400/?tag=content;coll).

ELSAIS, A. JOHANSEN, B. KERTY, E. Airway limitation and exercise intolerance in well-regulated myasthenia gravis patients. *Acta neurologica scandinavica* 2010, vol. 122, s. 12-17, [online], [cit. 2011-02-10], dostupné na [www: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2010.01369.x/abstract>](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2010.01369.x/abstract).

ENGEL, A. The therapy of congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics* 2007, vol. 4, no. 2, s. 252-257, [online], [cit. 2011-01-20], dostupné na [www: <http://www.springerlink.com/content/h7401h878737845/fulltext.pdf>](http://www.springerlink.com/content/h7401h878737845/fulltext.pdf).

FREGONEZI, G. A. RESQUETI, V. aj. Effects of 8-week, interval-based inspiratory muscle training and breathing retraining in patients with generalized myasthenia gravis. *CHEST* 2005, vol. 128, s. 1524-1530, [online], [cit. 2010-10-10], dostupné na [www: <http://chestjournal.chestpubs.org/content/128/3/1524.full.pdf+html>](http://chestjournal.chestpubs.org/content/128/3/1524.full.pdf+html).

FREGONEZI, G. A. RESQUETI, V. aj. The relationship between lung function and health-related quality of life in patients with generalized myasthenia gravis. *Archivos bronconeumologia* 2006, vol. 42, no. 5, s. 218-224, [online], [cit. 2010-11-20], dostupné na [www: <http://www.archbronconeumol.org/bronco_eng/ctl_servlet?_f=40&ident=13088684>](http://www.archbronconeumol.org/bronco_eng/ctl_servlet?_f=40&ident=13088684).

GANGALE, D. *Rehabilitace orofaciální oblasti*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2004, ISBN 80-247-0534-6.

GROHAR-MURRAY, M. BECKER, A. aj. Self-care actions to manage fatigue among myasthenia gravis patients. *Journal of neuroscience nursing* 1998, vol. 30, no. 3, s.191-199.

HELIOPOULOS, I. PATLAKAS, G. aj. Maximal voluntary ventilation in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 2003, 27, s. 715-719 [online], [cit. 2010-11-20], dostupné na www: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.10378/abstract>>.

HERRMANN, Ch. Myasthenia gravis and the myasthenic syndrome. *The Western Journal of Medicine* 1970, vol. 113, no. 3, s. 27-36, [online], [cit. 2010-11-03], dostupné na www: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1501575/pdf/califmed00141-0057.pdf>>.

CHAUDHURI, A. BEHAN, P. Fatigue in neurological disorders. *The Lancet* 2004, vol. 363, s. 978-988, [online], [cit. 2010-12-05], dostupné na www: <<http://cids.best.vwh.net/cfs-inform/Fatigue/chaudhuri.behan04.pdf>>.

JAKUBÍKOVÁ, M. Kongenitální myastenické syndromy s myasthenia gravis dětského věku. *Neurologie pro praxi* 2010, 11 (2), s. 100-103.

JUEL, V. MASSEY, J. Myasthenia gravis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2, 44 [online], [cit. 2010-07-19], dostupné na www: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2211463/>>.

KEENAN, S.P. ALEXANDER, D. aj. Ventilatory muscle strength and endurance in myasthenia gravis. *European respirator journal* 1995, vol. 8, no.7, s. 1130-1135, [online], [cit. 2011-01-23], dostupné na www: <<http://erj.ersjournals.com/content/8/7/1130.full.pdf+html>>.

KEESEY, J. Clinical evaluation and managment of myasthenia gravis. *Muscle & nerve* 2004, vol. 29, s. 484-505, [online], [cit. 2011-01-23], dostupné na www: <http://gwneuro.com/GWNeuro/articles_files/Myasthenia%20Gravis%20review.pdf>.

KELLER, O. Myasthenia gravis a myastenické syndromy. In JEDLIČKA, P. KELLER, O. et al. *Speciální neurologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2005, s. 319-323. ISBN 80-7262-312-5.

KLUIN, K. BROMBERG, M. aj. Dysphagia in elderly men with myasthenia gravis. *Journal of the neurological sciences* 1996, vol. 138, s. 49-52, [online], [cit. 2011-02-23], dostupné na www: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791238>>.

KOLÁŘ, P. aj. *Rehabilitace v klinické praxi*. 1.vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-657-1.

KRIVICKAS, L. Exercise in neuromuscular disease. *Journal of clinical neuromuscular disease* 2003, vol. 5, no. 1, s. 29-39, [online], [cit. 2011-02-23], dostupné na www: <<http://edulife.com.br/dados%5CArtigos%5CEducacao%20Fisica%5CAtividade%20Fisica%20e%20Doen%C3%A7as%20Neuromusculares%5CExercise%20in%20neuromuscular%20disease.pdf>>.

LIN, J. LACHMANN, E. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: A case report and review of the literature. *Journal of women's health* 2002, vol. 11, no. 10, s. 849-854, [online], [cit. 2011-01-20], dostupné na www: <<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/154099902762203696>>.

LOHI, E.L. LINDBERG, CH. ANDERSEN, O. Physical training effects in myasthenia gravis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1993, vol.74, s. 1178-1180

MÁČEK, M. SMOLÍKOVÁ, L. *Fyzioterapie a pohybová léčba u chronické obstrukční plicní nemoci*. 1.vyd. Praha: Vltavín, 2002. ISBN 8086587-00-2.

McDONALD, G. Physical activity, health impairments and disability in neuromuscular disease. *American journal of physical medicine & rehabilitation* 2002, vol. 81, s. 108-120, [online], [cit. 2011-01-20], dostupné na www: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409816>>.

MERMIER, CH. SCHNEIDER, S. aj. Preliminary results: Effect of whole-body cooling in patients with myasthenia gravis. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2006, vol.38, s. 13-20, [online], [cit. 2010-10-10], dostupné na www: <<http://journals.lww.com/acsm->

[msse/Abstract/2006/01000/Preliminary_Results_Effect_of_Whole_Body_Cooling.4.aspx>.](#)

MERRIGIOLI, M. SANDERS, D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009, vol.8, s. 475-490, [online], [cit. 2010-06-19], dostupné na [www: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730933/>.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730933/)

MORALES, R. C. *Orofaciální regulační terapie: metoda reflexní terapie pro oblast úst a obličeje*. 1. vyd. Praha: Portál, 2006, ISBN 80-7367-105-0.

PAGALA, M. NANDAKUMAR, N.V. aj. Mechanisms of fatigue in normal intercostal muscle and muscle from patients with myasthenia gravis. *Muscle & nerve* 1993, vol.16, s. 911-921, [online], [cit. 2011-02-10], dostupné na [www: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.880160905/abstract>.](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.880160905/abstract)

PAUL, R. COHEN, R. aj. Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis. *Muscle & nerve* 2000, vol.23, s. 1402-1406, [online], [cit. 2010-12-10], dostupné na [www: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4598%28200009%2923:9%3C1402::AID-MUS11%3E3.0.CO;2-B/abstract>.](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4598%28200009%2923:9%3C1402::AID-MUS11%3E3.0.CO;2-B/abstract)

PAUL, R. NASH, J. aj. Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis. *Muscle & nerve* 2001, vol. 24, s. 512-516, [online], [cit. 2010-12-10], dostupné na [www: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.1034/full>.](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.1034/full)

PIŤHA, J. Praktické zkušenosti s klinickou diagnostikou myasthenia gravis. *Neurologie pro praxi* 2010, 11 (2), s. 90-94.

PIŤHA, J. Imunopatogeneze a klinický obraz myasthenia gravis. In SCHÜTZNER, J. ŠMAT, V. *Myasthenia gravis komplexní pojetí a chirurgická léčba*. 1. vyd. Praha: Galén, 2005, s. 19-30. ISBN 80-7262-307-9.

PÍŤHA, J. AMBLER, Z. Nejčastější chyby a omyly v diagnostice a terapii myasthenia gravis. *Neurologie pro praxi* 2004, 5, [online], [cit. 2010-07-19], dostupné na [www: <http://www.solen.cz/pdfs/new/2004/05/10.pdf>](http://www.solen.cz/pdfs/new/2004/05/10.pdf).

RASSLER, B. HALLEBACH, G. aj. The effect of respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders* 2007, vol. 17, s. 385-391, [online], [cit. 2010-12-19], dostupné na [www: <http://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966%2807%2900008-9/abstract>](http://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966%2807%2900008-9/abstract).

RIO, F.G. PRADOS, C. aj. Breathing pattern and central ventilatory drive in mild and moderate generalised myasthenia gravis. *Thorax* 1994, vol. 49, s. 703-706, [online], [cit. 2011-02-19], dostupné na [www: <http://thorax.bmj.com/content/49/7/703.abstract>](http://thorax.bmj.com/content/49/7/703.abstract).

SANDERS, D. JUEL, V. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Handbook of clinical neurology* 2008, vol. 91, s. 273-283 [online], [cit. 2010-11-19], dostupné na [www: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631847>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631847).

SENEVIRATNE, U. SILVA, R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Postgraduate medical journal* 1999, vol. 75, s.516-520 [online], [cit. 2010-11-19], dostupné na [www: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1741360/pdf/v075p00516.pdf>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1741360/pdf/v075p00516.pdf).

SCHÜTZNER, J. ŠMAT, V. Thymus a chirurgická léčba myasthenia gravis. In SCHÜTZNER, J. ŠMAT, V. *Myasthenia gravis komplexní pojetí a chirurgická léčba*. 1. vyd. Praha: Galén, 2005, s. 31. ISBN 80-7262-307-9.

STICKLER, D. SANDERS, D. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. 2009, [online], [cit. 2010-11-19], dostupné na [www: <http://emedicine.medscape.com/article/1170810-overview>](http://emedicine.medscape.com/article/1170810-overview).

STOUT, J. ECKERSON, J. aj. Effects of resistance exercise and creatine supplementation on myasthenia gravis: a case study. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001, vol. 33, s. 869-872, [online], [cit. 2011-01-20], dostupné na [www: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11404649>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11404649).

ŠPALEK, P. Autoprotilátkami sprostředkované ochorenia nervosvalového spojenia. *Neurologie pro praxi*, 11 (2) 2010, s. 85-89.

VOHÁŇKA, S. Farmakoterapie myasthenia gravis. *Neurologie pro praxi* 2010, 11 (2), s. 95-99.

WEINER, P. GROSS, D. aj. Respiratory muscle training in patients with moderate to severe myasthenia gravis. *The canadian journal of neurological sciences* 1998, vol. 25, s. 236-241, [online], [cit. 2010-10-10], dostupné na [www: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9706726>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9706726).

WENDELL, L. LEVINE, J. Myasthenic crisis, *The Neurohospitalist* 2011, vol.1, s. 16-22, [online], [cit. 2011-03-10], dostupné na [www: <http://nho.sagepub.com/content/1/1/16.full>](http://nho.sagepub.com/content/1/1/16.full).

WIRTZ, P. SOTODEH, M. aj. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry* 2002, vol.73, s. 766-768, [online], [cit. 2010-11-19], dostupné na [www: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1757368/pdf/v073p00766.pdf>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1757368/pdf/v073p00766.pdf).

WONG, B. Management of the child with weakness. *Seminars in pediatric neurology* 2006, vol. 13, s. 271-278, [online], [cit. 2011-03-10], dostupné na [www: <http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/yspen/article/S1071-9091%2806%2900130-6/abstract>](http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/yspen/article/S1071-9091%2806%2900130-6/abstract).

ZÁMEČNÍK, J. Histopatologické nálezy ve svalové tkáni u myasthenia gravis. In SCHÜTZNER, J. ŠMAT, V. *Myasthenia gravis komplexní pojetí a chirurgická léčba*. 1. vyd. Praha: Galén, 2005, s. 119-131. ISBN 80-7262-307-9.

ZDAŘILOVÁ, E. BURIANOVÁ, K. aj. Techniky plicní rehabilitace a respirační fyzioterapie při poruchách dýchání u neurologicky nemocných. *Neurologie pro praxi* 2005, vol. 5, s. 267-269, [online], [cit. 2011-02-19], dostupné na [www: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2005/05/09.pdf>](http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2005/05/09.pdf).

SEZNAM ZKRATEK

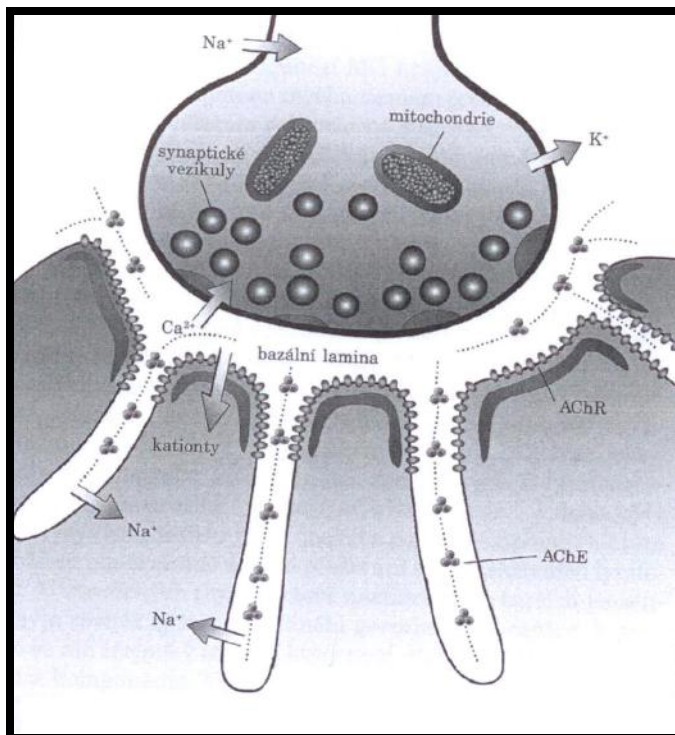
CMS	kongenitální myastenický syndrom
CT	počítačová tomografie
DKK	dolní končetiny
DNA	deoxyribonukleová kyselina
FEV1	jednosekundová vitální kapacita
FVC	usilovná vitální kapacita
HKK	horní končetiny
iACHE	inhibitor acetylcholinesterázy
LEMS	Lambert-Eatonův myastenický syndrom
MG	myasthenia gravis
MuSK	svalově specifická tyrosinkináza
MVV	maximální volní ventilace
PE _{max}	maximální výdechový tlak
PI _{max}	maximální nádechový tlak
RS	repetitivní stimulace
SF EMG	elektromyografie jednoho svalového vlákna

SEZNAM PŘÍLOH

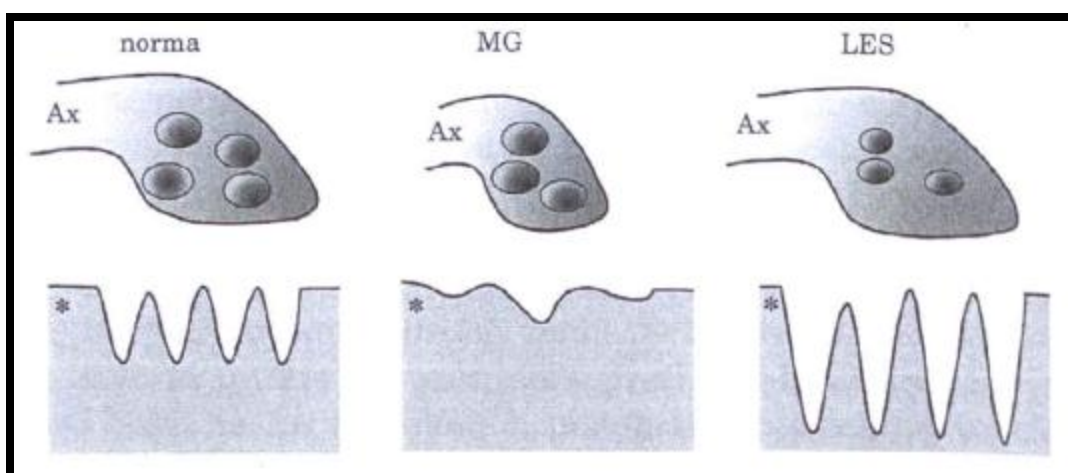
- Příl. 1. Schéma nervosvalového přenosu
- Příl. 2. Schématické znázornění ultrastrukturálních změn v oblasti nervosvalové ploténky
- Příl. 3. Simpsonův test
- Příl. 4. Gorelickův test
- Příl. 5. Ice pack test
- Příl. 6. Základní cvičení dle Castillo Moralese
- Příl. 7. Kvalita života závislá na zdraví – výsledky dotazníku
- Příl. 8. Možnosti a procentuální vyjádření aktivit užitých pacienty k minimalizaci únavy
- Příl. 9. Tabulka studií zaměřených na respirační systém
- Příl. 10. Tréninkový program
- Příl. 11. Šestitýdenní tréninkový program

PŘÍLOHY

Příl. 1. Schéma nervosvalového přenosu (převzato z Pit'ha, 2005, s. 20)



Příl. 2. Schématické znázornění ultrastrukturálních změn v oblasti nervosvalové ploténky (převzato z Zámečník, 2005, s. 124)



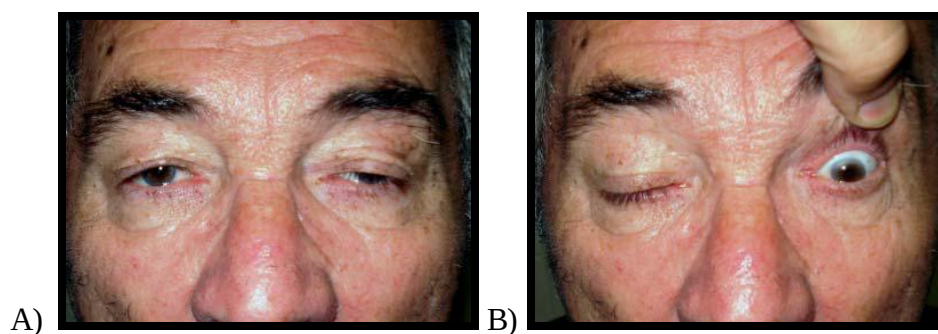
Legenda: MG - myasthenia gravis, LES – Lambert-Eatonův syndrom, Ax – presynaptické axonální zakončení, * - postsynaptická membrána

Příl. 3. Simpsonův test (převzato z Piťha, 2010, s. 91)



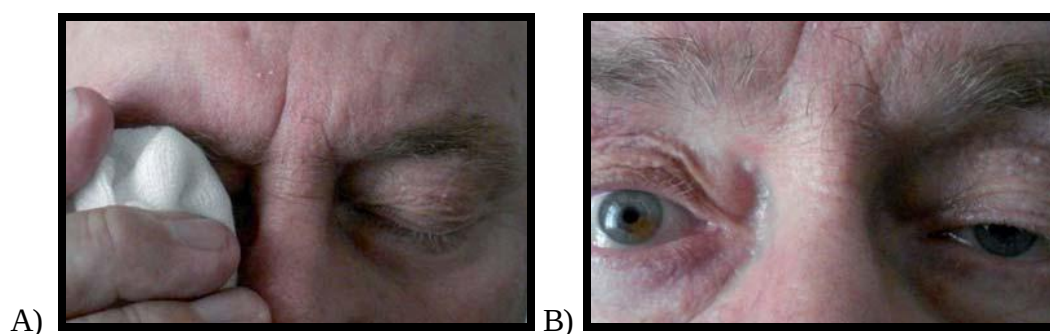
Legenda: A: klidový stav, B: usilovný pohled vzhůru po 20s, C: usilovný pohled vzhůru po 40s se zapojením m. frontalis

Příl. 4. Gorelickův test (převzato z Piťha, 2010, s. 92)



Legenda: A: klidový stav, B: pasivní zvednutí víčka, dochází ke kontralaterální ptóze

Příl. 5. Ice pack test (převzato z Piťha, 2010, s. 92)



Legenda: A: přiložení ledové kostky, B: ptóza na levém oku téměř ustoupila

Příl. 6. Základní cvičení dle Castillo Moralese (převzato z Morales, 2006, s. 124-126)

A)



B)

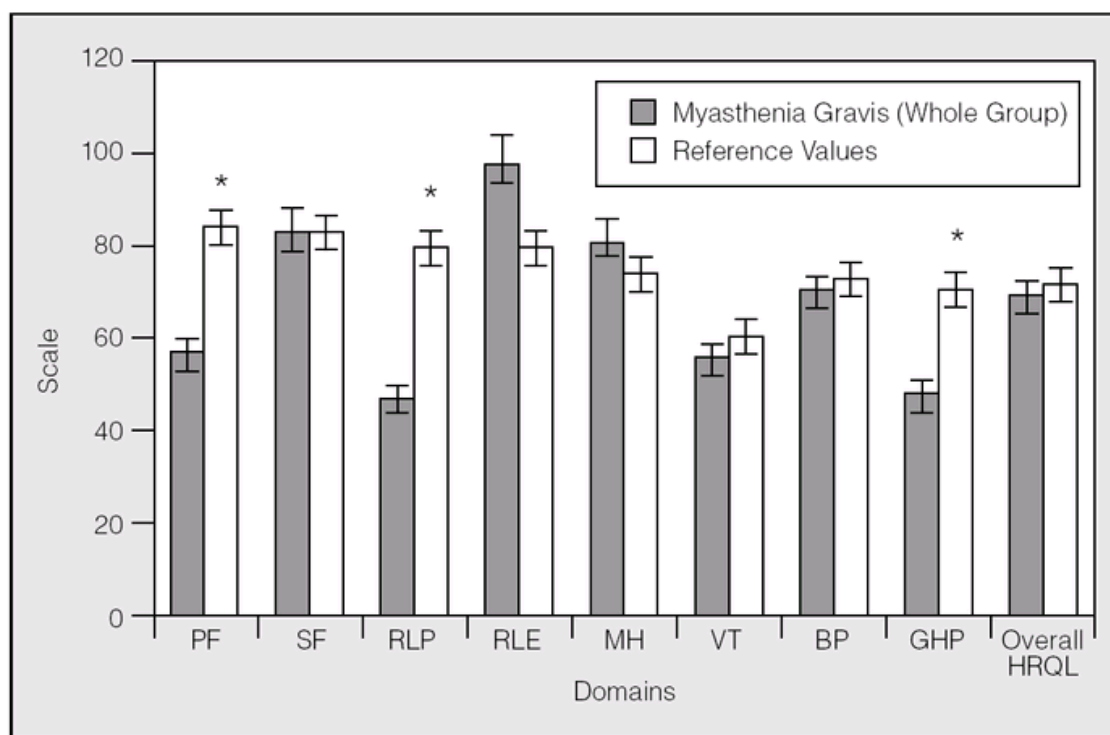


C)



Pozn. Terapie probíhá v pořadí sloupců A, B, C

Příl. 7. Kvalita života závislá na zdraví – výsledky dotazníku (převzato z Fregonezi, Resqueti aj., 2006, s. 221)



Legenda: * - významně odlišné hodnoty u MG od referenční hodnot

PF – oblast fyzických funkcí, SF – oblast sociálních funkcí, RLP – funkce limitované kvůli fyzickým problémům, RLE – funkce limitované kvůli emočním problémům,

MH – psychické zdraví, VT – vitalita, BP – bolesti, GHP – vnímání celkového zdraví, Overall HRQL – celkové zhodnocení kvality života závislé na zdraví

Příl. 8. Možnosti a procentuální vyjádření aktivit užitých pacienty k minimalizaci únavy
(převzato z Grohar-Murray, Becker aj., 1998, s. 195)

psychická intervence		fyzická intervence		klid a spánek	
rozpoznání limitů před nástupem únavy	78%	většina aktivit vykonaných během vrcholu energie	71%	odpočinek kdykoliv je potřeba	77%
vyhýbání se překročení limitů	72%	účast na fyzických činnostech dle možností	59%	spánek v pravidelných hodinách	74%
vyvarování se stresu	62%	zorganizování práce k uchování energie	48%	vyhýbání se nočním hodinám	74%
vyhledání lékařské pomoci	6%	pověření nezbytnými úkoly druhou osobu	30%	provádění úkolů v jednotlivých krocích, po práci odpočinek	70%
užití krystalů	5%	vykonávání aerobních aktivit - plavání, chůze, běh	20%	odpolední spánek	59%
horká vana	5%	pomůcky při chůzi - hole, vozík a další	15%		
hypnóza	5%	zaměstnání pomocnice v domácnosti	14%		
četba	3%				
modlení	3%				
poslech hudby	3%				
sledování televize	3%				
promluvení si s někým	3%				
meditace	1%				

Příl. 9. Tabulka studií zaměřených na respirační systém („vlastní tabulka“)

studie	Weiner	Fregonezi	Rassler
	technika	technika	technika
	inspirační a expirační trénink	inspirační trénink a dechová rekvalifikace	trénink s normokapnickou hypernoe
dobu studie	3 měsíce	8 týdnů	4-6 týdnů
frekvence	6x týdně	3x týdně	5x týdně
dobu tréninku	30 minut	45 minut	30 minut
významné výsledky	zvýšení výdrže respiračního svalstva, zvýšení Pimax, změna plicních funkcí - FVC, FEV1	zvýšení Pimax, pozitivní efekt na dechovou vlnu, mobilitu hrudníku a svalovou výdrž, plicní funkce nezměněny	zlepšení výdrže respiračního svalstva

Příl. 10. Tréninkový program (převzato z Lohi, Lindberg, Anderson, 1993, s. 1179)

tréninkové týdny	série (10 opakování v 1 sérii)	zátěž vztažená k maximální svalové síle (%)
1. a 2.	2	25%
3. a 4.	2	30%
5. a 6.	2	40%
7.	3	40%
8. a 9.	2+1	40% + 45%
10.	1+2	40% + 45%

Příl. 11. Šestitýdenní tréninkový program (převzato z Davidson, Hale, Mulligan, 2005, s. 17)

Test	One	Two	Three	Four	Five	Six
Muscle	Hip F/E in	Hip F/E in	HEP	HEP	HEP	HEP
Training	4 point kneeling	4 point kneeling	For each	For each	For each	For each
Exercise	3 sets 5 reps	4 sets 10 reps	exercise: 3 sets 4 reps	exercise: 2 sets 8 reps	exercise: 3 sets 6 reps	exercise: 2 sets 6 reps
Walking	6 mins at 2.5kph treadmill	10 mins at 3.0kph treadmill	1000m 4 x week 1 x day in the community	1400m 4 x week 1 x day in the community	1600m 4 x week 1 x day in the community	1600m 4 x week 2 x day in the community
Golf	-	-	80 balls 3 x week	80 balls 3 x week	120 balls 3 x week	taught grandson played 3 holes of golf

Legenda: F – flexe, E – extenze, HEP – domácí cvičební program pro zvýšení svalové síly
nohou, bridging a abdukce v kyčli, podřepy a výpony ve stoji