

Vplyv cvičenia tajči na rovnováhu, náladu, kognitívnu výkonnosť a kvalitu života žien so sclerosis multiplex: Jednoročná prospektívna štúdia

*Ingrid Menkyová^{1,2}, Dominika Štastná², Klára Novotná², Marián Šaling¹,
Iveta Lisá¹, Tomáš Veselý³, Darina Slezáková¹, Peter Valkovič^{1,4}*

1. II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

2. Neurologická klinika a Centrum klinických neurovied 1. LF UK a VFN v Praze

*3. Katedra informačných a komunikačných technológií v lekárství,
Fakulta biomedicínskeho inžinýrství ČVUT v Praze*

4. Ústav normálnej a patologickej fyziológie SAV, Bratislava

ClinicalTrials.gov: NCT05474209

1

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) je chronické autoimunitne podmienené demyelinizačné ochorenie centrálneho nervového systému (CNS), v patogenéze ktorého sa uplatňujú okrem zápalových aj neurodegeneratívne mechanizmy. Vzhľadom na disemináciu týchto patologických procesov sú prakticky v celom CNS symptómy a priebeh veľmi variabilné. Kontrola rovnováhy predstavuje zložitú úlohu, na regulácii ktorej sa podieľa celý rad

štruktúr, ako aj aferentných a eferentných dráh. Poruchy rovnováhy, postoja a chôdze sú pri SM jedným z najčastejších a zároveň najvýraznejších klinických prejavov.

Poruchy rovnováhy a koordinácie (jeden z hlavných symptómov SM) uvádza ich vyše 90 % pacientov (Ford et al. 2001; Hemmett et al. 2004). Poruchy rovnováhy sú spojené s výrazne vyššou frekvenciou pádov pri vykonávaní každodenných činností, čo má významný vplyv na sociálnu a ekonomickú záťaž pacientov (Nilsagård et al. 2009; Finlayson et al. 2006). Opakované pády, vážne zranenia a znížená mobilita majú za následok aj nedostatok sebadôvery a zníženú sebestačnosť.

Okrem toho môžu aj ďalšie prejavy SM viesť k zhoršenej kvalite života. Je známe, že výskyt neurobehaviorálnych porúch je u pacientov so SM vyšší ako v bežnej populácii. Najčastejšie sa vyskytujú úzkostné poruchy, depresia, únava a poruchy kognitívnych funkcií, ktoré však nekorelujú s mierou fyzickej disability ani s dĺžkou trvania ochorenia.

2 Tieto faktory môžu významne prispieť k zhoršenej kvalite života, strate pracovnej schopnosti a tiež k adherencii k terapii a celkovému manažmentu (Azimzadeh et al. 2015; Coote et al. 2009; Mills et al. 2000). Popri farmakologickej liečbe sa pri liečbe SM so značným účinkom uplatňujú nefarmakologické intervencie, najmä fyzická aktivita (Waschbisch et al 2009).

Preto sme si vybrali cvičenie tajči práve ako intervenciu či ako viacprvkovú formu fyzického, mentálneho a duchovného cvičenia. Má dokumentovaný potenciál pozitívne ovplyvniť väčšinu systémov, ktoré zohrávajú úlohu v riadení rovnováhy, ako aj pri jej poruchách u pacientov so sclerosis multiplex. Tajči môžu praktizovať ľudia bez ohľadu na vek a zdravotné obmedzenia. Nedávno sa ukázalo, že tajči je sľubnou možnosťou nefarmakologickej liečby symptómov SM (Azimzadeh et al. 2015; Burschka et al. 2014; Tavee et al. 2011).

Existuje niekoľko publikácií, ktoré uvádzajú priaznivé výsledky spojené s cvičením tajči najmä u staršej populácie, týkajúce sa zlepšenia nervovo-svalovej odpovede a zlepšenia

dynamickej kontroly (Huang et al. 2023). Vzhľadom na to, že u starších ľudí sa často vyskytujú rôzne faktory, ktoré ovplyvňujú rovnováhu, ako napríklad znížená svalová sila, znížená citlivosť a pomalší reakčný čas, je opodstatnené predpokladať, že podobný pozitívny vplyv možno pozorovať aj u mladších osôb s SM.

Hoci niekoľko štúdií zdokumentovalo priaznivé účinky cvičenia tajči v ázijských krajinách, existujú len limitované dôkazy o uskutočniteľnosti a účinnosti uplatňovania tohto spôsobu cvičenia u pacientov v Európe, kde prevládajú odlišné kultúrne tradície. Ako je nám známe, neexistuje žiadna publikovaná práca zaoberajúca sa objektívnym inštrumentálnym hodnotením účinku tajči pomocou posturografie.

Cieľom našej štúdie bolo zhodnotiť vplyv dlhodobého (ročného) cvičenia tajči na rovnováhu a koordináciu, depresiu, úzkosť, kognitívne schopnosti a kvalitu života pacientov so SM pomocou subjektívnych aj objektívnych metód vrátane posturografie.

1. Metódy

Dizajn a účastníci štúdie

Išlo o jednoročnú longitudinálnu štúdiu s jedným ramenom, ktorá sa uskutočnila od 15. januára 2019 do 15. januára 2020. Nábor účastníkov bol realizovaný prostredníctvom priameho pozvania zdravotníckych pracovníkov SM centier v Bratislave alebo formou informačných letákov v období od 1. mája 2018 do 31. októbra 2018.

Kritériá na zaradenie boli:

1. klinicky definovaná SM
2. vek od 20 do 60 rokov
3. schopnosť samostatne stáť a prejsť aspoň 200 metrov bez asistenčnej pomôcky.

Medzi vylučovacie kritériá patrila:

1. klinická exacerbácia SM počas posledného mesiaca pred zaradením do štúdie alebo počas štúdie

2. zmena lieku modifikujúceho ochorenie počas štúdie
3. tehotenstvo
4. účasť na akomkoľvek inom cvičebnom programe
5. závažný kognitívny deficit (definovaný podľa Montreal Cognitive Assessment skóre ≤ 19)
6. akékoľvek iné zhoršenie zdravotného stavu, ktoré by narušilo cvičebný program (napríklad ochorenie pohybového aparátu, pľúc alebo srdca).

Štúdia bola schválená lokálnou etickou komisiou Univerzitetnej nemocnice Bratislava – Nemocnica akademika L. Dérera v Bratislave a bola registrovaná v národnej databáze klinických štúdií (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05474209). Všetci účastníci boli informovaní o štúdiu a poskytli písomný informovaný súhlas v súlade s Helsinskou deklaráciou.

Štruktúra tréningového procesu

Všetci účastníci sa zúčastnili na hodinách Tai chi Chuan, ktoré zahŕňali 90-minútové skupinové cvičenia raz týždenne v tréningovom centre tajči v Bratislave pod vedením skúseného inštruktora tajči a pod dohľadom lekára. Okrem toho dostal každý pacient dvakrát týždenne pokyny na vykonávanie individuálnych domácich cvičení, ktoré vychádzali z presného inštruktážneho videa. Tréning tajči bol založený na základných formách štýlu *Yang Family Tai Chi Chuan*. Frekvenciu cvičení sme pravidelne overovali a zaznamenávali. Každé cvičenie sa začínalo 20-minútovou rozcvičkou – súborom strečingových cvikov vychádzajúcich zo systému Yang Family Tai Chi Chuan, ktoré na základnej úrovni slúžia na dôkladné precvičenie celého tela. Nasledovalo 30 minút cvičení na rozvoj rovnováhy a koordinačných schopností a pokračovalo 15 minút základov čchi kung (práca s vnútornou energiou v stoj). Posledných 25 minút sme sa zamerali na prvú časť základnej formy Yang Family Tai Chi Chuan, ktorá pozostáva z pomalých, plynulých a uvoľňujúcich pohybov, ktoré sa zameriavajú na rotáciu trupu, prenášanie váhy, koordináciu, pohyb horných končatín, udržiavanie posturálnej stability dolných končatín

a dýchanie. Program individuálnych domácich cvičení bol rovnaký ako pri vyššie opísanom dochádzkovom tréningu, ale bol skrátенý na 60 min.

Premenné

Všetky objektívne a subjektívne parametre boli hodnotené štyrikrát: na začiatku, tri mesiace, šesť mesiacov a dvanásť mesiacov pravidelného tréningu tajči. Výsledné ukazovatele boli vybrané tak, aby reprezentovali rôzne aspekty rovnováhy, chôdze, kognitívnych funkcií a psychickej pohody (*tabuľka 1*). Primárnym výstupom boli výsledky testov Mini-BESTest a statickej posturografie ako objektívne metódy na zisťovanie jemných zmien súvisiacich s poruchou posturálnej kontroly/rovnováhy (Franchignoni et al 2010, King & Horak 2013, Prosperini & Castelli 2018).

Tabuľka 1: Sledované premenné

Premenné	Dotazník	Škála	Objektívne testy	
Kvalita života	EQ-5D-5L			
Kognitívne funkcie		MoCA, SDMT, PASAT		
Nálada	BDI-II, BAI			
<i>Chôdza, rovnováha</i>	ABC, FES		25FWT, MiniBESTest	Statická posturografia – zatvorené oči na penovej podložke (TP, TA)

EQ-5D-5L = European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire; *MoCA* = Montreal Cognitive Assessment; *SDMT* = Symbol Digit F Anxiety Inventory; *25FWT* = 25 Feet Walk Test; *FES* = Falls Efficacy Scale; *ABC* = Activity Balance Confidence scale; *Mini-BESTest* = Mini Balance Evaluation Systems Test; *TP* = total sway path; *TA* = total area.

Mini-BESTest pozostáva zo 14 úloh hodnotiacich statickú, proaktívnu a reaktívnu rovnováhu, a tiež senzorickú orientáciu. Toto meranie rovnováhy je kratšou verziou pôvodného 27-položkového BESTest a jeho administrácia trvá približne 15 minút. Mini-BESTest je charakterizovaný svojou senzitivitou aj pri miernych poruchách rovnováhy (Ross et al. 2016; King & Horak 2013).

Pri posturografii sa na objektivizáciu rovnováhy použila posturografická platňa vyvinutá Ústavom normálnej a patologickej fyziológie Slovenskej akadémie vied. Produkuje dva analógové signály, ktoré sú úmerné odchýlke centra oporných síl (CoP) v mediolaterálnom (ML, os x) a anteroposteriornom (AP, os y) smere (Pucik et al. 2012). Z dráhy CoP sa kvantifikovala stredná kvadratická odchýlka (RMS), celková dĺžka trajektórie (TP) a celková oporná plocha (TA) (Hlavacka et al. 1990). Probandi stáli bez obuvi v štandardnom postavení nôh (tvorili tvar písmena "V" s chodidlami pod uhlom 30°) na silovej plošine pokrytej 10 cm hrubou penovou podložkou počas 50 sekúnd.

Výkonnosť pri chôdzi sa hodnotila aj pomocou testu 25FWT; test predstavoval krátku, rýchlu chôdzu na 25 stôp. Vnímaná miera istoty zo straty rovnováhy sa hodnotila pomocou *Activity Balance Confidence Scale* (ABC). Tento dotazník hodnotí úroveň sebadôvery pacienta pri vykonávaní 16 bežných činností (Nilsagård et al. 2012). Posledným nástrojom použitým pri hodnotení rovnováhy bola škála *Falls Efficacy Scale* (FES) pozostávajúca zo zoznamu desiatich najbežnejších denných činností (sprchovanie, obliekanie, vyzliekanie, pohyb po dome, príprava jedla atd.), kde jedinec označí úroveň strachu z pádu (Tinetti et al 1990).

Ďalšie, sekundárne výsledky zahŕňali posudzovanie duševného zdravia: depresiu (BDI-II – široko klinicky používaná 21-položková samohodnotiaca škála na hodnotenie závažnosti depresie) (Sacco a kol. 2016), úzkosť (BAI – 21-položková samohodnotiaca škála na hodnotenie úrovne úzkosti) (Nicholl a kol. 2001), kognitívne funkcie (PASAT a SDMT) (Fischer a kol. 1999; Drake a kol. 2010). Kvalita života súvisiaca so zdravím bola hodnotená pomocou *European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire* (EQ-5D-5L), ktorý zahŕňa päť dimenzií: mobilitu, starostlivosť o seba, vykonávanie každodenných činností, bolesť/nepohodlie a úzkosť/depresiu meranú na škále od 0 do 100 (EuroQol Group 1990; Herdman et al 2011).

Štatistická analýza

Na opis demografických a klinických charakteristík pacientov bola použitá deskriptívna štatistika. Rozdiel bol vypočítaný ako odčítanie východiskových hodnôt od hodnôt jednotlivých meraní v definovanom časovom odstupe (tri, šesť, dvanásť mesiacov). Mohli sme teda testovať zmeny u jednotlivých pacientov. Dáta boli testované na normálne rozloženie pomocou Shapiro-Wilkovho testu. Ak bolo rozloženie normálne, na testovanie rozdielov bol použitý parametrický jednovýberový t-test. Ak test normality nevyhovoval, na testovanie rozdielu sa použil neparametrický Wilcoxonov test podpísaných radov s jedným výberom. Alfa bola nastavená na 0,017 s použitím Bonferroniho korekcie pre viacnásobné porovnania, keďže sme vykonali tri štatistické testy pre každé meranie. Analýzy údajov boli realizované pomocou programu SPSS 26.

2. Výsledky

Demografické a klinické charakteristiky

7

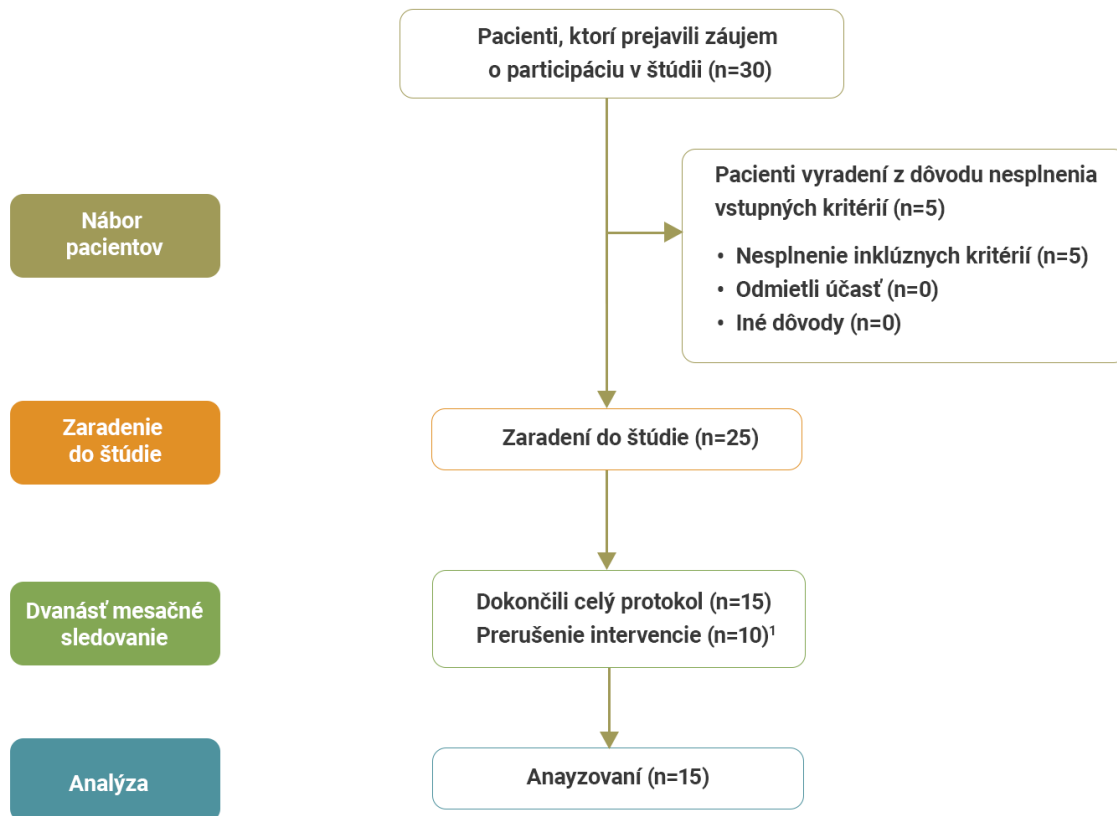
Záujem o štúdiu prejavilo 30 pacientov, avšak inklúzne kritériá splnilo 25 z nich. Do štatistických analýz bolo zaradených 15 pacientov (všetky boli ženy) so SM. Podrobnosti nájdete na obrázku 1. Priemerný vek analyzovaných pacientov bol 44,27 roka (SD 10,40), priemerné trvanie SM v čase začatia štúdie bolo 10,42 roka (SD 6,68) a priemerná hodnota EDSS bola 3 (SD 1,10). Väčšina pacientov (13) mala relaps-remitujúcu SM; jeden pacient primárne progresívnu SM a jeden sekundárne progresívnu SM. Každý pacient v priemere navštevoval 44,27 (SD 6,04; 85,13 %) osobných lekcií tajči čuan a uviedol 83,20 (SD 17,22; 80,00 %) cvičenia v domácom prostredí.

Sledované premenné

Po troch mesiacoch pravidelného cvičenia tajči došlo k významnému zlepšeniu v Mini-BESTeset ($z = 2,460$, $p = 0,014$, veľký effect-size $r = 0,66$); 25FWT ($t(14) = 3,287$, $p = 0,005$, veľký effect-size $d = 0,85$) a BAI ($t(14) = -2,887$, $p = 0,012$, stredný effect-size $d = 0,75$). Po šiestich mesiacoch došlo k významnému zlepšeniu v PASAT ($t(13) = 3,543$,

$p = 0,004$, veľký effect-size $d = 0,94$); BAI ($z = -2,778$, $p = 0,005$, veľký effect-size $r = 0,74$) a Mini-BESTeset ($t(13) = 5,643$, $p < 0,001$, veľký effect-size $d = 1,51$).

Obrázok 1: Drop out graf



¹ Intervenciu prerušilo 10 participantov: **6 participantov** z dôvodu non-compliance; **1 participant** z dôvodu aktivity ochorenia; **1 participant** zo zdravotných dôvodov bez vzťahu k SM; **2 participant** z dôvodu zmeny trvalého bydliska

Najvýznamnejšie výsledky boli dosiahnuté po roku pravidelného cvičenia tajči. Signifikantné zlepšenie bolo zaznamenané vo všetkých objektívnych testoch hodnotiacich rovnováhu a chôdzu – Mini-BESTest ($t(14) = 7,062$, $p < 0,001$ veľký effect-size $d = 1,82$); TA ($z = -2,442$, $p = 0,015$ veľký effect-size $r = 0,63$); 25FWT ($t(14) = -4,080$, $p = 0,001$ veľký effect-size $d = 1,05$); BAI ($-t(14) = -3,341$, $p = 0,005$ veľký effect-size $d = 0,86$) a PASAT ($t(13) = 3,711$, $p = 0,003$ veľký effect-size $d = 0,99$) (*Tabuľky 2 – 4; Obrázok 2*).

Zlepšenie v testoch hodnotiacich depresiu (BDI; $p = 0,071$), kognívne funkcie (SDMT; $p = 0,079$) a kvalitu života (EQ-5D-5L; $p = 0,095$) vykazovalo trend zlepšenia, ale nebolo štatisticky významné. Počas štúdie sa nevyskytli žiadne nežiaduce udalosti.

Tabuľka 2: Priemerné hodnoty a štandardné odchýlky celkových skóre jednotlivých meraní v rôznych timepointoch

Premenné	Baseline		3 mesiace		6 mesiacov		12 mesiacov	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
EQ-5D-5L	73.00	14.24	74.67	15.6	77.64	13.87	79.43	16.42
MoCA	27.33	2.53	-	-	-	-	-	-
SDMT	49.60	23.39	53.07	26.43	50.64	22.75	54.93	22.80
PASAT	43.13	15.61	44.87	16.72	48.21	13.10	52.79	8.35
BDI-II	11.53	10.79	9.53	7.94	7.79	5.73	8.13	6.22
BAI	20.13	10.74	13.60	8.42	13.43	8.79	13.40	9.1
25FWT	4.53	1.10	5.6	1.19	4.15	1.16	3.87	1.3
FES	10.13	11.29	12.7	12.45	10.46	9.37	8.73	8.42
ABC	72.20	18.4	74.37	19.24	78.51	15.51	76.91	15.7
MiniBEST	23.00	4.52	24.29	3.65	25.50	3.13	26.27	3.37
TP	6730.93	3287.84	5990.13	2690.36	5849.83	2576.24	5824.38	2516.40
TA	93629.87	93071.60	75928.57	63723.15	67608.58	58359.57	68448.28	60876.84

M = Means; *SD* = Standard deviation; *EQ-5D-5L* = European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire; *MoCA* = Montreal Cognitive Assessment; *SDMT* = Symbol Digit Modalities Test; *PASAT* = Paced Auditory Serial Addition Test; *BDI-II* = Beck Depression Inventory; *BAI* = Beck Anxiety Inventory; *25FWT* = 25 Feet Walk Test; *FES* = Falls Efficacy Scale; *ABC* = Activity Balance Confidence scale; *Mini-BESTest* = Mini Balance Evaluation Systems Test; *TP* = total sway path; *TA* = total area

9

Tabuľka 3: Priemerné hodnoty zmeny v jednotlivých timepointoch

Premenné	3 mesiace		6 mesiacov		12 mesiacov	
	M	SD	M	SD	M	SD
EQ-5D-5L	1,7	14,7	5,5	12,2	6,4	13,4
MoCA	-	-	-	-	-	-
SDMT	3,5	9	2,1	7,6	5,3	10,5
PASAT	1,7	4,6	6,3	6,4	8	7,8
BDI-II	-2	8,2	-4,5	8,3	-3,4	6,5
BAI	-6,5	8,5	-7,5	8,8	-6,7	7,5
25FWT	12,5	13,2	-6,5	11,6	-14,3	11,5
FES	1,9	13,9	-1	12	-1,4	11,2
ABC	2,2	13,4	5,1	15	4,7	14,6
MiniBEST	3,1	4,1	8,9	7,3	16,2	11,3
TP	-8,5	13,7	-7,9	17,8	-10,6	16
TA	-6,3	43,1	-6,2	40,5	-17,4	33

M = Means; *SD* = Standard deviation; *EQ-5D-5L* = European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire; *MoCA* = Montreal Cognitive Assessment; *SDMT* = Symbol Digit Modalities Test; *PASAT* = Paced Auditory Serial Addition Test; *BDI-II* = Beck Depression Inventory; *BAI* = Beck Anxiety Inventory; *25FWT* = 25 Feet Walk Test; *FES* = Falls Efficacy Scale; *ABC* = Activity Balance Confidence scale; *Mini-BESTest* = Mini Balance Evaluation Systems Test; *TP* = total sway path; *TA* = total area

Tabuľka 4: Výsledky štatistických testov hodnotiacich rozdiel medzi baseline a meraniami v jednotlivých timepointoch (tri, šesť, dvanásť mesiacov)

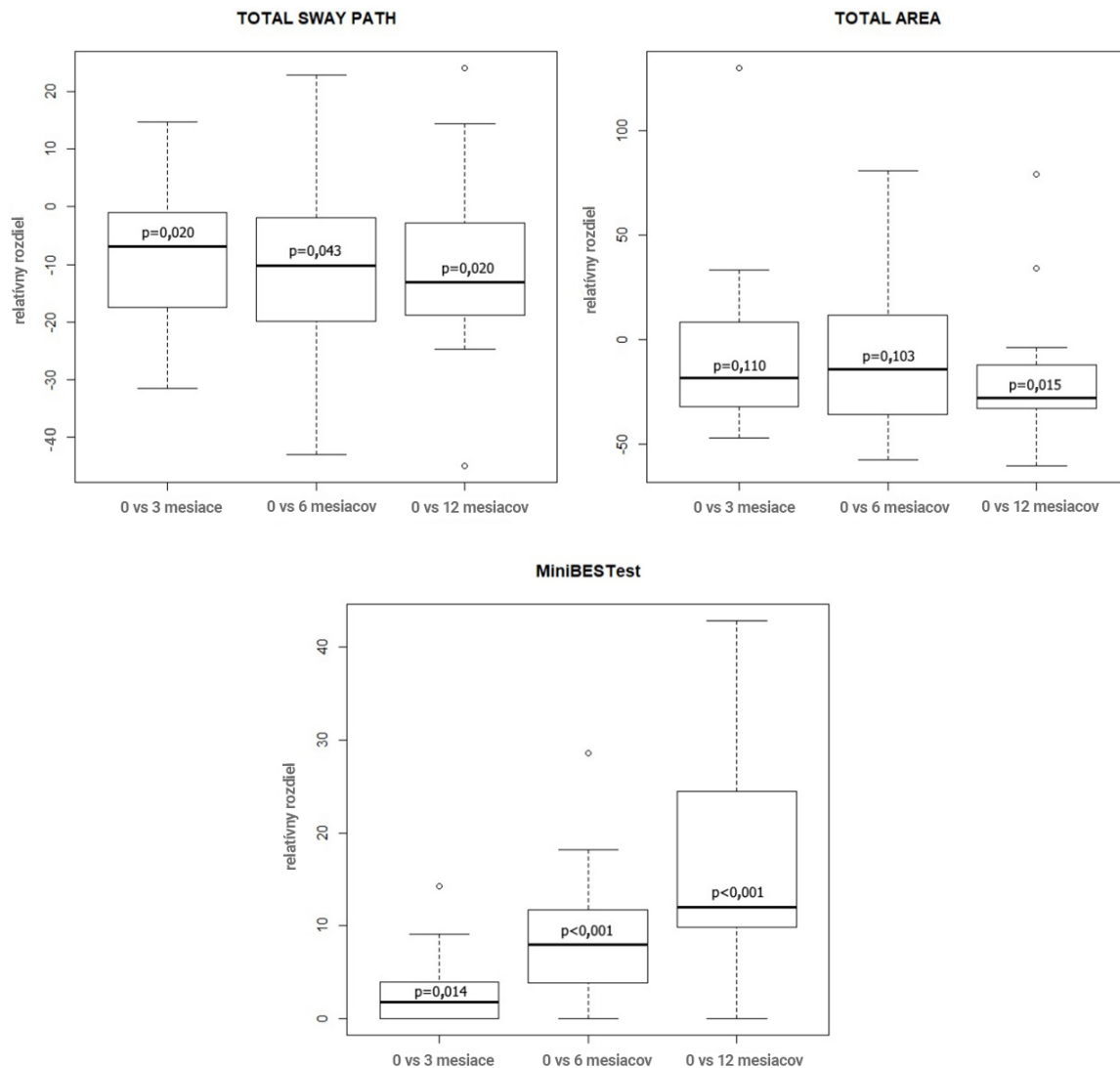
Premenné	Štatistické porovnanie s baseline (0 mesiacov)		
	baseline vs 3 mesiace	baseline vs 6 mesiacov	baseline vs 12 mesiacov
EQ-5D-5L	z=0,432; p=0,666	t(13)=1,625; p=0,128	t(14)=1,792; p=0,095
SDMT	z=1,228; p=0,220	t(13)=1,017; p=0,328	t(14)=1,892; p=0,079
PASAT	t(14)=1,407; p=0,181	t(13)=3,543; p=0,004* veľký effect-size d=0,94	t(13)=3,711; p=0,003* veľký effect-size d=0,99
BDI	t(14)=-0,911; p=0,378	t(13)=-1,958; p=0,072	t(14)=-1,951; p=0,071
BAI	t(14)=-2,887; p=0,012* stredný effect-size d=0,75	z=-2,778; p=0,005 veľký effect-size r=0,74	t(14)=-3,341; p=0,005* veľký effect-size d=0,86
25FWT	t(14)=3,287; p=0,005* veľký effect-size d=0,85	t(13)=-1,904; p=0,079	t(14)=-4,080; p=0,001* veľký effect-size d=1,05
FES	z=0,000; p=0,100	t(12)=-0,289; p=0,777	t(14)=-0,469; p=0,646
ABC	z=1,363; p=0,173	z=0,942; p=0,346	z=0,426; p=0,670
MiniBEST	z=2,460; p=0,014* veľký effect-size r=0,66	t(13)=5,643; p<0,001* veľký effect-size d=1,51	t(14)=7,062; p<0,001* veľký effect-size d=1,82
TP	t(14)=-2,622; p=0,020	t(13)=-2,241; p=0,043	t(14)=-2,628; p=0,020 stredný effect-size d=0,68
TA	t(14)=-1,705; p=0,110	t(13)=-1,751; p=0,103	z=-2,442; p=0,015* veľký effect-size r=0,63

M = Means; *SD* = Standard deviation; * = $p < 0,017$; *EQ-5D-5L* = European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire; *SDMT* = Symbol Digit Modalities Test; *PASAT* = Paced Auditory Serial Addition Test; *BDI-I* = Beck Depression Inventory; *BAI* = Beck Anxiety Inventory; *25FWT* = 25 Feet Walk Test; *FES* = Falls Efficacy Scale; *ABC* = Activity Balance Confidence scale; *Mini-BESTest* = Mini Balance Evaluation Systems Test; *TP* = total sway path; *TA* = total area.

Negatívne hodnoty v čase vyjadrujú zlepšenie stability postoja hodnotené metódou statickej posturografie, čo je dokumentované znížením celkovej dĺžky trajektórie, ktorú opisuje centrum oporných síl (Total sway path -TP) a znížením celkovej opornej plochy

(Total area – TA) opisovanej dráhy. Pozitívne hodnoty *The Mini Balance Evaluation Systems Test* (Mini-BESTest), ktorý pozostáva zo 14 úloh hodnotiacich statickú, proaktívnu a reaktívnu rovnováhu a tiež sensorickú orientáciu, vyjadrujú zlepšenie v čase.

Obrázok 2: Boxplot diagramy objektívnych premenných hodnotiace rovnováhu – relatívne rozdiely a hodnoty p v jednotlivých timepointoch



Diskusia

Naša práca prináša nové poznatky a skúsenosti o terapeutickom účinku a komplexnom pohľade dlhodobého cvičenia tajči v terapii SM pacientov s ľahkým až stredne ťažkým neurologickým postihnutím. Naše zistenia ukazujú, že cvičenie tajči by mohlo mať okrem

pozitívneho vplyvu na rovnováhu a koordináciu, priaznivý vplyv na kognitívne funkcie a psychický stav a s tým súvisiacu celkovú kvalitu života.

Na posúdenie vplyvu cvičenia tajči na rovnováhu sme použili posturografiú ako primárne objektívne meradlo. Hlavným parametrom, ktorý nás v našej analýze zaujímal, bola celková oporná plocha (*Total area* – TA). Naše výsledky odhalili, že po cvičebnom programe pacienti vykazovali zníženie TA, čo znamená, že došlo k zníženiu celkovej opornej plochy opisovanej dráhy. Zdokumentovali sme aj priaznivý trend zlepšenia celkovej dĺžky trajektórie, ktorú opisuje centrum oporných síl (*Total sway path* – TP), čo je aditívny parameter, ktorý ďalej potvrdzuje pozitívne účinky cvičenia tajči na rovnováhu. Pozoruhodné je, že aj Mini-BESTest, klinické meradlo používané na hodnotenie porúch rovnováhy potvrdilo priaznivý vplyv tajči na rovnováhu a koordináciu. Vybrali sme ho z dôvodu jeho väčšej klinickej prediktívnej hodnoty a senzitivity pri vyšetrení pacientov s nižším stupňom postihnutia. Zmena, ktorá sa v Mini-BESTeste považuje za klinicky významnú, je vo všeobecnosti definovaná ako zlepšenie o 4 body z celkového skóre 28 bodov (Godi et al. 2013). V našej štúdii sme zaznamenali štatisticky významné zlepšenie celkového skóre Mini-BESTestu pri jednoročnom sledovaní, priemerné zlepšenie o 3,27 bodu (čo predstavuje podstatné percentuálne zvýšenie o 14,22 %). Prínos tajči pre rovnováhu pravdepodobne súvisí so špecifickým držaním tela počas cvičenia tajči, ako napríklad pokrčené kolená, pomalé prenášanie váhy, rotácia tela a stoj na jednej nohe v pozícii. Pri udržiavaní polohy je potrebná väčšia propioceptívna stimulácia kĺbov dolných končatín a dlhodobá koordinovaná svalová aktivita svalov dolných končatín.

Viacere práce potvrdzujú priaznivé účinky cvičenia tajči na rovnováhu pri SM (Azimzadeh et al 2015; Mills et al 2000; Burschka et al 2014; Kaur et al 2014; Mills & Allen 2000). Na druhej strane, ako je nám známe, sa žiadna publikovaná práca nezaobrá objektívnym inštrumentálnym hodnotením účinku tajči pomocou posturografie. Takisto je obmedzený počet dôkazov o tom, či možno tento typ cvičenia úspešne ponúknuť pacientom s rôznymi

kultúrnymi tradíciami. Naša práca je teda dôležitou súčasťou mozaiky, ktorá poskytuje komplexný pohľad na túto problematiku.

Okrem tajči sa u pacientov so SM skúšali aj iné fyzické cvičenia na ovplyvnenie chôdze a rovnováhy (Kalron et al 2017; Novotna et al 2019; Hao et al 2022). Ak ide o posturografické merania, v jednej štúdií došlo k skráteniu dĺžky centra oporných síl (imaginárny bod na podložke predstavujúci pôsobisko výslednice oporných síl) a rýchlosť švihy s otvorenými očami, čo naznačuje zlepšenie statickej kontroly rovnováhy (Kalron et al 2017). V tejto štúdií sa však použila iná metodika merania, a preto jej výsledky nemožno priamo porovnávať so zisteniami našej štúdie. Cieľom ďalšej štúdie bolo zhodnotiť uskutočniteľnosť a účinok štvortýždňového tréningu rovnováhy v domácom prostredí pomocou rehabilitačného zariadenia Homebalance®. Štatisticky významné zlepšenie (v priemere o 1,13 bodu – t. j. menej ako v našej štúdií) v rámci skupiny s domácim cvičením bolo prítomné v prípade Mini-BESTestu (Novotná a kol. 2019).

Unikátnosť našej štúdie spočíva v jej komplexnom pohľade na problematiku využitia tajči v terapii pacientov so SM. Okrem hodnotenia vplyvu tohoto cvičenia na rovnováhu a koordináciu sa zaoberá i vplyvom na náladu, kognitívne schopnosti a celkovú kvalitu života. Naša jednoročná prospektívna štúdia rovnako ako ďalšie publikované práce (Mills et al 2000; Burschka et al 2014; Tavee et al 2011; Zou et al 2017; Husted et al 1999; Wang et al 2010; Liu et al 2020) potvrdzuje predpokladaný priaznivý vplyv na psychický stav a kvalitu života. Z pohľadu jedného roka sme tieto zistenia podporili. Hoci sme po jednom roku sledovania zaznamenali štatisticky významný pokles len v škále BAI, priaznivý trend bol zrejmy aj v škálach BDI-II a EQ-5D-5L, ktorý však nebol štatisticky významný. Je pravdepodobné, že to možno pripísať relatívne priaznivým východiskovým hodnotám týchto škál pred intervenciou alebo v dôsledku malej a špecifickej veľkosti vzorky.

Okrem toho sme potvrdili priaznivý vplyv tajči na kognitívne schopnosti (Wayne et al. 2014). Predpokladáme, že za toto zlepšenie je zodpovedný komplexný mechanizmus,

ktorý zahŕňa rôzne zložky cvičenia tajči: koordinovaný pohyb, *mindfulness* a hlboké dýchanie. Tie môžu vysvetľovať pozitívne psychické zmeny po tréningu. Okrem toho má fyzické cvičenie vo všeobecnosti priaznivé účinky na pacientov so SM vďaka svojmu protizápalovému účinku sprostredkovanému moduláciou cytokínového profilu T-buniek (Alvarenga-Filho et al 2016; Irwin et al 2012) a neuroprotektívnemu účinku sprostredkovanému zvýšením sérovej hladiny *brain-derived* neurotrofického faktora (BDNF) (Wens et al. 2016). V súvislosti s fyzikálnou terapiou bol opísaný aj zvýšený synaptický prenos, remodelácia nervového systému, axonálny rast a synaptogenéza (Ksiazek-Winiarek et al 2015).

Okrem dĺžky trvania predchádzajúcich štúdií, ktorá boli realizované krátkodobo, zvyčajne priemerne v horizonte troch až šiestich mesiacov (Burschka et al 2014; Taylor & Taylor-Piliae 2017; Zou et al 2017), naše pozorovanie zahŕňalo dlhodobejšie hodnotenie, pričom sa zdôraznil pozitívny vplyv tejto metódy a význam dlhodobej a systematickej fyzickej aktivity – princíp, ktorý je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami pre nefarmakologické intervencie menežmentu pacientov so SM (Kalb et al 2020). Pozoruhodné je, že naše zistenia odhalili, že pozitívne účinky tajči sa časom zvyrazňujú, čím sa potvrdila hypotéza, že prínos cvičenia nie je podmienený len pravidelnosťou, ale aj jeho trvalým začlenením do životného štýlu.

Naše výsledky zdôrazňujú potenciál intervencie cvičenia tajči na zlepšenie viacerých oblastí ovplyvnených SM. Napokon, pri interpretácii výsledkov štúdie je nevyhnutné uvedomiť si jej limitácie. Populácia bola relatívne malá. Na štúdiu sa zúčastnili len ženy, ktoré súhlasili s účasťou v intervenčnom programe. Výsledky teda nie je možné generalizovať u málo motivovaných non-compliantných pacientov nenaklonených zmene pohybových stereotypov a celkovej zmene životného štýlu. Kontrolná skupina nebola zaradená vzhľadom na uplatnenie *self-control* dizajnu štúdie. Podobne realizované zahraničné štúdie, ktoré uvádzame aj v diskusii, majú obdobné veľkosti počtu pacientov a aj limitácie.

Okrem toho k neúplnej účasti niektorých účastníkov pravdepodobne prispelo aj dlhšie trvanie, náročnosť štúdie a udržania motivácie pacientov počas dlhšieho obdobia. Najpravdepodobnejšie hlavne z tohto dôvodu nie všetci pôvodne zaradení pacienti štúdiu dokončili. Niektorí jednotlivci neboli schopní dokončiť celý program z dôvodu zhoršenia zdravotného stavu, zatiaľ čo iní čelili logistickým problémom, ako sú ťažkosti s dochádzaním alebo uprednostňovanie rodinných povinností.

Bohužiaľ, s podobnými obmedzeniami a problémami sa stretávajú všetky štúdie zamerané na akúkoľvek pohybovú aktivitu, ktoré sa zaoberajú dlhodobými účinkami cvičenia na rôzne aspekty (Kalb et al. 2020).

Významnú úlohu tu zohráva aj motivácia, pretože nedostatok motivácie je bežným problémom značnej časti populácie. U pacientov so SM možno problém motivácie čiastočne pripísať základnému ochoreniu, čo by mohlo byť predmetom budúceho výskumu. Súvislosť medzi kognitívnym deficitom, motiváciou a mozgovou konektivitou, ktorá môže ovplyvniť adhérenciu pacientov, bola preukázaná v publikovaných štúdiách (Golde et al 2020; Sjøgård et al 2021; Tijhuis et al 2021). Je známe, že kognitívny deficit sa vyskytuje už v skorých štádiách SM v porovnaní s bežnou populáciou, čo by sa malo považovať za ďalší faktor (Oset et al 2020). Samotná únava je tiež významným obmedzením, ktoré priamo súvisí s patofyziológiou SM. Predpokladá sa, že uvoľňovanie prozápalových cytokínov zasahuje do bazálnych ganglií a kortikálnych slučiek, ovplyvňuje motivované konanie a potenciálne prispieva k rozvoju únavy (Tijhuis et al 2021). Štúdie fMRI založené na úlohách naznačujú, že dysfunkcia frontálnych kortikálnych oblastí a bazálnych ganglií súvisí s únavou u pacientov so SM (Tijhuis et al 2021).

Pozorovaná miera neúčasti na cvičebnom programe teda neodráža len úroveň záujmu, ale skôr poukazuje na problémy spojené s organizáciou a udržaním dlhodobých cvičebných intervencií, pričom zdôrazňuje dôležitosť podpory trvalej motivácie. Pacienti, ktorí boli zo štúdie vylúčení, boli v priemere mladší, s kratším trvaním SM a nižším

priemerným EDSS (doplnková tabuľka). Preto je mimoriadne dôležité uprednostniť komplexnú edukáciu týkajúcu sa významu nefarmakologických intervencií a fyzického cvičenia práve v tejto podskupine. Na zlepšenie adherencie v budúcich štúdiách je nevyhnutné prispôbiť programy cvičenia podľa individuálnych potrieb a možností, ponúkať nepretržitú podporu a vzdelávanie a riešiť potenciálne prekážky spojené s dostupnosťou cvičenia, dopravou a časovým manažmentom.

Napriek limitáciám našej štúdie naše údaje poukazujú na potenciál cvičenia tajči pri zlepšovaní rovnováhy a znižovaní úzkosti u osôb so SM. Výhodou tajči je jeho dostupnosť, keďže si nevyžaduje špecializované zariadenia ani drahé vybavenie a môže sa cvičiť takmer kdekoľvek a kedykoľvek. Toto nízkonákladové cvičenie je možné realizovať v komunitnom prostredí aj pri individuálnom domácom cvičení a ponúka prostriedok na podporu zdravého životného štýlu u väčšiny pacientov so SM.

16

Dôležité je, že naše výsledky naznačujú, že tento typ intervencie je bezpečný a uskutočniteľný aj pre jednotlivcov so SM v európskom kontexte, čo ďalej podporuje jeho potenciálnu použiteľnosť a účinnosť v tejto populácii. Tajči má schopnosť vďaka svojim benefítom so svojim komplexným potenciálom ovplyvniť symptómy SM prakticky vo všetkých fázach ochorenia bez ohľadu na mieru disability. Pravidelná dlhodobá fyzická aktivita by mala byť prirodzenou súčasťou konceptu starostlivosti o pacientov so sclerosis multiplex, a to už od začiatku ochorenia.

Záver

Táto štúdia poukazuje na priaznivé účinky dlhodobého tréningu tajči na pacientov so SM. Prínos sa prejavil nielen v oblasti rovnováhy, koordinácie a chôdze, ale aj v oblasti neurobehaviorálnych porúch, kognitívnych funkcií a kvality života. Hoci tieto výsledky musia byť podporené ďalšími štúdiami s väčšou vzorkou účastníkov oboch pohlaví, naše zistenia potvrdzujú odporúčanie pravidelného a dlhodobého cvičenia tajči u pacientov so SM.

Tento výskum bol financovaný z grantového projektu pre mladých vedeckých pracovníkov UK v Bratislave [UK/280/2018], Ministerstvom zdravotníctva Českej republiky [RVO-VFN 64165] a UK v Prahe, "Cooperatio Program in Neuroscience".

Projekt bol podporený aj v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra: Zvýšenie kapacít a kompetencií UK v oblasti rozvoja výskumu a inovácií [313021BUZ3; USCC- CORD], spolufinancovaného zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Literatúra

1. Alvarenga-Filho H, Sacramento PM, Ferreira TB, Hygino J, Abreu JEC, Carvalho SR, Wing AC, Alvarenga RMP, Bento CAM 2016 Combined exercise training reduces fatigue and modulates the cytokine profile of T-cells from multiple sclerosis patients in response to neuromediators. *Journal of Neuroimmunology* 293:91-99. doi:10.1016/J.JNEUROIM.2016.02.014
2. Azimzadeh E, Hosseini MA, Nourozi K, Davidson PM 2015 Effect of Tai Chi Chuan on balance in women with multiple sclerosis. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 21(1):57-60. doi:10.1016/j.ctcp.2014.09.002
3. Burschka JM, Keune PM, Oy UH van, Oschmann P, Kuhn P 2014 Mindfulness-based interventions in multiple sclerosis: Beneficial effects of Tai Chi on balance, coordination, fatigue and depression. *BMC Neurology* 14:165. doi:10.1186/S12883-014-0165-4/TABLES/3
4. Coote S, Garrett M, Hogan N, Larkin A, Saunders J 2009 Getting the balance right: A randomised controlled trial of physiotherapy and exercise interventions for ambulatory people with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 9:34. doi:10.1186/1471-2377-9-34/PEER-REVIEW
5. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, Hojnacki D, Munschauer FE, Benedict RH 2010 Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis* 16(2):228-237. doi:10.1177/1352458509354552
6. EuroQol Group 1990 EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 16(3), 199-208. doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9
7. Finlayson ML, Peterson EW, Cho CC 2006 Risk factors for falling among people aged 45 to 90 years with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 87(9):1274-1287. doi:10.1016/J.APMR.2006.06.002
8. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC 1999 The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Multiple Sclerosis* 5(4):244-250. doi:10.1177/135245859900500409

9. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonnel G, Badia X 2011 Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 20(10), 1727–1736. doi:10.1007/s11136-011-9903-x
10. Ford HL, Gerry E, Johnson MH, Tennant A 2001 Health status and quality of life of people with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation* 23:12, 516-521. doi:10.1080/09638280010022090
11. Franchignoni F, Horak F, Godi M, Nardone A, Giordano A 2010 Using psychometric techniques to improve the Balance Evaluation Systems Test: the mini-BESTest. *Journal of rehabilitation medicine*, 42(4), 323–331. doi: 10.2340/16501977-0537
12. Godi M, Franchignoni F, Caligari M, Giordano A, Turcato AM, Nardone A 2013 Comparison of reliability, validity, and responsiveness of the mini-BESTest and Berg Balance Scale in patients with balance disorders. *Physical therapy*, 93(2), 158–167. doi: 10.2522/ptj.20120171
13. Golde S, Heine J, Pöttgen J, Mantwill M, Lau S, Wingenfeld K, Otte C, Penner IK, Engel AK, Heesen C, Stellmann JP, Dziobek I, Finke C, Gold, SM 2020 Distinct Functional Connectivity Signatures of Impaired Social Cognition in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 11, 507. doi: 10.3389/fneur.2020.00507
14. Hao Z, Zhang X, Chen P 2022 Effects of Different Exercise Therapies on Balance Function and Functional Walking Ability in Multiple Sclerosis Disease Patients-A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International journal of environmental research and public health*, 19(12), 7175. doi: 10.3390/ijerph19127175
15. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N 2004 What drives quality of life in multiple sclerosis? *Monthly Journal of the Association of Physicians* 97(10):671-676. doi: 10.1093/QJMED/HCH105
16. Hlavacka F, Kundrat J, Krizkova M, Backová E 1990 Physiologic range of stabilometry values obtained in the upright posture using a computer. *Ceskoslovenska Neurologia a Neurochirurgia* 53(2):107-113
17. Huang D, Ke X, Jiang, C, Song W, Feng J, Zhou H, Zhang R, Zhang A, Lan F 2023. Effects of 12 weeks of Tai Chi on neuromuscular responses and postural control in elderly patients with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Frontiers in neurology*, 14, 1167957. doi: 10.3389/fneur.2023.1167957
18. Husted C, Pham L, Hekking A, Niederman R 1999 Improving quality of life for people with chronic conditions: the example of t'ai chi and multiple sclerosis - PubMed. *Alternative Therapies In Health And Medicine* 5(5):70-74.5
19. Irwin MR, Olmstead R 2012 Mitigating cellular inflammation in older adults: a randomized controlled trial of Tai Chi Chih. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 20(9), 764–772. doi:10.1097/JGP.0b013e3182330fd3
20. Kalb R, Brown TR, Coote S, Costello K, Dalgas U, Garmon E, Giesser B, Halper J, Karpatkin H, Keller J, Ng AV, Pilutti LA, Rohrig A, Van Asch P, Zackowski K, Motl RW 2020 Exercise and lifestyle physical

- activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(12), 1459–1469. doi: 10.1177/1352458520915629
21. Kalron A, Rosenblum U, Frid L, Achiron A 2017 Pilates exercise training vs. physical therapy for improving walking and balance in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 31(3), 319–328. doi: 10.1177/0269215516637202
 22. Kaur D, Kaur K, Billore N, Kumar G, Singh AK 2014 Mental tai chi-based exercise programme versus tai chi for multiple sclerosis patients: a pilot study. *International Journal of Current Research and Review* 6:24-30
 23. King L, Horak F 2013 On the mini-BESTest: scoring and the reporting of total scores. *Physical therapy*, 93(4), 571–575. doi: 10.2522/ptj.2013.93.4.571
 24. Ksiazek-Winiarek DJ, Szpakowski P, Glabinski A. *Neural Plasticity in Multiple Sclerosis 2015 The Functional and Molecular Background*. *Neural Plasticity* 2015:307175. doi:10.1155/2015/307175
 25. Liu J, Yu P, Lv W, Wang X 2020 The 24-Form Tai Chi Improves Anxiety and Depression and Upregulates miR-17-92 in Coronary Heart Disease Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *Frontiers in physiology*, 11, 149. doi: 10.3389/fphys.2020.00149
 26. Mills N, Allen J, Carey Morgan S 2000 Does Tai Chi/Qi Gong help patients with Multiple Sclerosis? *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 4(1):39-48. doi:10.1054/JBMT.1999.0139
 27. Mills N, Allen J 2000 Mindfulness of movement as a coping strategy in multiple sclerosis. A pilot study. *General Hospital Psychiatry* 22(6):425-431. doi:10.1016/S0163-8343(00)00100-6
 28. Nicholl CR, Lincoln NB, Francis VM, Stephan, TF 2001 Assessment of emotional problems in people with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* 15(6):657-668. doi:10.1191/0269215501cr427oa
 29. Nilsagård Y, Lundholm C, Denison E, Gunnarsson LG 2009 Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis - a longitudinal study. *Clinical Rehabilitation* 23(3):259-269. doi:10.1177/0269215508095087
 30. Nilsagård Y, Carling A, Forsberg A 2012 Activities-specific balance confidence in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis international*. doi:10.1155/2012/613925
 31. Novotna K, Janatova M, Hana K, Svestkova O, Preiningerova Lizrova J, Kubala Havrdova E 2019 Biofeedback Based Home Balance Training can Improve Balance but Not Gait in People with Multiple Sclerosis. *Multiple sclerosis international*, 2019, 2854130. doi: 10.1155/2019/2854130
 32. Oset M, Stasiolek M, Matysiak M 2020 Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis- How Much and How Important?. *Current neurology and neuroscience reports*, 20(7), 22. doi:10.1007/s11910-020-01045-3
 33. Prosperini L, Castelli L 2018 Spotlight on postural control in patients with multiple sclerosis. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, 8, 25–34. doi: 10.2147/DNND.S135755

34. Pucik J, Saling M, Lovas S, Kucharik M, Ondracek O, Cocherova E 2012 Experimental System for Investigation of Visual Sensory Input in Postural Feedback Control. *Advances in Electrical and Electronic Engineering* doi:10.15598/AEEE.V10I3.639.
35. Ross E, Purtill H, Uszynski M, Hayes S, Casey B, Browne C, Coote S 2016 Cohort Study Comparing the Berg Balance Scale and the Mini-BESTest in People Who Have Multiple Sclerosis and Are Ambulatory. *Physical Therapy* 96(9):1448-1455. doi:10.2522/PTJ.20150416
36. Sacco R, Santangelo G, Stamenova S, Bisecco A, Bonavita S, Lavorgna L, Trojano L, D'Ambrosio A, Tedeschi G, Gallo A 2016 Psychometric properties and validity of Beck Depression Inventory II in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 23(4):744-750. doi:10.1111/ENE.12932
37. Sjøgård M, Wens V, Van Schependom J, Costers L, D'hooghe M, D'haeseleer M, Woolrich M, Goldman S, Nagels G, De Tiège X 2021 Brain dysconnectivity relates to disability and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Human brain mapping*, 42(3), 626–643. doi:10.1002/hbm.25247
38. Tavee J, Rensel M, Planchon SM, Butler RS, Stone L 2011 Effects of meditation on pain and quality of life in multiple sclerosis and peripheral neuropathy: a pilot study. *International Journal of MS Care* 13(4):163-168. doi:10.7224/1537-2073-13.4.163
39. Taylor E, Taylor-Piliae RE 2017 The effects of Tai Chi on physical and psychosocial function among persons with multiple sclerosis: A systematic review. *Complementary therapies in medicine*, 31, 100–108. doi: 10.1016/j.ctim.2017.03.001
40. Tijhuis FB, Broeders TAA, Santos FA N, Schoonheim MM, Killestein J, Leurs C E, van Geest Q, Steenwijk MD, Geurts JJG, Hulst HE, Douw L 2021 Dynamic functional connectivity as a neural correlate of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, 29, 102556. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102556
41. Tinetti ME, Richman D, Powell L 1990 Falls efficacy as a measure of fear of falling. *Journal of gerontology*, 45(6), P239–P243. doi:10.1093/geronj/45.6.p239
42. Wang C, Bannuru R, Ramel J, Kupelnick B, Scott T, Schmid C H 2010 Tai Chi on psychological well-being: systematic review and meta-analysis. *BMC complementary and alternative medicine*, 10, 23. doi: 10.1186/1472-6882-10-23
43. Waschbisch A, Tallner A, Pfeifer K, Mäurer M 2009 Multiple Sklerose und Sport. *Der Nervenarzt* 80(6):688-692. doi:10.1007/S00115-008-2639-3
44. Wayne PM, Walsh JN, Taylor-Piliae RE, Wells RE, Papp KV, Donovan NJ, Yeh G Y 2014 Effect of tai chi on cognitive performance in older adults: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 62(1), 25–39. doi:10.1111/jgs.12611
45. Wens I, Keytsman C, Deckx N, Cools N, Dalgas U, Eijnde B.O 2016 Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. *European Journal of Neurology* 23(6):1028-1035. doi:10.1111/ENE.12976

46. Zou L, Wang H, Xiao Z, Fang Q, Zhang M, Li T, Du G, Liu Y 2017 Tai chi for health benefits in patients with multiple sclerosis: A systematic review. *PLoS One* 12(2):e0170212.
doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0170212