

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra biologických a lékařských věd

**Přehled současných poznatků o patogeneze roztroušené
sklerózy mozkomíšní**

(A multiple sclerosis - a survey of recent informations regarding
pathogenesis of disease)

bakalářská práce

Pardubice 2007

Květa Brázová

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji doc. MUDr. Josefovi Herinkovi, DrCs. a MUDr.Martinovi Vališovi za hodnotné rady a poskytnuté materiály k bakalářské práci.

OBSAH

1. ÚVOD	4
2. Stručný přehled fyziologie imunitního a nervového systému ve vztahu k RSM	5
2.1. Centrální nervový systém	5
2.1.1 Neuron	5
2.1.2. Astrocyty	6
2.1.3. Oligodendrocyty	7
2.1.4. Mikroglie	7
2.1.5. Myelin	7
2.2. Imunitní systém	8
2.2.1. Antigen	8
2.2.2.1. Humorální imunita	9
2.2.2.2. Buněčná imunita	9
2.2.3. Nespecifická imunita	9
3. Co je RS?	10
4. Příčiny onemocnění	11
4.1. Faktory zevního prostředí	11
4.2. Genetické predispozice	11
4.3. Stres	12
4.4. Cévní teorie	12
4.5. Porucha metabolismu tuků	12
4.6. Nedostatek vitamínu D	13
4.7. Kouření	13
4.8. Olovo	13
4.9. Chlamydie	14
4.10. Další možné příčiny	14
5. Příznaky onemocnění	15
5.1. Primární projevy	15
5.1.1. Poruchy citlivosti	15
5.1.2. Poruchy hybnosti	16
5.1.3. Bolesti	16
5.1.4. Poruchy mozkových nervů	16
5.1.5. Poškození drah mozečku	17
5.1.6. Nezřetelná špatná výslovnost (dysartrie) a porucha polykání (dysfagie)	17
5.1.7. Únava	17
5.1.8. Sfinkterové potíže	18
5.1.9. Sexuální poruchy	19
5.1.10. Psychické problémy	19
5.1.11. Paroxysmální symptomy	20
5.1.12. Kognitivní poruchy	20
5.2. Sekundární projevy	20
5.3. Terciární projevy	21
6. Typy RS	22
6.1. Remitentní - relabující (RR)	22
6.2. Sekundárně chronickoprogresivní	23
6.3. Primárně progresivní	24
6.4. Relabující - progresivní	25
7. Výskyt RS	26
7.1. Geografické faktory	26

7.2. Demografické faktory	26
7.3. Pohlaví.....	26
7.4. Věk	27
7.5. Výživa	27
7.6. Hygienické podmínky	27
7.7. Rasový faktor	27
7.8. Familiární výskyt.....	28
7.9. Mapa výskytu RS v ČR.....	28
7.10. Mapa výskytu RS ve světě	29
8. Historie RS	30
8.1. Století 13.-14.	30
8.2. Století 14.- 15.	30
8.3. Století 18.- 19.	30
8.4. Století 19.	31
8.5. Výzkum	32
9. Laboratorní markery onemocnění	34
9.1. Klinická vyšetření	34
9.2. Lumbální punkce.....	34
9.2.1. Průběh vyšetření	34
9.2.2. Co získáme z vyšetření.....	35
9.3. Magnetická rezonance (MRI).....	36
9.3.1. Princip vyšetření.....	36
9.3.2. Průběh vyšetření	37
9.3.3. Co získáme z vyšetření.....	37
9.4. Počítačová tomografie (CT)	40
9.4.1. Princip vyšetření.....	40
9.4.2. Průběh vyšetření	40
9.5. Evokované potenciály (EP)	41
9.5.1. Princip vyšetření.....	41
9.5.2. Průběh vyšetření	41
9.5.3. Co získáme z vyšetření.....	42
9.5.4. Záznam - zrakové EP (VEP)	42
9.5.5. Záznam - kmenové EP (BAEP)	43
9.5.6. Záznam – Somatosenzorické EP (SEP)	43
9.5.7. Záznam – motorické EP (MEP)	44
10. Nový objev na cestě k léčbě roztroušené sklerózy.....	45
11. Závěr.....	47
12. Souhrn	48
13. Použitá literatura:	49

1. ÚVOD

Roztroušená skleróza mozkomíšní (dále RS) je zákeřná choroba, která mate, přináší pacientovi i lékaři neustálá překvapení a dovede zaskočit v nejneočekávanější chvíli. V naší republice bohužel není vzácným onemocněním. Její příčina není známa, takže jí nelze předcházet, a dosud nebyl nalezen žádný lék, který by byl schopen zcela vyléčit tuto chorobu. Takže cílem současné léčby je oddálit progresi onemocnění, ulevit od potíží a upravit životní styl, který je s tímto stavem spojený. V naší republice žije 10 000 lidí s touto diagnózou. Každý má jiný průběh, jiné příznaky, jiná postižení, ať už trvalá nebo dočasná, a každý se s touto nemocí jinak vyrovnává. Roztroušená skleróza vážně ovlivňuje pacientův život a dokonce může zaujímat v životě postiženého dominantní postavení, což vede k naprosté přeměně životního stylu.

V dnešní době nemá spousta lidí o této nemoci ani ponětí. Setkala jsem se s případy, kdy lidé toto onemocnění ztotožňovali se stařeckou sklerózou spojenou se zapomínáním. Proto bych ráda ve své bakalářské práci tuto nemoc všem přiblížila, seznámila s možnými příčinami, příznaky, markery a patofyziologií RS.

Vybrala jsem si toto téma také proto, že mám s touto nemocí zkušenosti, v roce 2001 mi ji lékaři diagnostikovali....

2. Stručný přehled fyziologie imunitního a nervového systému

ve vztahu k RSM

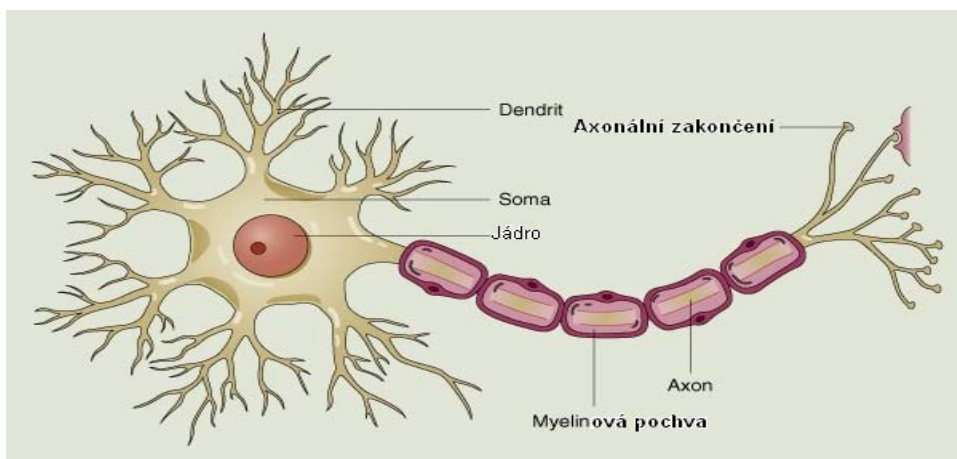
2.1. Centrální nervový systém

2.1.1 Neuron

Základní součástí jsou nervové buňky (neurony). Nervová buňka se skládá z těla buňky a z výběžků – dendritů a axonů. Tělo (soma) nervové buňky je místem syntézy téměř všech neuronálních enzymů, strukturálních proteinů, membránových stavebních dílů, organel a některých chemických posílů.

Nervová buňka má pouze jeden axon, nejčastěji několik milimetrů, ale i 1 m. Axony důležitých neuronů jsou obaleny myelinem. Ne všechna nervová vlákna jsou myelinizována, protože myelin je náročný na prostor. Proto jsou myelinové pochvy jen kolem těch axonů, které musí vést vzruchy rychle, např. ke svalům. Vzruch se nepohybuje po jejich povrchu kousek po kousku, ale přeskakuje po zářezech v myelinu (Ranvierovy zářezy), které jsou od sebe vzdáleny asi 2 mm. Axony řídící např. vnitřní orgány tak rychlé být nemusí, proto jsou nemyelinizované.

Místo odstupu axonu z těla buňky (axonový hrbolek) je místem vzniku akčního potenciálu. Konec axonu je rozvětvený a představuje presynaptické části spojení nervové buňky s další buňkou (synaptický knoflík). Dendrity se mnohonásobně větví, aby tak množství přijímaných informací bylo co největší. [9]



obr.1.Neuron

zdroj: <http://scienceblogs.com/purepedantry/upload/2006/07/neuron.JPG>

Neurony jsou buňky specializované na přijímání a odesílání signálu. To je zajišťováno schopností neuronu vést vzruch a ovlivňovat druhý neuron v místech synapse. Úkolem synapsí je přeměnit elektrický signál z presynaptického konce jedné buňky na chemický signál, který je vyvolá podráždění následující postsynaptické buňky. Synapse se skládají z presynaptické a postsynaptické membrány a 10-20 nm široké štěrbin, do níž je uvolňován neurotransmitter. Ten se váže na postsynaptické receptory. Receptorové transdukční mechanismy rozhodují o tom, zda bude přenesen excitační nebo inhibiční signál. Běžné excitační synapse operují s iontovými kanály, které propouštějí ionty (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}). Má-li signál přenesený na další buňku synapsí způsobit excitaci, dojde na postsynaptické membráně ke vstupu kationů (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) a tím její depolarizaci. Má-li se odehrát inhibice, otevřou se chloridové kanálky na postsynaptické membráně a ta je přechodně hyperpolarizována v důsledku difúze Cl^- iontů do cytoplasmy. Jestliže změny membránového potenciálu dosáhnou prahu alespoň -55 mV, vybaví se v axonovém hrbolku akční potenciál, který poběží dále axonem.

Extracelulární tekutina má vysokou koncentraci iontů sodíku a nízkou koncentraci draslíkových iontů, v cytoplasmě buňky je tomu naopak. Větší množství sodíkových iontů může dovnitř jen na podkladě elektrického vzruchu, kdy také dochází ke ztrátě vnitřního K^+ . To je pak vyrovnáno sodíkovou pumpou, která používá energii z ATP aby vrátila ionty do původního stavu. Během excitace na podnět dochází k redukci membránového potenciálu, membrána je depolarizována. Při snížení hodnoty membránového potenciálu o 10 – 15 mV dochází při prahové hodnotě k otevření napětím řízených Na^+ kanálků axonální membrány a Na^+ putují z vnějšku dovnitř. Tato změna se nazývá akční potenciál. Jakmile vznikne, propaguje se podél membrány lokálními okruhy elektrického proudu, které otvírají vedlejší Na^+ kanály.

[9]

2.1.2. Astrocyty

Fibrilární astrocyty nacházíme v bílé hmotě, plasmatické v šedé hmotě. Fibrilární astrocyty se množí po poranění v ráně a odklízejí zničené neurony. Pomáhají vytvořit vazivovou jizvu. V posledních letech přibývají důkazy o účasti astrocytů na regulaci imunitních aktivit v CNS. Nebylo ale zatím prokázáno, že by byly schopny být plnohodnotnou antigen-prezentující buňkou. **[9, 10]**

2.1.3. Oligodendrocyty

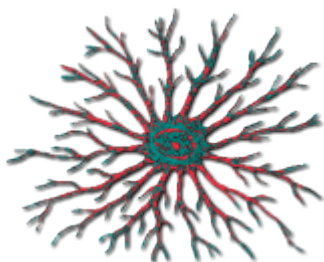
Jedná se o malé buňky jen s několika výběžky, převážně se vyskytující v bílé hmotě CNS. Hlavní funkcí je tvorba myelinové pochvy okolo axonu nervové buňky, v periferním nervovém systému mají tuto úlohu Schwannovy buňky. [9]

2.1.4. Mikroglie

Klidová mikroglie je protáhlá, téměř bipolární buňka s ostnatými výběžky mírně členitými na konci, jádro je velké. Má schopnost prezentovat antigen a uskutečňovat imunofagocytózu. Během tkáňového poškození traumatem či zánětem se mikroglie mění z klidové na aktivovanou, získává améboidní tvar a schopnost fagocytózy a může migrovat do místa léze, kde je rozpadlá tkáň. Stává se tak z ní buňka metabolicky aktivní, která produkuje řadu protizánětlivých látek. Řada z nich je přímo toxická vůči myelinu a oligodendroglie. [9]

2.1.5. Myelin

Jak oligodendrocyty v CNS, tak Schwannovy buňky v periferním nervovém systému (PNS) vytvářejí myelin tím, že obalují axon svými výběžky a vytvářejí tak hustou laminární strukturu z lipidů a membránových proteinů. Myelin je uspořádán do segmentů oddělených Ranvierovými zářezy [9]



obr.2.astrocyt

zdroj: <http://www.kalimedia.de/111Bilder/Astrocyt.gif>



obr.3. Nervová buňka obklopená oligodendrocyty.).

Dobře viditelná jsou pouze jejich jádra (označena šipkou)

zdroj: <http://www.osel.cz/soubory/399/1.jpg>

2.2. Imunitní systém

Imunita člověka slouží k tomu, aby jeho organismus dokázal rozpoznat cizí a organismu vlastní antigeny. Primární rolí imunity je chránit organismus před zevními škodlivinami, zprostředkovat ochranu proti infekci, a tím umožnit život složitěho organismu ve vnějším prostředí, umožňovat mu kontrolu a adaptaci na ostatní živé organismy. Další důležitou rolí imunitního systému je udržování antigenní homeostázy organismu. To se děje eliminací buněk, které organismus rozpoznává jako cizí (opotřebované, odumřelé nebo nádorové buňky). Další velmi důležitou funkcí imunity je autotolerance – imunitní systém rozpoznává vlastní tkáň organismu a udržuje toleranci vůči nim. [8]

2.2.1. Antigen

Antigeny jsou dnes definovány nejen ve vztahu k protilátkám, ale obecněji jako objekty, vůči nimž vzniká v těle imunitní reakce. Mezi nejpočetnější a nejrozmanitější antigeny patří mikroorganismy, zejména ty, které žijí na povrchu sliznic a kůže. Hlavním rysem antigenu je jeho cizorodost. Aby látka mohla vyvolat imunitní odpověď musí mít dostatečně velkou molekulu. Řada cizorodých látek není imunogenní (etanol, nikotin, sacharin,..). Jde totiž o látky nízkomolekulární nebo o látky, které se před vlastním vstřebáváním na nízkomolekulární rozloží (škrob a bílkoviny v potravě). Ani cizorodé a současně vysokomolekulární látky nemusí být imunogenní, pokud nemají dostatečně rigidní a stálou strukturu (např. vysokomolekulární dextrany či želatina) [15]

2.2.2. Specifická imunitní reakce

Jde o získanou imunitu. Chrání organismus v prvních hodinách a dnech po invazi infekce, nebo ji alespoň omezuje. Mechanismy účinkují cíleně a přesně proti jednotlivým patogenním činitelům. Tato složka imunity je vývojově mladší a je vybavena imunologickou pamětí. [15]

2.2.2.1. Humorální imunita

Uplatňují se zde B-lymfocyty. Opouštějí kostní dřeň a zůstávají až po setkání s antigenem v lymfatické tkáni. Toto setkání se uskutečňuje pomocí makrofága, který cizorodou částici fagocytuje, částečně stráví a okamžitě nabídne lymfocytům. Tím dochází k aktivaci lymfocytu a následné přeměně na plasmatickou buňku, která produkuje protilátky. Tento děj nazýváme primární odpovědí. Některé lymfocyty se nepřeměňují na plasmatické buňky, vytvářejí se z nich paměťové buňky, které cirkulují v těle, vstupují do lymfatických tkání, kde zůstávají spící. Jakmile se však setkají s tímtéž antigenem, rychle reagují a začnou produkovat velké množství protilátek. Tento děj označujeme jako sekundární odpověď nebo-li imunologickou paměť. **[15]**

2.2.2.2. Buněčná imunita

Buněčnou imunitu zajišťují T-lymfocyty, které jsou významné proti infekcím. T-lymfocyty neprodukují protilátky, ale po aktivaci s antigenem se dělí a diferencují se ve vysoce specializované efektorové buňky jako jsou cytotoxické lymfocyty (Tc), které ničí buňky poškozené viry a při transplantacích jsou příčinou vypuzení transplantátu. Pomocné lymfocyty (Th) stimulují B-lymfocyty a Tc-lymfocyty jakmile se Th setká s antigenem. Th mobilizuje B-lymfocyty k tvorbě protilátek a Tc k činnosti. Poslední jsou supresorové lymfocyty (Ts), které tlumí aktivitu Th-lymfocytů a B-lymfocytů. Jsou významné při transplantacích. **[15]**

2.2.3. Nespecifická imunita

Jde o vrozenou, přirozenou schopnost organismu rychle reagovat proti cizorodým mikroorganismům. Postrádá schopnost přímého rozpoznání antigenu, účinkuje dříve než se vytvoří protilátky na rozpoznáný antigen. Je vývojově starší a nemá imunologickou paměť. Jako obrana zde slouží bariéry jako kůže a sliznice, kyselé pH žaludku, fagocyty, které pohlcují cizorodý materiál, ...**[15]**

3.Co je RS?

Slovo "skleróza" pochází z řeckého skleros, což znamená "tuhý" (tam, kde odezní zánět se postižená tkáň zjizví). Roztroušená proto, že v CNS vytváří porůznu roztroušená zánětlivá ložiska, zvaná též plakky nebo léze. Predilekční postižení je většinou kolem mozkových komor, v corpus callosum, které spojuje obě hemisféry, v mozkovém kmeni a bílé hmotě míchy. Tato demyelinizační ložiska mají různou velikost, několik milimetrů až centimetrů. Dochází v nich k rozpadu myelinových pochev. Imunitní systém považuje myelin za organismu cizí, tudíž škodlivý, a ničí jej. Jakmile je myelinová pochva zničena chorobným procesem, není vlákno po dobu několika dnů vůbec vést vzruch, dochází k bloku vedení. Děje se tak proto, že na obnaženém vlákne nejsou sodíkové a draslíkové kanálky (u myelinizovaného vlákna jsou umístěny v zářezech), kterými běží vzruch. Trvá několik dnů, než se rozprostřou po obnaženém vláknu a obnoví funkci vlákna. Myelin může být dotvořen, pokud nebyly zničeny buňky, které ho v těle vytvářejí. Znovuobnovený myelin není již tak silný a zářezy jsou blíž u sebe, takže vedení impulsů je sice obnoveno, ale je pomalejší. Hlavním problémem je především destrukce axonů v plakách-neurodegenerace. Axony se trhají, při jejich velké ztrátě může dojít i k poškození funkce. Může se roztrhnout až 11.000 vláken na 1 mm³. Všechny nervové dráhy v těle jsou jištěny větším množstvím vláken, než je pro normální funkci potřeba. Proto až po jejich významné ztrátě zůstanou po atakách trvalé následky. Histopatologicky se v ložiskách objevují T-lymfocyty, B-lymfocyty i makrofágy, Autoagresivní T lymfocyty, které jsou považovány za iniciátory nemoci a které rozpoznávají myelinové antigeny, jsou nacházeny v periferní krvi i zdravých jedinců, liší se však schopností aktivace na podnět. Tyto lymfocyty jsou po pomnožení na další aktivační podnět schopny v těle vyhledat cílový orgán – nositele antigenu, pro nějž jsou specifické. Překračují hematoencefalickou bariéru pomocí produkce cytokinů. [21, 9]

4. Příčiny onemocnění

V současné době je všeobecně akceptovaná teorie, že roztroušená skleróza je autoimunitní onemocnění, při kterém narušený imunitní systém organismu napadá vlastní nervovou tkáň. Co však tuto reakci vyvolává, není dosud známo.

Na spuštění tohoto útoku se podílí mnoho různých faktorů:

4.1. Faktory zevního prostředí

Aktuálně převažuje hypotéza, že patologická imunitní reakce je spuštěna snad faktory zevního prostředí (blíže neurčené, např. virovou infekcí) a napadá CNS jedinců, kteří jsou pro takové imunitní reakce geneticky vnímaví.

Mezi viry, které RS mohou spustit, se zařazuje např. zvířecí virus – psinka. Oblasti s nejhojnějším výskytem RS se kryjí s oblastmi časté existence psinky. Na jihu USA, kde je RS méně, žijí psi primárně více venku, v teplejším klimatu není tak úzký kontakt zvířat s domácností jako na severu USA, kde je naopak RS hodně.

Mezi další "spouštěcí" viry RS patří např. virus spalniček, zarděnek, planých neštovic, Epstein-Barrův a další. Existuje i názor, že RS může být spojena se zatím neznámým virem s prodlouženou inkubační dobou, který by člověk získal v dětství. Občas se totiž objevují zprávy, že určité typy virů se podařilo identifikovat při mikroskopické prohlídce tkání osob postižených RS. Tyto zprávy ale nebyly následně potvrzeny.

Lékaři předpokládají, že v oblastech s vysokým znečištěním mají obyvatelé narušenou obranyschopnost organismu, tudíž více náchylnou ke „zmatení“ a zvrhnutí se v autoagresivní chování.

4.2. Genetické predispozice

Předpokládá se nejméně 19 genů vnímavých vůči RS. V genetické informaci vzniká mnoho překlepů, řada z nich je automaticky opravena, některé chyby (mutace, polymorfismy) zůstávají. Pokud vznikne chyba v zásadním

místě kapitoly a změnil se tím její smysl, může i jediný takový překlep vést ke vzniku choroby. RS patří mezi polygenní onemocnění. K rozvoji těchto chorob je třeba mutací v několika genech navíc ve spojitosti s vlivy zevního prostředí.

Dědičnost není klasická mendelovská, přesto je dnes jasné jen to, že RS se vyskytuje častěji u příbuzných pacientů než v ostatní populaci. Nejčastěji jsou postiženi sourozenci. Riziko je ovlivněno pohlavím. [2, 19]

4.3. Stres

Častou příčinou je traumatický stres. Příliš častý stres neprospívá nikomu, ale je pro nás zvláště škodlivý, máme-li roztroušenou sklerózu. Ve studii u pacientů s roztroušenou sklerózou bylo zjištěno spojení mezi četností stresogenních podnětů a rozsahem nervového poškození mozku. [18]

4.4. Cévní teorie

Tato teorie staví na intimním vztahu sklerotických plak k drobným kapilárám, k uspořádání kolem cév. Uvnitř žilních větví byly nalézány různé trombotické změny, mikrouzávěry, např. tukové. Pozornost byla věnována stavu cévních stěn, přítomnost spazmů, změnám krevní srážlivosti. Zánětlivé žilní opouzdření na oční sítnici nacházíme u 15 až 20% časně a aktivní formy RS. [7]

4.5. Porucha metabolismu tuků

Zde se sledují poměry ve skladbě tuků, v první řadě podle zastoupení tzv. nezbytných (esenciálních) nenasycených mastných kyselin (linolové, linoleové a arachidonové), zvaných též vitamín F. Uvedené kyseliny např. chránily pokusná zvířata před indukci alergického nervového zánětu.

Při zvažování nesprávného formování a fragility (křehkosti) myelinu se pátrání posunulo až ke způsobu výživy kojenců. Při kojení kravským mlékem totiž relativně chybí galaktóza, nutná pro budování cerebrosidu, jednoho ze stavebních kamenů bílé hmoty. Náhradně vytvořený abnormální glykocerebrosid by v dospělosti mohl fungovat jako místo snížené rezistence. Převažující nutrice mateřským mlékem a

větší konzumace rostlinných a rybích tuků, bohatších na nenasycené mastné kyseliny, se spojovaly s nižším výskytem RS v primitivnějších, polárních, rovníkových a pobřežních krajích. V Asii, kde je vysoká spotřeba sojových bobů a vodních řas, je RS málo. Naopak převládá tam, kde je ve stravě více mléka a mléčných výrobků s malým zastoupením nezbytných nenasycených mastných kyselin. [7]

4.6. Nedostatek vitamínu D

Výzkum na zvířatech odhalil možné spojení mezi vysokými hodnotami vitamínu D a rezistencí k RS. Tyto nálezy mohou částečně vysvětlit, proč je roztroušená skleróza vzácná v tropech (kde slunce zvyšuje hladinu vitamínu D) a na norském pobřeží (kde patří k základním potravinám tučné mořské ryby bohaté na vitamín D). Pacienti s onemocněním RS by však neměli užívat mimořádné dávky vitamínu D - příliš velké množství může být toxické. Budou nutné ještě další studie.[7]

4.7. Kouření

Rozsáhlé epidemiologické studie ukazují, že RS se objevuje 2x častěji u kuřáků než u nekuřáků. I když nevíme, proč kouření ovlivňuje progresi RS, je možné, že degeneraci nervového vlákna urychluje oxid dusičný obsažený v cigaretovém kouři, případně jiné látky obsažené v cigaretovém kouři poškozují tvorbu ochranného pouzdra, které obaluje nervová vlákna, tedy myelinu. [20]

4.8. Olovo

Narušení myelinu může být důsledkem nadměrného množství olova nebo rtuti v těle a zejména chronická otrava toxickými kovy může vyvolat podobné symptomy jako RS. Při každém podezření na RS je proto nutné vyloučit, nejde-li o otravu toxickými kovy. [18]

4.9. Chlamydie

Zcela nově bylo vysloveno podezření, že *Chlamydia pneumoniae* hraje úlohu v patogenezi roztroušené sklerózy. Nejznámější jsou epidemiologické údaje shromážděné v období 1920-1977 na Faerských ostrovech, kde výskyt RS v populaci ukazoval na šíření z jednoho zdroje, který pravděpodobně souvisel s přítomností britských vojenských jednotek na ostrovech v době II. světové války.

Podezření, že vyvolávajícím mikrobem je *C.pneumoniae*, je podloženo několika nálezy. Byl popsán případ pacienta, u něhož v souvislosti s akutní chlamydiovou infekcí CNS došlo k rychlému rozvoji RS. Protichlamydiová léčba vedla k výraznému klinickému zlepšení stavu. Další studie prokázaly *C. pneumoniae* v moku pacientů s nově diagnostikovanou RS, remitující RS a progresivní RS, ale ne při jiných neurologických chorobách.

Chlamydie dovedou dlouhou dobu perzistovat v infikovaném hostiteli a vyvolávat proces charakterizovaný periodickými exacerbacemi a remisemi.

To všechno jsou samozřejmě jen nepřímé doklady toho, že chlamydie by mohly souviset s patogenezí RS. Bez jasných důkazů kauzálních vztahů mezi infekčním agens a vznikem či progresí RS nemůže jít o víc, než o pracovní hypotézu.

[22]

4.10. Další možné příčiny

- možná je to důsledek přemnožení candidy.
- může to být alergie na gluten (lepek).
- negativní vliv očkování

...

5. Příznaky onemocnění

První příznaky nemoci mohou být pro pacienta tak nevýznamné, že je lékaři sdělí až po dlouhém vzpomínání. Zpravidla se objevují mezi 25. – 30. rokem života, nejčastěji těsně před 30. rokem. 2/3 RS se projeví mezi 20 – 40 lety, více ohroženy jsou ženy. RS se však může manifestovat již v dětství (juvenilní RS), projevy RS byly zaznamenány již u dvouletého dítěte. Může nastat i ve stáří, v 6. dekádě nebo později (RS late onset typu).

RS je velmi komplikovaná nemoc, neexistují dva lidé, kteří by měli stejné příznaky či identický průběh. [7]

5.1. Primární projevy

Vyplývají z nedostatečné funkce nervových vláken, jsou přímým důsledkem poškození myelinu a většina se dá úspěšně ovlivňovat vhodnou léčbou, rehabilitací a jinými léčebnými metodami. [16]

5.1.1. Poruchy citlivosti

Poruchy citlivosti se vyskytují s nepříjemným brněním (parestézie až dysestézie), které se může objevit na jakékoli části těla. Znamenají poruchu drah, které přivádějí do CNS informace o doteku, teple či bolesti. Informace o poloze kloubů a činnosti svalů a šlach přinášejí dráhy tzv. hluboké citlivosti. Při jejich poruše dochází k poruchám pohybů (zvláště za tmy s vyloučením kontroly zraku). Pocit nejistoty pak vzniká tím, že tělo není informováno o poloze končetin v prostoru, a nemůže korigovat pohyb tak, aby byl plynulý a jistý. Jinou poruchou vznikající na tomto podkladě je třeba neschopnost rozpoznat bez pomoci zraku předmět, který uchopíme do ruky, tedy třeba ten, který je v kapse. Mohou se vyskytovat i hypostézie (= snížená citlivost, snížené vnímání podnětů), dysestézie (= porucha smyslové citlivosti); poruchy vibračního cití; pocit elektrického výboje v poloze s velkým předklonem hlavy; bolesti jako sekundární projev. [3, 6]

5.1.2. Poruchy hybnosti

Mohou postihnout kteroukoli končetinu (většinou se ale vyskytují na dolních končetinách) a být různé intenzity od mírné neobratnosti po úplnou ztrátu volního pohybu. Někdy se porucha hybnosti projeví až po delší chůzi a může spočívat jen v pocitu tíže a tuhosti v této končetině. Zároveň může pacient vnímat zvýšené úsilí, které musí vynakládat na ohýbání končetiny. Tomuto jevu se odborně říká spasticita. Spasticita se může také projevovat až nepříjemným křečemi s maximem výskytu v noci. **[3, 7]**

5.1.3 Bolesti

Jsou doprovodným příznakem při RS a objevují se u 25 – 35 % nemocných. Podle vyvolávající příčiny mají bolesti různý charakter a lokalizaci. Bolesti hlavy vznikají při zánětu očního nervu, trojklaného nervu, při senzitivním dráždění hlavových nervů. Poruchy čítí mohou mít charakter bolesti. Velké svalové spazmy, vadné držení těla, špatná poloha na vozíku nebo na lůžku, opotřebenosti kloubů, osteoporóza, křečové žíly, otlaky, namožení svalů a šlach může vyvolat bolest. Útrobní bolesti se objevují při zánětu močových cest, nepravidelné stolici, nadýmání. Bolest může být také psychogenní, neurotická. **[7, 10]**

5.1.4. Poruchy mozkových nervů

Projevují se poruchami v oblasti obličeje. Postižením oko-hybných drah vzniká dvojité vidění či neschopnost fixovat dobře viděný obraz, pokud jedno či obě oči vykonávají cukavý pohyb, zvláště v krajních polohách. Tento často jemný oční pohyb se nazývá nystagmus a vzniká nejčastěji postižením drah v mozkovém kmeni. Nystagmus nevelkého stupně nemusí být pacientem vůbec vnímán, neuniká však lékaři při neurologickém vyšetření. Při nystagmu vám oči kmitají podobně, jako když se díváte z rychle jedoucího auta na plaňkový plot; nystagmus nelze ovlivnit vůlí. Postižen může být i lícni nerv či nervy zásobující patro a jazyk, což se projeví obrnou lícniho nervu, poruchami polykání a tvorby řeči. **[7]**

Zvláštní postavení mezi mozgovými nervy má nerv oční, který není pravým nervem, ale vývojově jde o výběžek vlastní mozkové tkáně. Zánět očního nervu (optická neuritida) se projevuje různou mírou poruchy zraku (od zamíženého vidění, poruchy barvocitu, výpadků zorného pole až po úplnou ztrátu zraku a bolestí bulbu při jeho pohybu nebo při zatlačení na oko. Optická neuritida je často prvním příznakem RS, další příznaky mohou následovat až po řadě let. Záněty očního nervu se u některých pacientů opakují, méně často mohou zanechat trvalé poruchy zraku. Existuje však také určité procento pacientů, u nichž k rozvoji žádných příznaků RS po prodělaném zánětu očního nervu nedochází. Někdy dochází k atrofii retinálních vláken, kdy na okrajích sítnice nacházíme u asi 5-30 % pacientů proužkovité perivenózní infiltráty z lymfocytů a plasmatických buněk, tzv. Ruckerovy proužky. Některým pacientům se zhorší visus po námaze nebo po pobytu v horku. **[10]**

5.1.5. Poškození drah mozečku

Jeho funkcí je jemné vyladění pohybů a jejich koordinace, vzniká třes končetin nebo trupu. Postižení vývojově starších částí mozečku vede k poruchám koordinace chůze, která pak dělá dojem chůze po požití alkoholu, vrávorání. Tato porucha chůze se často kombinuje s poruchami rovnováhy, za něž jsou zodpovědné dráhy, spojující mozeček a vestibulární (rovnovážná) jádra v mozkovém kmeni. Informace o rovnováze jsou zajišťovány osmým mozgovým nervem a přepojují se ve vestibulárních jádrech, která jsou spojena s ostatními částmi mozku, které vlastní udržování rovnováhy zajišťují. **[7]**

5.1.6. Nezřetelná špatná výslovnost (dysartrie) a porucha polykání (dysfagie)

Jde o projev obrny z postižení centrálních motorických drah, který se objevuje spíše v pozdějších stádiích nemoci, mohou být sdruženy s poruchou citlivosti zadního hltanu a ve spojení s mozkomíšním postižením vést až k aspiraci. **[7]**

5.1.7. Únava

Patologická únava je jedním z nejzávažnějších a subjektivně nejhůře vnímaných příznaků RS. Může být přechodná, vázaná na ataku onemocnění, jindy

dlouhodobá. Není vysvětlitelná pouze zvýšenou námahou, kterou je nutno vyvinout, jsou-li některé nervové dráhy narušeny, objevuje se často i v klidu, někdy na člověka doslova padá zcela náhle. Na jejím vzniku se zřejmě účastní více faktorů, z nichž většina není známa. Únavu je nutné respektovat, přerušit činnost, odpočinout si, relaxovat, nesnažit se únavu překonat. Nevhodná zátěž (pravidelné kouření, pití tvrdého alkoholu, nedostatek spánku, nadměrné opalování, koupele v horké vodě) mohou vyvolat silný pocit únavy, zhoršení stavu, všeobecnou slabost, úbytek energie, větší potíže při chůzi. Kromě zpomaleného vedení postiženými nervovými drahami se účastní nepochybně i nadprodukce interferonu-gama, zvláště u častých virových infekcí, které mohou probíhat i téměř nepozorovaně (inaparentně) nebo jen pod obrazem velmi lehké infekce. I další zánětlivé faktory se mohou podílet dosud neprozkoumaným mechanismem na vzniku únavy. [4, 12]

5.1.8. Sfinkterové potíže

Sfinktery jsou svaly – svěrače, které ovládají vyprazdňování moči a stolice. Centra řízení jsou lokalizována v čelních lalocích, další v mozkovém kmeni a odtud běží dráhy až na konec míchy, kde se přepojují na vlastní periferní nervy zásobující tyto orgány. Čím delší je nervová dráha, tím větší je pravděpodobnost mnohočetného postižení zánětlivými ložisky v jejím průběhu. Proto bývá častější postižení sfinkterových funkcí u pacientů s větším postižením dolních končetin. Tyto sfinkterové obtíže mohou být prvním příznakem RS.

Při poruše nervových drah může dojít k pocitu neúplného vymočení (retence), kdy pacient musí při močení tlačit, nebo naopak močový měchýř je nucen k vyprazdňování již malým množstvím moči, dochází k častému močení a pocitu nutkání, kterému je nutno co nejrychleji vyhovět (imperativní močení, urgencye). Do sfinkterových příznaků dále patří zpomalení močového proudu, časté noční močení, bolesti při močení, infekce močových cest, úplná zástava močení, eventuálně dochází k nechtěnému úniku moči (inkontinence)- dělí se na dva základní typy:

Urgentní inkontinence- projeví se silným nucením na močení a pokud pacient ihned nevyhledá toaletu, může dojít k úniku moči. Příčina není známa, pravděpodobně je následkem předchozích zánětů močových cest, ledvinových

kaménků, případně nádorů v močovém měchýři. Může být způsobena zvýšenou dráždivostí měchýře nebo velkým zbytkem moči v měchýři.

Stresová inkontinence – se projeví únikem moči, ke kterému dochází při náhlém zvýšení tlaku v břišní dutině, (tlak v močovém měchýři převyší tlak v močové trubici, aniž dojde ke kontrakci detruzoru) například v důsledku fyzické námahy, při kašli, smíchu nebo kýchnutí. V tomto případě je nejčastějším důvodem oslabení uzávěrového mechanismu močové trubice - zevního svěrače. Oslabený svěrač tlak moči nevydrží a propustí ji. Nemusí dojít k úniku celého obsahu močového měchýře, většinou je to jen pár kapek

Smíšená inkontinence- vyskytuje se asi nejvíce ve stáří a má příznaky obou předchozích typů. Častější je u žen s poruchami svěračů močové trubice.

Téměř polovina pacientů trpí zácpou. U části pacientů se může objevit inkontinence stolice, a to v důsledku snížení citlivosti rekta a porušené kontrakce externího sfinkteru. **[1, 21]**

5.1.9. Sexuální poruchy

Vyskytují se více u mužů než u žen, většinou jde o poruchy erekce(=erektilní dysfunkce). Je definována jako trvalá neschopnost dosažení a udržení erekce penisu dostatečné k uspokojivému sexuálnímu styku. Původ erektilní dysfunkce je neurogenní na základě postižení nervových drah, které se na erekci podílejí, nebo může jít i o hormonální, vaskulogenní (cévní) a psychogenní poruchu.

U žen jde většinou o poruchy citlivosti a ztrátu orgasmu. **[1]**

5.1.10.Psychické problémy

Může jít o poruchu soustředění, zvláště při déletrvajících duševních výkonech. Někdy se objevuje náladovost, sklony k plačtivosti až skutečná deprese, která většinou pramení z pocitu bezmoci a nejisté budoucnosti.

Málokdy se v prvních letech onemocnění objevují příznaky úbytků duševních schopností, intelektu. V pokročilejších fázích nemoci si nemocní často stěžují na poruchy paměti, zvláště krátkodobé. Tyto problémy jsou způsobeny ložisky v zánětu

v čelních a spánkových lalocích mozku a především v drahách, které spojují obě mozkové polokoule.

Na depresi se kromě chronického onemocnění podílejí protizánětlivé půdovky tvořené imunitními buňkami. Deprese představuje pro pacienta utrpení, které je často daleko větší než obtíže, které přináší jakékoli onemocnění fyzicky. Nemusí být vůbec závislá na fyzickém stavu pacienta, a přitom může výrazně poškozovat kvalitu života. I některé léky, které pacienti užívají při RS, mají nepříznivé účinky, které mohou způsobovat deprese (kortikoidy). Člověk v depresi je jako „tělo bez duše“. Nic ho nebaví, nic ho netěší, ztrácí smysl života, to, pro co žil, už mu najednou přijde zbytečné, všechno kolem sebe vidí černě. Snaží se co nejvíce spát, aby všechno zlé zaspal a o ničem nevěděl. O závažnosti tohoto syndromu svědčí významně vyšší počet sebevražd oproti zdravé populaci. [12, 23]

5.1.11. Paroxysmální symptomy

Jedná se o pocit projetí elektrického proudu při předklonu hlavy, event.s parestéziemi do končetin, je důsledkem podráždění ložiska v krční míše. [6]

5.1.12. Kognitivní poruchy

Objevují se s postupným chorobným procesem, ojediněle jsou patrné na začátku nemoci. Týkají se ponejvíce paměťových funkcí a soustředění. Na etiologii těchto poruch se podílí jednak ztráta axonů v asociačních oblastech mozkových hemisfér, jednak narušená neurotransmise, která může být způsobena přítomností některých prozánětlivých cytokinů. [6]

5.2. Sekundární projevy

Nastupují jako důsledek primárních symptomů, které se nepodařilo plně vyléčit. Jsou to: spasticita, infekce, svalová slabost a atrofie, osteoporóza, dekubity. [16]

5.3. Terciární projevy

Představují obtíže způsobené chronickým rázem onemocnění. Vznikají sociální, rodinné, pracovní, psychologické problémy. **[16]**

6. Typy RS

Roztroušená skleróza může probíhat velmi různorodě. U některých pacientů se projevuje poměrně mírnými relapsy (zhoršení příznaků) s dlouhými mezidobími bez jakýchkoli příznaků (remise), u jiných zanechávají závažná vzplanutí onemocnění trvalé následky, ale k dalšímu zhoršení stavu nedochází. A konečně u některých postižených se od prvního záchvatu projevuje trvalé zhoršování, které vede již ve středním věku k trvalému upoutání na lůžko a k inkontinenci. Jen velmi malý počet postižených dospívá k invaliditě již během prvního roku onemocnění. U některých pacientů dojde k jedné atace a poté se nemoc neprojevuje i několik desítek let.

Průběh RS může být "benigní" - málo atak a minimální postižení po letech nemoci a to až do pacientovy smrti. Termín benigní je kontroverzní, protože tento typ průběhu lze zhodnotit až pouze retrospektivně, pokud onemocnění pacientovi nezkrátilo život a nezpůsobilo podstatnou invaliditu.

Průběh RS může být i "maligní" - časté těžké ataky, minimální remise, rychlý nárůst invalidity během několika prvních měsíců. Je daleko méně častá než benigní forma nemoci.

Většinou stojí onemocnění někde uprostřed benigního a maligního průběhu. [7]

Podle průběhu se RS dělí do čtyř skupin:

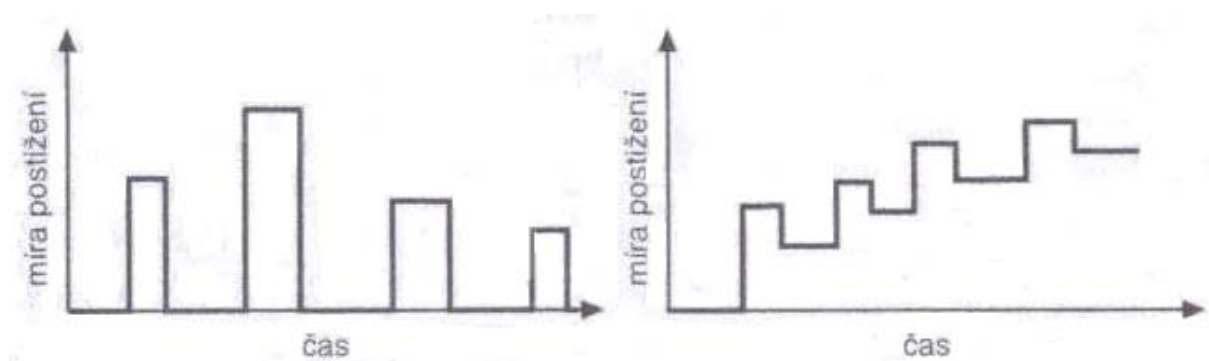
6.1. Remitentní - relabující (RR)

Nejčastější forma RS. Nemoc tímto typem průběhu obvykle začíná. Zpravidla trvá několik let a je charakterizován atakami (relapsy), tzn. zhoršením neurologických obtíží, které trvají různě dlouhou dobu, od několika týdnů až po několik měsíců. Přibližně polovina nemocných má ze začátku velmi malé obtíže, takže necítí potřebu navštívit lékaře a vyhledá jej až v okamžiku, kdy přijde další, o něco těžší ataka. Po atakách následuje částečná či úplná úzdrava (remise), buď v závislosti na obnově poškozeného myelinu remyelinizací, nebo častěji tím, že organismus nahradí ztrátu

myelinu zmnožením sodíkových kanálků. V prvním případě má organismus ještě dost sil pro rychlou regeneraci myelinu. Mohou se vyskytnout spontánní remise, kdy se zdravotní stav pacienta vrátí do normálu sám, bez jakékoliv léčby.

V tomto stádiu může proběhnout pouze jedna ataka a nemoc se i na několik desítek let klinicky neprojeví. Obecně řečeno, čím méně je atak a čím lehčí průběh mají, tím lepší je prognóza. Pouze tato forma nemoci je dobře ovlivnitelné léky, vyskytuje se u 85% pacientů v prvních letech onemocnění. Zánětlivá aktivita na MRI bývá v tomto stádiu nejvyšší. [5]

Průběh nemoci:



obr. 4. Remitentní průběh s úplnou remisí po atakách

Remitentní průběh s reziduí po atakách

zdroj: *Je roztroušená skleróza váš problém? – průvodce pro lidi s RS, jejich rodiny a ty, kdo se jim věnují*
Eva Havrdová a kol., str.45

6.2. Sekundárně chronickoprogresivní

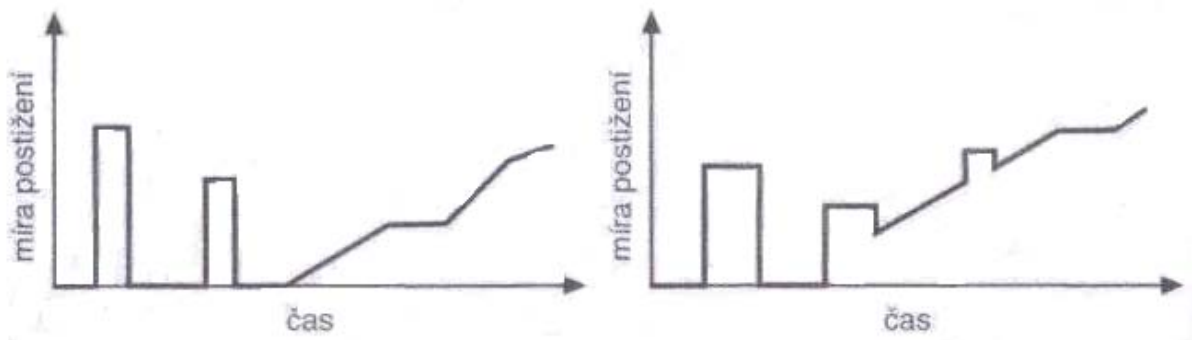
Dochází k určitému trvalému postižení, organismus vyčerpá své regenerační schopnosti. Toto stádium následuje po několika letech remitentního-relabujícího průběhu (není to však pravidlem, RR forma RS se může chovat velmi "slušně" a nepřejít do tohoto stádia), proto je označováno jako sekundární (RR průběh byl primární). Vzniká určitá míra invalidity, která ale nemusí pacienta výrazně omezovat, takže i v tomto stádiu je možné žít normálním životem a pracovat. Záleží na tom, které mozkové systémy a dráhy jsou postiženy.

Toto stádium nemoci je již hůře ovlivnitelné léky, proto ještě více záleží na postoji pacienta, protože správnou životosprávou a cvičením lze déle udržet pacientovy schopnosti, např. jeho pohyblivost. Pacient, který to v tomto stádiu "vzdá", je invalidní

daleko rychleji.

Zánětlivá aktivita na MRI je menší než v remitentní-relabující formě RS. [5]

Průběh nemoci:



obr.5.Sekundární chronická progrese horšení po remitentní fázi následuje pozvolné horšení neurologického nálezu

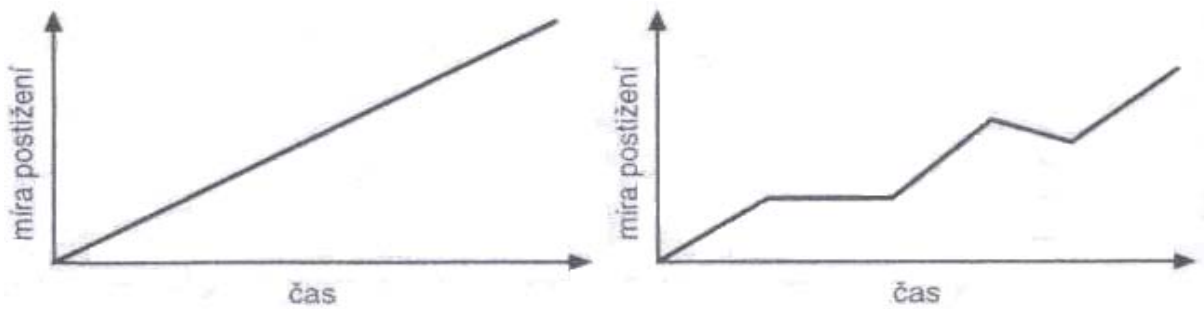
Sekundárně chronická progrese-pozvolné neurologického nálezu je ještě provázáno atakami

*zdroj: Je roztroušená skleróza váš problém? – průvodce pro lidi s RS, jejich rodiny a ty, kdo se jim věnují
Eva Havrdová a kol. ,str.45*

6.3. Primárně progresivní

Vyskytuje se asi u 15% pacientů. Tato forma RS se obvykle vyskytuje u pacientů, kteří onemocněli v pozdějším věku, mezi 40. - 50. rokem života. Muži představují v této skupině větší procento. Dochází k pozvolnému narůstání postižení, ataky nejsou tak výrazně odděleny remisemi. Nejčastější poruchou je špatná pohyblivost dolních končetin, poruchy chůze se spastickou. Toto stádium RS je těžko ovlivnitelné léky, protože má spoustu zvláštností, s kterými si lékaři zatím nevědí rady, a protizánětlivé léky na RR formu RS zde příliš nezabírají, protože i při mnohem nižší zánětlivé aktivitě dochází stále k velkému úbytku oligodendrocytů. Nález na MRI nebývá tak velký. Příčiny, které vedou ke ztrátě hybnosti a dalším neurologickým příznakům, jsou trochu jiné než u nejběžnějšího typu RS. Vypadá to jako by buňky, které vytvářejí myelin, zanikaly pod vlivem nějakého stresu, jako by byly samy nemocné. Na svém povrchu mají četné tzv. "stresové proteiny", bílkoviny, které svědčí o tom, že se jim nedaří. [5]

Průběh
nemoci:



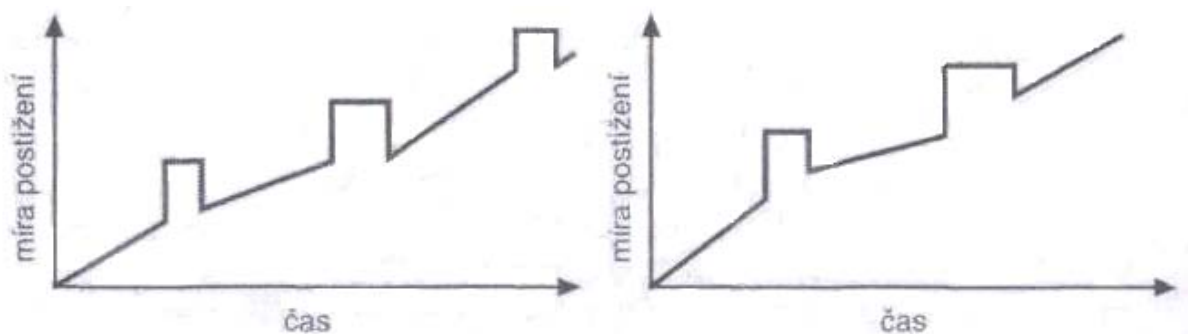
obr.6. Primární progrese

zdroj: *Je roztroušená skleróza váš problém? – průvodce pro lidi s RS, jejich rodiny a ty, kdo se jim věnují*
Eva Havrdová a kol., str.45

6.4. Relabující - progresivní

Naštěstí velmi vzácná forma RS; po atakách nedochází k žádné nebo jen velmi malé úzdravě, každé vzplanutí nemoci zanechává trvalé neurologické postižení. Toto stádium je zatím nejhůře léčitelné, ke slovu se dostávají veškeré dostupné léčebné metody, protože je velmi ohroženo zdraví pacienta a poměr prospěšnosti léčby a jejích vedlejších účinků je obrácen - zatímco např. u RR formy RS je vždy zvažováno, jestli léčba pacientovi spíše prospěje, místo aby mu uškodila nežádoucími účinky, u této formy RS je hlavním cílem terapie zastavit postup nemoci za každých okolností. [5]

Průběh nemoci:



obr.7.Průběh relaxující-progredující

zdroj: *Je roztroušená skleróza váš problém? – průvodce pro lidi s RS, jejich rodiny a ty, kdo se jim věnují*
Eva Havrdová a kol.,str.45

7. Výskyt RS

7.1. Geografické faktory

Výskyt RS není ve všech zeměpisných oblastech stejný.

Oblast vysokého rizika nemoci, tzn. oblasti s prevalencí (=počet žijících pacientů na určitý počet obyvatel k určitému datu) více než 10 000 obyvatel, jsou severní Evropa, severní část USA, jižní Kanada, jižní Austrálie a Nový Zéland.

Jižní státy USA, jižní Evropa a většina Austrálie tvoří oblast se středním rizikem nemoci, tedy s prevalencí 5-29 nemocných na 100 000 obyvatel.

Oblasti s malým rizikem, tedy s prevalencí méně než 5 pacientů na 100 000 obyvatel, jsou Asie, Latinská Amerika, většina Afriky a Středního východu.

Celkem je ve světě asi 2,5 milionu lidí s RS. V Čechách a na Moravě je RS poměrně častá (80 nemocných na 10 tisíc obyvatel).

Mnoho epidemiologických studií ukazuje určitý gradient (=změnu se vzdáleností) prevalence onemocnění, která stoupá se vzdalováním se od rovníku, a to na obou polokoulích. Tyto gradienty neplatí samozřejmě absolutně. [3, 7]

7.2. Demografické faktory

Prevalence RS je také závislá na etnických faktorech. Nejvyšší prevalence RS je v severní Evropě a v zemích osídlených evropskými vystěhovalci – tedy v severních státech USA, v Austrálii a Novém Zélandě. Neplatí to ale absolutně.

Sluneční záření napomáhá produkci vitamínu D3 v kůži. Tato forma vitamínu D podle vědců inhibuje RS. Proto se v rovníkových oblastech a v místech s vysokou nadmořskou výškou RS téměř nevyskytuje. [3]

7.3. Pohlaví

Z výzkumů vyplývá, že RS postihuje asi 0,1 % populace. Ženy onemocní oproti mužům častěji, 3:2.

U mužů se objevuje větší tendence k primárně progresivnímu typu onemocnění.

Příčina nerovnoměrného výskytu u obou pohlaví není jasná, u časného a pozdního

začátku nemoci může být ovlivněna pubertou nebo menopauzou, protože pohlavní hormony mají významný vliv na imunitní reakce. [3]

7.4. Věk

U dvou třetin pacientů se prvé příznaky nemoci objeví mezi 20. a 40. rokem, v průměru poněkud dříve u žen. Necelé jedno procento pacientů má prvé příznaky ve věku nižším než 10 let a vyšším než 59 let. Nečekaně velké procento (proti normálnímu statistickému rozložení) pacientů má prvé příznaky mezi 41. a 45. rokem života. [3]

7.5. Výživa

Někteří vědci se domnívali, že výživové faktory, např. nadbytek nebo nedostatek některých živin v potravě, mohou být rizikovým faktorem pro RS, eventuálně, že pacienti s RS se tím odlišují od ostatních obyvatel. Druh a množství tuku v potravě se dávalo do souvislosti s etiologií RS. Příjem mořských ryb, které obsahují vhodné nenasycené mastné kyseliny, snižuje četnost výskytu RS v přímořských oblastech. Potrava s vysokým obsahem tuku pravděpodobně může přispívat ke špatné funkci myelinu [3]

7.6 Hygienické podmínky

Je řada zpráv o tom, že RS se vyskytuje, že RS se vyskytuje u těch skupin obyvatel, jejichž hygienický standard je vysoký. V zemích s vyvinutými technologiemi a nedostatečným zdravotnickým zázemím by měl být výskyt RS nízký. Naopak zvýšení výskytu RS by se mělo objevit se zlepšenými zdravotními podmínkami. [3]

7.7. Rasový faktor

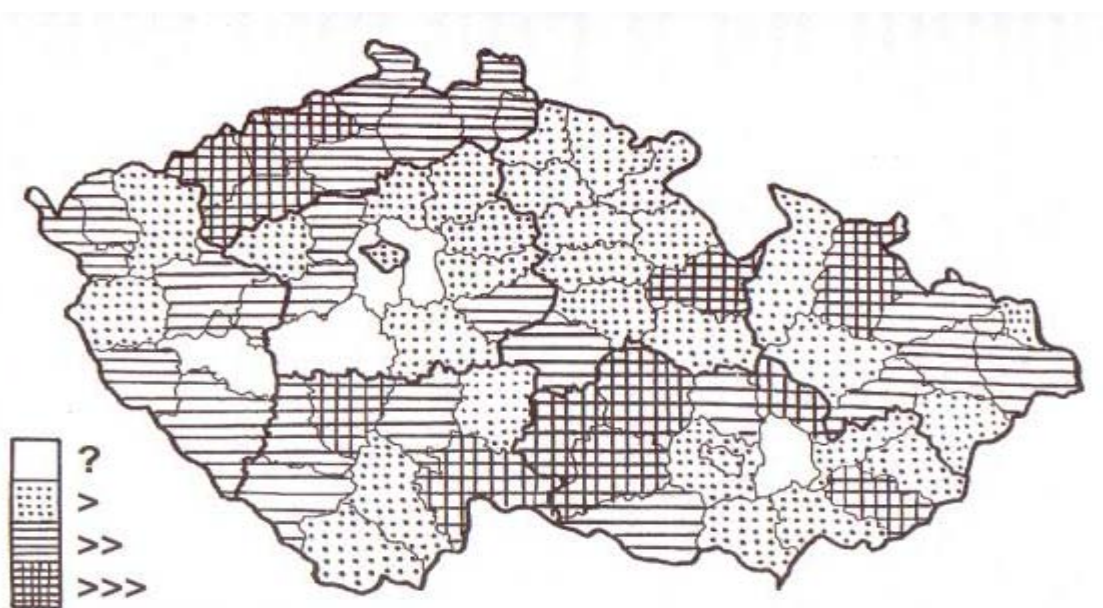
Vnímavost bílé rasy vůči onemocnění je největší, u černé rasy je vnímavost poloviční a u orientální rasy je nejnižší [7]

7.8. Familiární výskyt

V běžné populaci České Republiky je riziko vzniku RS 1:1000, tedy 0,1%. U příbuzného prvního stupně pacienta s RS (dítě, sourozenec) je riziko 3-4%. U jednovaječných dvojčat se riziko pohybuje kolem 34%. Když byl ale sledován výskyt RS u adoptovaných dětí rodiče s RS (rodič tedy nemohl přenést genetickou náchylnost k RS na dítě), RS se u těchto dětí vyskytovala ve stejné míře jako v ostatní populaci (0,1%).

Riziko 3-4% je obdobné jako riziko většiny zhoubných nádorových onemocnění. Nedědí se vlastní onemocnění, ale pouze určitá vnímavost k RS. [3, 10]

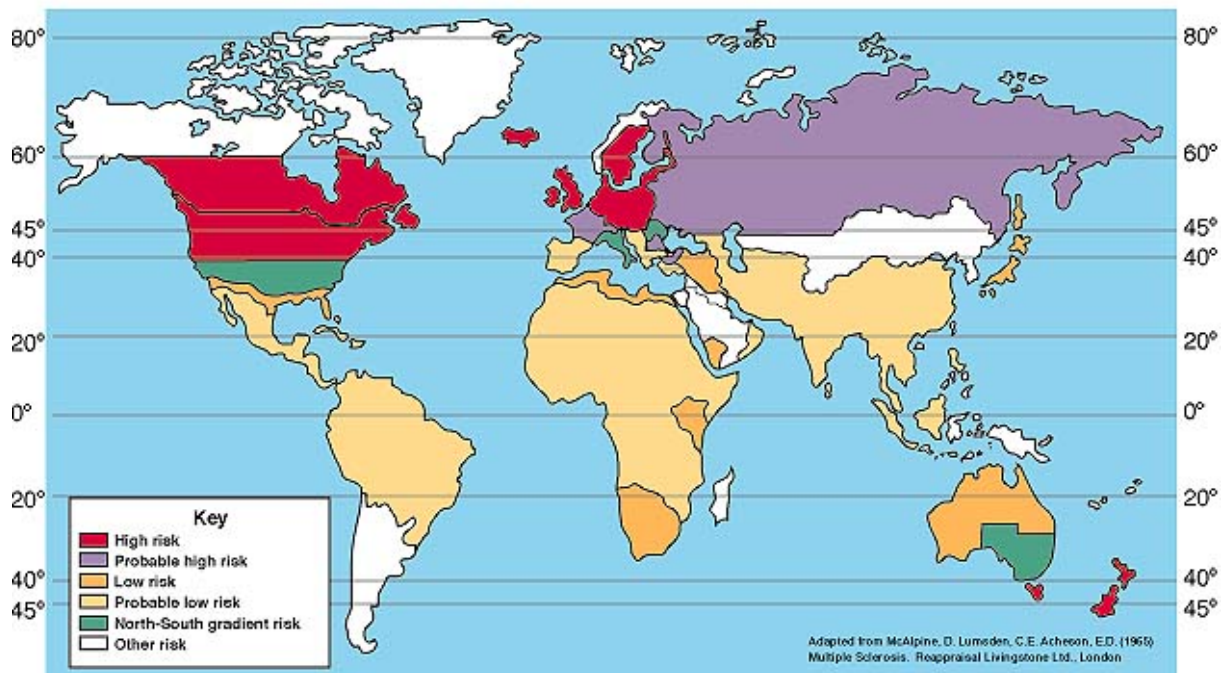
7.9. Mapa výskytu RS v ČR



obr.8

zdroj: Roztroušená skleróza mozkomíšní – nemoc, nemocný a jeho problémy – MUDr. Petr Lenský, CSc., str.31

7.10. Mapa výskytu RS ve světě



obr.9.

zdroj: http://library.med.utah.edu/kw/ms/mml/ms_worldmap.jpg

8. Historie RS

Jak dlouho onemocnění RS existuje není známo. Poprvé byla RS popsána jako samostatné onemocnění v roce 1860, kdy byl zároveň objeven myelin. Léta byla tato nemoc pokládána za v podstatě smrtelnou, protože nebyly známy účinné léky, neexistovaly řízené lékařské studie a lékaři předepisovali všechno možné - zlato, strychnin, elektroléčbu a jiné prostředky.

Až v první polovině dvacátého století umožnil pokrok v imunologii a genetice relativně cílený výzkum, díky němuž byla např. vytvořena MS-like (RS podobná) zvířecí choroba EAE (experimentální alergická encefalomyelitida), na níž mohli vědci zkoumat průběh demyelinizace a schopnosti různých látek tuto nemoc léčit. První kontrolované klinické pokusy byly však započaty až v šedesátých letech. [21]

8.1. Století 13.-14.

První případy se objevují ve 13.- 14. století, kdy Islandská sága sv. Thorlákura mluví o vikingské ženě jménem „Hala“. Její přechodná slepota a poruchy řeči během let 1293 – 1323 ustupovaly po několika dnech díky obětem a modlitbám. [17]

8.2. Století 14.- 15.

Po vyšetření Lydwiny von Schiedam (1380 – 1433), proslulý lékař na pokraji svých schopností řekl: „ Ruka Páně se dotkla této ženy“. Příběh trápení a osobnosti této pacientky byly tak výjimečné, že získala místo v historii katolické církve jako „Požehnaná Lydwina von Schiedam“. Její chorobě se připisují projevy RS, dosti zpochybněné pozdějšími stavy extází. [17]

8.3. Století 18.- 19.

Profesor Jean Cruveilhier (1791-1874) v roce 1838 vydává druhý díl anatomického atlasu, v němž- v díle věnovaném míše – vylíčil u 31-leté ženy obrnu dolních končetin a třes. Jiný případ 54-leté pacientky doložil vyobrazením a charakterizoval jej jako sklerózu „skvrnitou a ostrůvkovitou [17]

Robert Carswell (1793 – 1857) byl anglickým lékařem, který v roce 1838 jako první pořídil anatomický popis nemoci. Detailně zaznamenal patologické změny mozku a míchy pacienta s roztroušenou sklerózou. Takto postižená místa se nazývají oblasti zánětu neboli léze [17]

8.4. Století 19.

Jako první registruje RS u žijících osob göttingenský patolog a internista Friedrich Theodor von Frerichs (1819 -1885). V roce 1849 je již známo, že „spinální skleróza“ vyhledávají více mladé lidi, mívá kolísavý a remitentní průběh a že postihuje hybnost asymetricky a více než citlivost.

O morfologickou a hlavně klinickou formulaci se zasloužil legendární neurolog s pařížské Salpetriéry - Jean Martin Charcot (1825 – 1893). RS definoval jako „sclérose en plaques“ a tento termín a označení ložisko se používá dodnes. Příznakově vymezil samostatnou jednotku a povšiml si již i regionální odlišnosti, větší častosti u žen a někdy i velmi mírného průběhu. Podstata onemocnění se v této době objasňovala degenerací nervové tkáně a léčebně se užívaly preparáty s obsahem kovů a alkaloidů

Třes...neobjevuje se samostatně, pouze v závislosti na úmyslném pohybu....Nystagmus je příznakem pro diagnostiku velmi důležitým....Jsou případy, kdy nystagmus dosahuje takového stupně, že vidění je mlhavé, bez přesného zaostření; manifestuje se neočekávaně, například ve chvíli, kdy je pacient požádán aby zaměřil pozornost na objekt. Příznakem častějším než nystagmus...je charakteristické postižení výslovnosti....Řeč je pomalá, rozvláčná a téměř nesrozumitelná.

Jean Martin Charcot, 1880

[7]

V 19. století Augustus Frederik d'Esté, šestý syn Jiřího III., krále anglického a hanoverského, bratranec královny Viktorie, si začal ve svém mládí psát deník. V něm můžeme najít detailní popis, jak se po odeznění spalniček v roce 1822 ve 28 letech jeho života začala vyvíjet v tu dobu ještě neznámá choroba. Píše, že po pohřbu svého blízkého příbuzného byl několik dnů slepý. Tato zraková porucha zase vymizela. Typická ataka RS – ale choroba nebyla tehdy ještě rozpoznána. První ho začalo trápit přechodné zhoršení zraku, potom jej na několik týdnů přepadla slabost, dolní končetiny měl necitlivé. Měl pocit, že mu tuhnou a často upadl.

O několik let později Augustus Frederik do svého deníku napsal o svých bolestech při močení, neobvyklé bolesti a brnění v podbřišku a ochrnutí dolních končetin. Jeho stav se rok od roku zhoršoval. Poslední záznamy z deníku, psané v lednu 1848, jsou psány třesoucí se rukou a prakticky nečitelné. O několik měsíců později d'Esté ochrnul na obě horní končetiny a zemřel. Deník Augusta Fredericka d'Esté je jedním z prvních podrobných záznamů o průběhu onemocnění RS. [11]

V oněch dobách lékaři netušili, co nemoc zvanou roztroušená skleróza způsobuje. A i dnes, přes vědecké pokroky, diagnostické postupy a efektivní léčby, nelze na tuto otázku zodpovědně odpovědět. [7]

8.5. Výzkum

1860 - odhalení myelinu; Charcot provedl první autoritativní popis RS

1875 - RS uznána v Anglii za specifickou nemoc Moxonem z Guy 's Hospital

1878 - Myelin objeven Ranvierem

1890 - První snímky RS ukazující demyelinizaci uveřejněny Nouvelle Iconographie

1900 - prokázání existence virů

1908 – Nobelova Cena Mečnikovovi a Ehrlichovi za definování buněčné a humorální imunity

1910 – Vědcům se podařilo pěstovat buňky v laboratorních podmínkách

1916 - Dawson popisuje zánět kolem krevních řečišť a poškození myelinu

1928 – Mozkové buňky zvané oligodendrocyty byly rozpoznány jako zdroj myelinu

1933 – vypěstování inbrední (geneticky totožné) kmeny laboratorních zvířat, vrozeně vnímavých k určitým chorobám – to umožnilo rozvoj zkoumání chorob v souvislostech dědičných dispozic i vyvolavatelů onemocnění

1935 - Revers z amerického Rockefeller Institute ukazuje, že injikování myelinu do laboratorních zvířat spouští nemoc podobnou RS, známou jako EAE. Většina lékařů však ignoruje hlubší smysl, že RS se týká imunitního systému a nadále jako příčinu RS prosazuje poruchu krevního oběhu.

1948- plasmatické buňky identifikovány jako buňky tvořící protilátky

1950 – Symposium v New Yorku: první analýza chorob nervového systému, přelom v chápání RS; objev Na a K kanálků na nervovém vláknu, které jsou podkladem vedení vzruchu

1953 - Sir Richard Cave založil MS společnost Velké Británie a Severního Irsku za účelem financování výzkumu a poskytování podpory lidem s RS; Watson a Crick popsali strukturu DNA, popsána vnímavost vůči RS v některých rodinách

1957 – objeveny interferony Isaacem a Lindenmannem

1960 - v 60. letech bylo u EAE a lidské RS objeveno, že buňky bílých krvinek napadají myelinový bazický protein, což vedlo vědce k přesvědčení, že při RS imunitní systém atakuje myelin.

1965 - Perier a Gregore publikují první elektron-mikroskopické studie RS lézí, ukazující axony částečně či úplně obklopené tenkou vrstvou myelinu, což považovali za důkaz pro remyelinizaci; objevena reakce T buněk vůči myelinu

1969 - popsána spolupráce T a B buněk, objeveny idiotypy imunoglobulinů; vůbec první úspěšná klinická zkouška léčby RS. Pacienti s akutními atakami, kterým byl dáván steroid ACTH, se zotavili rychleji než ti, kteří dostávali placebo.

1970 - V Izraeli byl objeven glatiramer acetát; začínají první studie beta interferonu

1972 – začíná hledání viru spouštějícího RS, popsány cytotoxické T buňky

1975 – objeveny geny zajišťující kontrolu vlastního a nevlastního v organismu, Jerne formuluje teorii idiotypové regulační sítě

1976 – připraveny monoklonální protilátky schopné označit specifické typy T buněk

1978 - Poprvé byla použita CT zobrazení k demonstrování RS lézí

1980 – astrocyty jsou zdrojem jizevnaté tkáně v CNS, začíná hledání blokátorů tohoto jizvení

1984 - MRI snímky odhalují, že se zánět v mozku může objevovat bez symptomů; vznikla teorie tzv. molekulárních mimiker (virus je natolik podobný organismu vlastním buňkám, že "zmate" imunitní systém, který se začne chovat autoagresivně).

1988 - MRI ukazuje, že RS je konstantně probíhající nemocí, i když se symptomy objevují sporadicky

1989 - lékaři popsali vliv interferonů na reakce imunitního systému; myelin úspěšně transplantován z jednoho zvířete na druhé

1995 - beta interferon získává první licenci ve Velké Británii

1998 - Pacientům k dispozici výběr ze 4 léků tzv. první volby (DMD)

2005 – zahájena III. fáze klinických zkoušek prvního perorálního přípravku - cladribinu - určeného pro léčbu RS [6, 17]

9. Laboratorní markery onemocnění

Stanovení diagnózy musí být provedeno velmi pečlivě, aby se předem vyloučila jiná onemocnění s podobnými příznaky, dosud neexistuje vyšetření, které by samo o sobě bezpečně potvrdilo diagnózu RS – postupuje se v podstatě vylučovací metodou.

9.1. Klinická vyšetření

Lékař specializovaný v neurologii většinou může zhodnotit, zda subjektivní příznaky, s nimiž pacient přichází mají odraz v neurologickém vyšetření, odpovídají postižení centrálního nervového systému (na rozdíl od periferního) a zda lze postižení vysvětlit z jednoho ložiska v CNS či zda jde o postižení víceložiskové. [7, 13]

9.2. Lumbální punkce

Mozkomíšňní mok (likvor) je čirá tekutina, která cirkuluje mezi mozkovými komorami, centrálním kanálem v páteři a prostorem mezi mozkem a míchou a jejich ochrannými obaly – mozkovými plenami. Obsahuje rozpuštěnou glukózu, proteiny a soli a také určité typy lymfocytů. Funkcí této tekutiny je chránit mozek a míchu před nárazy a prudkými pohyby a minimalizovat tak nebezpečí poranění či jakéhokoli poškození těchto životně důležitých orgánů. Vyšetření mozkomíšňního moku, který se získává lumbální punkcí, má velký význam v diagnostice řady chorobných stavů postihujících mozek a míchu.

9.2.1. Průběh vyšetření

Lumbální punkce probíhá následovně: odběr se provádí buď v sedě či vleže, kdy je především nutná maximální kyfotizace (nahrbení) v oblasti bederní páteře pro zlepšení přístupu. Lékař potře dezinfekčním roztokem místo vpichu a zavede do páteřního kanálu dutou traumatickou jehlou, kterou odebere vzorek likvoru. Mícha končí někde u druhého bederního obratle a jehla se vpichuje do meziobratlové

štěrbiny na úrovni čtvrtého bederního obratle, případně i níže. Pacient se po výkonu položí na břicho a minimálně hodinu se nesmí hýbat. Poté je možné se obracet na bok a na záda. Po cca třech hodinách lze vstát z lůžka.

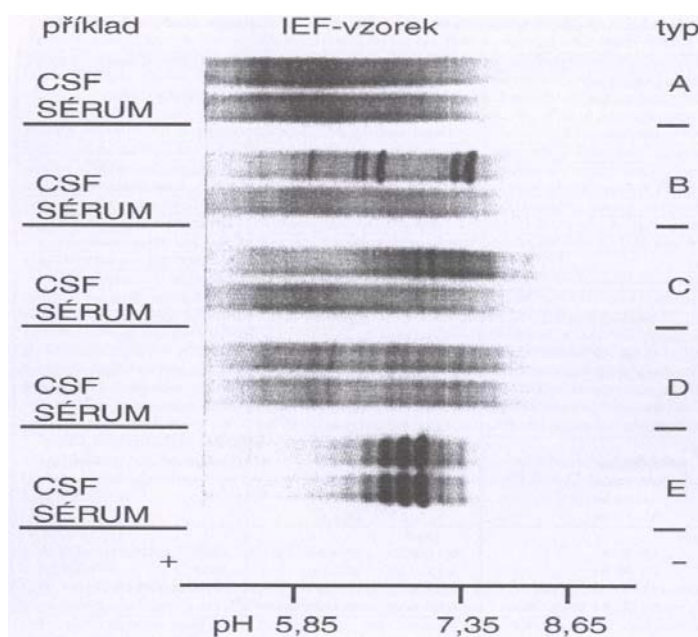
9.2.2. Co získáme z vyšetření

Informace získané podrobným vyšetřením mozkomíšního moku jsou nezastupitelné a nelze je získat jiným způsobem. V kterékoliv fázi nemoci nacházíme zvýšené hladiny IgG nebo plasmatických buněk.

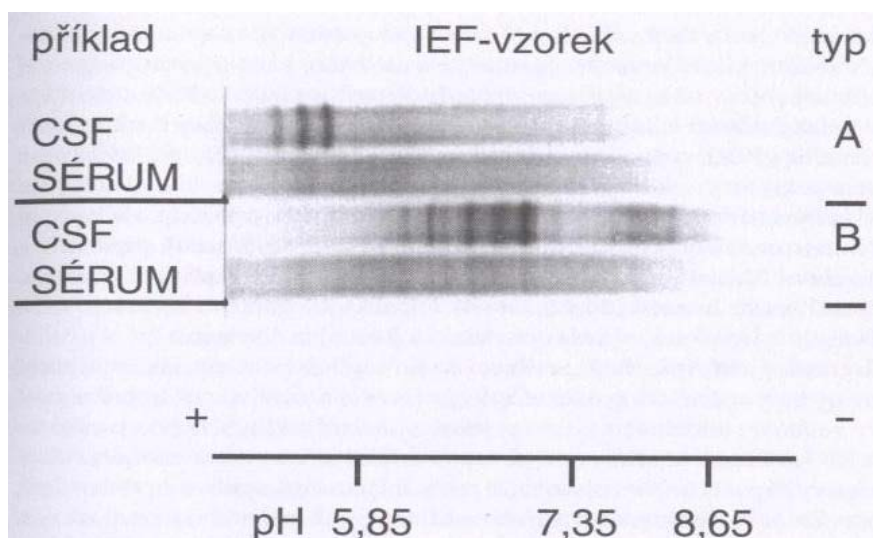
Protilátky, účastníci se ničení myelinového obalu nervových vláken, se při dělení v elektrickém poli (elektroforéze) řadí do speciálních vzorců, které nazýváme oligoklonálními proužky a které lze najít u více než 95% pacientů s RS. Ty můžeme najít u všech nemocí, kde lze předpokládat antigen- specifickou imunitní odpověď. Protilátky mají tendenci zachovávat vzorec po celý život. Za diagnosticky průkazné se považují alespoň dva oligoklonální pruhy, které nelze prokázat v séru.

Buňky v mozkomíšním moku a to odebraném i mimo klinickou ataku mohou jevit známky aktivace v lymfocytární řadě, dále lze detegovat přítomnost mikrofágů, které v případě aktivity se mohou barvit pozitivně na lipidy jako projev destrukce myelinu.

Informace o kvalitě likvorových buněk přináší vyšetření průtokovou cytometrií.[6,13]



obr.10.Průkaz oligoklonálních pásů izoelektrickou fokusací.A – normální nález v séru v likvoru, B – v likvoru přítomnost oligoklonálních pásů, které nejsou v séru, C – oligoklonální pásy v séru i likvoru, v likvoru pásy výraznější a početnější, D- společné oligoklonální pásy v séru i likvoru, E-monoklonální IgG v séru i likvoru



obr.11.A – oligoklonální pásy v kyselé oblasti – typické pro zánětlivá onemocnění, B – v alkalické oblasti typické spíše pro RS

9.3. Magnetická rezonance (MRI)

9.3.1. Princip vyšetření

Zobrazení vnitřních orgánů a tkání pomocí MRI poskytuje dvourozměrné nebo trojrozměrné obrazy jednotlivých orgánů či jiných struktur, aniž by k tomu byly nutné RTG paprsky.

Přístroj se skládá z tunelu uvnitř masivního, kruhového, uprostřed dutého magnetu.

Osy jader (protonů) vodíkových atomů uvnitř lidského těla, které jsou normálně nasměrovány zcela náhodně nejrůznějšími směry, se působením silného vnějšího magnetického pole seřadí paralelně tímž směrem. Poté jsou jádra z tohoto svého uspořádání magnetickou pulzní vlnou vychýlena a po jejím odeznění se znovu vracejí do původní pozice, přičemž vydávají měřitelné rádiové signály. Hustota vodíkových atomů a signály vznikající při změnách polohy jejich magnetických os slouží pak k rekonstrukci obrazu vyšetřované tkáně. Vznikající signály zachycují detekční cívky, počítač je transformuje do podoby výsledného zobrazení průřezů tkání nebo jejich trojrozměrné podoby. Tkáně obsahující velké množství vodíkových atomů (jako např. tuková tkáň) mají na výsledném zobrazení bílou barvu, tkáně s malým nebo nulovým počtem protonů (jako např. kosti) jsou zobrazeny černě.

Toto vyšetření je schopno s přesností jednoho milimetru zobrazit místa změněné tkáně či abnormálně propustné krevně-mozkové bariéry, které charakterizují zánětlivá ložiska.

9.3.2. Průběh vyšetření

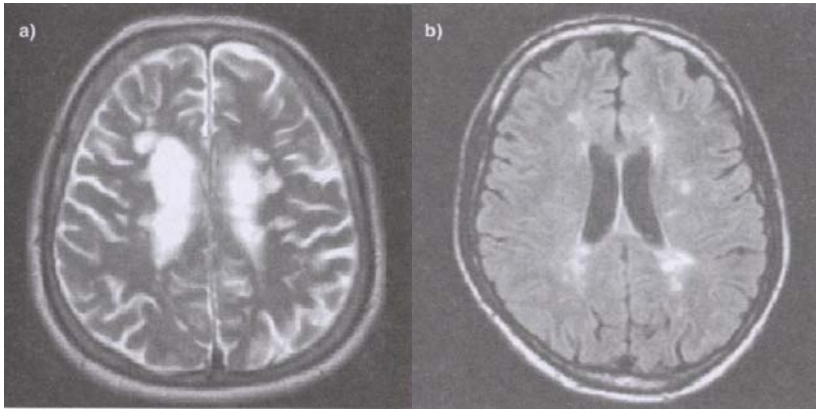
Vyšetření probíhá takto: Pacient se položí na pohyblivý stůl, který se zasunuje do tunelu přístroje. Hlava je upevněna do speciálního držáku. Pro klaustrofobiky toto vyšetření moc příjemné není, protože tunel je dost úzký, ale na druhou stranu je osvětlený, takže vyšetřovaný neleží ve tmě. Vyšetření trvá zhruba půl hodiny. Po celou dobu vyšetření je pacient v neustálém spojení s vyšetřujícími. Slouží k tomu dorozumivací zařízení a signalizace pomocí balónku v dlani.

Asi v polovině vyšetření lze podat injekci s kontrastní látkou, obvykle gadoliniem. Gadolinium umožní zobrazení oblastí, kde buňky imunitního systému prosakují z vlásečnic do nervové tkáně. Toto je charakteristickým znakem aktivního zánětu, klíčovým jevem při atace RS na myelin. (Normálně jsou imunitní buňky zadržovány v krevním řečišti stranou mozkových tkání krevně mozkovou bariérou, tvořenou vrstvou specializovaných astrocytů utěšňujících kapilární stěny.) Zvýšením obsahu gadolinia se léze rozjasní na dobu tří až šesti týdnů a potom blednou. Získané snímky jsou tak ukazateli aktivity nemoci během předcházejících 45 dní.

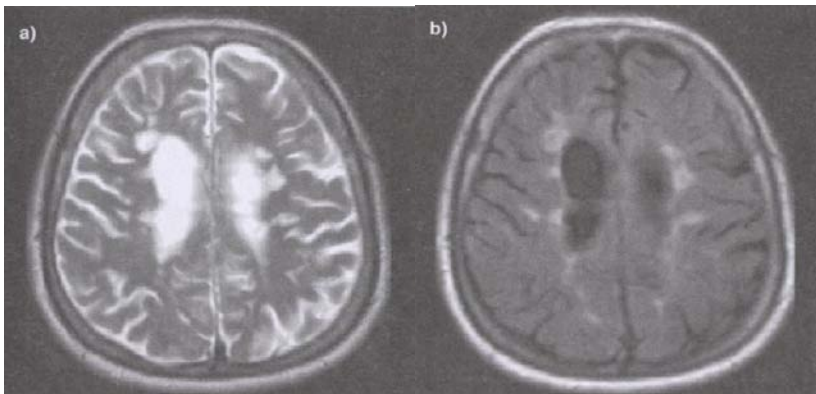
9.3.3. Co získáme z vyšetření

Zobrazení pomocí MRI je velmi užitečné při diagnostice onemocnění a poruch mozku a míchy, protože šedá a bílá mozková hmota, které jsou na snímcích CT jen velmi obtížně rozpoznatelné, jsou na zobrazeních získaných MRI jasně odlišeny. Případná opakovaná MRI vyšetření by měla být prováděna na témže pracovišti. I kdyby nález hodnotili různí lékaři, je dodržován standardní vyšetřovací protokol a výsledky jsou srovnatelné. Ale i při optimálních podmínkách může při MRI uniknout až 25% případů RS (tj. MRI chybně dává normální nález). A na druhé straně, MRI může zjistit léze v CNS i u pacienta, který nemá žádné relevantní klinické příznaky.

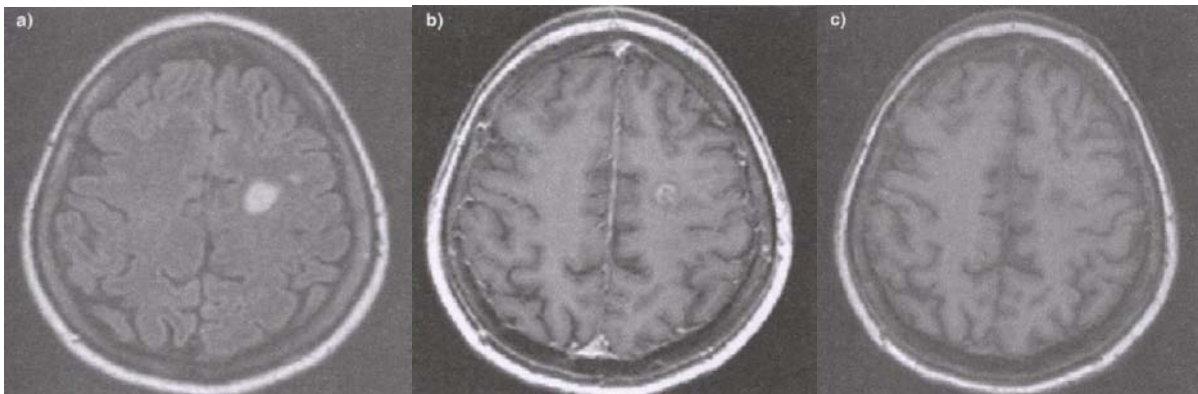
[3, 6, 7, 9, 17]



Obr.12. MRI obraz periventrikulárních ložisek u 24letého pacienta s RS. Remitentní stádium, mezi atikami zcela normální neurologický nález ,a).b)řezy různou úrovní postranních komor (FLAIR)



Obr.13. MRI obraz periventrikulárních ložisek s výraznou atrofií komorovou i periventrikulární.46letá pacientka s chronickou progresivní RS, probíhající 17 let, a)T2W obraz, b) tentýž řez na FLAIR



Obr.14.. MRI obraz akutní plaky,35 letá pacientka s 5letým průběhu, po vysazení imunosupresivní terapie.a)V sekvenci FLAIR hypersenzitivní ložisko, b) na T1W obrazech vychytává akutní léze porušenou hematoencefalickou bariérou gadolinium, které ložisko rozsvítí, c) tentýž obraz bez gadolinia.Edém v akutním ložisku vytváří dojem „černé díry“, která však po odeznění akutního ložiska ihned vymizí, nevedla-li k těžké atonální ztrátě. Zdroj. Neuroimunologie- Eva Havrdová a kolektiv



obr.15. Jak vypadá přístroj
zdroj : <http://www.columbiahospital.com/CPM/MRI.jpg>



obr.16. Jak to vypadá ve vyšetřovací místnosti
zdroj: <http://nch.mnul.cz/img/mri.jpg>

9.4. Počítačová tomografie (CT)

9.4.1. Princip vyšetření

Počítačová tomografie (z angl. computerized tomography) nebo též CT scan je diagnostická technika, při níž se pomocí kombinace RTG záření a počítačového vyhodnocení získávají "řezy" zobrazující v různých rovinách nejruznější části organismu a jeho orgánů. Tato zobrazovací technika poskytuje mnohem přesnější a zřetelnější informace než klasické RTG vyšetření, přičemž navíc na minimum snižuje radiační zátěž pacientů.

RTG paprsky, vysílané v malých dávkách a pouze zlomek sekundy, procházejí tělem pod různými úhly; snímač se přitom otáčí okolo vyšetřovaného. Paprsky, které procházející tělem, nedopadají u CT na citlivý film, ale na speciální detektory, které je přeměňují na signály zpracovávané počítačem. Teprve ten pak rekonstruuje řezy příslušnou částí organismu, na kterých jsou zobrazeny i měkké tkáně včetně eventuálních tumorů, jež jsou na klasickém RTG snímku nezřetelné nebo zcela neviditelné. Pomocí dalšího elektronického zpracování je pak možné získat i trojrozměrné obrazy.

9.4.2. Průběh vyšetření

Vyšetření je subjektivně hodně podobné MRI. Rovněž se provádí na speciálním lůžku, kterým lze pohybovat nahoru i dolů; je tak možné přesně nastavit potřebnou polohu pacienta v přístroji. Přístroj lze naklonit oběma směry, dopředu i dozadu, aby bylo možno zamířit RTG paprsky na vyšetřovanou oblast. **[3+6+17]**



obr.17. počítačová tomografie
zdroj :<http://nch.mnul.cz/img/ct-1.jpg>

9.5. Evokované potenciály (EP)

9.5.1. Princip vyšetření

Jde o záznam elektrické aktivity, která vzniká v mozku jako reakce na určité vnější podněty. Vyšetření má ověřit, zda do mozkové kůry procházejí všechny podněty a případně najít překážku, která tento průchod zhoršuje nebo úplně znemožňuje

9.5.2. Průběh vyšetření

K testování vizuálních funkcí se užívá série záblesků ze stroboskopu. Při hodnocení sluchu se do sluchátek pouštějí všechny možné zvuky nejrůznější intenzity. Test hmatu a vnímání bolesti se provádí za pomoci aplikace slabých elektrických stimulů na nervy zápěstí nebo kotníku.

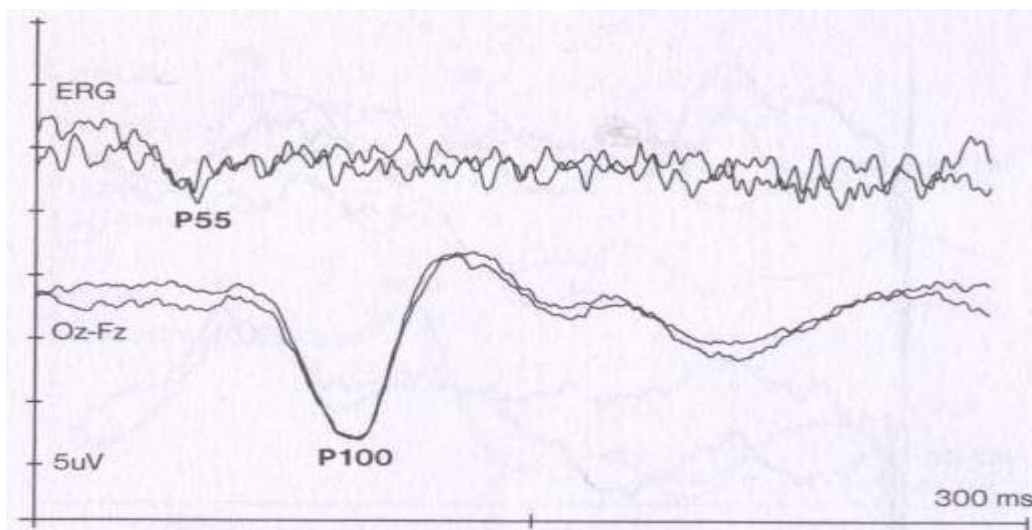
Procedura je bezbolestná a trvá obvykle od 30 do 60 minut. Nejdřív se, podobně jako při EEG, připevní na vlasaté části hlavy soubor malých elektrod. Umístění elektrod závisí na tom, který smyslový systém má být vyšetřován. Výstup je připojen k počítači, který zpracovává výsledné odpovědi na podněty. Analýza je

založena na vyhodnocování doby mezi podnětem a odpovědí; počítač slouží k vyhodnocení základního elektroencefalografického záznamu mozkové aktivity.

9.5.3. Co získáme z vyšetření

Evokované potenciály se používají spíše jako doplňková metoda k ostatním vyšetřovacím metodám, protože jejich výsledek není vždy zcela průkazný. **[6+7]**

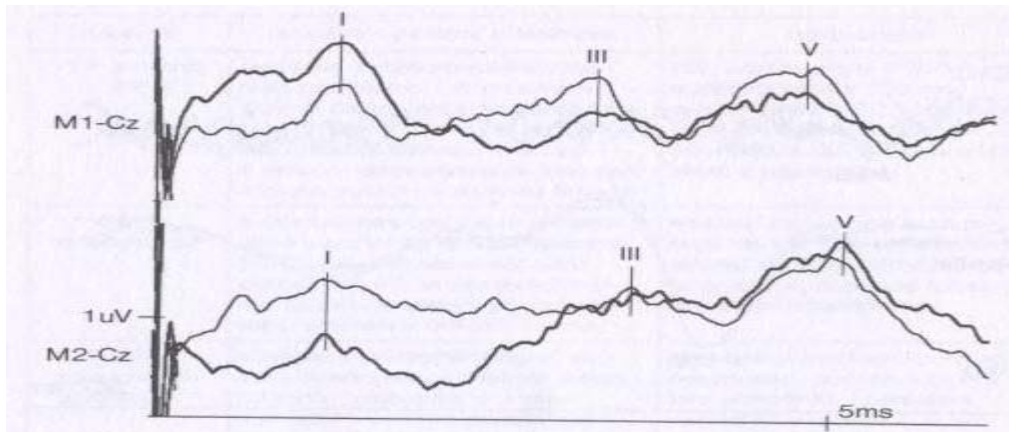
9.5.4. Záznam - zrakové EP (VEP)



obr.18. **nahoře** – normální nález, **dole** – stav po retrobulbární neuritidě

Zdroj: Roztroušená skleróza-Eva Havrdová, str.53

9.5.5. Záznam - kmenové EP (BAEP)

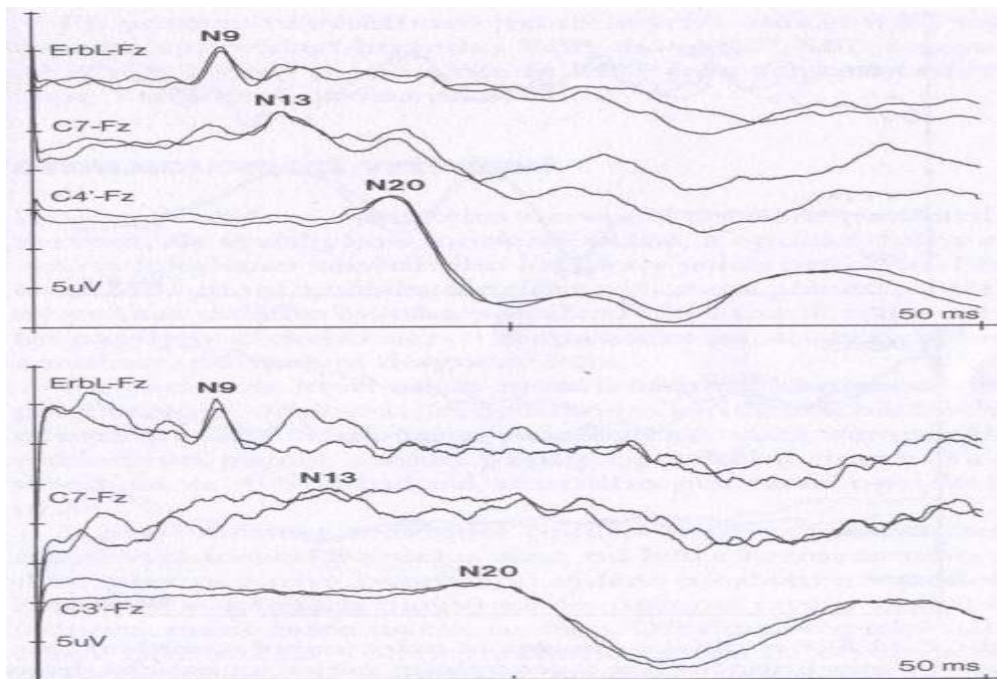


obr.19. Krátkolatentní odpovědi generované sluchovou dráhou. Generátorem vlny I je sluchový nerv, původ vlny II-V je retrokochleární

nahoře – normální nález při levostranné stimulaci, **dole** – demyelinizační léze na úrovni n.VIII a v pontinním úseku sluchové dráhy při pravostranné stimulaci (prodloužení intervalu I – III), neporušené vedení mezencefalickým úsekem dráhy u pacienta s RS

Zdroj: Roztroušená skleróza-Eva Havrdová, str.54

9.5.6. Záznam – Somatosenzorické EP (SEP)

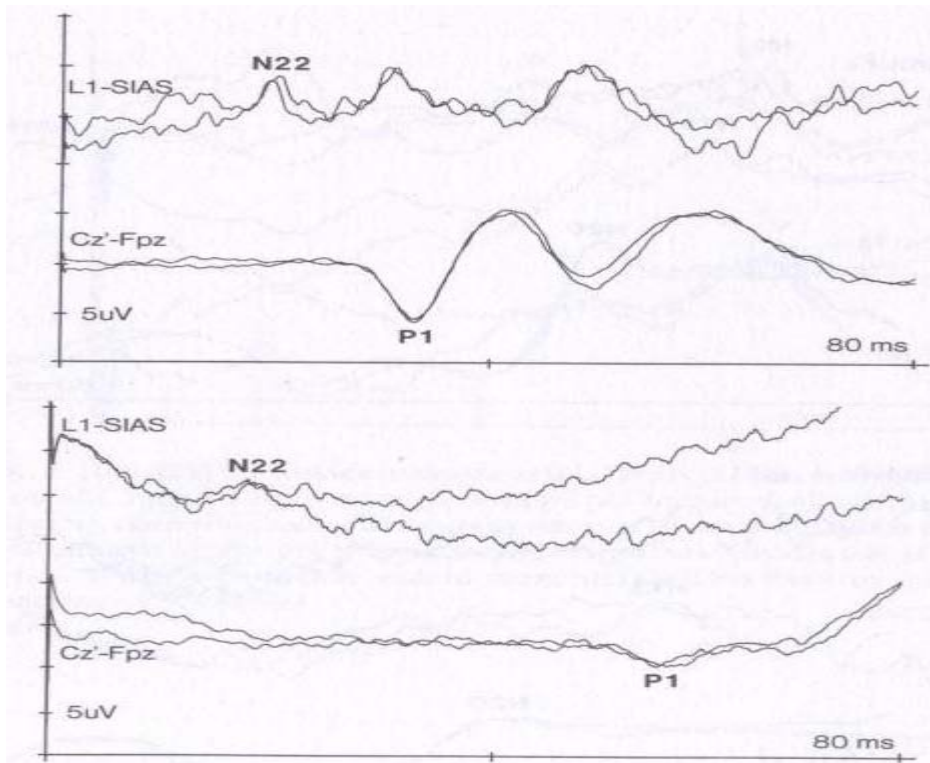


obr.20. Stimulace periferních nervů na akrech končetin v místech jejich průběhu, nevýhoda-nízká amplituda, vyžaduje zprůměrnění několika set signálů

nahoře- normální nález, **dole**- demyelinizační léze v centrálním úseku senzoričké dráhy u pacientky s RS, opožděná N20, prosloužený centrální kondukční čas

Zdroj: Roztroušená skleróza-Eva Havrdová, str.55

9.5.7. Záznam – motorické EP (MEP)



obr.21. Stimulace motorického kortexu s následným snímáním odpovědi ze svalu, vysoká amplituda- nevyžaduje zprůměrnění

nahoře – normální nález, **dole** – smíšená, převážně demyelinizační léze v centrálním úseku senzorické dráhy u pacientky s RS, opožděná P1 s nízkou amplitudou, prodloužený centrální kondukční čas

Zdroj: Roztroušená skleróza-Eva Havrdová, str.56

10. Nový objev na cestě k léčbě roztroušené sklerózy

Způsob, jak obnovit poškozené obaly nervových buněk, které způsobují roztroušenou sklerózu, alespoň u laboratorních myší, byl objeven pracovníky Kalifornské University. Vědci tvrdí, že objevili způsob, jak efektivně léčit projevy roztroušené sklerózy.

Testy byly prováděny na laboratorních myších infikovaných virem, který způsobil úbytek myelinu.

V centru zájmu byly dva druhy chemických molekul chemokinů. Jedná se o látky bílkovinné povahy produkované buňkami a sloužící k jejich vzájemnému ovlivňování a předávání informací. Uplatňují se výrazně např. v imunitním systému. Funkcí chemokinů je vysílání signálů T-lymfocytům. Jde o buňky, které se účastní buněčné imunity. Jednotlivé podskupiny T-lymfocytů se podílejí na likvidaci cizorodého materiálu a na řízení imunitních dějů za účelem obnovy po zranění, případně rekonvalescenci a uzdravení. Pokud se nachází v mozku příliš mnoho chemokinů, může dojít k nadprodukci T-lymfocytů a tím i k poškození myelinu a narušení přenosu nervových signálů.

Poté, co se u myší objevily symptomy roztroušené sklerózy, oslabení nohou a částečná paralýza, byla myším podána protilátka proti působení chemokinů. Vědci objevili, že jedna z protilátek nemá žádný účinek proti působení jednoho typu chemokinů, tzv. CXCL-9.

Jakmile ale byla myším podána další dávka protilátek, tzv. CSCL-10, úbytek myelinu se zastavil a poté se začal vracet do původního stavu. Dokonce došlo k obnově plné funkčnosti částečně ochromených končetin. Jakmile bylo podávání injekcí přerušeno, vrstva myelinu začala opět slábnout a paralýza končetin začala opět působit.

I když se nejedná o objev léčby roztroušené sklerózy, byl ukázán směr dalšího výzkumu. Molekula CXCL-10 se zdá být klíčem k objevu způsobu, případně látky, která poslouží obnově myelinu. Důležité je i zjištění, že dosud neléčitelná nemoc může být léčena pomocí protilátek. **[23]**

Zajímavé je i zjištění, že u žen užívajících perorální antikoncepci je nižší riziko rozvoje roztroušené sklerózy.

Badatelé porovnali lékařské záznamy 106 žen z britské lékařské databáze, u kterých byla RS prokázána či předpokládána, a které byly vedeny minimálně 3 roky před vypuknutím symptomů, se záznamy 1001 žen bez RS. Bylo zjištěno, že u žen, které braly antikoncepci ve třech předchozích letech, došlo ke snížení rizika RS o 40%. Výzkum tak potvrzuje hypotézu, že hormony mají vliv na roztroušenou sklerózu, ale toto platí i u velkého spektra jiných onemocnění. Neposkytuje ale přímý důkaz o tom, že užíváním hormonální antikoncepce je možné předejít vzniku roztroušené sklerózy.

[14]

11. Závěr

V pohledu na RS se v posledních letech mnohé změnilo. Přibylo poznatků o její patogenezi, zlepšila se diagnostika a objevily se nadějně terapeutické možnosti. Přesto nelze onemocnění vyléčit a pacient se musí smířovat s narůstajícím omezením v běžném životě

Ale i s RS se dá žít. Jsou důležití naši blízcí, kteří nám jsou v těžkých chvílích při boku, porozumění ostatních lidí a nepřipouštět si, co na vás tahle nemoc může napáchat. Ale ani na vozíčku život nekončí. Protože v dnešní době už medicína velmi pokročila dopředu, většina lidí žije normálním životem a možná nikdy nebude potřebovat vozík. Délka života mnohých bude normální, postižení bude lehčího rázu a to i ve stáří.

12. Souhrn

Práce se zabývá patofyziologií roztroušené sklerózy mozkomíšní (RS), zejména pak úlohou dysfunkčních imunitních mechanismů. Příznaky RS lze rozdělit do tří skupin, počáteční projevy vyplývají z nedostatečné funkce nervových vláken, navazující příznaky jsou důsledkem nedokonalé terapie a nakonec nastupují potíže dané chronicitou onemocnění.

Ve vztahu k RS se rozlišují následující typy onemocnění: remitentní relabující, relabující progresivní, primárně-progresivní a sekundárně chronicko-progresivní.

V další části jsou popsány markery usnadňující diagnózu a závěrem pak naznačeny perspektivní směry dalšího výzkumu skýtající naději k zefektivnění léčby.

Summary :

Present work deals with pathophysiology of multiple sclerosis (MS), particularly with participation of dysfunction of immune mechanism. A symptoms of MS we can divide into three consecutive groups. Early symptoms are manifested by deficient function of nervous fibers. The cascading symptoms are the result of incomplete therapy. Finally problems appear because of disease's chronicity. There are following types of MS : Relapsing remitting, relapsing – progressive, primary- progressive, secondary- chronic-progressive.

Markers, that facilitate the diagnosis, are described in the last part of work. At the end of this work the recent findings are mentioned in relation to possible therapeutic improvement.

13.Použitá literatura:

- 1) Zámečník, L., Novák,K.: Roztroušená skleróza, poruchy močení a erekce, vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 2003 [str.5-13].
- 2 Havrdová, E., Horáková, D : Postgraduální medicína – Roztroušená skleróza – Odborný časopis pro lékaře,vydala Univerzita Karlova v Praze [str.2-9]
- 3) Havrdová E. a kol.: Je roztroušená skleróza váš problém? – průvodce pro lidi s RS, jejich rodiny a ty, kdo se jim věnují, vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 1999 [str.16-57]
- 4) Burnfield, A. : Můj život s „ERESKOU“, vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 1998 [str.58-67]
- 5) Havrdová, E. : Farmakoterapie pro praxi – Roztroušená skleróza vydal MAXDOF, s.r.o.nakladatelství odborné literatury, Praha 2005 [str.12 -34]
- 6) Havrdová, E.: Roztroušená skleróza, vydalo nakladatelství TRITON, Praha 1998 [str.9-63]
- 7) Lenský, P.: Roztroušená skleróza mozkomíšní – nemoc, nemocný a jeho problémy,vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 1996 [str.19-48]
- 8) Šterzl, J.: Imunitní systém a jeho fyziologické funkce, vydala Česká imunologická společnost, Praha 1993, [str.271-278]
- 9) Havrdová, E. : Neuroimunologie, vydal MAXDOF, s.r.o.nakladatelství odborné literatury, Praha 2001 [str.13 – 34, 231-269]
- 10) Jedlička, P. : Roztroušená skleróza mozkomíšní, vydalo : Avicenum, 1981[str.118-146]
- 11) Historie RS ,Multiple sclerosis – international federation

- 12) Leonard, B.E. Miller, Ch. : Stress, the immune system and psychiatry, J. Wiley, 1995 [str.171-178]
- 13) Libverdová, J.:Cesta ke zdraví tělesně oslabených - zvláště roztroušenou sklerózou., 2. doplněné vydání,vydala Edice Roska, Praha,1997
- 14) Časopisy Roska. Praha. Unie Roska – česká MS společnost - čtyřikrát ročně, ročník XXIII,4/2006 [str.28]
- 15) Jílek, P : Základy imunologie ,Europhrama, 2002 [str.21 - 54]
- 16)<http://www.dtest.cz/index.php?action=2&pclanky=3&pclanekid=163&pkategorioid=29>
- 17)<http://www.aktivnizivot.cz/index.php?typ=SEA&showid=61>
- 18)<http://nemoci.abecedazdravi.cz/roztrousena-skleroza>
- 19)http://www.roska-czmss.cz/clanky_prevzate.shtml#GENETIKA_a_RS
- 20)http://www.roska-czmss.cz/clanky_prevzate.shtml#koureni_skodi
- 21)http://www.ereska.cz/nemoc_RS
- 22)http://www.ereska.cz/clanky/nova_lecba.html
- 23)Jana Dušánková: Deprese a RS, vydala Unie Roska – česká MS společnost, Praha 1996