

MODUL 1

Poznání Roztroušená Skleróza

Česká verze

professional
msnurse
A Project of the European Multiple Sclerosis Platform



Název modulu CME Porozumění roztroušené skleróze

Cíle výuky

Po dokončení tohoto kurzu by účastník měl být schopen lépe:

- Uvědomit si, jak důležité je porozumět patofyziologii RS, což je základem pro rozhodování při řízení péče (managementu) u pacientů s RS.
- Rozpozнат různé typy RS a znát jejich předchozí průběh a progresi.
- Určit faktory ovlivňující incidenci RS: rasa, pohlaví, genetické předpoklady a životní prostředí.
- Popsat strukturu nervového systému a jak RS mění jeho fungování.
- Vysvětlit funkci imunitního systému a jak RS narušuje jeho roli.
- Popsat základní patofyziologické příčiny nejběžnějších příznaků spojených s RS.
- Uvědomit si, že klíčovou úlohu zde hraje zánět a demyelinizace axonů, které narušují nervové vedení.
- Uvědomit si význam skutečnosti, že kortikální patologie, to znamená zánětlivé fokální léze (kortikální léze) a atrofie (kortikální tloušťka) může být určující faktor pro kognitivní postižení při RS.

Posluchači, jimž je kurz určen

Tento kurz byl vypracován pro potřeby vzdělávání zdravotních sester, které mají zájem optimalizovat řízení péče (management) u osob s onemocněním RS.

Akreditace

Tento studijní e-learning program získal akreditaci od České asociace sester a je zařazen do kreditního systému celoživotního vzdělávání dle platných zákonů.

Tento odborný kurz kontinuálního vzdělávání byl schválen Mezinárodní radou sester (International Council of Nurses, ICN) pro udělování mezinárodních kreditů v kontinuálním vzdělávání sester (ICNEC) do 31. ledna 2016.

Stanovení počtu kreditů

České asociace sester stanovila pro tento studijní e-learning program maximální počet 3 kreditů. Mezinárodní rada sester stanovily pro tento výukový materiál maximální počet 30 kreditů. Po absolvování kurzu (tj. všech 5 modulů) si budete moci stáhnout osvědčení (certifikát).

Přibližný čas potřebný na absolvování tohoto modulu: 5 hodin

Prohlášení k uvádění údajů o použití látek mimo jejich schválenou indikaci

Tento vzdělávací kurz může obsahovat diskusi o publikovaném a/nebo výzkumném použití látek, které evropská léková agentura EMEA nebo místní regulační orgány (SÚKL) neschválily pro dané použití. Organizace CAS, ICN, EANN, EMSP, RIMS, IOMSN, SCI a Novartis nedoporučují použití jakýchkoli látek mimo jejich schválené indikace.

Názory vyjádřené v tomto vzdělávacím kurzu jsou názory lektorů a nevyjadřují nezbytně názory organizací CAS, ICN, EANN, EMSP, RIMS, IOMSN, SCI a Novartis. V diskusi o schválených indikacích, kontraindikacích a výstrahách pro každý přípravek se prosím řídte oficiálními informacemi o předepisování léků ve Vaši vlastní zemi.

Způsob účasti

Za účast v tomto kurzu a získání kreditu CME (kontinuálního lékařského vzdělávání) se neplatí žádné poplatky. Během období červen 2013 až ledna 2016 jsou účastníci povinni: (1) pročítat cíle výuky a prohlásení lektorů, (2) zúčastnit se celého vzdělávacího kurzu, sestávajícího z 5 základních modulů, (3) absolvovat následný test pro každý modul s tím, že označí pouze jednu (tu nejlepší) odpověď na každou otázku, a (4) vyplní formulář pro hodnocení každého modulu. Po úspěšném absolvování všech 5 testů (na 75 % nebo lépe) a vyplnění webových formulářů hodnocení modulů obdržíte potvrzení o kreditu/tech, které si můžete stáhnout, uložit a vytisknout.

Prohlášení o odmítnutí odpovědnosti

Má se za to, že účastníci nesou odpovědnost za používání nově získaných informací pro zlepšení výsledků péče o pacienty a pro svůj vlastní profesní rozvoj. Informace předkládané v tomto kurzu nemají za účel sloužit jako směrnice či instrukce pro řízení péče o pacienta. Sestry by neměly používat žádné procedury, léky nebo jiné postupy pro stanovení diagnózy a pro léčbu, popsáne nebo doporučované v tomto kurzu, aniž posoudí stav svého pacienta a případné kontraindikace ohledně nebezpečí při jejich použití, aniž si přečtou veškeré příslušné informace výrobce o daném přípravku a aniž je porovnají s doporučeními jiných odborných orgánů.

Prohlášení o grantu

Tento kurz je vypracován s podporou vzdělávacího grantu od společnosti Novartis Pharma AG.

Obsah: Modul 1

Porozumění RS

1.0 Introduction	3.5 Immune System Function
2.0 MS Demographics	3.5.1 Innate & Adaptive Immunity
2.1 Learning Objectives	3.5.2 Innate Immunity
2.2 Overview of MS	3.5.3 Adaptive Immunity
2.3 Definition and Classification	3.5.4 Summary
2.3.1 Relapsing-remitting	3.6 Pathophysiology
2.3.2 Secondary-progressive	3.6.1 Lesions
2.3.3 Primary-progressive	3.6.2 Inflammation & Neurodegeneration
2.3.4 Progressive-relapsing	3.6.3 Cellular Involvement
2.4 Clinical Course	3.6.4 Summary
2.5 Contributing Factors	4.0 Symptoms and Pathophysiology
2.5.1 Race	4.1 Learning Objectives
2.5.2 Age	4.2 Introduction
2.5.3 Gender	4.3 Heat Sensitivity
2.5.4 Genetics	4.4 Fatigue
2.5.5 Vitamin D	4.5 Optic Neuritis
2.5.6 Stress	4.6 Positive Symptoms
2.5.7 Smoking	4.7 Psychiatric Disorders
2.5.8 Infection	4.8 Cognitive Impairment
2.6 Summary	4.9 Bowel Dysfunction
3.0 Understanding the Causes of MS	4.10 Bladder Symptoms
3.1 Recommended Reading	4.11 Summary
3.2 Introduction	Summary of Module
3.3 Learning Objectives	Recommended Reading
3.4 Nervous System Structure	Full References
3.4.1 Spinal Cord	
3.4.2 Summary	



MODUL 1: Porozumění roztroušené skleróze



1 Jakým způsobem porozumění patofyzioligii roztroušené sklerózy (RS) zlepší péči o pacienty

Intro

Je důležité, aby RS sestry porozuměly patofyzioligii přispívající k rozvoji RS. Získají tak základní představu a informace, které potřebují pro zodpovězení otázek pacientů o příčinách jejich onemocnění a o tom, jak toto onemocnění ovlivní jejich budoucí život. Tato edukace a poradenství pomůže pacientům, jejich rodinám a pečovatelům získat realistickou představu o progresi onemocnění, posoudit přínosy léčby a vytvořit si příslušná očekávání ohledně zvládání tohoto onemocnění.

Patofyzologie také pomáhá vysvětlit různé příznaky, které se u osob s RS typicky vyskytují, a je podkladem pro stanovení cílů léčby a optimalizace existujících a nově vyvíjených způsobů léčby. Navíc může pochopení patofyzioligie RS pomoci předvídat, jak bude osoba s RS reagovat na léčbu. Poskytuje také cenné informace pro identifikaci a zvládání případných vedlejších účinků různých druhů léčby.

2 Demografické aspekty RS

2.1 Cíle výuky

Po zopakování této části byste měli být schopni:



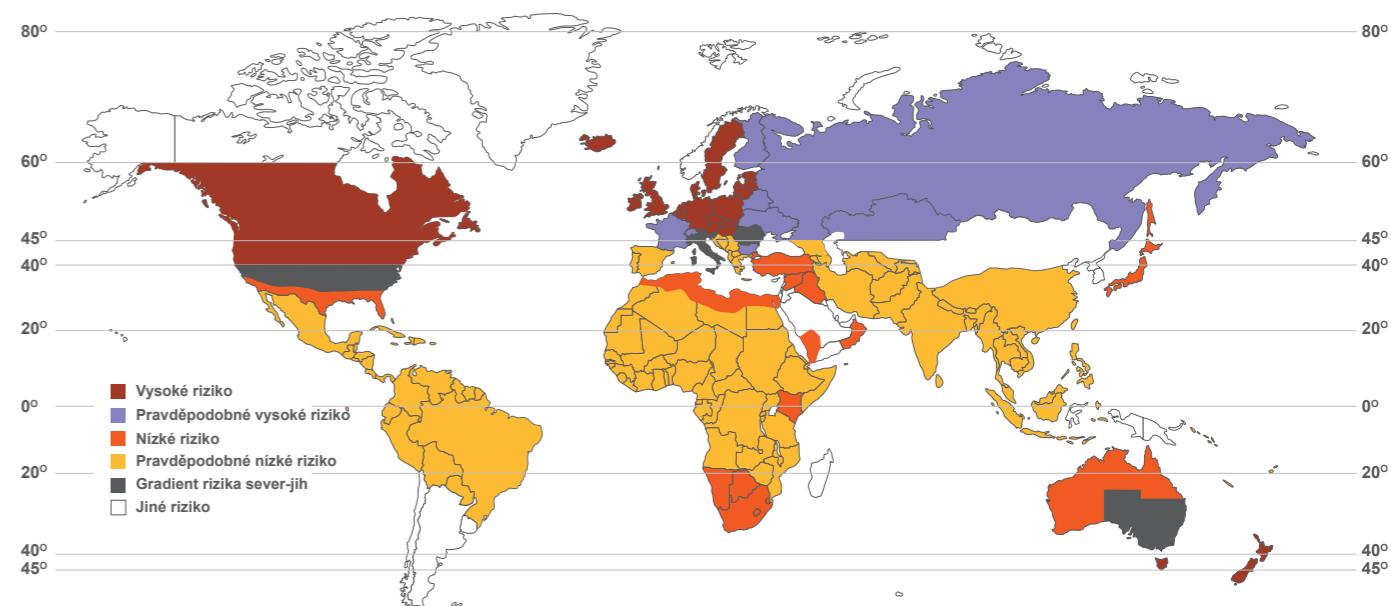
- Uvědomit si, jak důležité je porozumět patofyzioligii RS, což je základem pro rozhodování při řízení péče (managementu) u pacientů s RS.
- Rozpozнат různé typy RS a znát jejich předchozí průběh a progresi.
- Určit faktory ovlivňující incidenci RS: rasa, pohlaví, genetické předpoklady a životní prostředí.

2.2 Přehled informací o RS

Míra rozšíření RS je na celém světě různá a zdá se, že souvisí s geografickým místem a genetickými příčinami. Podle odhadu je na celém světě postiženo RS až 2,5 milionů osob, s častějším výskytem tohoto onemocnění v zemích s chladnějším podnebím¹. Celosvětově je střední hodnota odhadované incidence RS 2,5 na 100 000 (s rozpětím 1,1-4)². Regionálně je střední hodnota odhadované incidence RS nejvyšší v Evropě (3,8 na 100 000), poté v oblasti východního Středomoří (2), v Severní a Jižní Americe (1,5), v Západním Tichomoří (0,9) a v Africe (0,1). Tato nemoc postihuje dvakrát až třikrát více žen než mužů (celoživotní riziko RS: 2,5 % u žen a 1,4 % u mužů)³. Incidence se zdá být nejvyšší ve věku od 35 do 64 let⁴.

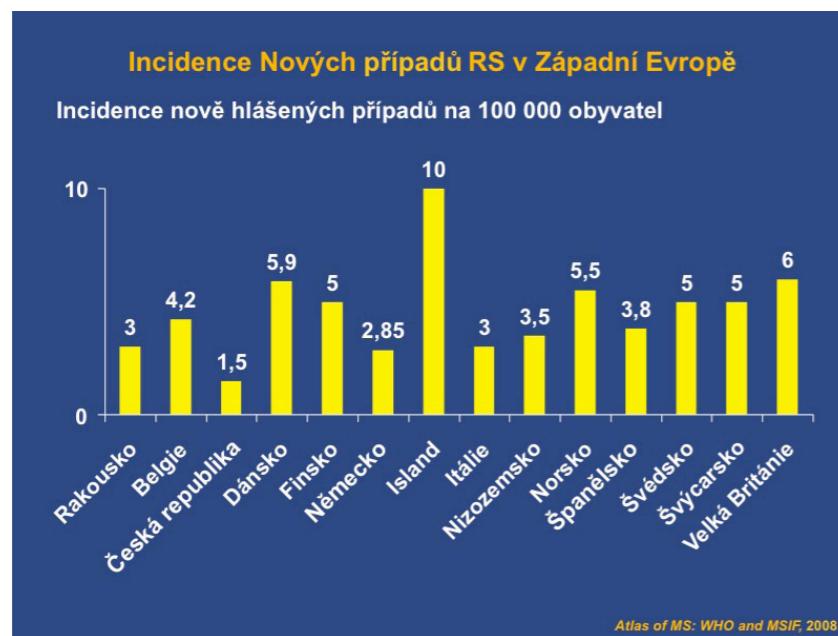


Odhadovaná střední incidence RS v Evropě představuje 4 případy na 100 000 obyvatel ročně, s dvakrát vyšší incidencí této nemoci u žen než u mužů.

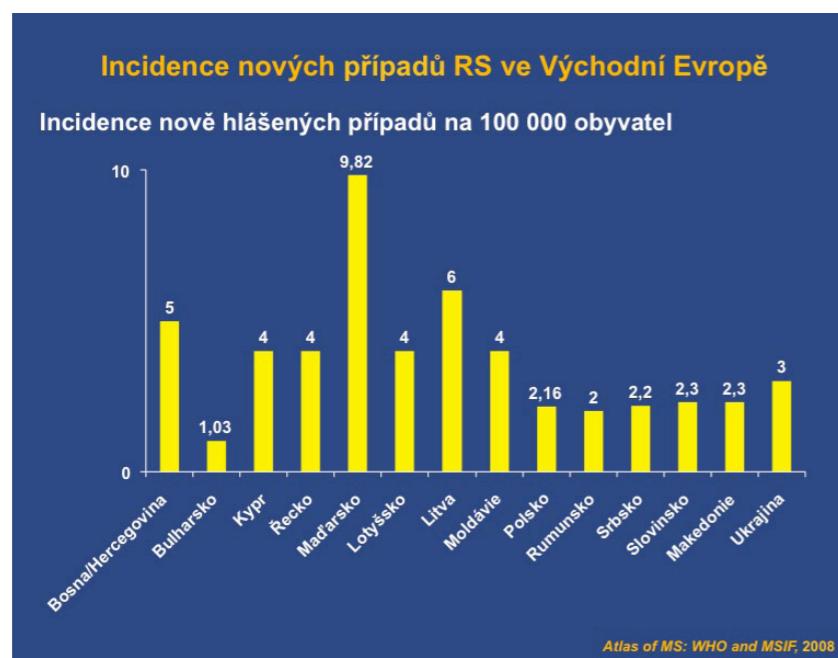


Obr. 1 – Geografie roztroušené sklerózy

Mezi evropské země, hlásící nejvyšší odhadovanou incidenci RS, patří Chorvatsko (29 na 100 000), Island (10), Maďarsko (9,8), Slovensko (7,5), Velká Británie (6), Litva (6), Dánsko (5,9), Norsko (5,5) a Švýcarsko (5) (obr. 2 a 3)².



Obr. 2 – Incidence RS v Západní Evropě



Obr. 3 – Incidence RS ve Východní Evropě

RS je nejčastější chronická neurologická porucha u mladých dospělých osob⁵. Jedná se o progresivní, autoimunitní, degenerativní onemocnění, charakterizované zánětem centrálního nervového systému (CNS), převážně bílé hmoty, které je důsledkem vzájemné interakce mezi geny a okolním prostředím⁶. Tato nemoc většinou začíná ve věku mezi 20 a 40 lety a postihuje častěji mladé ženy než muže. U mužů však často tato nemoc vzniká později a má

horší prognózu⁷. U mužů i žen je RS často diagnostikována v době, kdy jsou jejich rodinné a pracovní povinnosti nejnáročnější, což má za následek závažný socioekonomický dopad na celou rodinu^{8,9}.

RS může vyvolat nepředvídatelné a různorodé neurologické poruchy, které jsou unikátní pro každého jednotlivce. Vzhledem k tomu, že k neurologickému poškození může dojít v jakémoli části CNS, může RS vyvolat celou řadu různých znepokojivých příznaků, jako je únava, poruchy vidění, inkontinence moči a stolice, problémy s pohyblivostí, spasticita, třes, bolest, sexuální dysfunkce, deprese a porucha kognitivní funkce. U mnoha osob s RS se vyskytuje více různých příznaků zároveň, a u 90 % osob s RS se tyto příznaky začínají vyskytovat v raném stádiu nemoci. U většiny těchto osob se postižení bude progresivně zhoršovat⁸. Tyto různorodé příznaky a nepředvídatelnost samotné RS jsou důvodem, proč je to jedno z nejobtížněji zvládaných neurologických onemocnění.

V minulosti byla pro osoby s RS hlášena nejrůznější doba přežití, ale novější studie přinesly statistická data, která jsou již reprodukovatelná. Například pro osoby s RS ve Velké Británii byla nedávno hlášena 3,5krát vyšší mortalita ve srovnání s běžnou populací¹⁰. Kouření a nemoci dýchacích cest byly označeny za hlavní faktory související se zvýšenou mortalitou. V norské studii byla střední doba přežití (medián) od začátku RS 41 let ve srovnání s 49 lety u odpovídající populace, a mortalita byla 2,5krát vyšší¹¹. Střední doba (medián) přežití byla delší u pacientů s relaps-remitující RS (43 let) než u pacientů s primárně progresivní RS (PPRS) (49 let), a relativní riziko mortality (RRM) bylo vyšší u pacientů s PPRS (RRM = 1,55). Podle úmrtních listů byla RS uvedena jako příčina smrti u 57 % osob. Obdobně, rozsáhlá kanadská studie zahrnující 6 917 pacientů s RS zjistila celkovou standardizovanou míru mortality 2,89 u osob s RS. Pacienti s RS žili přibližně o 6 let méně, než se očekává pro běžnou populaci¹².



RS je nejčastější chronická neurologická porucha u mladých dospělých osob. U mužů tato nemoc často vzniká později a má horší prognózu. RS může vyvolat nepředvídatelné a různorodé neurologické poruchy, které jsou unikátní pro každého jednotlivce.



Bod reflektivního učení

Jak se zlepší má schopnost hovořit o RS s mými pacienty díky lepšímu porozumění základním příčinám této nemoci?

2.3 Definice a klasifikace roztroušené sklerózy

V klinické praxi může být obtížné identifikovat konkrétní kategorii nebo formu této nemoci, protože příznaky RS se u různých osob značně liší. Je proto důležité prohovořit s pacienty velmi pečlivě projevy onemocnění a zajistit, aby si pacienti uvědomili skutečnost, že jejich typ RS bude mít během jejich života zcela unikátní průběh. Kromě toho, ne u všech osob s RS se vyvine stejná míra postižení, a u jednotlivých osob se může vyskytovat rozsáhlá škála prognóz a funkčních potíží. Existuje několik přesně definovaných stádií a typů RS, jak je popsáno níže.



Ujistěte se, že si pacienti jsou vědomi skutečnosti, že jejich typ RS bude mít během jejich života zcela unikátní průběh.

Níže jsou stručně definovány čtyři kategorie průběhu onemocnění¹³. Jejich podrobnější popis uvádí Modul 2. Stručně vyjádřeno, tyto kategorie jsou klasifikovány následovně:

2.3.1 Relaps-remitující RS (RRRS)

RRRS je nejběžnější forma RS, představující 85 % všech případů RS v době začátku onemocnění¹⁴. Jsou pro ni typické jasné definované relapsy (období, kdy u osoby s RS dochází k akutnímu funkčnímu zhoršení, trvajícímu nejméně 24 hodin, ale zpravidla trvajícímu několik dní nebo týdnů, po kterém následuje zlepšení trvající nejméně jeden měsíc), které se zpravidla vyvíjejí po několik dnů až týdnů, a po kterých nastává buďto kompletní remise nebo určitý reziduální deficit přetrvávající po zotavení.



RRRS je nejběžnější forma RS, představující 85 % všech případů RS v době začátku onemocnění.

2.3.2 Sekundárně progresivní RS (SPRS)

SPRS je dlouhodobé vyústění u více než poloviny pacientů s RRRS, u nichž se klinický průběh RRRS mění takovým způsobem, že se funkční schopnosti pacienta nepřetržitě postupně zhoršují; období mezi relapsy se stále prodlužuje a dochází ke stále většímu funkčnímu zhoršování¹.

2.3.3 Primárně progresivní RS (PPRS)

PPRS je diagnostikována u přibližně 10-15 % pacientů s RS. Oproti RRRS se u mužů i žen s touto formou RS příznaky vyvíjejí rychleji a onemocnění je progresivní od samého počátku, bez jakýchkoli rozpoznatelných relapsů nebo remisií.



PPRS je diagnostikována u přibližně 10-15 % pacientů s RS.

2.3.4 Relabujícíprogredující RS (RPRS)

RPRS představuje přibližně 5 % případů RS. Stejně jako u pacientů s PPRS dochází u pacientů s RPRS k postupnému nepřetržitému zhoršování jejich onemocnění od samého začátku nemoci, ale stejně jako u pacientů s SPRS u nich někdy navíc k progresi onemocnění dochází také k příležitostným akutním atakám.



RPRS představuje přibližně 5 % případů RS.

U osob s RS existují značné rozdíly v závažnosti onemocnění bez ohledu na to, jaký typ RS byl u nich identifikován v době stanovení diagnózy¹⁵.

2.4 Klinický časový průběh RS

Navzdory nepředvídatelné povaze RS byly na základě výsledků kohortových studií nalezeny všeobecné prognostické markery.

(i) Mezi faktory poukazující na příznivější prognózu patří:

- mladší věk v době začátku RS;
- ženské pohlaví;
- přítomnost jen jednoho typu příznaků (zejména zrakové nebo senzorické poruchy);
- kompletní zotavení mezi relapsy;
- dlouhé intervaly mezi relapsy a nízký počet relapsů.

(ii) Mezi faktory poukazující na nepříznivou prognózu patří:

- mužské pohlaví;
- starší věk v době začátku nemoci (>40 let);
- motorické, mozečkové nebo svěračové (sfinkterické) příznaky;
- přítomnost více typů příznaků;
- časté ataky během prvních 5 let;
- krátký interval mezi prvními dvěma atakami;
- krátká doba pro dosažení hodnoty 4 na Kurtzkeho rozšířené škále invalidity (EDSS).

Prosím, viz modul 2, pro podrobnější informace o prognóze RS.

2.5 Faktory přispívající ke vzniku RS

K etiologii RS přispívají jak faktory životního prostředí, tak faktory genetické, které také zvyšují náchylnost k RS. RS se vyskytuje zejména mezi obyvateli Severní Evropy a jejich potomky, včetně těch, kteří nyní žijí v Austrálii, na Novém Zélandu a v Severní Americe. Některé výzkumy napovídají, že se RS vyskytuje ve větší míře v oblastech osídlených Vikingy a Góty, a že migranti z těchto oblastí pak rozšířili náchylnost k této nemoci po Evropě, Novém Světě, Jižní Africe, Austrálii a Novém Zélandu¹⁶. Další údaje o mísách prevalence jsou následující^{17,18}:

- Velká Británie: 80-250 na 100 000 obyvatel
- Skandinávie: 32-93 na 100 000 obyvatel
- Severní část Spojených států (nad 37° severní šířky): 69 na 100 000 obyvatel
- Asie, Afrika, Jižní Amerika: 5 na 100 000 obyvatel
- Kanada: 150-200 na 100 000 obyvatel
- Orkneje, Shetlandske ostrovy, a jihovýchodní Skotsko: 250 na 100 000 obyvatel - toto je nejvyšší hodnota prevalence na světě.

Prevalence RS se podstatně zvyšuje pro každý stupeň severní šířky, a to o 1,5 % u mužů ($p = 0,013$) a o 1 % u žen ($p = 0,015$). Rovníkové země jsou zpravidla oblasti s nízkým rizikem, zatímco nejsevernější a nejnižnější země na severní polokouli a (a nejnižnější a nejsevernější země na jižní polokouli) jsou většinou oblasti s vysokým rizikem⁷. Tato koncepce je však pojímána do jisté míry kriticky, protože zdravotnické standardy jsou nižší v zemích v nižších zeměpisných šírkách



K etiologii RS přispívají jak faktory životního prostředí, tak faktory genetické, které také zvyšují náchylnost k RS.

Lidé se často ptají, proč mají RS. Neexistuje žádná jedna určitá příčina. Ke vzniku této nemoci přispívá více různých faktorů - včetně genetické náchylnosti, faktorů životního prostředí, vystavení virům a možná i hormonálního působení.

Je důležité, aby RS sestry porozuměly současným koncepcím etiologie RS a patologickým změnám typickým pro toto onemocnění, a mohly tak lépe odpovídat na otázky svých pacientů a členů jejich rodin.

2.5.1 Rasa

RS postihuje více osoby bílé rasy než příslušníky jiných ras¹⁹. RS byla prakticky neznámá mezi černošskými Afričany, přestože nedávno se začaly objevovat zprávy o zvýšené incidenci RS u osob této rasy. Je zde rovněž skutečnost, že RS má sice vyšší incidenci mezi bělošskými Američany než Afroameričany, nicméně Afroameričané mají pravděpodobně agresivnější průběh onemocnění a vyšší míru postižení²⁰. Při výzkumu příčin RS jsou zejména zajímavé studie migrace obyvatel. Potenciál pro onemocnění RS pravděpodobně vzniká v raném stádiu života. Když se tedy někdo narodí v oblasti s vysokým rizikem (např. Severní Evropa, severní část USA, jižní Kanada, jižní Austrálie nebo Nový Zéland), ale přestěhuje se do oblasti s nízkým rizikem (např. Asie, Latinská Amerika, Střední Východ), než dosáhne věku 15 let, bude u něj potenciální riziko vzniku RS nižší. Stejně tak osoby japonského původu žijící v USA mají vyšší pravděpodobnost vzniku RS než lidé, kteří žijí v Japonsku²¹.

U některých etnických skupin je četnost výskytu RS nepoměrně nízká, např. u Malťanů, Inuitů, Laponců, Sibiřanů, maďarských Romů a obyvatel Střední Asie¹⁵.



RS postihuje více osoby bílé (kavkazské) rasy než příslušníky jiných ras. Potenciál pro onemocnění RS pravděpodobně vzniká v raném stádiu života.

2.5.2 Věk

Přestože RS může postihnout lidi jakéhokoli věku, průměrný věk v době diagnózy je na celém světě přibližně 30 let. Dětská RS je neobvyklá (přibližně 5 % případů). Více než 90 % dětské RS populace trpí RRRS. Progrese onemocnění je zpravidla pomalejší než u dospělých, ale již v rané dospělosti může dojít k podstatnému postižení. V době počátečního výskytu příznaků není jasné, u kterých dětí se vyvine RS²².



Průměrný věk v době diagnózy je na celém světě přibližně 30 let.

2.5.3 Pohlaví

Stejně jako většina jiných autoimunitních onemocnění, také RS postihuje převážně ženy. Poměr žen a mužů postižených RS je přibližně 2 až 3:1. To je v souladu se známou skutečností, že ženy, zejména v období, kdy mohou mít děti, postihují autoimunitní onemocnění s větší pravděpodobností. Ženy v oblastech s vysokým rizikem mají celoživotní riziko 1 ku 200²³. Na příznaky RS má navíc vliv normální kolísání hladiny hormonů během menstruačního cyklu²⁴. Jedinou výjimkou je PPRS, pro kterou vyšší predispozice u žen neplatí. Při postižení RS je však toto onemocnění většinou závažnější u mužů, a mužské pohlaví je také faktor typicky spojený s nepříznivou prognózou²⁵.



RS je většinou závažnější u mužů a mužské pohlaví je také faktor typicky spojený s nepříznivou prognózou.

Je známo, že pohlavní hormony mají zásadní roli jako modulátory imunitní odpovědi při autoimunitních onemocněních. Používání hormonální substituční terapie může být spojeno s nižším rizikem RS - což napovídá, že pohlavní hormony mohou hrát určitou roli při snížení počtu relapsů pozorovaných během těhotenství, a při zvýšení počtu relapsů po porodu. Pro zjištění přesné souvislosti mezi RS a hormonální nerovnováhou je zapotřebí více studií.

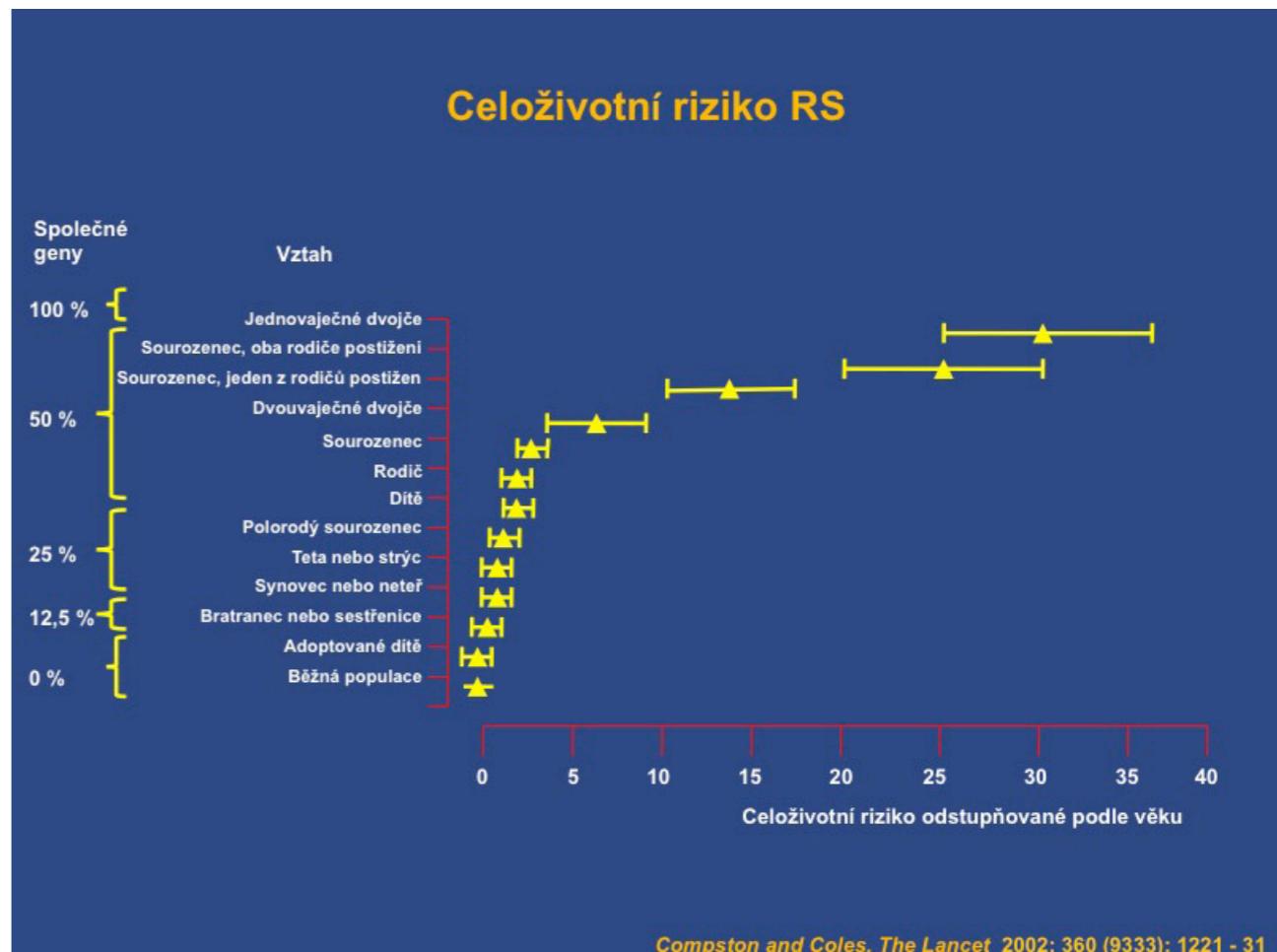
2.5.4 Genetika

Některé rozdíly v geografické incidenci tohoto onemocnění mohou být důsledkem genetické predispozice. Studie rodin a **studie dvojčat** ukázaly, že genetika je výraznou součástí základní etiologie roztroušené sklerózy. Míra incidence RS mezi příbuznými osob postižených tímto onemocněním je vyšší než míra incidence, která by se dala pokládat za náhodnou shodu okolností. Prevalence tohoto onemocnění mezi příbuznými prvního stupně osob postižených RS je 20krát až 40krát vyšší než v celé populaci²⁶. To však nelze přičítat výhradně dědičnosti, protože většina rodinných příslušníků žije v podobném prostředí a podobným životním stylem.



20 % osob s RS má pozitivní rodinnou anamnézu. Navzdory genetické náchylnosti však RS není dědičná nemoc.

Jednou z nejčastějších otázek osob s nově diagnostikovanou RS bude: „**Je RS dědičná?**“ Při poskytování poradenství osobám s RS a jejich příbuzným jim musíte vysvětlit, že pro příbuzné prvního stupně osob postižených RS je riziko vyšší než riziko pro příbuzné druhého stupně. Celkově vzato mají sourozenci nejvyšší riziko odstupňované podle věku, po nich následují rodiče, poté děti, a poté strýcové, tety a bratranci/sestřenice²⁶ (obr. 4).



Obr. 4 – Celoživotní riziko RS

Studie dvojčat

Teoreticky, pokud by geny byly jediným faktorem určujícím riziko vzniku RS, znamenalo by to, že kdyby byla u jednoho z jednovaječných dvojčat diagnostikována RS, mělo by druhé z dvojčat 100% pravděpodobnost vzniku tohoto onemocnění. Ve skutečnosti tomu tak není. Při studii dvojčat v Kanadě dr. Sadovnick a její kolegové sledovali svou studijní skupinu po dobu 7,5 let³⁰. Zjistili, že míra shody je u jednovaječných dvojčat přibližně 30 %, což kontrastuje s mírou shody přibližně 4,7 % u dvojvaječných dvojčat. Míra shody u této druhé skupiny představuje zhruba stejně riziko jako u sourozenců, kteří nejsou dvojčata.

Nedávné studie zvýraznily skutečnost, že jednovaječná dvojčata nemusí být nezbytně geneticky nebo epigeneticky identická³¹. Baranzini a kolegové sekvenovali genom ze dvou jednovaječných dvojčat, z nichž jen jedno mělo roztroušenou sklerózu, a zkoumali také metylaci DNA a genovou expresi v celém genomu³². Nebyl nalezen žádný konzistentní rozdíl v sekvenci DNA, v metylaci DNA nebo v genové expresi postiženého a nepostiženého dvojčete. Tento výsledek napovídá, že životní prostředí hraje klíčovou roli v případě neshodného výskytu onemocnění u dvojčat.

To vedlo k závěru, že až 75 % případů RS musí být důsledkem jiných než genetických faktorů^{33,34}.

„Je RS dědičná?“

Jedna studie ve Velké Británii zkoumala rizika vzniku RS u příbuzných prvního a druhého stupně pacientů s RS a přinesla následující výsledky²⁷:

- Sestra = 4,4 %
- Bratr = 3,2 %
- Rodič = 2,1 %
- Dítě = 1,8 %

Když mají oba rodiče riziko vzniku RS, je riziko pro jejich děti vyšší, téměř 20 %.



Pro příbuzné prvního stupně osob postižených RS je riziko vyšší než riziko pro příbuzné druhého stupně.

Byly identifikovány některé konkrétní genové markery jako geny, které mohou přispívat ke vzniku RS, nicméně jejich konzistence v rámci celé populace postižené RS dosud nebyla stanovena. Pacienti mohou požádat o genetické poradenství, pokud mají v plánu založit rodinu, ale vzhledem ke složitosti otázek genetiky a vzhledem ke vzájemnému působení genetických faktorů a faktorů životního prostředí je genetické vyšetření nebo poradenství obtížné. V současnosti není pro RS k dispozici žádné genetické testování. Existuje zde souvislost mezi určitými alelami lidského leukocytárního antigenu (HLA), jako například HLA-DR2, a vznikem RS²⁸. Také jiné geny než HLA mohou mít význam pro náchylnost k RS.

RS není výlučně dědičná nemoc, jak ukazují data ze studií **dvojčat**. Vyšší míra shody u jednovaječných dvojčat (25-34 %) než míra shody u dvojvaječných dvojčat (2-5 %) poukazuje na vysokou dědičnost. Různé genetické studie zkoumaly riziko vzniku nemoci u rodinných příslušníků osob postižených RS. Geneticky identická (jednovaječná) dvojčata mají nejvyšší riziko (přibližně 25-34 %), zatímco osoby bez genetického vztahu (běžná populace) mají nejnižší riziko (přibližně 0,1-0,2 % v oblastech s vysokým rizikem). Adoptované děti mají riziko srovnatelné s rizikem u běžné populace, což naznačuje, že život s postiženou osobou má jen malý nebo vůbec žádný vliv na náchylnost jednotlivce k této nemoci, když zde není biologický příbuzenský vztah²⁶. Vědci tak dospěli k závěru, že na vývoj a klinické projevy RS má vliv jak genetická náchylnost, tak vlivy životního prostředí²⁹.



Na vývoj a klinické projevy RS má vliv jak genetická náchylnost, tak vlivy životního prostředí.

Vzhledem k tomu, že neexistují žádné testy pro vyhodnocení genetické náchylnosti osob k RS, je obtížné poskytovat jakékoli rady pacientům, kteří chtějí vědět, jaká je pravděpodobnost, že toto onemocnění zdědí jejich děti. To nejlepší, co se dá dělat, je v tomto případě vyhodnotit rodinnou anamnézu a být empatičtí. Můžeme s určitostí říci, že RS není genetické onemocnění.

Studie dvojčat

Teoreticky, pokud by geny byly jediným faktorem určujícím riziko vzniku RS, znamenalo by to, že kdyby byla u jednoho z jednovaječných dvojčat diagnostikována RS, mělo by druhé z dvojčat 100% pravděpodobnost vzniku tohoto onemocnění. Ve skutečnosti tomu tak není. Při studii dvojčat v Kanadě dr. Sadovnick a její kolegové sledovali svou studijní skupinu po dobu 7,5 let³⁰. Zjistili, že míra shody je u jednovaječných dvojčat přibližně 30 %, což kontrastuje s mírou shody přibližně 4,7 % u dvojvaječných dvojčat. Míra shody u této druhé skupiny představuje zhruba stejné riziko jako u sourozenců, kteří nejsou dvojčata.

Nedávné studie zvýraznily skutečnost, že jednovaječná dvojčata nemusí být nezbytně geneticky nebo epigeneticky identická³¹. Baranzini a kolegové sekvenovali genom ze dvou jednovaječných dvojčat, z nichž jen jedno mělo roztroušenou sklerózu, a zkoumali také metylaci DNA a genovou expresi v celém genomu³². Nebyl nalezen žádný konzistentní rozdíl v sekvenci DNA, v metylaci DNA nebo v genové expresi postiženého a nepostiženého dvojčete. Tento výsledek napovídá, že životní prostředí hraje klíčovou roli v případě neshodného výskytu onemocnění u dvojčat.

To vedlo k závěru, že až 75 % případů RS musí být důsledkem jiných než genetických faktorů^{33,34}.

2.5.5 Vitamín D

Další faktor, o kterém se předpokládá, že přispívá ke vzniku RS, je hladina **vitamínu D**, získaného z potravy nebo aktivovaného slunečním zářením, v těle³⁵. Opakovaně byly pozorovány geografické rozdíly v incidenci RS, kdy se prevalence tohoto onemocnění zvyšuje v severnějších zeměpisných šírkách, tj. se zvyšující se vzdáleností od rovníku.

Hypotéza o vlivu hygieny - předpoklad, že naše moderní, velmi čisté životní podmínky vyvolávají hyperaktivitu imunitního systému - může také hrát určitou roli, protože geografická distribuce rovněž odpovídá místům, kde se nacházejí rozvinuté země „prvního“ světa³⁷.

2.5.6 Úloha stresu při RS

Koncepce, podle které může stres vyvolávat relapsy RS, je velmi stará a nedávné studie ji znova potvrdily. Například u pacientů žijících ve válečných zónách bylo zaznamenáno podstatné zvýšení relapsů RS³⁸.

2.5.7 Kouření a RS

Pozorováním bylo zjištěno, že kouření přispívá ke vzniku RS. Epidemiologické studie prokázaly, že kouření zvyšuje riziko RS o 40-80 %³⁹. Děti vystavené cigaretovému kouři (tj. pasivnímu kouření) mají také vyšší riziko vzniku RS - a čím déle jsou kouři vystaveny, tím je toto riziko vyšší³⁹. Existují však rozporné údaje ohledně otázky, zda je kouření cigaretovým faktorem při přeměně RRRS na SPRS.

U osob s RS je kouření spojeno s vyšším stupněm postižení, větším počtem rozvíjejících se T2 a T1 lézí, větším objemem lézí a rozsáhlejší atrofii mozku⁴⁰.

2.5.8 Faktory virů

Několik studií napovídá, že RS a její průvodní relapsy souvisejí s virovými nebo mikrobiálními infekcemi⁴¹. Relaps může být vyvolán virovou infekcí, jako je například infekce horních cest dýchacích⁴². Bylo zmíněno mnoho virů vyvolávající tento účinek, jako například paramyxovirus, koronavirus, virus Epstein-Barrové, herpes zoster, herpes simplex virus, lidský herpes virus, spalničky a zarděnky⁴³.

Vitamín D

Naše znalosti o účincích vitamínu D na imunitní systém a CNS se stále prohlubují, stejně jako znalosti o základních účincích vitamínu D při RS. Experimentální studie prokázaly, že biologicky aktivní metabolit vitamínu D dokáže pozměnit složení T buněk směrem k více protizánětlivému a regulovanému stavu³⁶. Geografickou distribucí RS lze tedy vysvětlit na základě hypotézy o vitamínu D.



Rady pro sestry

Jak byste popsali některé současné teorie o příčinách RS někomu, u nějž byla právě stanovena tato diagnóza?

Jak byste nejlépe prověřili, že tato osoba porozuměla informacím, které jste jí sdělili?

Existuje několik teorií o tom, co způsobuje RS, a nově diagnostikovaní pacienti se často ptají: „Jak jsem tu nemoc dostal?“ Je důležité jim tuto otázku vysvětlit, protože pokud to jasné nepochopí, často popírají, že jsou nemocní, a mohou se vyhýbat chorobu modifikující léčbě. K etiologii RS přispívají jak faktory životního prostředí, tak faktory genetické, které také zvyšují náchylnost k RS. RS se vyskytuje zejména mezi obyvateli Severní Evropy a jejich potomky. Neexistuje žádná jedna určitá příčina. Ke vzniku této nemoci přispívá více různých faktorů - včetně genetické náchylnosti, faktorů životního prostředí, vystavení virům a možná i hormonálního působení.

RS postihuje více osoby bílé rasy než příslušníky jiných ras. Potenciál pro onemocnění RS pravděpodobně vzniká v raném stádiu života. Osoby narozené v oblasti s vysokým rizikem (např. Severní Evropa, severní část USA), které se však přestěhují do oblasti s nízkým rizikem (např. Asie, Latinská Amerika, Střední Východ), než dosáhnou věku 15 let, budou mít nižší potenciální riziko vzniku RS. Přestože RS může postihnout lidi jakéhokoli věku, průměrný věk v době diagnózy je na celém světě přibližně 30 let. Tato nemoc však může postihovat i děti a seniory. Stejně jako většina jiných autoimunitních onemocnění, také RS postihuje převážně ženy.

Některé rozdíly v geografické incidenci tohoto onemocnění mohou být důsledkem genetické predispozice. Prevalence tohoto onemocnění mezi příbuznými prvního stupně osob postižených RS je 20krát až 40krát vyšší než v celé populaci. To však nelze přičítat výhradně dědičnosti, protože většina rodinných příslušníků žije v podobném prostředí a podobným životním stylem. Byly identifikovány některé konkrétní genové markery jako geny, které mohou přispívat ke vzniku RS, nicméně jejich konzistence v rámci populace postižené RS dosud nebyla stanovena.

Další faktor, o kterém se předpokládá, že přispívá ke vzniku RS, je hladina vitamínu D, získaného z potravy nebo aktivovaného slunečním zářením, v těle. Opakově byly pozorovány geografické rozdíly v incidenci RS, kdy se prevalence tohoto onemocnění zvyšuje v severnějších zeměpisných šírkách, tj. se zvyšující se vzdáleností od rovníku. Pozorováním bylo zjištěno, že kouření přispívá ke vzniku RS. Epidemiologické studie prokázaly, že kouření zvyšuje riziko RS o 40-80 %. Několik studií napovídá, že RS a její průvodní relapsy souvisejí s virovými nebo mikrobiálními infekcemi.

Sestry musí projednat tyto informace s pacienty a jejich rodinami. Zejména musí věnovat pozornost konkrétním otázkám, které případně vznesou, jako například o historii výskytu RS v rodině. Všechny tyto informace lze znova probrat během diskuse o chorobu modifikující léčbě. Můžete také pacienty požádat, aby vlastními slovy vyjádřili, jak chápou příčiny svého onemocnění.

2.6 Shrnutí



- RS je nejčastější chronická neurologická porucha u mladých dospělých osob.
- Nejvíce se vyskytuje v zemích, které jsou v největší vzdálenosti od rovníku.
- Faktory rasy, pohlaví, genetiky a životního prostředí mohou ovlivnit incidenci RS.
- RS se typicky dělí na čtyři hlavní typy (RRRS, SPRS, PPRS a RPRS), ale prognóza může být pro jednotlivé pacienty podstatně odlišná.



Bod reflektivního učení

Jak souvisí znalost faktorů přispívajících k RS s mou kvalifikací RS sestry?

3 Porozumění příčinám RS

3.1 Doporučená četba pro tuto část



Marieb EN. *Essentials of Human Anatomy and Physiology*, 8. vydání. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings; 2006.

Herlihy B. Nervoussystem: nervoustissue and brain. V: Herlihy B. (ed.), *The Human Body in Health and Illness*. 3. vyd. Philadelphia, PA: W B Saunders; 2007.

Hauser SL (ed.). *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. New York, NY: McGraw Hill; 2006.

3.2 Úvod



Intro Dobrá znalost patofyziologie RS je pro RS sestru důležitá, protože jednou z nejčastějších otázek lidí s RS je právě: „Co způsobuje tuto nemoc?“ Je proto důležité, abychom byli schopni poskytnout na tuto otázku jasnou odpověď, která pacientům blíže objasní jejich onemocnění a pomůže jim také lépe pochopit důvody jejich léčby, a to jak předepsaných léků, tak velmi významných otázek „seberízení“ léčby, které jim bude doporučeno.



Dobrá znalost patofyziologie RS je pro RS sestru důležitá, protože jednou z nejčastějších otázek lidí s RS je právě: „Co způsobuje tuto nemoc?“

Patofyziologie RS také zahrnuje mechanismus základního zánětu a degenerace nervového systému, k nimž typicky dochází při RS. To má praktický význam z hlediska použití v současnosti dostupné chorobu modifikující léčby, stejně jako z hlediska probíhajícího a budoucího výzkumu. Tyto znalosti poskytují rámcové východisko pro racionální volbu terapie, pomáhají předvídat odpověď na terapii a porozumět jejím případným nežádoucím účinkům.

3.3 Cíle výuky

Po zopakování této části byste měli být schopni:



- Popsat strukturu nervového systému a jak RS mění jeho fungování.
- Vysvětlit funkci imunitního systému a jak RS narušuje jeho roli.

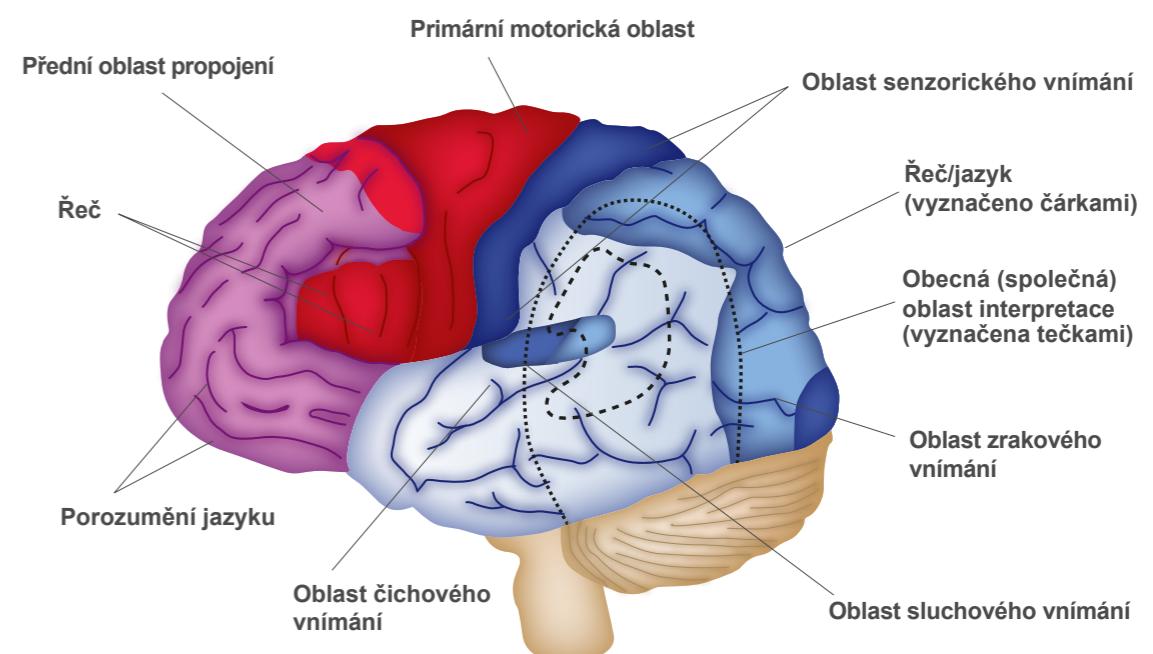
3.4 Celková struktura zdravého nervového systému

Nervový systém má v podstatě dvě části:

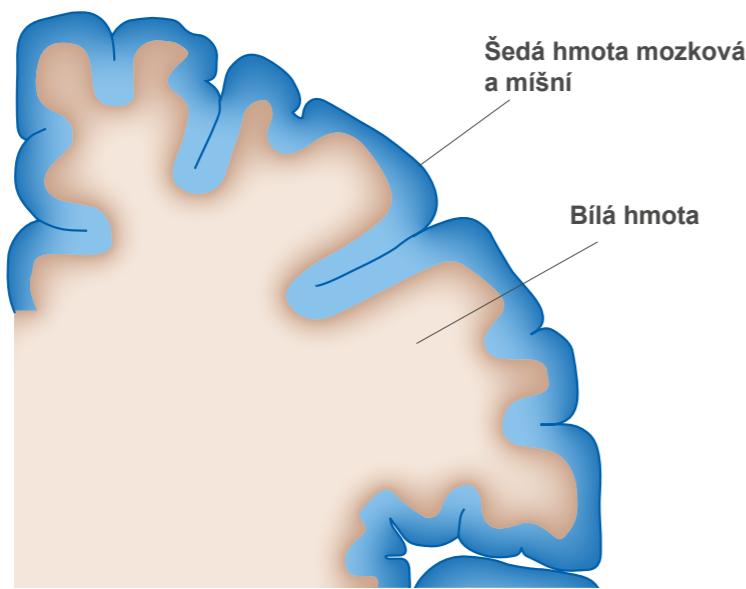
- centrální nervový systém (CNS);
- periferní nervový systém (PNS): který se skládá z nervů mimo mozek a míchu.

CNS sestává z mozku a míchy, plus očního a čichového nervu. Je to primární řídicí a koordinační systém těla, do kterého přicházejí a kde jsou zpracovávány příchozí signály a kde vznikají odpovídající reakce. Mozek má čtyři hlavní oblasti:

Mozkové hemisféry ovládající vyšší funkce mozku, tj. řeč, paměť, logické myšlení, emoce, vědomí, interpretaci a zpracování pocitů, a volní pohyb. Těla buněk neuronů, podílejících se na těchto vyšších funkcích, se nacházejí ve vnější, méně myelinizované šedé hmotě mozkové, zvané **mozková kůra**, a také v bazálních gangliích. Mozková kůra sestává z několika set miliard neuronů a probíhá v ní zpracování informací. Myelinizovaná bílá hmota sestává z těsně směstnaných svazků nervových vláken přenášejících elektrické signály do mozkové kůry a z mozkové kůry. Bílá hmota zajišťuje komunikaci mezi různými částmi šedé hmoty a také mezi šedou hmotou a ostatními částmi těla (viz obr. 5 a 6).



Obr. 5 – Funkční oblasti levé hemisféry



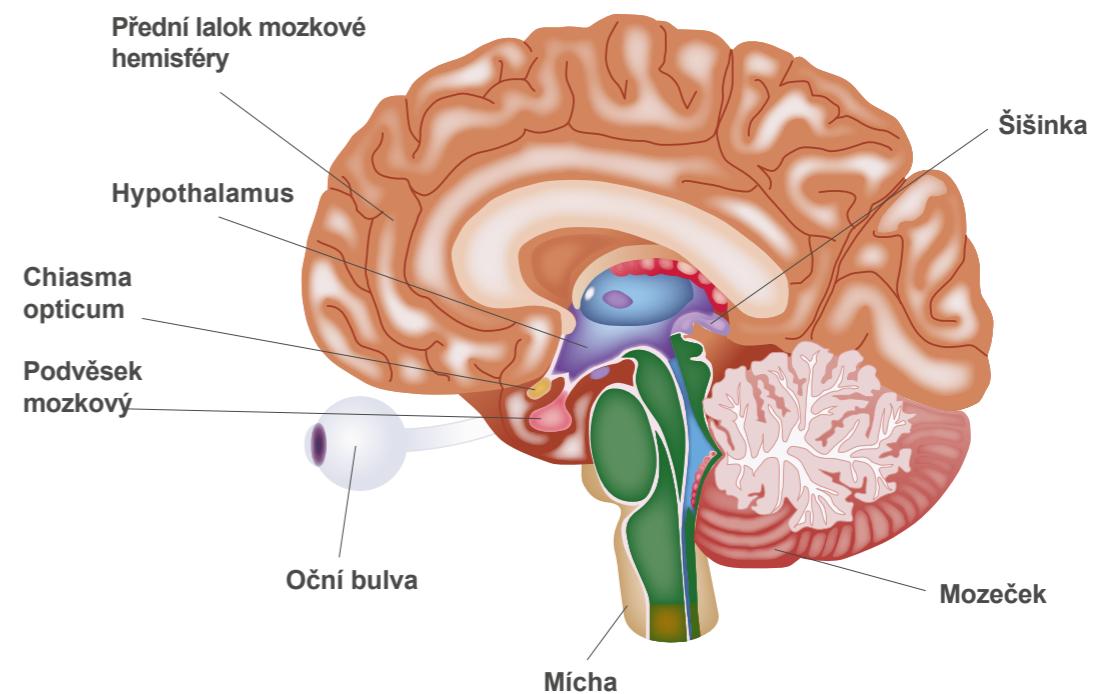
Obr. 6 – Mozková kůra

Mezimozek který se nachází nahoře na mozkovém kmeni, obklopuje mozkové hemisféry. Obsahuje:

- **thalamus**, fungující jako přenosová stanice senzorických vztahů, přijímaných do senzorických oblastí mozkové kůry;
- **hypothalamus**, který reguluje tělesnou teplotu, rovnováhu vody a metabolismus.
- **epithalamus**, který obsahuje šišinku a choroidní plexus - svazek kapilár, produkujících mozkomíšní mok.

Mozkový kmen, který mimo jiné řídí základní funkce těla, jako je dýchání, tlak krve, polykání a zvracení.

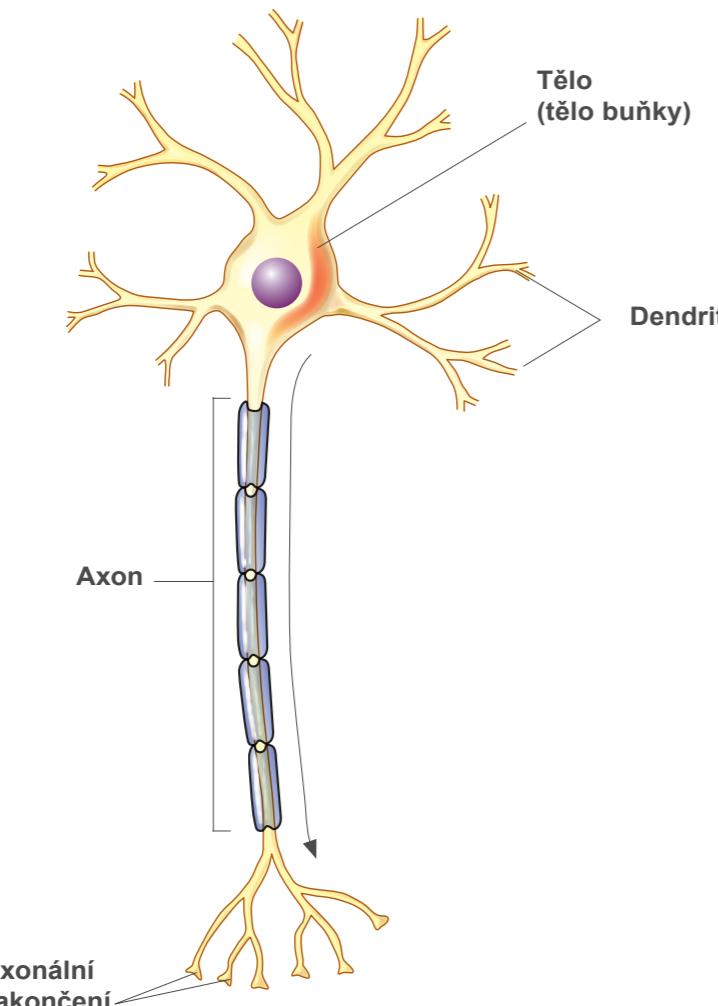
Mozeček, který koordinuje aktivitu kosterního svalstva a řídí dosahování vyvážené polohy těla a udržování rovnováhy (viz obr. 7).



Obr. 7 – Mozkový kmen, mozek a mozeček

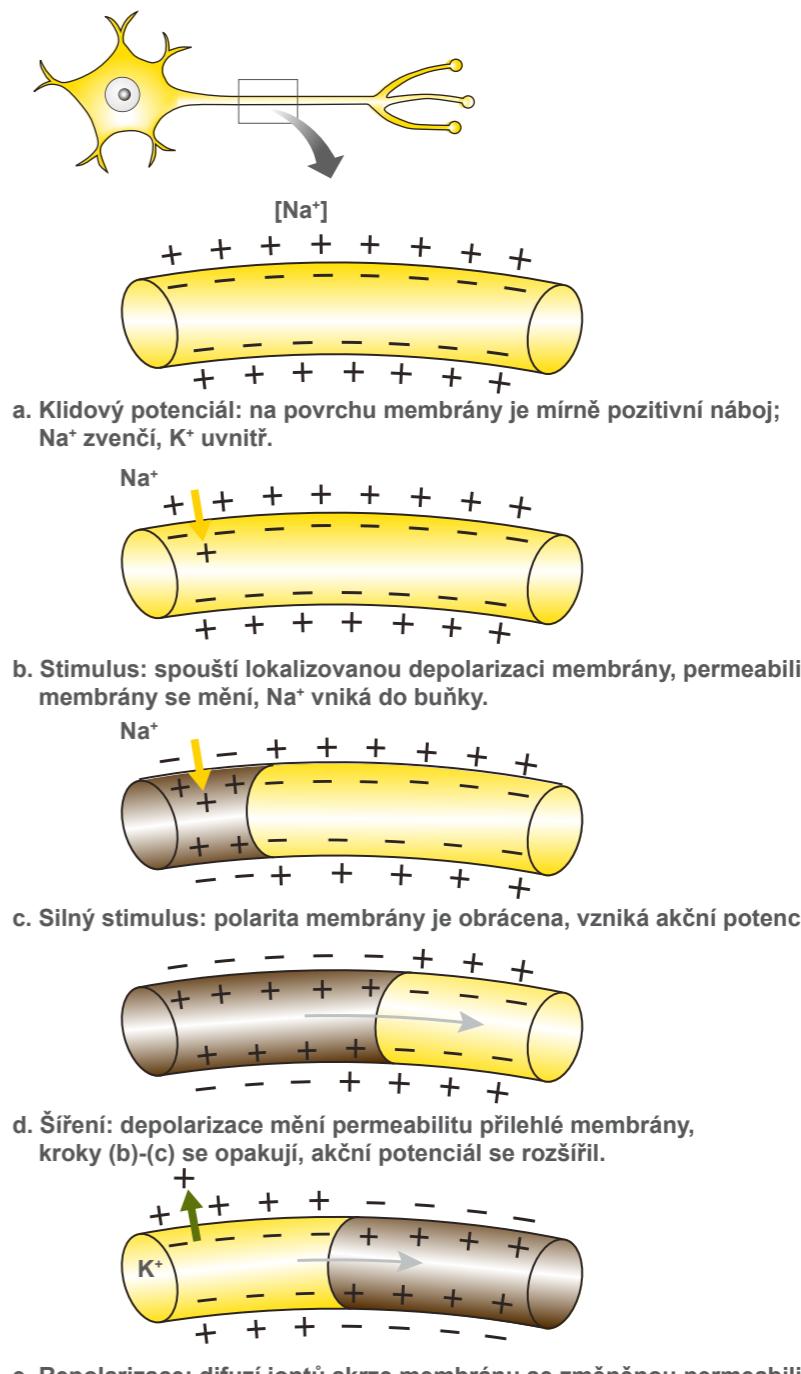
Neuron se skládá z hlavního těla buňky, které obsahuje jádro a další buněčné struktury, a které je metabolickým centrem buňky (viz obr. 8). Z této buňky vyrůstají větvovité výběžky nebo vlákna, která mohou být dlouhé až jeden metr. Tato vlákna jsou dvojího typu:

- **Dendry**, přijímající elektrické signály z okolních buněk; a
- **Axon**, které generují, přenášejí a šíří signály do dalších neuronů.



Obr. 8 – Schematické znázornění neuronu

Informace jsou předávány po neuronu pomocí elektrických signálů (viz obr. 9). Tyto signály sestávají ze série událostí (primárně pohybu iontů, zejména iontů sodíku (Na^+) a draslíku (K^+), které způsobují, že elektrický náboj uvnitř buňky přechází ze svého pozitivního depolarizovaného stavu zpět do negativního klidového stavu. Výsledné vlny elektrické aktivity se nazývají akční potenciály.



Obr. 9 – Nervový vzruch

Když se nervový vzruch dostane na zakončení axonu, stimuluje uvolnění neurotransmiterů do synaptické štěrbiny mezi dvěma neurony. Neurotransmitery se poté šíří přes synaptickou štěrbinu, váží se na receptory a stimulují dendry druhého neuronu. Nervový signál se tak šíří elektrickými i chemickými prostředky jak uvnitř buněk, tak mezi nimi.



Nervový signál se šíří elektrickými i chemickými prostředky jak uvnitř buněk, tak mezi nimi.

Axony jsou izolovány **myelinovými pochvami**, které působí jako plastový obal obklopující kovové vlákno v elektrickém kabelu. To brání postupné ztrátě elektrického signálu přenášeného po celé délce axonu. Tyto pochvy jsou tvořeny buňkami, které se vyskytují výhradně v systému CNS a nazývají se *oligodendrocyty*. Jsou ovinuty kolem vícerých axonů - až 60 různých axonů najednou. Myelinové pochvy mají podél každého axonu řady mezer, kde není myelin - těmto mezerám se říká *Ranvierovy zářezy*. Díky Ranvierovým zářezům jsou elektrické nervové vztahy rychle přenášeny axonem a umožňují, aby akční potenciál rychleji „přeskakoval“ z jednoho zářezu do druhého.

Myelin je glykoprotein (protein s navázanými molekulami uhlovodanů), a jako takový je rozpoznáván jednotlivými součástmi imunitního systému. Při RS na myelin útočí pacientův vlastní imunitní systém a myelin je tím narušen, což vede ke vzniku ztvrdlých plak zvaných **sklerózy**. Myelinová pochva je tak poškozena a dochází ke zkratu v přenášení elektrických signálů. Na počátku se myelinová pochva dokáže opravit (což vysvětluje remise v raných stádiích některých typů RS), ale nakonec se myelinová pochva rozpadne, vlastní axony jsou vystaveny útoku a jsou trvale poškozeny. To je spojeno se zhoršujícím se postižením.



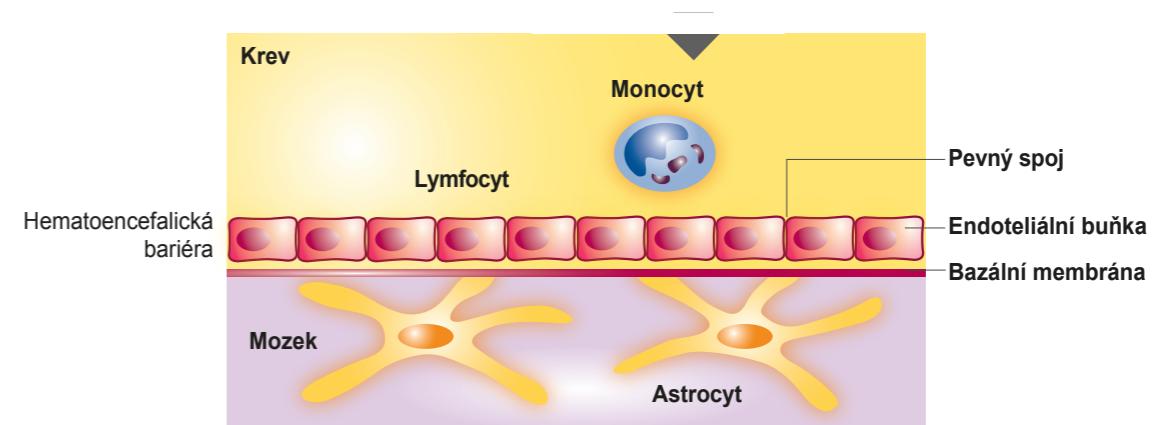
Při RS na myelin útočí pacientův vlastní imunitní systém a myelin je tím narušen, což vede ke vzniku ztvrdlých plak či **jizevnatých lézí (dříve sklerózy)**.

Různé typy buněk obklopujících neurony se nazývají **gliální buňky**.

Mozek a nervový systém jsou chráněny před potenciálně toxicckými chemikáliemi (včetně některých leků) a organismy **hematoencefalickou bariérou**. Ta sestává z nejméně propustných kapilár v těle, vystlaných endoteliálními buňkami, které jsou směstnány těsněji u sebe než jiné buňky v těle a tvoří pevné spoje. Kromě toho jsou na té straně bariéry, kde je CNS, endoteliální buňky pokryty tenkou bazální membránou buněk zvaných *pericyty* a z „výběžků“ *astrocytů* (viz obr. 10).



Mozek a nervový systém jsou chráněny před potenciálně toxicckými chemikáliemi a organismy hematoencefalickou bariérou **hematoencefalickou bariérou**.



Obr. 10 – Schematické znázornění krevní cévy v CNS, tvořící hematoencefalickou bariéru

Membránami těchto kapilár může procházet pouze voda, glukóza, esenciální aminokyseliny, lipidy a v lipidech rozpustné molekuly. To znamená, že hormony se normálně přes tuto bariéru nedostanou, ale v lipidech rozpustné látky, jako je alkohol, anestetika a některé léky, mohou hematoencefalickou bariérou projít.

Mezi gliální buňky patří:

Astrocyty

Tyto buňky poskytují podporu a ukotvení mezi neurony a krevními kapilárami. Hrají také roli při zajišťování výměny mezi neurony a kapilárami, a tvoří ochrannou vrstvu, která chrání jemný neuron před toxicckými látkami v krvi.

Mikroglie

Tyto buňky mají schopnost fagocytózy (pohlcování částic buňkami) a jsou imunokompetentní. Podílejí se na progresi několika demyelinizačních onemocnění, včetně RS.

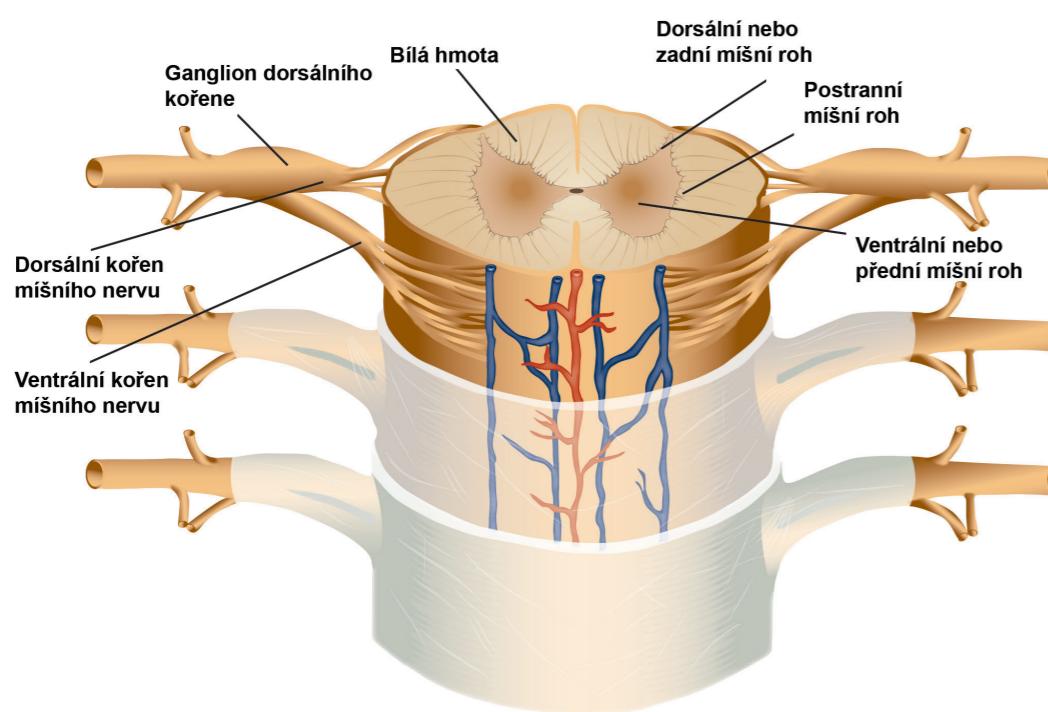
Ependymálníbuňky

Gliální buňky, které vystýlají mozkové komory a míšní kanálek a pomáhají při oběhu tekutiny, tvořící ochrannou vrstvu kolem CNS.

3.4.1 Struktura míchy

Mícha je dlouhý útvar navazující na mozkový kmen, který zajišťuje obousměrnou komunikaci mezi tělem a mozkem. Lidé mají 31 párů míšních nervů připojených k míše tak, že vedou z těla do míchy skrze obratle.

Mícha sestává z šedé a bílé hmoty. Šedá hmota obklopuje centrální míšní kanálek, který je naplněn mozkomíšní tekutinou, a vytváří dorsální (zadní) a ventrální (přední) rohy. Nervy vstupují do míchy skrze ganglia dorsálního a ventrálního míšního kořene, zatímco motorické neurony vedou do míchy skrze ganglion ventrálního kořene. Bílá hmota se nachází v zadním, bočním a předním provazci a obklopuje míšní rohy (viz obr. 11).



Obr. 11 – Schematické znázornění struktury míchy

3.4.2 Shrnutí



Nervový systém se skládá ze dvou částí - centrálního nervového systému (CNS) a periferního nervového systému (PNS). Tyto systémy společně přenášejí fyzické a kognitivní informace o makroprostředí a mikroprostředí v těle a jeho okolí s použitím elektrických impulsů jako signalizačního zařízení.

Vlákno axonu obklopuje myelinová pochva, která má zásadní důležitost pro vytváření a šíření elektrických signálů po celé délce vlákna axonu. Při RS na tuto myelinovou pochu útočí pacientův vlastní imunitní systém, který ji ničí.

3.5 Přehled fungování zdravého imunitního systému

Imunitní systém je vysoce specializovaný systém sestávající z mnoha různých typů buněk a složitých mechanismů. Vyuvinul se jako obrana těla proti konkrétním druhům ohrožení, jako jsou mikroorganismy, určité molekuly, například toxiny, a vnitřní ohrožení, jako jsou malignity. Imunitní systém:

- Má antigen-specifické vlastnosti - rozpoznává proteiny nebo glykoproteiny na membráně invazivních buněk.
- Je systémový - jeho součásti se nalézají v systémovém oběhu.
- Má svou paměť - jakmile tělo jednou rozpozná antigen, zachová si schopnost spustit imunitní odpověď proti tomuto antigenu, kdykoli se znova objeví v těle.



Imunitní systém chrání tělo proti konkrétním druhům ohrožení, jako jsou mikroorganismy, určité molekuly, například toxiny, a vnitřní ohrožení, jako jsou malignity.

3.5.1 Vrozená a adaptivní imunita

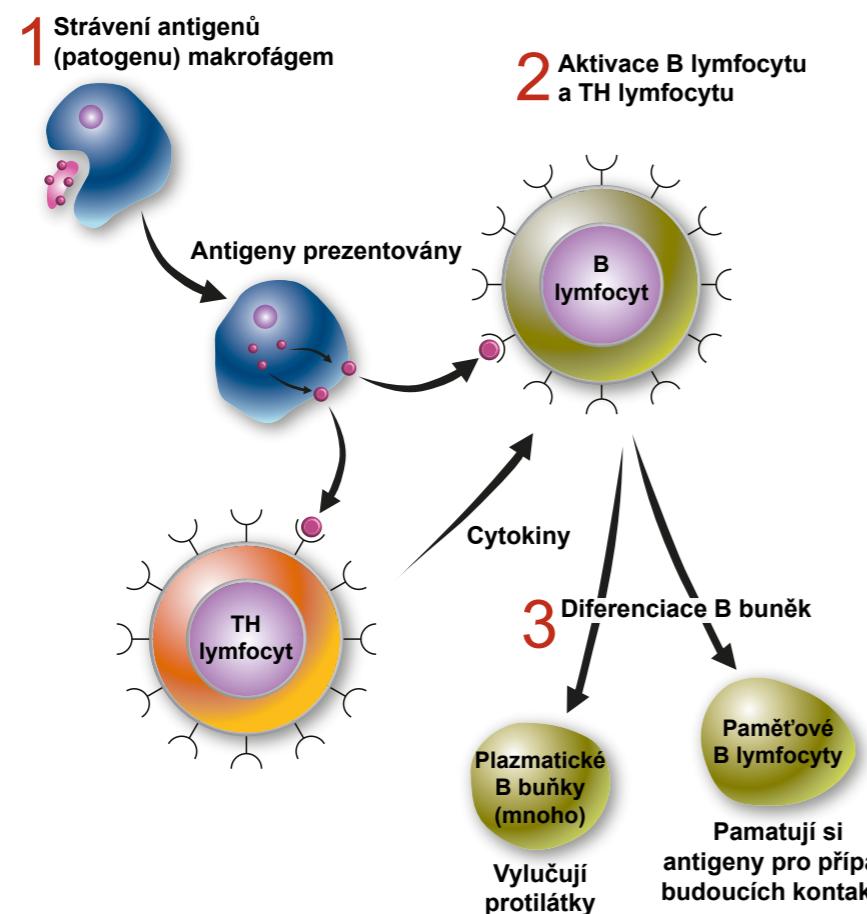
Imunitní systém má dvě různé funkce, které ve vzájemné součinnosti chrání tělo před nebezpečnými organismy a látkami vnikajícími do těla:

- primitivnější **vrozený imunitní systém** (první linie nespecifické obrany proti infekci jinými organismy);
- **adaptivní imunitní systém** sestávající z vysoce specializovaných systémových buněk a procesů, které zajišťují odstranění nebo prevenci patogenního růstu. Má schopnost rozpoznávat a pamatovat si určité patogeny (pro vytváření immunity), a spustit silnější protiútoky, kdykoli se setká s tímto patogenem.

Všechny buňky imunitního systému vznikají z kmenových buněk v kostní dřeni. Nejdříve se množí jako nespecializované kmenové buňky, a poté se začnou specializovat a vytvářet lymfoidní a myeloidní typy buněk.

Lymfoidní buňky (T a B lymfocyty) mají velmi specifické působení a jsou součástí adaptivní imunitní odpovědi.

Lymfoidní buňky se diferencují na **B buňky (B lymfocyty)** nebo **T buňky (T lymfocyty)**, v závislosti na tom, zda jsou vytvořeny v kostní dřeni (B lymfocyty) nebo zda jsou vytvořeny v kostní dřeni a pak dozrávají (T lymfocyty). Každá z těchto buněk má na povrchu unikátní typ receptoru, a proto rozpoznává jen jeden specifický typ antigenu (viz obr. 12).



Obr. 12 – Humorální imunitní odpověď

B buňky (B lymfocyty)

B lymfocyty migrují do sleziny, lymfatických uzlin a slizniční lymfatické tkáně (označované zkratkou MALT). Tyto buňky produkují a vylučují protilátky. Mohou se diferencovat na plazmatické B buňky, produkující protilátky jako odpověď na vystavení antigenům, a paměťové B lymfocyty (které mají protilátku nebo receptor pro specifický antigen, vyrobený poté, co byly poprvé vystaveny tomuto antigenu). Když jsou paměťové B lymfocyty vystaveny antigenu podruhé, reagují rychleji a efektivněji imunitní odpověď než B lymfocyty, které tomuto antigenu předtím vystaveny nebyly.

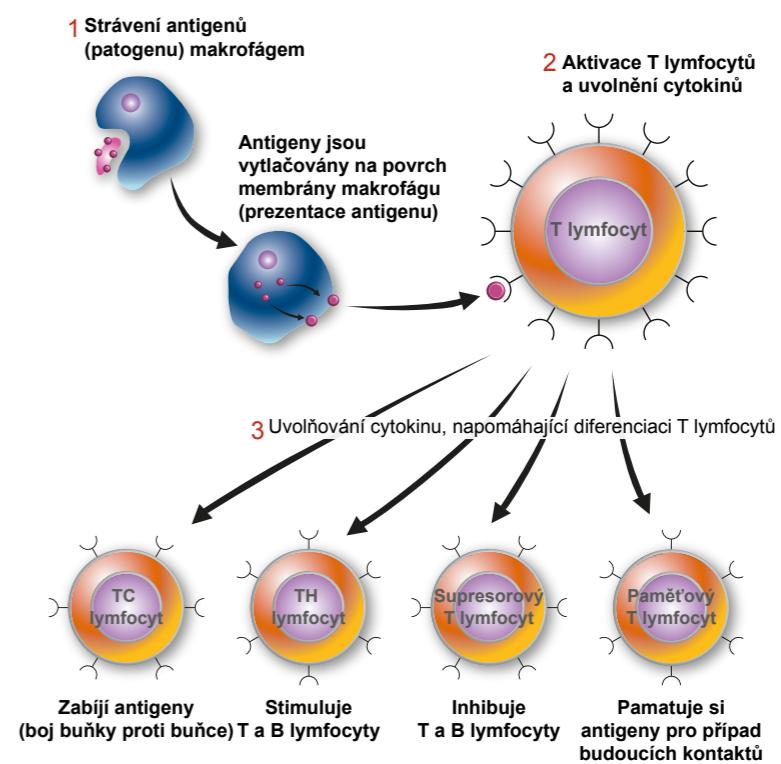
T buňky (T lymfocyty)

T lymfocyty dozrávají v brzlíku a poté se koncentrují v sekundárních lymfatických orgánech, kde se diferencují na cytotoxické T lymfocyty (také nazývané CD8+T lymfocyty) nebo Th lymfocyty (také nazývané CD4+T lymfocyty). T lymfocyty jsou stimulovány makrofágy, které pohitly cizorodé buňky nebo viry, částečně je strávily a poté prezentovaly různé části cizorodých buněk na svém povrchu spolu se svým vlastním buněčným markerem z hlavního histokompatibilního systému (HHS). To stimuluje cytotoxické T lymfocyty k reakci v podobě uvolnění toxicických látek, aby tak zabily infikované buňky. Cytotoxické T lymfocyty také podněcují T lymfocyty k tomu, aby se diferencovaly na:

Lymfocyty, které rozpoznávají „samy sebe“ (tj. jako cizorodé buňky), jsou většinou rychle a efektivně zničeny, jakmile se objeví. V případě autoimunitního onemocnění však tento proces selhává.

T buňky (pokračování)

- Tc lymfocyty (zabijí buňky s expresí těch antigenů, pro které jsou tyto lymfocyty specifické);
- Th lymfocyty (stimulují T a B lymfocyty);
- regulační T lymfocyty (inhibují T a B lymfocyty a potlačují imunitní odpověď po dokončení útoku);
- paměťové T lymfocyty (pamatují si antigeny pro případ budoucích kontaktů).



Obr. 13 – Buněčná imunitní odpověď

3.5.2 Vrozená imunita

Myeloidní buňky odpovídají na infekci brzy a nespecificky, a tvoří tak vrozenou imunitní odpověď.

Vrozený imunitní systém je geneticky určovaný, nespecifický obranný mechanismus, který působí jako bezprostřední bariéra infekce. Není specifický, nemá paměť a nezajišťuje dlouhodobou nebo ochrannou imunitu. Hraje však velmi důležitou roli při aktivaci adaptivního imunitního systému pomocí procesu prezentace antigenů.

Buněčnými mediátory vrozeného imunitního systému jsou fagocyty (monocyty, makrofágy, dendritické buňky a granulocyty) a přirození zabíječi (NK buňky); rozpustné součásti představují mimo jiné proteiny komplementu a cytokiny.

3.5.3 Adaptivní imunita

Existují dva typy specifické adaptivní imunitní odpovědi: humorální imunitní odpověď a buněčná odpověď. T lymfocyty účinně zprostředkovávají **buněčnou odpověď**, zatímco protilátky vylučované B lymfocyty zajíšťují **humorální odpověď**.



Rady pro sestry

Jak byste osobě s RS popsali fungování imunitního systému?

Dobrá znalost patofyziologie RS je důležitá, protože jednou z nejčastějších otázek lidí s RS je právě: „Co způsobuje tuto nemoc?“

Většinou začínám vysvětlením nervového systému a toho, že má v podstatě dvě části:

- centrální nervový systém (CNS);
- periferní nervový systém (PNS): který se skládá z nervů mimo mozek a míchu.

CNS sestává z mozku a míchy, plus očního nervu. Je to primární řídicí a koordinační systém těla, do kterého přicházejí a kde jsou zpracovávány příchozí signály a kde vznikají odpovídající reakce. CNS se skládá z mnoha typů buněk, včetně neuronů. Neurony jsou buňky, které vysílají zprávy z mozku do těla a zpět. Neurony sestávají z vlastního těla buňky a axonu, který se podobá dlouhému chvostu. Axon je často pokryt ochranným obalem zvaným myelin. Při RS na myelin útočí pacientův vlastní imunitní systém a myelin je tak narušen, což vede ke vzniku ztvrdlých plaků či lézí (dříve zvaných sklerózy). Když je myelin poškozen, mohou být také zničeny axony. Tyto oblasti poškození jsou často viditelné na snímcích z vyšetření MR a mohou vyvolávat příznaky RS.

Imunitní systém nás chrání před patogeny a reaguje na poruchy. Normální imunitní systém dokáže rozpoznat mnoho různých patogenů, neútočí na vlastní tkán a pamatuje si předchozí vystavení cizím patogenům. Pokud je však imunitní systém abnormální, imunitní buňky, jako jsou T a B buňky, omylem poškodí vlastní tkáň člověka. To je případ autoimunitního onemocnění jako RS. Výzkum napovídá, že RS je důsledkem abnormální autoimunitní odpovědi na myelin, která vzniká u osob s genetickým předpokladem poté, co je taková osoba vystavena určité látce v okolním prostředí. Kombinované účinky této autoimunitní odpovědi působí demyelinizaci, axonální poškození a jizvy, a jsou příčinou vzniku nových mozkových a spinálních lézí, které vidíme při vyšetření MR u osob postižených RS.

Buněčná imunita neboli imunita zprostředkovaná buňkami

Jedná se o proces, při kterém bílé krvinky vyvijejí imunitní aktivitu. Na této aktivitě se podílejí převážně lymfocyty, z nichž některé působí přímo a ničí cizorodé buňky, a jiné působí nepřímo tím, že uvolňují chemické mediátory posilující imunitní odpověď nebo aktivují buňky ničící útočníky.

Humorální imunita

Imunitní systém pracuje z větší části tak, že produkuje protilátky proti antigenům. Protilátky jsou molekuly produkované B lymfocyty, které obíhají v krvi a lymfatické tekutině. Váží se na antigeny prezentované cizorodými bakteriemi, viry nebo jinými organismy, a buď je deaktivují nebo napomáhají jejich zničení buňkami imunitního systému.

3.5.4 Shrnutí

- Imunitní systém nás chrání před patogeny a reaguje na poruchy. Má několik významných vlastností: různorodost, specifickost, schopnost odlišit vlastní buňky od cizích a paměť.
- Normální imunitní systém dokáže rozpoznat mnoho různých patogenů, neútočí na vlastní tkán a pamatuje si předchozí vystavení cizím patogenům a odpověď na toto vystavení.
- Některé T a B buňky také mají schopnost reagovat na své vlastní antigeny. Normálně fungující imunitní systém dokáže zvládat tyto autoreaktivní imunitní buňky tak, aby nevyvolávaly nežádoucí odpovědi.
- Pokud je však imunitní systém špatně regulován, tolerance vůči některým vlastním antigenům může být narušena a autoreaktivní T a B buňky omylem poškodí vlastní tkán člověka. To je případ autoimunitního onemocnění jako RS.

3.6 Patofyzioologie RS

Příčina RS není známa, ale zdá se, že k jejímu vzniku dochází, když imunitní systém nedokáže rozlišit vlastní antigeny od cizích antigenů. Výzkum napovídá, že RS je důsledkem abnormální autoimunitní odpovědi na myelin, která vzniká u osob s genetickým předpokladem poté, co je taková osoba vystavena určité látce v okolním prostředí⁴⁴.

- Výzkum napovídá, že RS je důsledkem abnormální autoimunitní odpovědi na myelin, která vzniká u osob s genetickým předpokladem poté, co je taková osoba vystavena určité látce v okolním prostředí⁴⁴.

V důsledku vyvolání imunitní odpovědi dojde k periferní aktivaci T buněk, a tyto aktivované lymfocyty začnou vycházet z lymfatických uzlin a migrovat skrze hematoencefalickou bariéru (HEB) do CNS. Jakmile se tyto buňky dostanou do CNS, jsou znova aktivovány a stimulují produkci zánětlivých cytokinů, které poškozují bariéru HEB a součásti CNS.

Kombinované účinky této autoimunitní odpovědi působí demyelinizaci, axonální poškození a jizvy, a jsou příčinou vzniku nových mozkových a spinálních lézí, které vidíme při vyšetření MR u osob postižených RS⁴⁴. Demyelinizace, stejně jako axonální degenerace a axonální přerušení mohou vést k přechodné nebo trvalé neurologické dysfunkci, a tento proces může začít již v raném stádiu nemoci. Toto přerušení vedení signálů v nervech a poškození nervové funkce vyvolává typické senzorické, motorické a kognitivní projevy a příznaky RS. Kromě toho může dojít k atrofii mozku, o níž se předpokládá, že je projevem nenapravitelného poškození tkáně.

- Je jisté, že zde hrají roli genetické faktory.
- Předpokládá se, že existují potenciální rizika v životním prostředí.

Toto přerušení vedení signálů v nervech a poškození nervové funkce vyvolává typické senzorické, motorické a kognitivní projevy a příznaky RS.

3.6.1 Léze při roztroušené skleróze

Typickým patologickým příznakem RS je plaka^{45,46}. Léze jsou histologicky charakterizovány hypercelularitou, infiltrací lymfocytů v okolí cév, ztrátou oligodendrocytů a myelinu, axonálním poškozením a parenchymálním edémem. V některých případech dochází k remyelinizaci. Léze se mohou tvořit kdekoli v bílé a šedé hmotě CNS; většinou se však vyskytují hluboko v bílé hmotě a míše.

- Výzkum napovídá, že RS je důsledkem abnormální autoimunitní odpovědi na myelin, která vzniká u osob s genetickým předpokladem poté, co je taková osoba vystavena určité látce v okolním prostředí⁴⁴.

Častěji dochází k periarteriální a perivenulární tvorbě lézí. Proto se léze nejčastěji nacházejí v silně prokrvených oblastech, včetně očního nervu, míchy, juxtakortikální oblasti a periventrikulární zóny.

Klinické příznaky jsou tedy často spojeny s lézemi na mozkovém kmeni, očním nervu, míše nebo mozečku, vyvolávajícími optickou neuritidu, transverzální myelitidu nebo syndrom mozkového kmene.

3.6.2 Hlavní patologické procesy: zánět a neurodegenerace

Pro klinický obraz RS jsou v zásadě příznačné relapsy a progrese onemocnění vedoucí k progresivnímu trvalému postižení.

- Relapsy jsou způsobeny akutní zánětlivou demyelinizací.
- Stálá progrese je výrazem neurodegenerace, včetně ztráty axonů a rostoucí atrofie mozku⁴⁷⁻⁵⁰.

V minulosti se mělo za to, že patologická sekvence začíná zánětem způsobujícím demyelinizaci, která později v průběhu onemocnění vede k axonální ztrátě a sekundárně k opakováním zánětu. Nedávno získané údaje však ukazují, že k zánětu a neurodegeneraci dochází ve stejnou nebo téměř ve stejnou dobu. To je prokázáno pitevními nálezy a studiemi s vyšetřením MR, které odhalily, že k axonálnímu poškození dochází v nejranějších stádiích RS^{14, 47,50-52}. Byly získány údaje prokazující, že k poškození axonů/neuronů při RS může docházet z velké části nezávisle na zánětlivých procesech⁵².

Tato data podporují předpoklad, že léčbu RS je nutno zahájit co možná nejdříve, rozhodně předtím, než začne být zjevné trvalé postižení.

- Výzkum napovídá, že RS je důsledkem abnormální autoimunitní odpovědi na myelin, která vzniká u osob s genetickým předpokladem poté, co je taková osoba vystavena určité látce v okolním prostředí⁴⁴.

Relapsy jsou způsobeny akutní zánětlivou demyelinizací. Stálá progrese je výrazem neurodegenerace, včetně axonální ztráty. Údaje ukazují, že k zánětu a neurodegeneraci dochází ve stejnou nebo téměř ve stejnou dobu.

3.6.3 Buňky, které se podílejí na patogenezi RS

Na vzniku RS se podílejí hlavně buňky typu T lymfocyty a B lymfocyty. Zdá se, že RS je způsobena aktivovanými myelin-specifickými T lymfocyty, které reagují s jedním nebo více antigeny v myelinu, což vede k tvorbě typických zánětlivých demyelinizačních lézí^{46,47,53}.

To dokládají údaje ze studií na zvířatech, které ukázaly, že autoreaktivní CD4+ nebo CD8+ T lymfocyty způsobují demyelinizaci CNS. Proniknutí těchto aktivovaných buněk z periferní oblasti do CNS vede k narušení hematoencefalické bariéry (HEB). U osob s genetickými předpoklady k RS je tento proces pravděpodobně vyvolán podnětem z okolního prostředí, jak bylo zmíněno výše (např. infekční látka)^{46,53}. Tento počáteční podnět může zvýšit množství adhezivních molekul na endotelu mozku a míchy (např. VCAM-1), umožňující transmigraci lymfocytů z krevního oběhu^{46,53}.

Aby se T lymfocyty dostaly do CNS, musí být aktivovány; tento proces, a rovněž aktivity podílející se na proniknutí lymfocytů bariérou HEB a následné poškození tkání, jsou **složité**, a vyžadují přilnutí a následnou reaktivaci po vstupu do CNS.

Přestože je hlavní poškození CNS při RS zaměřeno na patogenezi zprostředkovanou T lymfocyty, stále více důkazů podporuje předpoklad, že určitou úlohu hraje také humorální imunita⁵⁴⁻⁵⁶. V mozkomíšním moku (CSF) osob s RS jsou již dlouho pozorovány zvýšené hladiny imunoglobulinů⁵⁴.

V posledních letech se objevuje předpoklad, že potenciálně může demyelinizaci působit právě přítomnost imunoglobulinů^{54,55}. **Přítomnost B buněk byla zjištěna v mozkových plenách pacientů s RS**, zejména osob postižených SPRS, což indikuje, že v CNS může dlouhodobě probíhat dozrávání B buněk⁵⁶.

Složité

Prvním krokem je periferní aktivace T lymfocytů, které rozpoznají antigeny v CNS. Aby k tomu mohlo dojít, musí být T lymfocytu v hlavním histokompatibilním systému (HHS) prezentován fragment antigenu, který je prezentován na buňkách předkládajících antigen (dendritické buňky, monocyty, makrofágy, mikroglialní buňky CNS a B buňky)⁴⁴. Aktivované T lymfocyty přílnou k endotelálním buňkám bariéry HEB (krok 2) a pronikají bariérou HEB do systému CNS, kde se znova aktivují a poškozují myelin.

Aktivované T lymfocyty se diferencují na podskupiny zvané pomocné buňky, což jsou:

- Pomocné buňky typu 1 (Th-1): Mezi produkované cytokiny patří poškozující, prozánětlivé IL12, IL23, INF γ , TNF α .
 - Pomocné buňky typu 2 (Th-2): Mezi uvolňované cytokiny patří protizánětlivé / ochranné IL4, IL5 a IL13, a možná také IL10.

Při RS je rovnováha narušena ve prospěch odpovědi v podobě buněk Th-1, a proto je jedním z hlavních cílů léčby RS modulace odpovědí buněk Th-1 a Th-2.⁴⁴

Přítomnost B buněk byla zjištěna v mozkových plenách pacientů s RS

Potenciální mechanismy hromadění B buněk v CNS mohou přispívat k patogenezi RS, včetně prezentace antigenů, produkce prozánětlivých cytokinů, fixace komplementu a anti-idiotypických protilátek. Jednou z teorií je, že paměťové B lymfocyty v CSF u pacientů s RS mohou posilovat odpověď T lymfocytů v CNS prostřednictvím prezentace antigenních peptidů.

3.6.4 Shrnutí



- Patofyziologie RS sestává ze dvou součástí: zánětu a neurodegenerace.
 - Relapsy jsou klinickým projevem akutní zánětlivé demyelinizace, zatímco nepřetržitá progrese onemocnění je výrazem neurodegenerativních procesů, včetně axonální ztráty a rostoucí atrofie mozku.
 - Nedávný výzkum ukazuje, že k zánětu a neurodegeneraci dochází ve stejnou nebo téměř ve stejnou dobu.
 - Tato data podporují předpoklad, že léčbu RS je nutno zahájit co možná nejdříve.



Bod reflektivního učení

Proč je pro mou práci RS sestry tak důležité porozumět zánětlivým a neurodegenerativním procesům při RS?

4 Určení souvislostí mezi patofyziologií a příznaky RS

4.1 Cíle výuky

Po zopakování této části byste měli být schopni:

-  • Popsat základní patofyziologické příčiny nejběžnějších příznaků spojených s RS.
- Uvědomit si, že klíčovou úlohu zde hraje zánět a demyelinizace axonů, které narušují nervové vedení.
- Uvědomit si význam skutečnosti, že kortikální patologie, to znamená zánětlivé fokální léze (kortikální léze) a atrofie (kortikální tloušťka) může být určující faktor pro kognitivní postižení při RS.

4.2 Úvod



Doporučená četba: Smith KJ. Pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006; 56(12): 1299–303.



U lidí s RS se může vyskytovat neobyčejně široká škála různých příznaků. To je z velké části způsobeno téměř náhodnou distribucí lézí v centrálním nervovém systému (CNS). Většina lézí se tvoří ve zjevně „tichých“ částech mozku, a proto nevyvolává žádné zjistitelné příznaky. Onemocnění je proto mnohem aktivnější, než by se mohlo zdát na základě klinického sledování. Většina příznaků souvisí se ztrátou funkcí. Během relapsů je to způsobeno přerušením vodivosti axonů v místě léze či lézí. Vedení je zablokováno v důsledku lokální demyelinizace, která brání saltatornímu vedení. Má na to také vliv zánět, přispívající k neurologickému deficitu tím, že mění vlastnosti neuronálních a také gliálních buněk, zejména astrocytů a mikroglia. To může ovlivnit neurologické funkce.

Remise jsou spojeny s obnovou funkce postižených axonů a s remyelinizací, což obnovuje vedení do demyelinizovaných axonů. Také zánět ustupuje. Nervové vedení však zůstává pomalejší a nejistější než normálně, a je snadno ovlivňováno změnami, jako například zvýšením tělesné teploty (Uhthoffův fenomén), a nedávným předchozím vedením velkého množství vzturuchů. Remise závisí na velikosti a umístění léze a může být neúplná. Progrese je při RS většinou spojena s „pomalým“ šířením a chronickou axonální ztrátou při přetravájícím zánětu.



Remise jsou spojeny s obnovou funkce postižených axonů a s remyelinizací, což obnovuje vedení do demyelinizovaných axonů. Progrese je při RS většinou spojena s „pomalým“ šířením a chronickou axonální ztrátou při přetravájícím zánětu.

Některé příznaky RS jsou takzvané „pozitivní“ příznaky, které jsou důsledkem hyperexcitability demyelinizovaných axonů. K těm může docházet spontánně (např. parestézie) nebo mechanicky.

4.3 Citlivost na vyšší teplotu u osob s RS



Doporučená četba⁵⁷: Flensner G, Ek A-C, Söderhamn O, et al. Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology – an explorative survey. *BMC Neurol* 2011; 11: 27.

U 60 % až 80 % osob diagnostikovaných s RS byla hlášena citlivost na vyšší teplotu v okolním prostředí⁵⁸. Zamlžené vidění, známé jako Uhthoffův fenomén a poprvé popsáne v r. 1890, je skutečně vyvoláno zvýšenou tělesnou teplotou při fyzickém cvičení nebo fyzické zátěži⁵⁹. V mezinárodních internetových průzkumech mezi osobami s RS (n = 2 529) 70 % osob hlásilo, že vyšší teploty zhoršují jejich RS (např. při sprchování horkou vodou, nebo sušení vlasů fénem); zatímco vypití sklenice studené vody příznaky zmírňovalo⁶⁰.



U 60 % až 80 % osob diagnostikovaných s RS byla hlášena citlivost na vyšší teplotu v okolním prostředí.

Reakce na vyšší teplotu blokuje akční potenciál / blokování vedení demyelinizovaného neuronu^{59,61}. Demyelinizace má za následek nižší rychlosť nervového vedení. Je zajímavé, že velmi malá zvýšení teploty (jak v důsledku vnějších podmínek, tak v důsledku cvičení) může také blokovat akční potenciály^{61,62}. Výpovědi pacientů o teplotních odchylkách mohou být velmi rozdílné, což napovídá, že se může jednat o vícečetné mechanismy.

Po normalizaci teploty se projevy a příznaky zpravidla zlepší nebo ustoupí^{58,59}. Citlivost na vyšší teplotu byla popsána jako významný korelát ovlivňující příznak únavy při RS⁶³⁻⁶⁵.



Velmi malá zvýšení teploty mohou blokovat akční potenciály. Po normalizaci teploty se projevy a příznaky zpravidla zlepší nebo ustoupí.

4.4 Souvislost únavy s patofyziologií RS



Doporučená četba⁶⁶: Pellicano C, Gallo A, Li X, et al. Relationship of fatigue to MS pathophysiology. *Arch Neurol* 2010; 67(4): 447–53.

Únava je častým příznakem u pacientů s roztroušenou sklerózou⁶³. Má výrazný dopad na jejich kvalitu života⁶⁷, ale její patofyziologické mechanismy dosud plně nechápeme. Jedním možným vysvětlením je, že únava při RS může být způsobena sníženou schopností výběru a plánování činností, stejně jako integrování různých informací, spíše než stupněm fyzického postižení a zhoršením motorických funkcí^{68–71}. To je v souladu s modelem navrhovaným týmem Chaudhuri a Behan, podle něhož je zde „neschopnost zahájit a/nebo pokračovat v úkolech závislých na pozornosti (mentální únava) a fyzických aktivitách (fyzická únava), které vyžadují sebemotivaci“⁷².



Únava při RS může být způsobena sníženou schopností výběru a plánování činností.

4.5 Optická neuritida



Doporučená četba⁷³: Chu ER. Optic neuritis-more than a loss of vision. *Australian Family Physician* 2009; 38(10): 789–93.

Optická neuritida (ON) je způsobena akutním zánětem očního nervu, což vede ke ztrátě vidění. Při ON může i pohyb oka vyvolávat bolest v postiženém oku. S touto optickou neuropatií se v klinické praxi setkáváme nejběžněji^{74,75}, a často se pojí právě s RS⁷⁶. Mezi atakami se však oční nervy mohou zotavit a vidění může být obnoveno.



Optická neuritida (ON) je způsobena akutním zánětem očního nervu, což vede ke ztrátě vidění.

ON může být způsobena demyelinizací a zánětem optického nervu a jeho obalu, což vede k zánětu okohybných svalů v okolí očního nervu. Postižení přímých očních svalů (musculirecti) má za následek oční bolest, zejména při pohybu očí. Ať již je etiologie jakákoli, zánětlivé buňky obklopují oční nerv a vyvolávají otok a fragmentaci nervové tkáně, kterou pak fagocytují makrofágy, což vede k další degeneraci nervu a příznakům dysfunkce očního nervu⁷⁷.

4.6 Pozitivní příznaky a RS

U osob s RS se může vyskytovat značné množství různých pozitivních fenoménů, a záznamy o experimentálně demyelinizovaných axonech napovídají, že je to způsobeno ektopickou aktivitou v demyelinizovaných axonech, které mají abnormálně zvýšenou vzrušivost. Klinicky se to projevuje jako mravenčení v trupu a končetinách. Někteří pacienti také hlásí pocity vyvolané tělesnými pohyby, které nepříznivě zasahují do oblasti nervového systému obsahujících demyelinizované axony. Například pacient s lézemi v zadní krční páteři mohou mít pocit „elektrického šoku“, když otočí hlavu, a obdobně pacienti s demyelinizačními lézemi v očním nervu mohou vidět při pohybu očí záblesky světla.

Pacienti s RS si často stěžují na bolest a předpokládá se, že tato bolest má několik původů. Zdá se, že pocit bolesti je důsledkem ektopických impulsů vznikajících v nervových vláknech přenášejících bolest. Určité údaje prokazují, že některé pozitivní fenomény mohou být vyvolány propagací normálního přenosu vznuchů skrze místo, kde došlo k demyelinizaci.

4.7 Psychiatrické poruchy u pacientů s RS



Doporučená četba⁷⁸: Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3a): 664–7.

RS může souviset s několika psychiatrickými poruchami, jako jsou poruchy nálady, chování a osobnosti. Z těchto poruch je nejčastěji hlášena deprese⁷⁹. Psychiatrické příznaky se běžně vyskytují v průběhu vývoje onemocnění, ale jen vzácně jsou tyto poruchy prvními příznaky RS. Podle odhadu se tyto příznaky vyskytují u 1 % případů RS.

U lidí s RS se projevují psychiatrické poruchy, které se mohou objevit sekundárně při vzniku demyelinizačních lézí v temporálním laloku. Patofyziologie těchto pozorovaných jevů dosud není plně pochopena^{80,81}. Funkce temporálního laloku jsou řeč, paměť a emoce. Léze v této části mozku mohou vyvolávat halucinace, poruchy nálady a myšlení, euporii, podrážděnost a kognitivní deficit. Tato lokalita mozku zejména souvisí s psychiatrickými změnami⁸⁰.

4.8 Kognitivní postižení při RS

V závislosti na fázi a typu onemocnění vzniká u 40–65 % osob s RS kognitivní dysfunkce různého stupně. Patologické studie a vyšetření MR neprokázaly žádnou jednoznačnou souvislost mezi kognitivním postižením a patologií subkortikální bílé hmoty. Korelace je také slabá, když se vezmou v úvahu standardy pro atrofii celého mozku (bílé plus šedé hmoty) pro vyšetření MR. V posledních deseti letech se na základě pozorování získává stále více důkazů o primární roli kortikální patologie – tj. zánětlivých fokálních lézí (kortikálních lézí) a atrofie (kortikální tloušťka) – jako příčiny globálního a/nebo selektivního kognitivního postižení u pacientů s RS. S použitím nových technik bylo pozorováno, že konkrétní kognitivní deficity, jako zhoršení paměti, deficity pozornosti a pomalejší mentální zpracování informací, lze lépe vysvětlit abnormalitami kortikální struktury než lézemi v subkortikální bílé hmotě. Vyšetření MR pro zjištění kortikální patologie musí být proto součástí běžného vyšetření osob s RS, zejména těch, které jeví počáteční projevy či příznaky kognitivní dysfunkce.



Patologické studie a vyšetření MR neprokázaly žádnou jednoznačnou souvislost mezi kognitivním postižením a patologií subkortikální bílé hmoty. Vyšetření MR pro zjištění kortikální patologie musí být součástí běžného vyšetření osob s RS.

Tato pozorování potvrdily výsledky studie M. Calabrese a kolegů, ve které bylo 24 pacientů s relaps-remitující RS (34,3 %) klasifikováno jako kognitivně postižení⁸². Tato studie poskytla důkazy, že postižení v podobě kortikálních lézí a ztráty tkáně patří mezi zásadní strukturální změny související s kognitivním postižením při relaps-remitující RS.

4.9 Patofyziologická střevní dysfunkce při RS



Doporučená četba⁸³: Wiesel PH, Norton C, Glickman S, et al. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441-8.



RS může mít dopad na vnější neurologické ovládání střevních a sfinkterických funkcí.

Funkce střev a kontinence závisí ve velké míře na integritě střevního tranzitu, fungování svalstva pánevního dna, anorektálních pocitech, motivaci k ovládání vyměšování a schopnosti dostat se na toaletu. RS může mít dopad na vnější neurologické ovládání střevních a sfinkterických funkcí. Může k tomu docházet na jakékoli úrovni hierarchie nervového systému. Například emoční porucha vyvolaná v předním laloku může vést k behaviorálním poruchám, způsobujícím selhání uvolnění pánevního dna nebo ignorování nucení na stolici. Poruchy v mozkových centrech autonomního ovládání mohou oslabit fungování střevní motoriky.

Existují také důkazy, že se u osob s RS, trpících střevní dysfunkcí, jedná o poruchu motorických míšních drah. Mezi další faktory, které mohou ovlivňovat fungování střev, patří svalová slabost, spasticita, únava a zhoršená hybnost. Některé léky ovlivňují viscerální funkci, jako například anticholinergika podávaná při poruchách fungování močového měchýře, antidepressiva nebo antispastika.

4.10 Příznaky poruchy močového měchýře a RS



Doporučená četba⁸⁴: Nicholas R, Young C, and Friede T. Bladder symptoms in multiple sclerosis: a review of pathophysiology and management. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6): 905–15.

Podle odhadů trpí 64-68 % pacientů s RS větším nutkáním k močení během dne, zvýšenou frekvencí močení, močovou inkontinencí a opožděním startu močení.

Poslední dráhy zprostředkovávající motorické funkce močového měchýře, jsou cholinergní dráhy. RS může způsobit složitou mnohaúrovňovou dysfunkci močového ústrojí, která se může zhoršovat. Příznaky poruch močových cest se zhoršují při delším trvání onemocnění a postižení motorického systému. Anatomické léze jsou většinou na míše, ale může se také jednat o postižení v kortikálních centrech.

4.11 Shrnutí



- Hlavní příčinou příznaků, jako je paralýza, slepota a znečitlivění, je blokáda vedení vzruchů v nervech. To je z velké části způsobeno demyelinizací a zánětem.
 - Citlivost těchto příznaků na změny tělesné teploty je spolehlivě doložena.
 - Příznaky jako mravenčení jsou vyvolány ektopickými shluky vzruchů a spuštěním dalších nežádoucích vzruchů při přenášení normálních vzruchů v oblastech s demyelinizací.
 - Kognitivní postižení je pravděpodobně způsobeno lézemi na mozkové kůře.



Bod reflektivního učení

Jak souvisí znalost patofyziologie příznaků RS s úspěšným řízením péče o Vaše pacienty?

Shrnutí modulu



- RS je nejčastější chronická neurologická porucha u mladých dospělých osob.
- Nejvíce se vyskytuje v zemích, které jsou v největší vzdálenosti od rovníku.
- Faktory rasy, pohlaví, genetiky a životního prostředí mohou ovlivnit incidenci RS.
- RS se typicky dělí na čtyři hlavní typy, ale prognóza může být pro jednotlivé pacienty podstatně odlišná.
- Nervový systém se skládá ze dvou částí - centrálního nervového systému (CNS) a periferního nervového systému (PNS).
- Tyto systémy společně přenášejí fyzické a kognitivní informace o makroprostředí a mikroprostředí v těle a jeho okolí s použitím elektrických impulsů jako signalačního zařízení.
- Vlákno axonu obklopuje myelinová pochva, která má zásadní důležitost pro vytváření a šíření elektrických signálů po celé délce vlákna axonu.
- Při RS na tuto myelinovou pochvu útočí pacientův vlastní imunitní systém, který ji ničí.
- Imunitní systém nás chrání před patogeny a reaguje na poruchy. Má několik významných vlastností: různorodost, specifičnost, schopnost odlišit vlastní buňky od cizích a paměť.
- Normální imunitní systém dokáže rozpoznat mnoho různých patogenů, neútočí na vlastní tkán a pamatuje si předchozí vystavení cizím patogenům a odpověď na toto vystavení.
- Některé T a B buňky také mají schopnost reagovat na své vlastní antigeny. Normálně fungující imunitní systém dokáže zvládat tyto autoreaktivní imunitní buňky tak, aby nevyvolávaly nežádoucí odpovědi.
- Pokud je imunitní systém špatně regulován, tolerance vůči některým vlastním antigenům může být narušena a autoreaktivní T a B buňky omylem poškozují vlastní tkáň člověka. To je případ autoimunitního onemocnění jako RS.
- Patofiziologie RS sestává ze dvou součástí: zánětu a neurodegenerace.
- Relapsy jsou klinickým projevem akutní zánětlivé demyelinizace, zatímco nepřetržitá progrese onemocnění je výrazem neurodegenerativních procesů, včetně axonální ztráty a rostoucí atrofie mozku.
- Nedávnyý výzkum ukazuje, že k zánětu a neurodegeneraci dochází ve stejnou nebo témař ve stejnou dobu.
- Hlavní příčinou příznaků, jako je paralýza, slepota a znecitlivění, je blokáda vedení vznrchů v nervech. To je z velké části způsobeno demyelinizací a zánětem.

- Citlivost těchto příznaků na změny tělesné teploty je spolehlivě doložena.
- Příznaky jako mravenčení jsou vyvolány ektopickými shluhy vznrchů a spuštěním dalších nežádoucích vznrchů při přenášení normálních vznrchů v oblastech s demyelinizací.
- Kognitivní postižení je pravděpodobně způsobeno lézemi v mozkové kůře.

Úplný seznam odkazů

1. Hauser SL and Goodin SC. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In Fauci AS, Braunwald E, Karger DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2008: Chapter 375.
2. World Health Organisation and Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World* 2008.
3. Alonso A and Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. A systematic review. *Neurology* 2008; 71(2): 129–35.
4. Pugliatti M, Rosati G, Carlton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13(7): 700–22.
5. Fleming JO and Carrithers MD. Diagnosis and management of multiple sclerosis: A handful of patience. *Neurology* 2010; 74(11): 876–7.
6. Gold R, Linington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain* 2006; 129(Pt 8): 1953–71.
7. Kantarci O and Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3): 248–54.
8. Coleman J, Rath L, Carey J. Multiple Sclerosis and the role of the MS nurse consultant. *Aust Nurs J* 2001; 9(3): Suppl. 1–4.
9. Hopman WM, Coo H, Edgar CM, et al. Factors associated with health-related quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2007; 34(2):160–66.
10. Lalmohamed A, Bazelier MT, Van Staa TP, et al. Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: A population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2012; e pub ahead of print.
11. Grytnes Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH, et al. Survival and cause of death in MS: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1191–8.
12. Kingwell E, van de Kop M, Zhao Y, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(1): 61–6.
13. Lublin FD and Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907–11.
14. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006; 332(7540): 525–7.
15. Compston A. The basis for treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183: 41–7.
16. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995; 161: 11–22.
17. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED (eds). *Multiple sclerosis: a re-appraisal*. Edinburgh; Churchill Livingstone; 1972: 543–48.
18. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16(2): 327–49.
19. Kurtzke JF. The epidemiology of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis, Clinical and Pathogenic Basis*. Rainew CS, McFarland HF, Tourelotte WW, Eds. London: Chapman and Hall, 1997.
20. Huang H, Hughes M, Mobley S, et al. APOE genotypes in African American female MS patients. *Neurosci Lett* 2007; 414(1): 51–6.
21. Detels R, Visscher BR, Malmgren RM, et al. Evidence for lower susceptibility to MS in Japanese-Americans. *Am J Epidemiol* 1977; 105(4): 303–10.
22. Absoud M, Cummins C, Chong WK, et al. Paediatric UK demyelinating disease longitudinal study (PUDDLS). *BMC Pediatr* 2011; 11: 68.
23. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61(4): 288–99.
24. Willer CJ and Ebers GC. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* 2000; 13(3): 241–7.
25. Barnes D. *Multiple sclerosis. Questions and answers*. UK Merit Publishing International; 2000.
26. Compston A and Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1221–31.
27. Robertson NP, Fraser M, Deans J, et al. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119(Pt 2): 449–55.
28. de Jong BA, Huizinga TW, Zanelli E, et al. Evidence of additional genetic risk indicators of relapse-onset MS within the HLA region. *Neurology* 2002; 59(4): 549–55.
29. Zivich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, et al. Genetics and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Semin Immunol* 2009; 21(6): 328–33.
30. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Annals of Neurology* 1993; 33(3): 281–5.
31. Bruder CE, Piotrowski A, Gijsber AA, et al. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am J Hum Genet* 2008; 82(3): 763–71.
32. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC, et al. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 2010; 464(7293): 1351–6.
33. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(22): 12877–82.
34. Handunnetthi L, Handel AE, Ramagopalan SV. Contribution of genetic, epigenetic and transcriptomic differences to twin discordance in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(9): 1379–81.
35. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS One* 2009; 4(2): e4565.
36. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T-cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2009; 4(8): e6635.
37. Cantorna MT. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutr Rev* 2008; 66(10 Suppl 2): S135–8.
38. Golan D, Somer E, Dishon S, et al. Impact of exposure to war stress on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64(2): 143–8.
39. Mikaeloff Y, Caridate G, Tardieu M, et al. KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130(Pt 10): 2589–95.
40. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in MS. *Neurology* 2009; 73(7): 504–10.
41. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125(Pt 5): 952–60.
42. Kriesel JD, Sibley WA. The case for rhinoviruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(1):1–4.
43. Murray J. Infection as a cause of multiple sclerosis. *BMJ* 2002; 325(7373): 1128.
44. Bar-Or A. Immunology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23(1): 149–75.

Úplný seznam odkazů

45. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 938-52.
46. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 942-55.
47. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, et al. Multiple sclerosis: Advances in understanding, diagnosing and treating the underlying disease. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(1): 91-102.
48. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(20): 1430-8.
49. Frohman EM. Multiple sclerosis. *Med Clin North Am* 2003; 87(4): 867-97.
50. Trapp BD, Petersen J, Ransohoff RM, et al. Axonal transaction in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 278-85.
51. Peterson LK, Fujinami RS. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of MS. *J Neuroimmunol* 2007; 184(1-2): 37-44.
52. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126(Pt 2): 433-7.
53. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(22 Suppl 3): S13-21.
54. Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(5): 394-403.
55. Maglizzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associated with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130(Pt 4): 1089-104.
56. Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS at a B-cell fostering environment. *Trends Immunol* 2005; 26(5): 254-6.
57. Flensner G, Ek A-C, Söderhamn O, et al. Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology – an explorative survey. *BMC Neurol* 2011; 11: 27.
58. Syndulko K, Jafari M, Woldanski A, Baumhefner RW, Tourtellotte WW. Effects of Temperature in multiple sclerosis: a review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 1996; 10:23-34.
59. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci* 1995; 129(1): 1-8.
60. Simmons RD, Ponsonby AL, van der Mei I, et al. What affects your MS? Responses to an anonymous, Internet-based epidemiological survey. *Mult Scler* 2004; 10(2): 202-11.
61. Marino FE. Heat reactions in multiple sclerosis: An overlooked paradigm in the study of comparative fatigue. *Int J Hyperthermia* 2009; 25(1): 34-40.
62. Baker DG. Multiple sclerosis and thermoregulatory dysfunction. *J Appl Physiol* 2002; 92(5): 1779-80.
63. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65(3):135-8.
64. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, et al. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45(4): 435-7.
65. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, et al. A prospective study of fatigue in Multiple Sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14(12): 1338-43.
66. Pellicano C, Gallo A, Li X, et al. Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with MS. *Arch Neurol* 2010; 67(4): 447-53.
67. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002; 205(1): 51-8.
68. Tartaglia MC, Narayanan S, Arnold DL. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *Eur J Neurol* 2008; 15(4): 413-9.
69. DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993; 50(3): 301-4.
70. DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, et al. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci* 2008; 270(1-2): 28-39.
71. Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; 45(1): 33-8.
72. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363(9413): 978-88.
73. Chu ER and Chen CS. Optic neuritis - more than a loss of vision. *Aust Fam Physician* 2009; 38(10) 789-93.
74. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, et al. Acute demyelinating optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13(6): 375-80.
75. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1273-80.
76. Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. *Semin Ophthalmol* 2003; 18(4): 174-80.
77. Germann CA, Baumann MR, Hamzavi S. Ophthalmic diagnoses in the ED: Optic neuritis. *Am J Emerg Med* 2007; 25(7): 834-7.
78. Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3a): 664-7.
79. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254(Suppl 2): II73-6.
80. Gudiene D, Burba B. Mental disorders and their relation to brain location: diagnostic problems. *Medicina (Kaunas)* 2003; 39(2): 114-21.
81. Reiss JP, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *J Clin Neurosci* 2006; 13(2): 282-4.
82. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(9): 1144-50.
83. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, et al. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441-8.
84. Nicholas R, Young C, and Friede T. Bladder symptoms in multiple sclerosis: a review of pathophysiology and management. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6): 905-15.



A Project of the European Multiple Sclerosis Platform

Projekt organizace European Multiple Sclerosis Platform
(Evropská platforma pro roztroušenou sklerózu) ve spolupráci s IOMSN and RIMS



Akreditováno organizacemi CAS a ICN ve spolupráci s EANN.

