

MODUŁ 1

Zrozumieć stwardnienie rozlane

wersja polska



Tytuł Modułu CME

Zrozumieć stwardnienie rozsiane

Cele nauki



Po zakończeniu tego modułu uczestnik będzie potrafił:

- Docenić znajomość patofizjologii SM jako podstawy do podejmowania decyzji związanych z leczeniem SM.
- Rozpoznać różne postacie choroby SM, ich naturalną historię i progresję.
- Wymienić czynniki genetyczne, etniczne, płciowe i środowiskowe mające wpływ na występowanie SM.
- Opisać strukturę układu nerwowego oraz zachodzących w nim zmian na skutek SM.
- Wyjaśnić funkcjonowanie systemu immunologicznego oraz sposób w jaki SM zaburza jego rolę.
- Opisać pierwotne przyczyny patofizjologiczne najpowszechniejszych objawów choroby SM.
- Zrozumieć, że przyczyną choroby jest zapalenie i demielinizacja aksonów, które zaburzają przewodzenie impulsów nerwowych.
- Zrozumieć, że zmiany patologiczne w obrębie kory mózgowej, tj. zapalne zmiany ogniskowe (zmiany korowe mózgu) i atrofia (grubość kory mózgowej), mogą determinować niepełnosprawność poznawczą w chorobie SM.

Docelowi odbiorcy

Kurs został opracowany z myślą o sprostaniu potrzebom edukacyjnym pielęgniarek, które są zainteresowane zapewnieniem optymalnej opieki ludziom chorym na SM.

Akredytacja

Ten e-learningowy program szkoleniowy został akredytowany przez Królewskie Kolegium Pielęgniarstwa (*Royal College of Nursing*, RCN) w zakresie przyznawania punktów kredytowych za ustawiczny rozwój zawodowy.

Niniejszy program ustawicznego kształcenia został zatwierdzony przez Międzynarodową Radę Pielęgniarek (*International Council of Nurses*, ICN) w zakresie przyznawania punktów kredytowych w ramach Międzynarodowego Kształcenia Ustawicznego Pielęgniarek (*International Continuing Nursing Education Credits*, ICNEC).

System punktów kredytowych

Królewskie Kolegium Pielęgniarstwa i Międzynarodowa Rada Pielęgniarek przyznaje maksymalnie 5 punktów kredytowych za ten moduł szkolenia e-learningowego. Po zakończeniu kursu (tj. wszystkich 5 modułów) uczestnicy mogą odebrać on-line wirtualny dyplom ukończenia kursu.

Przewidywany czas na zakończenie modułu: 5 godzin.

Ujawnianie niezarejestrowanych wskazań

To zadanie edukacyjne może obejmować omawianie opublikowanych i badanych zastosowań środków niezarejestrowanych przez EMEA lub lokalne władze regulacyjne. RCN, ICN, EANN, EMSP, RIMS, IOMSN, SCI, i Novartis nie zalecają stosowania jakiegokolwiek produktu leczniczego w innych celach niż zarejestrowane wskazania.

Opinie wyrażone w trakcie szkolenia należą do kadry szkoleniowej i niekoniecznie pokrywają się z opiniami RCN, ICN, EANN, EMSP, RIMS, IOMSN, SCI i Novartis. Podczas omawiania zatwierdzonych wskazań, przeciwwskazań i ostrzeżeń, należy bazować na oficjalnych charakterystykach produktów leczniczych obowiązujących w danym kraju.

Udział w szkoleniu

Udział w szkoleniu i przyznanie punktów kredytowych CME za ukończenie kursu są bezpłatne. W czasie trwania TBC 2013, do TBC 2015, uczestnicy muszą: (1) przeczytać cele nauczania i informacje od kadry, (2) uczestniczyć w całym szkoleniu składającym się z 5 podstawowych modułów, (3) wypełnić test końcowy po każdym module zaznaczając właściwą odpowiedź na każde pytanie, oraz (4) wypełnić on-line formularz oceny każdego modułu. Po pomyślnym zdaniu wszystkich 5 testów końcowych (uzyskując wynik na poziomie 75% lub wyższym) i wypełnieniu formularza oceny on-line, każdy uczestnik otrzyma pisemne potwierdzenie zaliczenia kursu-gotowe do ściągnięcia, zapisania i wydrukowania.

Zrzeczenie się odpowiedzialności

Uczestnicy mają dorożumiany obowiązek stosować nowo zdobyte informacje z myślą o podwyższeniu jakości opieki sprawowanej nad pacjentami oraz w celu osobistego rozwoju zawodowego. Informacje przedstawione w niniejszych materiałach nie mają służyć jako wytyczne dotyczące leczenia pacjentów. Pielęgniarkom nie wolno stosować zabiegów i leków oraz innych metod diagnozowania i leczenia omawianych lub sugerowanych podczas szkolenia bez wcześniejszej oceny stanu pacjenta i ewentualnych przeciwwskazań, przeglądu istotnych informacji o produkcie dostarczonych przez wytwórcę i bez porównania z rekomendacjami innych instytucji.

Przyznanie grantu

Niniejsza aktywność jest finansowana przez grant edukacyjny przyznany przez firmę Novartis Pharma AG.

Spis treści: Moduł 1

Zrozumieć stwardnienie rozsiane

1. Dlaczego znajomość patofizjologii stwardnienia rozsianego (SM) wpłynie na poprawę opieki nad pacjentami?	6
2. Demografia SM.....	7
2.1 Cele nauki.....	7
2.2 Ogólne informacje o SM	7
2.3 Definicja i klasyfikacja stwardnienia rozsianego	10
2.3.1 Rzutowo-remisyjna postać SM (RRMS)	10
2.3.2 Wtórnie postępująca postać SM (SPMS)	10
2.3.3 Pierwotnie postępująca postać SM (PPMS).....	10
2.3.4 Postępująco-nawracająca postać SM (PRMS).....	11
2.4 Kliniczny przebieg SM w czasie.....	11
2.5 Czynniki sprzyjające chorobie SM	12
2.5.1 Rasa	12
2.5.2 Wiek.....	13
2.5.3 Płeć.....	13
2.5.4 Genetyka	14
2.5.5 Witamina D	17
2.5.6 Rola stresu w SM	17
2.5.7 Palenie a SM	17
2.5.8 Czynniki wirusowe	17
Podsumowanie	19
3. Zrozumienie przyczyn SM	20
3.1 Wprowadzenie	20
3.2 Zalecana dodatkowa lektura	20
3.3 Cele nauki.....	20
3.4 Ogólna budowa zdrowego układu nerwowego	21
3.4.1 Struktura rdzenia kręgowego.....	28
3.4.2 Podsumowanie	28
3.5 Ogólna funkcja zdrowego układu odpornościowego	29
3.5.1 Odporność wrodzona i nabyta	29
3.5.2 Wrodzona odporność	32

3.5.3	Adaptacyjna (nabyta) odporność	32
3.5.4	Podsumowanie	34
3.6	Patofizjologia SM	34
3.6.1	Zmiana w stwardnieniu rozsianym	35
3.6.2	Podstawowe procesy patologiczne: zapalenie i neurodegeneracja	35
3.6.4	Podsumowanie	37
4	Powiązanie patofizjologii z objawami SM	38
4.1	Cele nauki	38
4.2	Wprowadzenie	38
4.3	Wrażliwość chorych na SM na ciepło	39
4.4	Zależność męczliwości od patofizjologii SM	40
4.5	Zapalenie nerwu wzrokowego	40
4.6	Objawy pozytywne a SM	41
4.7	Zaburzenia psychiczne u osób z SM	41
4.8	Zaburzenia poznawcze w przebiegu SM	41
4.9	Patofizjologiczne zaburzenia pracy jelit	42
4.10	Objawy ze strony pęcherza moczowego	42
	Podsumowanie modułu	44
	Zalecana literatura	Error! Bookmark not defined.
	Piśmiennictwo	Error! Bookmark not defined.



MODUŁ 1

Zrozumieć stwardnienie rozsiane



1. Dlaczego znajomość patofizjologii stwardnienia rozsianego (SM) wpłynie na poprawę opieki nad pacjentami?

Intro

Ważne jest, aby Pielęgniarki SM poznały patofizjologię rozwoju stwardnienia rozsianego. Dzięki temu zdobędą odpowiednią wiedzę i informacje niezbędne do udzielania odpowiedzi na pytania pacjentów dotyczących przyczyn choroby i jej wpływu na ich dalsze życie. Wiedza i porady przekazane przez pielęgniarki pomogą pacjentom, ich rodzinom i opiekunom zbudować realistyczny obraz progresji choroby, ocenić korzyści leczenia oraz ustalić odpowiednie oczekiwania wobec efektów terapii.

Patofizjologia pozwala również wyjaśnić szereg objawów zwykle odczuwanych przez pacjentów z SM, oraz stanowi podstawę do identyfikacji celów terapeutycznych oraz optymalizacji aktualnych i nowych terapii. Dodatkowo, zrozumienie patofizjologii SM może pomóc przewidzieć w jaki sposób osoba chora na SM zareaguje na leczenie. Dostarczy również cenne informacje na temat rozpoznania i leczenia ewentualnych działań niepożądanych wywołanych przez stosowane leki.

2. Demografia SM

2.1 Cele nauki

Po zakończeniu tego rozdziału uczestnik będzie potrafił lepiej:



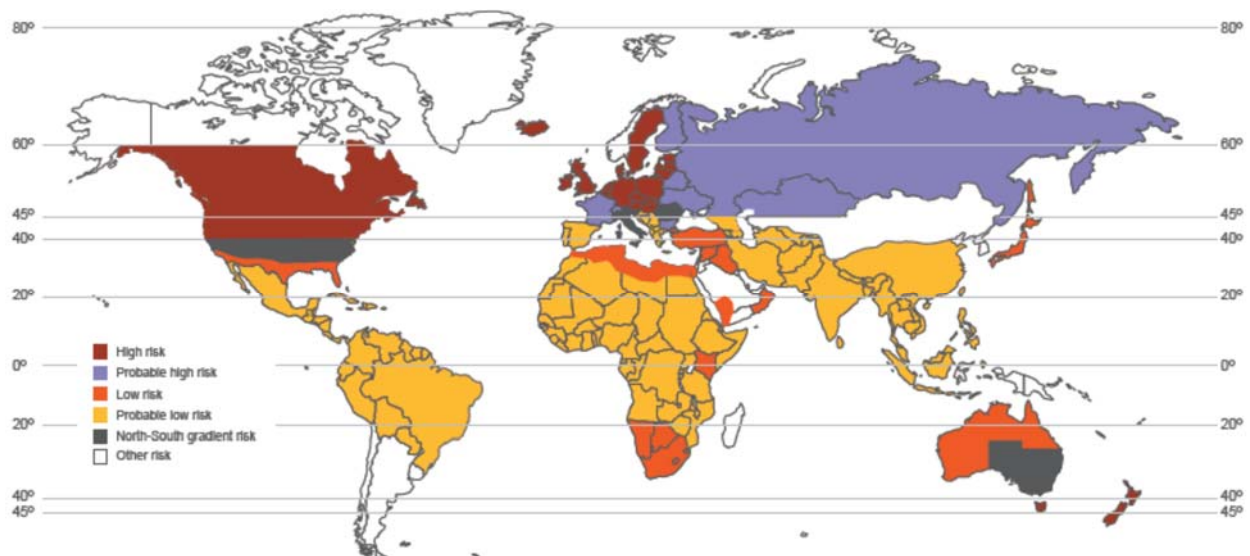
- Zrozumieć jakie znaczenie ma znajomość patofizjologii SM w podejmowaniu decyzji związanych z leczeniem SM
- Rozpoznać różne postacie choroby SM, ich naturalny rozwój i progresję.
- Wymienić czynniki genetyczne, etniczne, płciowe i środowiskowe mające wpływ na występowanie SM

2.2 Ogólne informacje o SM

Występowanie stwardnienia rozsianego na świecie jest zróżnicowane i wydaje się być zależne od lokalizacji geograficznej i czynników genetycznych. Zakłada się, że na SM cierpi do 2,5 miliona ludzi na całym świecie i że choroba występuje częściej w klimatach chłodniejszych¹. Globalnie, zakładana mediana występowania SM wynosi 2,5 na 100.000 (w zakresie 1,1–4)². Regionalnie, zakładana mediana występowania SM jest największa w Europie (3,8 na 100.000), następnie w krajach regionu wschodnio-śroziemnomorskiego (2), w krajach obu Ameryk (1,5), w krajach zachodniego Pacyfiku (0,9) i krajach Afryki (0,1). Na chorobę zapada dwukrotnie więcej kobiet niż mężczyzn (ryzyko zachorowania na SM w okresie życia: 2,5% dla kobiet i 1,4% dla mężczyzn)³. Najczęstsze występowanie notowane jest w wieku od 35 do 64 lat.⁴



Średnia częstość występowania SM w Europie szacowana jest na 4 przypadki na 100.000 osób na rok, przy czym wskaźnik dla kobiet jest dwukrotnie wyższy niż dla mężczyzn.



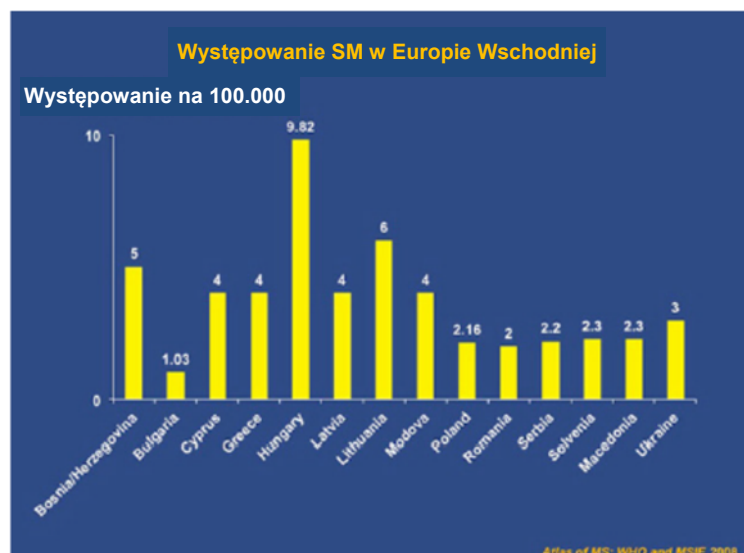
Ryc. 1 Geograficzne rozmieszczenie stwardnienia rozsianego

Kraje europejskie z największym wskaźnikiem występowania SM obejmują Chorwację (29 na 100.000), Islandię (10), Węgry (9,8), Słowację (7,5), Wielką Brytanię (6), Litwę (6), Danię (5,9), Norwegię (5,5) i Szwajcarię (5) (Ryc. 2 i 3)².

7 Zrozumieć stwardnienie rozsiane



Ryc. 2 Występowanie SM w Europie Zachodniej



Ryc. 3 Występowanie SM w Europie Wschodniej

SM jest najczęstszym poważnym, przewlekłym zaburzeniem neurologicznym wśród młodych dorosłych⁵. Jest chorobą progresywną, autoimmunologiczną i degeneracyjną charakteryzująca się zapaleniem w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), głównie zapaleniem istoty białej, które jest skutkiem kombinacji czynników klinicznych, patologicznych i immunologicznych w powiązaniu z interakcją między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi⁶. Zwykle choroba rozpoczyna się między 20 a 40 rokiem życia i występuje częściej u młodych kobiet niż mężczyzn. Jednak, mężczyźni zwykle zapadają na SM później i mają gorsze rokowania⁷. Bez względu na płeć, choroba jest często diagnozowana w momencie życia, kiedy to obowiązki domowe i zawodowe są największe, co bardzo wpływa na rodzinę z punktu społeczno-ekonomicznego^{8,9}.

SM może powodować szeroki i nieprzewidywany zakres zaburzeń neurologicznych, które są unikalne dla każdego pacjenta. Ponieważ zaburzenia neurologiczne mogą dotyczyć każdej części OUN, SM może wywołać szereg niepokojących objawów, takich jak ciężkie zmęczenie, zaburzenia widzenia, nietrzymanie moczu lub stolca, trudności z poruszaniem się, spastyczność, drżenie, ból, dysfunkcje seksualne, depresję i zaburzenia w sferze poznawczej. Wiele osób z SM odczuwa kilka objawów równocześnie, a u 90% osób chorych na SM objawy występują we wczesnym etapie choroby. U większości dojdzie do progresji choroby⁸. Różnorodność objawów i nieprzewidywalny charakter SM sprawiają, że należy ona do najtrudniejszych do leczenia chorób neurologicznych.

Zaobserwowany czas przeżycia wśród ludzi z SM znacząco się różnił w przeszłości, ale ostatnie badania wykazały bardziej odtwarzalne dane statystyczne. Przykładowo, ostatnio zanotowano 3,5-krotny wzrost śmiertelności wśród Brytyjczyków z SM w porównaniu do populacji ogólnej¹⁰. Palenie tytoniu i choroby układu oddechowego stanowiły główne czynniki związane z wzrostem śmiertelności. W badaniu norweskim, mediana czasu przeżycia od początku SM wynosiła 41 lat w porównaniu do 49 lat w odpowiedniej populacji, a śmiertelność wzrosła 2,5-krotnie¹¹. Średnie czasy przeżycia były dłuższe wśród pacjentów z rzutowo-remisywną postacią SM (43 lata) niż u pacjentów z postacią pierwotnie postępującą (49 lat), a względne ryzyko zgonu (RMR) było wyższe w grupie pierwotnie postępującej postaci SM (RMR = 1,55). Na podstawie aktów zgonów 57% osób zmarło z powodu SM. Analogicznie, duże badanie kanadyjskie z udziałem 6.917 pacjentów z SM wykazało ogólny ujednolicony wskaźnik śmiertelności na poziomie 2,89 wśród osób chorych na SM, a pacjenci z SM żyli około 6 lat krócej niż przewidywany czas dla populacji ogólnej¹².



SM jest najczęstszą poważną, przewlekłą chorobą neurologiczną wśród młodych dorosłych. Mężczyźni często zapadają na nią później, ale mają gorsze rokowania. SM może powodować szeroki i nieprzewidywalny zakres zaburzeń neurologicznych, które różnią się w zależności od pacjenta.



Zastanów się...

W jaki sposób dokładniejsze poznanie przyczyn choroby może wpłynąć na poprawę umiejętności rozmawiania o stwardnieniu rozsianym z pacjentami?

2.3 Definicja i klasyfikacja stwardnienia rozsianego

W praktyce klinicznej rozpoznanie określonej kategorii lub klasyfikacji choroby może być trudne, ze względu na znaczną zmienność osobniczą SM. Z tego względu, istotne jest, aby uważnie omawiać obraz choroby i upewnić się, że pacjenci rozumieją, że przebieg ich typu SM będzie miał unikalny charakter w całym okresie ich życia. Ponadto, nie wszystkie osoby z SM osiągną ten sam stopień niepełnosprawności. Mogą istnieć znaczne różnice w rokowaniach i trudnościach funkcjonalnych pomiędzy pacjentami. Poniżej opisano kilka dobrze zdefiniowanych etapów i typów SM.



Upewnij się, że pacjenci rozumieją, że przebieg ich typu SM będzie miał unikalny charakter w całym okresie ich życia.

Cztery kategorie choroby zostało krótko omówione poniżej¹³. Dokładniejsze informacje na temat poszczególnych typów choroby zawiera Moduł 2. Ogólna klasyfikacja poszczególnych kategorii przedstawia się w sposób następujący:

2.3.1 Rzutowo-remisyjna postać SM (RRMS)

RRMS jest najczęściej występującą postacią SM i odpowiada za 85% przypadków SM w chwili rozpoznania¹⁴. Charakteryzuje się występowaniem nawrotów (okres, w którym osoba chora na SM odczuwa ostre pogorszenie, trwające przez co najmniej 24 godziny, a zwykle przez kilka dni lub tygodni, po którym następuje poprawa trwająca co najmniej jeden miesiąc), które zwykle trwają kilka dni lub tygodni, po których następuje całkowite wyzdrowienie lub częściowe wyzdrowienie połączone z pewnym stopniem niesprawności.



RRMS – najczęściej występująca postać SM odpowiedzialna za 85% przypadków SM w chwili rozpoznania.

2.3.2 Wtórnie postępująca postać SM (SPMS)

SPMS jest długotrwałym wynikiem RRMS, występującym, gdy kliniczny przebieg RRMS zmienia się w taki sposób, że pacjent odczuwa stałe pogorszenie funkcji; przerwy między nawrotami wydłużają się i następuje stałe pogorszenie funkcji¹.

2.3.3 Pierwotnie postępująca postać SM (PPMS)

PPMS występuje u ok. 10–15% populacji z SM. W przeciwieństwie do RRMS objawy rozwijają się równie szybko u pacjentów obu płci, a choroba ma charakter postępujący od momentu rozpoznania bez wyraźnych okresów nawrotów czy remisji.



PPMS występuje u ok. 10–15% populacji chorej na SM.

2.3.4 Postępująco-nawracająca postać SM (PRMS)

PRMS odpowiada za ok.5% przypadków SM. Tak jak w przypadku pacjentów z PPMS, u pacjentów z PRMS następuje stałe pogorszenie stanu od początku choroby, jednak podobnie jak u osób z SPMS, występują zaostrzenia objawów, między którymi ma miejsce stałe narastanie uszkodzeń neurologicznych.



PRMS odpowiada za ok.5% przypadków SM.

Ciężkość choroby różni się znacznie między poszczególnymi osobami, bez względu na typ choroby przypisany im w momencie rozpoznania¹⁵.

2.4 Kliniczny przebieg SM w czasie

Pomimo nieprzewidywalnego charakteru SM, wyniki badań kohortowych dostarczyły ogólne markery prognostyczne.

- i. Czynniki wskazujące na bardziej korzystne rokowania:
 - młodszy wiek w chwili rozpoznania.
 - płeć żeńska.
 - pojedyncze objawy (zwłaszcza wzrokowe lub sensoryczne).
 - całkowite wyzdrowienie między rzutami.
 - długie przerwy między nawrotami i niska liczba rzutów
- ii. Czynniki wskazujące na niekorzystne rokowania:
 - płeć męska.
 - starszy wiek w chwili rozpoznania (>40 lat).
 - objawy motoryczne, mózdkowe lub zaburzenia czynności zwieraczy.
 - występowanie wielu objawów.
 - częste rzuty w ciągu pierwszych 5 lat.
 - krótka przerwa między dwoma pierwszymi rzutami.
 - krótki czas osiągnięcia stopnia 4 nieprawności wg Rozszerzonej Skali Stopnia Nieprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale* - EDSS).

Więcej informacji na temat rokowań choroby SM znajduje się w Module 2, Rozdział 6.

2.5 Czynniki sprzyjające chorobie SM

Zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne wpływają na etiologię choroby SM, a czynniki genetyczne przyczyniają się również do podatności na SM. Szczególnie wysokie występowanie SM odnotowuje się wśród mieszkańców północnej Europy i ich potomków, również tych osiadłych w Australii, Nowej Zelandii i Północnej Ameryce. Sugerowano, że SM występuje często na obszarach zamieszkałych przez Wikingów i Gotów oraz, że osoby pochodzące z tych terenów rozniosły tę skłonność po całej Europie, Nowym Świecie, Południowej Afryce, Australii i Nowej Zelandii¹⁶. Inne wskaźniki występowania są następujące^{17,18}:

- Wielka Brytania: 80–250 na 100.000.
- Skandynawia: 32–93 na 100.000.
- Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (powyżej 37°N): 69 na 100.000.
- Azja, Afryka, Ameryka Południowa: 5 na 100.000.
- Kanada: 150–200 na 100.000.
- Orkady i Wyspy Szetlandzkie i południowo-wschodnia Szkocja: 250 na 100.000 mieszkańców – najwyższy wskaźnik chorobowości na świecie.

Współczynnik chorobowości SM znacząco wzrasta wraz z każdym stopniem północnej szerokości geograficznej, o 1,5% wśród mężczyzn ($p = 0,013$) i 1% wśród kobiet ($p = 0,015$). Kraje równikowe zwykle stanowią obszary niskiego ryzyka, podczas gdy kraje położone skrajnie na północ lub południe to obszary wysokiego ryzyka⁷.



Zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne wpływają na etiologię choroby SM, a czynniki genetyczne przyczyniają się również do podatności na SM.

Pacjenci często pytają o to, dlaczego zachorowali na SM. Nie ma jednej przyczyny i choroba jest wieloczynnikowa – istotne są predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe, ekspozycja na wirusy a także prawdopodobnie wpływ hormonów.

Pielęgniarki SM muszą znać obecne koncepcje związane z etiologią SM i zmianami patologicznymi charakterystycznymi dla choroby, tak aby były w stanie lepiej radzić sobie z obawami swoich pacjentów i ich rodzin.

2.5.1 Rasa

SM częściej występuje u przedstawicieli rasy kaukaskiej niż innych ras¹⁹. SM było praktycznie nieznane wśród czarnych mieszkańców Afryki, chociaż w ostatnim czasie coraz częściej donosi się o występowaniu SM wśród przedstawicieli tych ras. Pomimo, iż faktycznie SM może częściej występować u Amerykanów rasy białej niż Afroamerykanów, to u tych ostatnich choroba może mieć bardziej agresywny przebieg i może prowadzić do większego stopnia niepełności²⁰. Badania na temat migracji są szczególnie interesujące biorąc pod uwagę przyczyny SM. Prawdopodobieństwo wystąpienia SM można ustalić już we wczesnym okresie życia. Zatem, osoby urodzone w obszarze wysokiego ryzyka (np. w północnej Europie, północnej części USA, południowej Kanadzie, południowej Australii lub Nowej Zelandii), które przeniosą się do regionu niskiego ryzyka (np. Azji, Ameryki Południowej, na Bliski Wschód) przed 15 rokiem życia, będą

charakteryzowały się niskim ryzykiem. Analogicznie, ludność japońskiego pochodzenia mieszkająca w USA będzie bardziej skłonna zachorować na SM niż Japończycy mieszkający na terytorium Japonii²¹.

W niektórych grupach etnicznych występuje nieproporcjonalnie niska chorobowość na SM, np. u Maltańczyków, Inuitów, Lapończyków, mieszkańców Syberii, węgierskich Romów i mieszkańców Azji Środkowej¹⁵.



SM częściej występuje u przedstawicieli rasy kaukaskiej niż innych ras. Prawdopodobieństwo wystąpienia SM można ustalić już we wczesnym okresie życia

2.5.2 Wiek

Chociaż SM może wystąpić w każdym wieku, średni wiek w momencie rozpoznania wynosi ok. 30 lat na całym świecie. SM u dzieci występuje niezbyt często (ok. 5% przypadków). U dzieci zwykle przyjmuje ono postać nawrotów objawów sensorycznych. Ponad 90% dzieci z SM ma typ RRMS. Pomimo, iż przebieg choroby jest zwykle wolniejszy niż u dorosłych, to nadal może dojść do znacznego stopnia niesprawności w okresie wczesnej dorosłości. W momencie wystąpienia objawów nie jest jasne, które dzieci zapadną na stwardnienie rozsiane²².



Średni wiek w momencie rozpoznania wynosi ok. 30 lat na całym świecie.

2.5.3 Płeć

Jak w przypadku większości innych chorób autoimmunologicznych, SM występuje głównie u kobiet. Stosunek kobiet do mężczyzn chorych na SM wynosi około 2 do 3:1. Jest to zgodne z tym, że kobiety, zwłaszcza w latach rozrodczych są bardziej narażone na choroby autoimmunologiczne. Kobiety w regionach wysokiego ryzyka posiadają ryzyko zachorowania w całym okresie życia równe 1 na 200²³. Ponadto, na objawy SM wpływa również wzrost i spadek hormonów w czasie cyklu menstruacyjnego²⁴. Jednym wyjątkiem od tego jest typ PPMS, na który mężczyźni zapadają częściej. Natomiast u mężczyzn, stwardnienie rozsiane jest zwykle powiązane z cięższym przebiegiem i gorszymi rokowaniami²⁵.



U mężczyzn stwardnienie rozsiane jest zwykle powiązane z cięższym przebiegiem i gorszymi rokowaniami.

Wiadomo, że hormony płciowe odgrywają centralną rolę modulatorów odpowiedzi immunologicznej w chorobach autoimmunologicznych. Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej może być powiązane z niższym ryzykiem SM, co sugeruje, że hormony płciowe mogą odgrywać rolę w zmniejszeniu liczby nawrotów obserwowanych w czasie ciąży i ich zwiększeniu po porodzie. W celu ustalenia dokładnego związku między SM i nierównowagą hormonalną konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań.

2.5.4 Genetyka

Zróznicowanie geograficzne choroby może wynikać czasem z predyspozycji genetycznych. Badania rodzinne i [badania bliźniąt](#) wskazują na silny udział czynnika genetycznego w etiologii stwardnienia rozsianego. Wskaźnik występowania SM wśród członków rodziny osoby chorej na SM jest wyższy niż spodziewany u osób przypadkowych. Częstość występowania tej choroby u krewnych 1. stopnia pokrewieństwa jest około 20-40 razy wyższa niż w ogólnej populacji²⁶. Jednakże nie można tego w całości przypisywać genetyce, gdyż większość członków rodziny prowadzi podobny styl życia przebywając w podobnym środowisku.



20% osób chorych na SM ma obciążony wywiad rodzinny. Niemniej poza pewną podatnością genetyczną SM nie jest chorobą genetyczną.

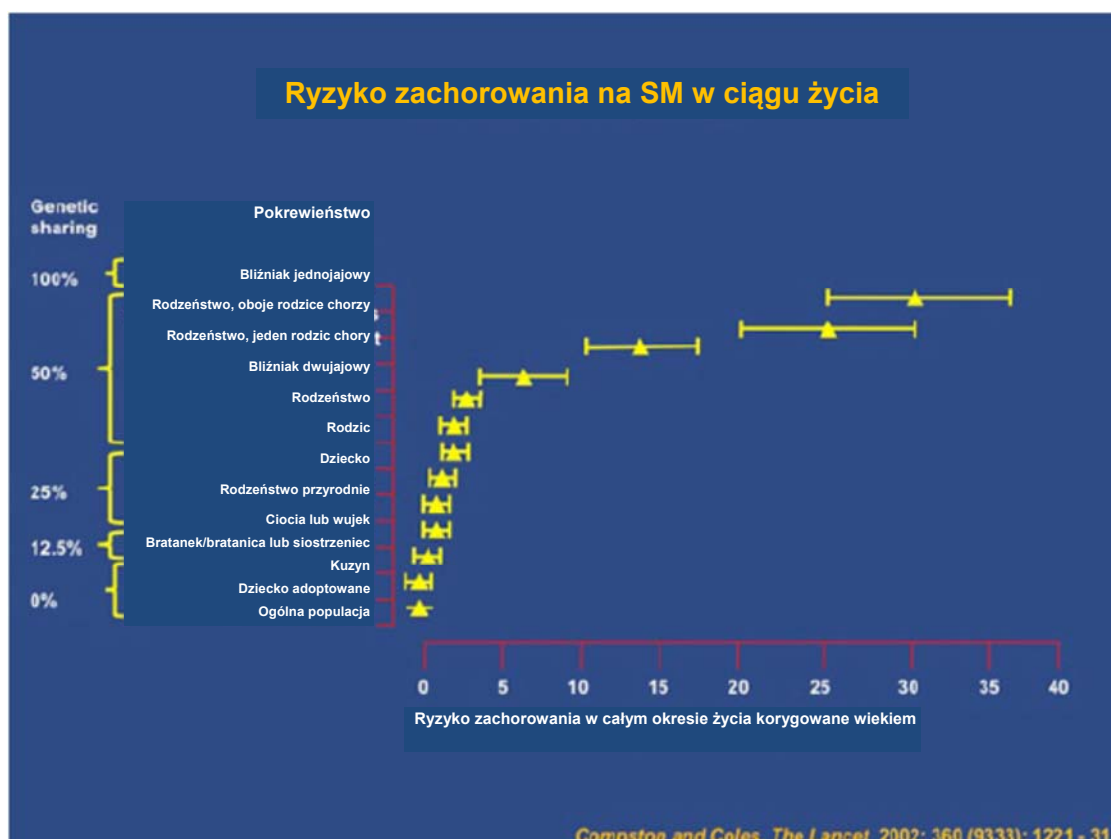
Badania z udziałem bliźniąt

W teorii, gdyby ryzyko zachorowania na SM było wyłącznie uzależnione od genów, to rozpoznanie SM u jednego z bliźniąt jednojajowych oznaczałoby, że drugie z bliźniąt będzie miało 100% prawdopodobieństwo zachorowania na SM. W rzeczywistości tak się nie dzieje. W kanadyjskim badaniu par bliźniąt Sadovnick i wsp. obserwowali swoją grupę badawczą przez 7,5 lat³⁰. Odkryli, że wskaźnik zgodności wynosi około 30% u bliźniąt jednojajowych, w porównaniu do 4,7% wskaźnika u bliźniąt dwujajowych. Wskaźnik dla bliźniąt dwujajowych jest zbliżony do wskaźnika dla rodzeństwa niebliźniaczego.

Ostatnie badania podkreśliły fakt, że bliźnięta jednojajowe mogą w rzeczywistości nie być identyczne pod względem genetycznym lub epigenetycznym³¹. Baranzini i wsp. dokonali sekwencji genomu od bliźniąt jednojajowych niezgodnych pod kątem SM i zbadali metylację DNA i ekspresję genu w tym genomie³². Nie wykazano konsekwentnych różnic w sekwencji DNA, metylacji DNA lub ekspresji genów pomiędzy dzieckiem zdrowym i chorym. Wynik ten sugeruje, że środowisko ma kluczowe znaczenie w niezgodności między bliźniętami.

W związku z tym wysnuto wniosek, że 75% przypadków SM nie jest wynikiem czynników genetycznych^{33,34}.

Jednym z najczęściej zadawanych pytań przez osobę, u której rozpoznano SM jest: **„Czy SM jest dziedziczne?”** Podczas prowadzenia poradnictwa wśród pacjentów SM i ich rodzin należy wyjaśnić, że ryzyko dla krewnych pierwszego stopnia pokrewieństwa jest większe niż dla krewnych drugiego stopnia pokrewieństwa. Ogólnie, najwyższe ryzyko korygowane wiekiem ma rodzeństwo, następnie rodzice, dzieci, wujkowie, ciotki i kuzyni²⁶ (Ryc. 4).



Ryc. 4 Ryzyko zachorowania na SM w ciągu życia

„Czy SM jest dziedziczne?”

Brytyjczycy porównali ryzyko wystąpienia SM u krewnych 1. i 2. stopnia pokrewieństwa z pacjentem chorym na SM i zanotowało następujące wyniki²⁷

- Siostra = 4,4%
- Brat = 3,2%
- Rodzic = 2,1%
- Dziecko = 1,8%

Jeśli oboje rodziców choruje na SM, ryzyko wystąpienia choroby u ich dzieci jest większe i wynosi około 20%.



Ryzyko zachorowania na SM jest większe u krewnych pierwszego stopnia pokrewieństwa niż u krewnych drugiego stopnia.

Zidentyfikowano określone markery genetyczne jako możliwe geny powodujące SM, chociaż należy jeszcze ustalić ich zgodność w ogólnej populacji SM. Pacjenci mogą poprosić o konsultacje genetyczne, jeśli planują rodzinę, jednak ze względu na złożony charakter genetyki i interakcji między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, skrining genetyczny lub poradnictwo genetyczne nie jest proste. Obecnie nie ma badania genetycznego pod kątem SM. Istnieje pewien związek między określonymi allelami antygenów zgodności tkankowej HLA, takimi jak HLA-DR2, a rozwojem SM²⁸. Inne geny nie związane z antygenem HLA mogą również odgrywać pewną rolę w podatności na SM.

Dane pochodzące z badań na bliźniakach wykazały, że SM nie jest chorobą wyłącznie dziedziczną. Wyższy stopień zgodności dla bliźniąt jednojajowych (25–34%) niż dla bliźniąt dwujajowych (2–5%) wskazuje na wysoki stopień dziedziczności. Przedmiotem różnorodnych badań genetycznych było przeanalizowanie ryzyka zachorowania na SM członków rodziny osoby chorej. Najwyższe ryzyko (~25–34%) mają genetycznie identyczne osobniki (bliźniaki jednojajowe), a najniższe ryzyko (~0,1–0,2% w regionach wysokiego ryzyka) - osoby niezwiązane genetycznie (ogólna populacja). Osoby adoptowane posiadają porównywalny poziom ryzyka co ogólna populacja. Oznacza to, że mieszkanie z chorą osobą ma niewielki wpływ lub nie ma wpływu na podatność na chorobę przy braku pokrewieństwa biologicznego^{7,26}. Naukowcy stwierdzili, że zarówno podatność genetyczna jak i czynniki środowiskowe mają wpływ na rozwój i objawy kliniczne stwardnienia rozsianego²⁹.



Podatność genetyczna jak i czynniki środowiskowe mają wpływ na rozwój i objawy kliniczne stwardnienia rozsianego.

Ze względu na brak testów oceniających predyspozycje genetyczne na chorobę SM, trudno jest doradzać pacjentom, którzy chcą znać prawdopodobieństwo przekazania choroby swoim dzieciom. Jedyne co możemy zrobić to ocenić historię występowania choroby w rodzinie i wykazać empatię.

Badania z udziałem bliźniąt

W teorii, gdyby ryzyko zachorowania na SM było wyłącznie uzależnione od genów, to rozpoznanie SM u jednego z bliźniąt jednojajowych, oznaczałoby, że drugie z bliźniąt będzie miało 100% prawdopodobieństwo zachorowania na SM. W rzeczywistości tak się nie dzieje. W badaniu kanadyjskim par bliźniąt, Sadovnick i wsp. obserwowali swoją grupę badawczą przez 7,5 lat³⁰. Odkryli, że wskaźnik zgodności wynosi około 30% u bliźniąt jednojajowych, w porównaniu do 4,7% wskaźnika u bliźniąt dwujajowych. Wskaźnik dla bliźniąt dwujajowych jest zbliżony do wskaźnika dla rodzeństwa niebliźniaczego.

Ostatnie badania podkreśliły fakt, że bliźnięta jednojajowe mogą w rzeczywistości nie być identyczne pod względem genetycznym lub epigenetycznym³¹. Baranzini i wsp. dokonali sekwencji genomu od bliźniąt jednojajowych niezgodnych pod kątem SM, i zbadali metylację DNA i ekspresję genu w tym genomie³². Nie wykazano konsekwentnych różnic w sekwencji DNA, metylacji DNA lub ekspresji genów pomiędzy dzieckiem zdrowym i chorym. Wynik ten sugeruje, że środowisko ma kluczowe znaczenie w niezgodności między bliźniętami.

W związku z tym wysnuto wniosek, że 75% przypadków SM nie jest wynikiem czynników genetycznych^{33,34}.

16 Zrozumieć stwardnienie rozsiane

2.5.5 Witamina D

Innym czynnikiem prawdopodobnie mającym wpływ na rozwój choroby SM jest witamina D w organizmie pochodząca z diety i światła słonecznego³⁵. Wpływ położenia geograficznego był wielokrotnie obserwowany w rozwoju SM, gdzie częstość występowania choroby wzrastała wraz z większą szerokością geograficzną, czyli oddalając się od równika.

Hipoteza dotycząca higieny, zgodnie z którą nasze współczesne, ultra czyste warunki życia powodują nadwrażliwość układu odpornościowego, może również odgrywać tu rolę, gdyż rozmieszczenie geograficzne choroby pokrywa się również z lokalizacją krajów „wysoko rozwiniętych”³⁷.

2.5.6 Rola stresu w SM

Od dawna zakłada się, że stres może wywoływać rzuty SM, a zostało to potwierdzone w niedawno przeprowadzonych badaniach. Przykładowo, u pacjentów żyjących w strefie wojennej obserwowano znaczny wzrost liczby nawrotów SM³⁸.

2.5.7 Palenie a SM

Zaobserwowano, że palenie przyczynia się do wystąpienia SM. Badania epidemiologiczne wykazały, że palenie podnosi ryzyko SM o 40–80%³⁹. Dzieci narażone na dym papierosowy (tzw. bierne palenie) mają również większe ryzyko zachorowania na SM, a im dłuższe narażenie, tym większe ryzyko³⁹. Istnieją sprzeczne dane na temat tego, czy palenie stanowi również czynnik ryzyka dla przejścia SM z postaci RRMS do postaci SPMS.

Wśród ludzi z SM, palenie kojarzone jest z wyższym stopniem niesprawności, większą liczbą zmian T2 i T1, większym rozmiarem zmian i większym zakresem atrofii mózgu⁴⁰

2.5.8 Czynniki wirusowe

Według niektórych badań, SM i powiązane zaostrzenia choroby są związane z infekcjami wirusowymi lub bakteryjnymi⁴¹. Nawrót może być wywołany przez zakażenie wirusowe, np. zakażenie górnych dróg oddechowych⁴². Do wirusów wywołujących zaostrzenie należą, między innymi, wirus *paramykso*, koronawirus, wirus Epsteina-Barr, wirus *herpes zoster*, wirus *herpes simplex*, ludzki *herpeswirus*, wirus ospy i różyczki⁴³.

Witamina D

Posiadamy coraz większą wiedzę na temat wpływu witaminy D na układ odpornościowy i OUN, jak też wpływu witaminy D na rozwój SM. Badania eksperymentalne wykazały, że biologicznie aktywny metabolit witaminy D potrafi dostosować skład komórek T do bardziej przeciwdziałalnego i regulowanego stanu³⁶. Geograficzne rozmieszczenie SM można, zatem, wyjaśnić na podstawie hipotezy witaminy D.



Wskazówki dla pielęgniarek

W jaki sposób wyjaśnisz wybrane współczesne teorie dotyczące przyczyn SM osobie, u której właśnie zdiagnozowano chorobę?

Jak sprawdzisz czy pacjent zrozumiał przekazane przez ciebie informacje?

Na temat przyczyn SM krąży kilka teorii, a pacjenci ze świeżo zdiagnozowaną chorobą często chcą wiedzieć: „W jaki sposób zachorowałem?” Ważne jest, aby wyjaśnić przyczyny choroby, ponieważ bez jasnego ich zrozumienia, pacjenci często twierdzą, że nie są chorzy i mogą odmówić leczenia. Wpływ na etiologię SM mają czynniki środowiskowe i genetyczne. Czynniki genetyczne również zwiększają podatność na SM. Ze szczególną częstotliwością, SM występuje wśród populacji Europy Północnej i ich potomków. Nie ma jednej konkretnej przyczyny choroby - wpływa na nią podatność genetyczna, czynniki środowiskowe, narażenie na zakażenia wirusowe oraz - prawdopodobnie - działanie hormonów.

SM częściej występuje u przedstawicieli rasy kaukaskiej niż innych ras¹. Prawdopodobieństwo wystąpienia SM można ustalić już we wczesnym okresie życia. Osoby urodzone w obszarze wysokiego ryzyka (np. w północnej Europie, północnej części USA, które przeniosą się do regionu niskiego ryzyka (np. Azji, Ameryki Południowej, na Bliski Wschód) przed 15 rokiem życia, będą charakteryzować się niskim ryzykiem. Chociaż SM może wystąpić w każdym wieku, średni wiek w momencie rozpoznania wynosi ok. 30 lat na całym świecie. Chorują zarówno dzieci, jak i dorośli. Tak jak w przypadku większości chorób autoimmunologicznych, na SM chorują głównie kobiety.

Niekiedy zróżnicowanie w rozmieszczeniu geograficznym może wynikać z predyspozycji genetycznych. Występowanie tej choroby wśród krewnych pierwszego stopnia jest od 20 do 40 razy większe niż w populacji ogólnej. Jednak, nie można całkowicie przypisywać choroby czynnikom genetycznym, gdyż większość członków rodziny prowadzi podobny styl życia i żyje w podobnym środowisku. Zidentyfikowano konkretne markery genetyczne jako możliwe geny powodujące SM, chociaż należy to potwierdzić w szerszej populacji osób chorych na SM.

Innym czynnikiem, który ma prawdopodobny wpływ na wystąpienie SM jest witamina D w organizmie przyjmowana w pokarmie lub aktywowana słońcem. Wpływ położenia geograficznego był wielokrotnie obserwowany w rozwoju SM, gdzie częstość występowania choroby wzrastała wraz z większą szerokością geograficzną, czyli oddalając się od równika. Palenie również przyczynia się do rozwoju SM. Badania epidemiologiczne wykazały, że palenie zwiększa ryzyko SM o 40–80%. W kilku badaniach sugerowano, że SM i powiązanie zasilenia choroby są związane z zakażeniami wirusowymi lub bakteryjnymi.

Pielęgniarki powinny przekazać powyższe informacje pacjentom i ich rodzinom. Należy zwrócić szczególną uwagę na wszelkie szczegółowe pytania, np. dotyczące historii występowania SM w rodzinie. Wszystkie te informacje można omówić w trakcie rozmowy o lekach modyfikujących przebieg choroby. Można również poprosić pacjentów, aby powtórzyli przekazane im informacje własnymi słowami, sprawdzając w ten sposób zrozumienie przyczyn choroby.

Podsumowanie



- MS jest najpowszechniejszą przewlekłą chorobą neurologiczną wśród młodych dorosłych.
- Najczęściej występuje w krajach leżących najdalej od równika.
- Rasa, płeć, genetyka i czynniki środowiskowe mogą mieć wpływ na częstość występowania choroby.
- Pomimo, iż SM jest zwykle klasyfikowana wg czterech podstawowych typów (RRMS, SPMS, PPMS i PRMS), rokowania mogą się znacząco różnić między pacjentami



Zastanów się ...

Jaki wpływ ma znajomość czynników przyczyniających się do zachorowania na SM na moje kompetencje Pielęgniarki SM?

3. Zrozumienie przyczyn SM

3.1 Wprowadzenie

Intro

Solidna wiedza dotycząca patofizjologii SM jest ważna dla Pielęgniarki SM, ponieważ jednym z pytań najczęściej zadawanych przez osoby chore na SM jest: „Jakie są przyczyny tej choroby?” Ważne jest zatem, aby zapewnić jasną odpowiedź, która pomoże pacjentom zdobyć większą wiedzę na temat swojej dolegliwości i stworzy podstawę dla zrozumienia leczenia, zarówno pod kątem przepisanych leków, jak i równie ważnej samokontroli, która zostanie im zalecona.



Solidna wiedza dotycząca patofizjologii SM jest ważna dla Pielęgniarki SM, ponieważ jednym z pytań najczęściej zadawanych przez osoby chore na SM jest: „Jakie są przyczyny tej choroby?”

Patofizjologia SM obejmuje również mechanizmy odpowiedzialne za stany zapalne i degenerację układu nerwowego występującego w przebiegu SM. Ma to praktyczne znaczenie dla stosowania obecnie dostępnych leków modyfikujących przebieg choroby, oraz dla trwających i przyszłych badań. Wiedza w tym zakresie zapewnia ramy dla racjonalnego wyboru leczenia, pomaga przewidywać odpowiedź i wspiera zrozumienie działań niepożądanych, w momencie ich wystąpienia.

3.2 Zalecana dodatkowa lektura



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

Herlihy B. Nervous system: nervous tissue and brain. In: Herlihy B. (ed.), *The Human Body in Health and Illness*. 3rd ed. Philadelphia, PA: W B Saunders; 2007.

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

3.3 Cele nauki



Po zakończeniu tego rozdziału uczestnik będzie lepiej potrafił:

- Opisać budowę układu nerwowego oraz zachodzących w nim zmian na skutek SM.
- Wyjaśnić funkcjonowanie systemu immunologicznego oraz sposób w jaki SM zaburza jego rolę.

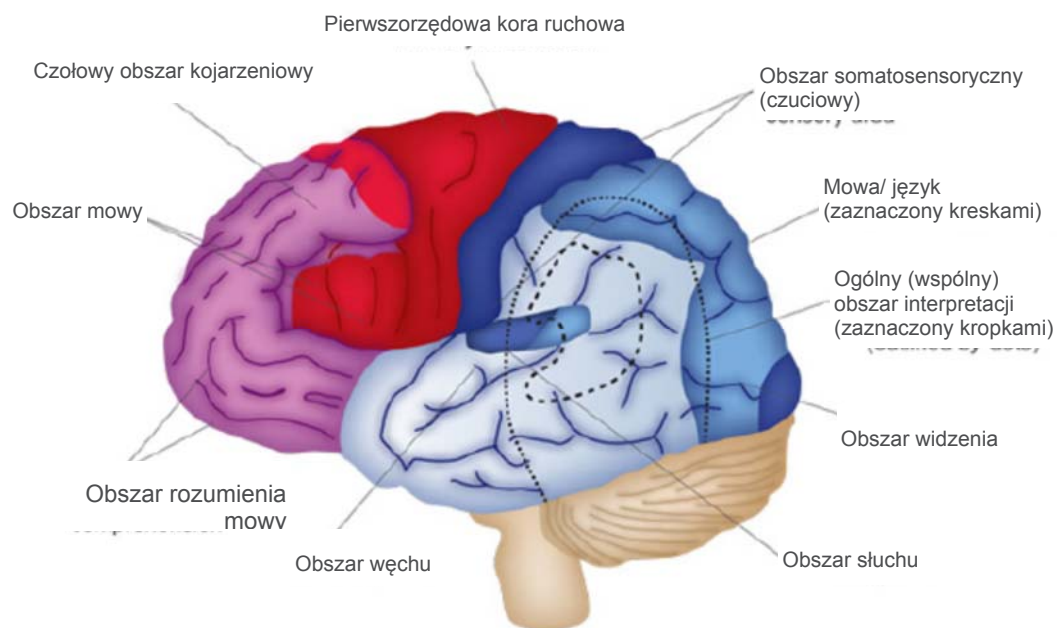
3.4 Ogólna budowa zdrowego układu nerwowego

Układ nerwowy składa się głównie z dwóch części:

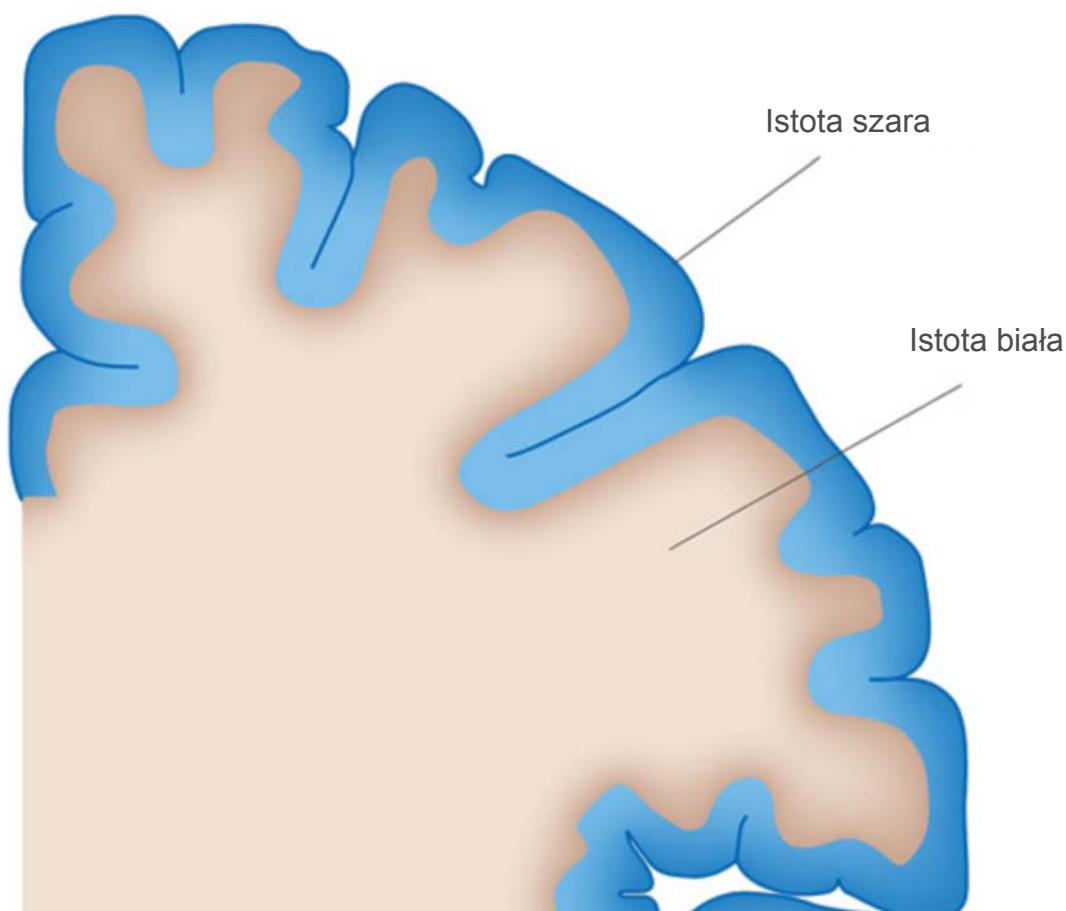
- ośrodkowego układu nerwowego (OUN)
- obwodowego układu nerwowego (PNS): który tworzą nerwy leżące poza mózgowiem i rdzeniem kręgowym.

OUN składa się z mózgowia i rdzenia kręgowego oraz nerwu wzrokowego. Pełni on rolę podstawowego punktu dowodzenia i koordynacji w organizmie ludzkim, który odbiera i przetwarza dane wejściowe i instruuje odpowiedzi. Mózgowie składa się z czterech podstawowych obszarów:

Półkule mózgowe, które są odpowiedzialne za wyższe funkcje mózgu, tj. mowę, pamięć, logiczne myślenie, emocje, świadomość, interpretowanie i przetwarzanie odczuć i odruchy świadome. Ciała komórkowe neuronów uczestniczące w wyższych funkcjach są zlokalizowane w zewnętrznej części niezmielinizowanej istoty szarej w mózgu, zwanej **korą mózgową**. Kora mózgowa składa się z setek miliardów neuronów i to w niej zachodzi przetwarzanie informacji. Zmielinizowana istota biała składa się z gęsto upchniętych wiązek włókien nerwowych przenoszących impulsy elektryczne do kory mózgowej. Istota biała odpowiada za komunikację między poszczególnymi obszarami w istocie szarej i między istotą szarą a pozostałą częścią organizmu (*patrz Ryc. 5 i 6*).



Ryc. 5 – Obszary funkcjonalne lewej półkuli



Ryc. 6 – Kora mózgowa

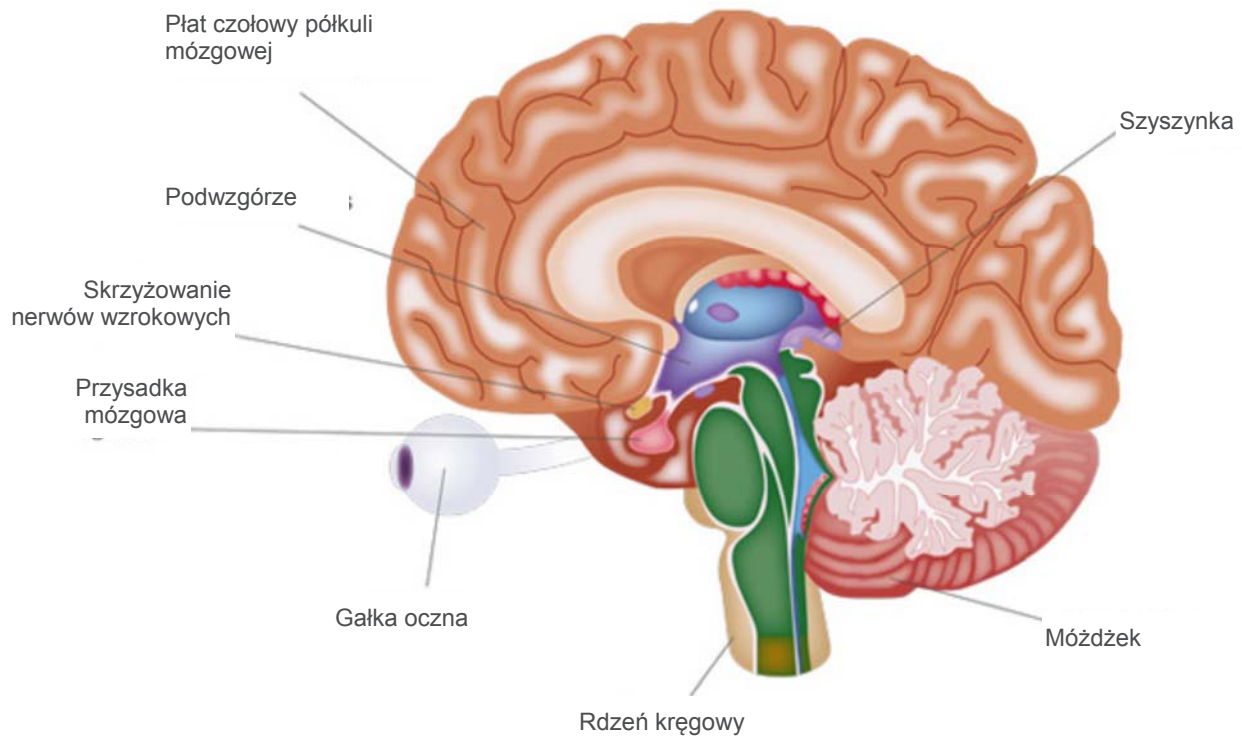
Międzymózgowie, znajdujące się w górnej części pnia mózgu, otoczone jest półkulami mózgowymi i składa się z:

- **wzgórza**, przekaźnika impulsów czuciowych przechodzących do kory czuciowej;
- **podwzgórza**, które reguluje temperaturę ciała, równowagę wodną i metabolizm.

Nadwzgórze, które składa się z szyszynki i splotu naczyniówkowego – węzła naczyń włosowatych produkujący płyn mózgowo-rdzeniowy

Pień mózgu, który kontroluje, między innymi, ważne funkcje organizmu, takie jak oddychanie, ciśnienie tętnicze krwi, przełykanie i wymiotowanie.

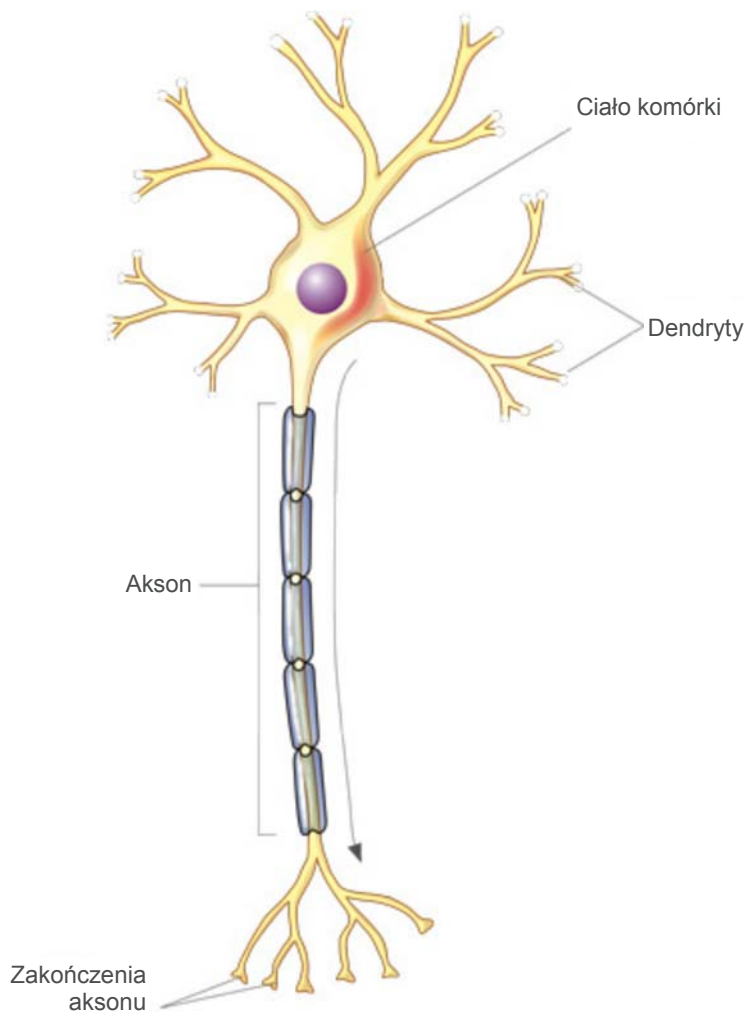
Móżdżek, który koordynuje aktywność mięśni szkieletowych i kontroluje utrzymanie równowagi ciała (patrz Ryc. 7).



Ryc. 7 – Pień mózgu, mózg i móżdżek

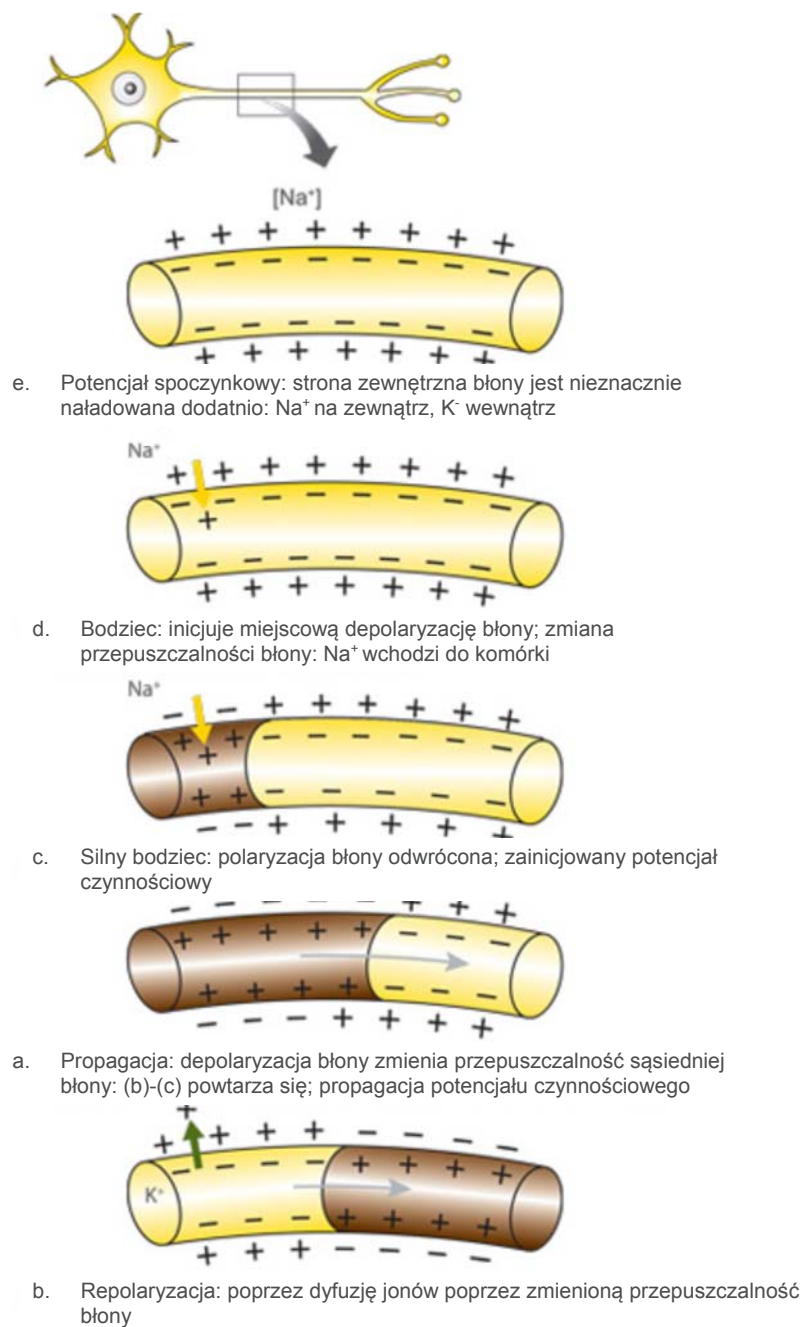
Neuron - składający się z głównego ciała komórki zawierającego jądro oraz innych struktur komórkowych- jest ośrodkiem metabolicznym komórki (*patrz Ryc. 8*). Z komórki odchodzą podobne do ramion procesy lub włókna, które mogą mieć do jednego metra długości. Włókna te są dwójakiego typu:

- **Dendryty**, które otrzymują sygnały elektryczne od sąsiednich komórek.
- **Aksony**, które generują, przekazują i propagują sygnały do następnego neuronu.



Ryc. 8 – Schemat neuronu

Informacje są przekazywane wzdłuż neuronu przez sygnały elektryczne (*patrz Ryc. 9*). Sygnały te obejmują serię wydarzeń (głównie ruch jonów, zwłaszcza sodu (Na^+) i potasu (K^+), które powodują przemieszczenie się ładunku elektrycznego wewnątrz komórki z dodatniego stanu depolaryzowanego z powrotem do ujemnego stanu spoczynku. Wynikłe fale aktywności elektrycznej są znane jako potencjały czynnościowe.



Ryc. 9 – Impuls nerwowy

Dotarcie impulsu nerwowego na koniec aksonu stymuluje uwolnienie neuroprzekaźników do szczeliny synaptycznej pomiędzy dwoma neuronami. Neuroprzekaźniki następnie ulegają rozproszeniu po szczeliny synaptycznej, łączą się z receptorami i pobudzają dendryty w drugim neuronie. Zatem sygnały nerwowe są propagowane przez czynniki elektryczne i chemiczne, w obrębie komórek i pomiędzy komórkami.



Sygnały nerwowe są propagowane przez czynniki elektryczne i chemiczne, w obrębie komórek i pomiędzy komórkami.

Aksony są otoczone **osłonkami mielinowymi** tak jak izolacja osłania drut metalowy w kablu elektrycznym. Zapobiegają rozproszeniu sygnału elektrycznego wzdłuż aksonu. Osłonki te zbudowane są z komórek występujących wyłącznie w OUN, zwanych *oligodendrocytami*, i otaczają kilka aksonów – jednorazowo aż do 60 różnych aksonów. W osłonkach mielinowych występują przerwy, zwane przewężeniami Ranviera, pozbawione mieliny. Przewężenia Ranviera są odpowiedzialne za szybkie przewodzenie elektrycznych impulsów nerwowych przez akson – pozwalają potencjałom czynnościowym przeskakiwać między przewężeniami w przyspieszonym tempie.

Mielina jest glikoproteiną (proteiną, z przyłączonymi cząsteczkami węglowodorowymi), i w związku z tym jest rozpoznawana przez komponenty układu odpornościowego. W przypadku SM, mielina jest atakowana i niszczona przez układ immunologiczny gospodarza, co prowadzi do powstania twardych struktur zwanych plakami (**stwardnienia**). Osłonka mielinowa zostaje uszkodzona i następuje przerwanie przesylu sygnałów elektrycznych. Początkowo, osłonka mielinowa jest naprawiana (co odpowiada remisjom we wczesnym stadium niektórych typów SM), ale ostatecznie ulega rozpadowi i przedmiotem ataków stają się same aksony, które ulegają uszkodzeniu. Wiąże się to ze wzrastającym stopniem niesprawności.



W przypadku SM, mielina jest atakowana i niszczona przez układ immunologiczny pacjenta, co prowadzi do powstania twardych struktur zwanych plakami, czyli **stwardnieniami**.

Komórki otaczające neurony nazywane są **komórkami glejowymi**.

Mózg i układ nerwowy są chronione przed potencjalnie toksycznymi substancjami chemicznymi (w tym niektórymi lekami) i organizmami przez **barierę krew-mózg**. Bariera ta składa się z najmniej przepuszczalnych naczyń włosowatych występujących w organizmie, wyłożonych komórkami śródbłónka, które są tu gęściej skupione niż w innych częściach organizmu, tworząc ściśle połączenia. Dodatkowo, po stronie OUN bariery, komórki śródbłónka są przykryte cienką błoną podstawną komórek zwanych *perycytami* i *astrocytami* (patrz Ryc. 10).

Budowa komórek glejowych:

Astrocyty

Komórki zapewniają połączenia i mocowanie pomiędzy neuronami i naczyniami włosowatymi. Odgrywają również rolę w wymianie między neuronami i naczyniami i tworzą bufor chroniący delikatne neurony przed szkodliwymi substancjami we krwi

Mikrogleje

Komórki te odgrywają rolę w fagocytozie i są immunokompetentne. Uważa się, że są odpowiedzialne za postęp wielu chorób demielinizacyjnych, w tym SM.

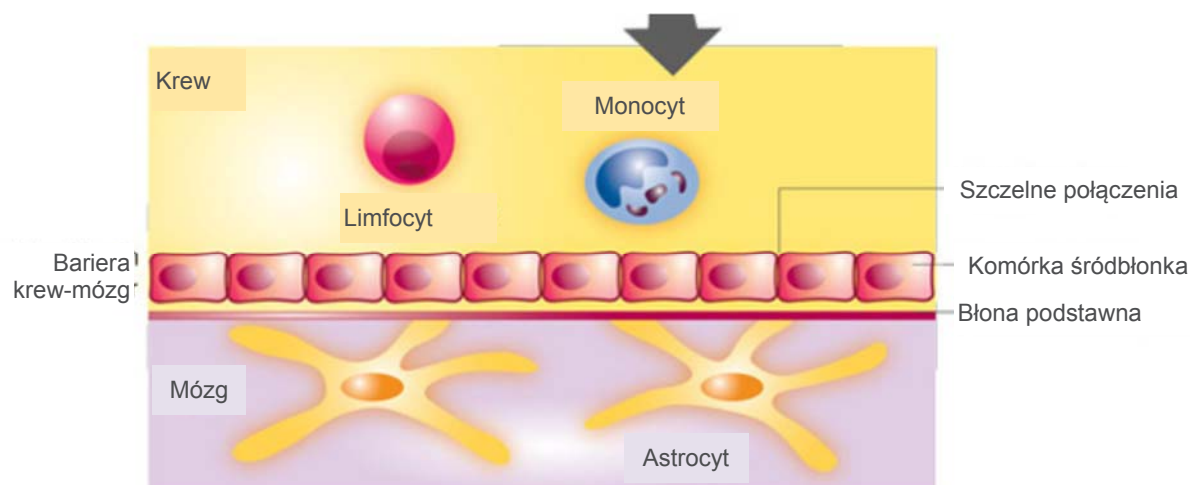
Komórki ependymalne

Komórki glejowe, które wyściełają komory w mózgu i rdzeniu kręgowym oraz usprawniają krążenie płynu tworzącego ochronną poduszkę wokół OUN

26 Zrozumieć stwardnienie rozsiane



Mózg i układ nerwowy są chronione przed potencjalnie toksycznymi substancjami chemicznymi i organizmami przez **barierę krew-mózg**.



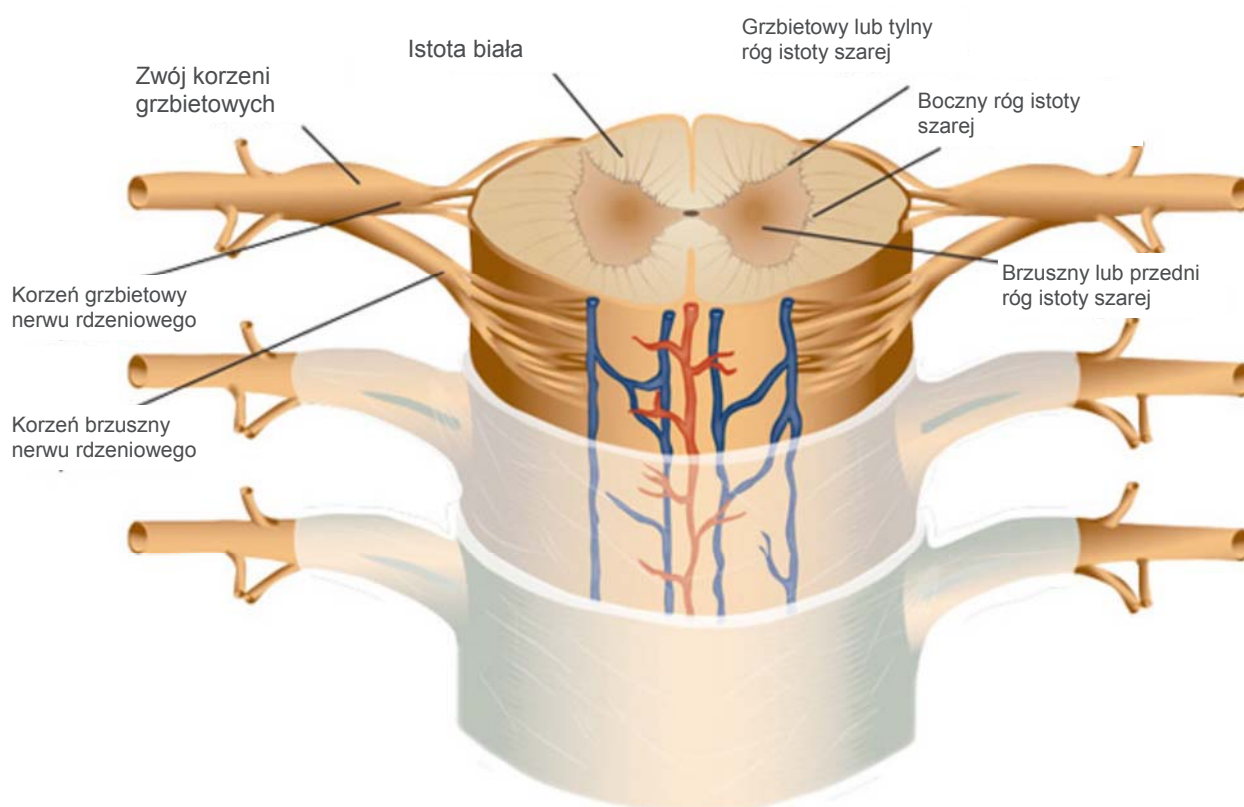
Ryc. 10 – Schemat naczynia krwionośnego w OUN tworzącego barierę krew-mózg

Jedynie woda, glukoza, niezbędne aminokwasy, tłuszcze i cząsteczki rozpuszczalne w tłuszczach mogą przejść przez błony tych naczyń; zatem, hormony zwykle nie przekraczają tej bariery, ale związki rozpuszczalne w tłuszczach, takie jak alkohol i niektóre leki przechodzą przez barierę krew-mózg.

3.4.1 Struktura rdzenia kręgowego

Rdzeń kręgowy jest przedłużeniem pnia mózgu, który zapewnia dwustronną komunikację pomiędzy ciałem i mózgiem. Człowiek posiada 31 par nerwów rdzeniowych wchodzących do rdzenia kręgowego, które penetrują kręgosłup z zewnątrz.

Rdzeń kręgowy składa się z istoty szarej i białej. Istota szara otacza środkowy kanał rdzenia, który jest wypełniony płynem mózgowo-rdzeniowym i ma kształt rogów – brzuszne i grzbietowe. Nerwy wchodzą do rdzenia przez korzenie brzuszne i grzbietowe, podczas gdy neurony ruchowe wchodzą przez korzeń brzuszny. Istota biała znajduje się w kolumnach tylnych, bocznych i przednich, otaczając rogi istoty szarej (*patrz Ryc. 11*).



Ryc. 11 – Schemat struktury rdzenia kręgowego

3.4.2 Podsumowanie



Układ nerwowy dzieli się na dwa komponenty – ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i obwodowy układ nerwowy. Oba układy przekazują informacje fizyczne i poznawcze o makro- i mikro środowiskach wewnątrz i na zewnątrz ciała, używając impulsów elektrycznych jako sygnalizatora.

Oślonka, która otacza włókno aksonu jest wykonana z mieliny, co jest niezbędne dla wytwarzania i propagowania sygnałów elektrycznych wzdłuż włókna aksonu. W przypadku SM, oślonka mielinowa jest atakowana i niszczone przez układ odpornościowy gospodarza.

3.5 Ogólna funkcja zdrowego układu odpornościowego

Układ immunologiczny (odpornościowy) jest wysoce wyspecjalizowany i składa się z wielu różnego typu komórek oraz szeregu złożonych mechanizmów. Służy on do ochrony organizmu przed określonymi zagrożeniami, w tym przed drobnoustrojami, niektórymi cząsteczkami, takimi jak toksyny, oraz wewnętrznymi zagrożeniami, takimi jak złośliwe zmiany nowotworowe. Układ odpornościowy:

- jest specyficzny dla antygenów – rozpoznaje białka i glikoproteiny na błonie komórki atakującej.
- jest systemowy – jego komponenty znajdują się w krążeniu systemowym.
- posiada pamięć – po rozpoznaniu antygeny, organizm posiada zdolność wywołania odpowiedzi układu immunologicznego na dany antygen w momencie jego ponownego pojawienia się w organizmie.



Układ immunologiczny chroni organizm przed określonymi zagrożeniami, w tym przed drobnoustrojami, niektórymi cząsteczkami, takimi jak toksyny oraz wewnętrznymi zagrożeniami, takimi jak złośliwe zmiany nowotworowe.

3.5.1 Odporność wrodzona i nabyta

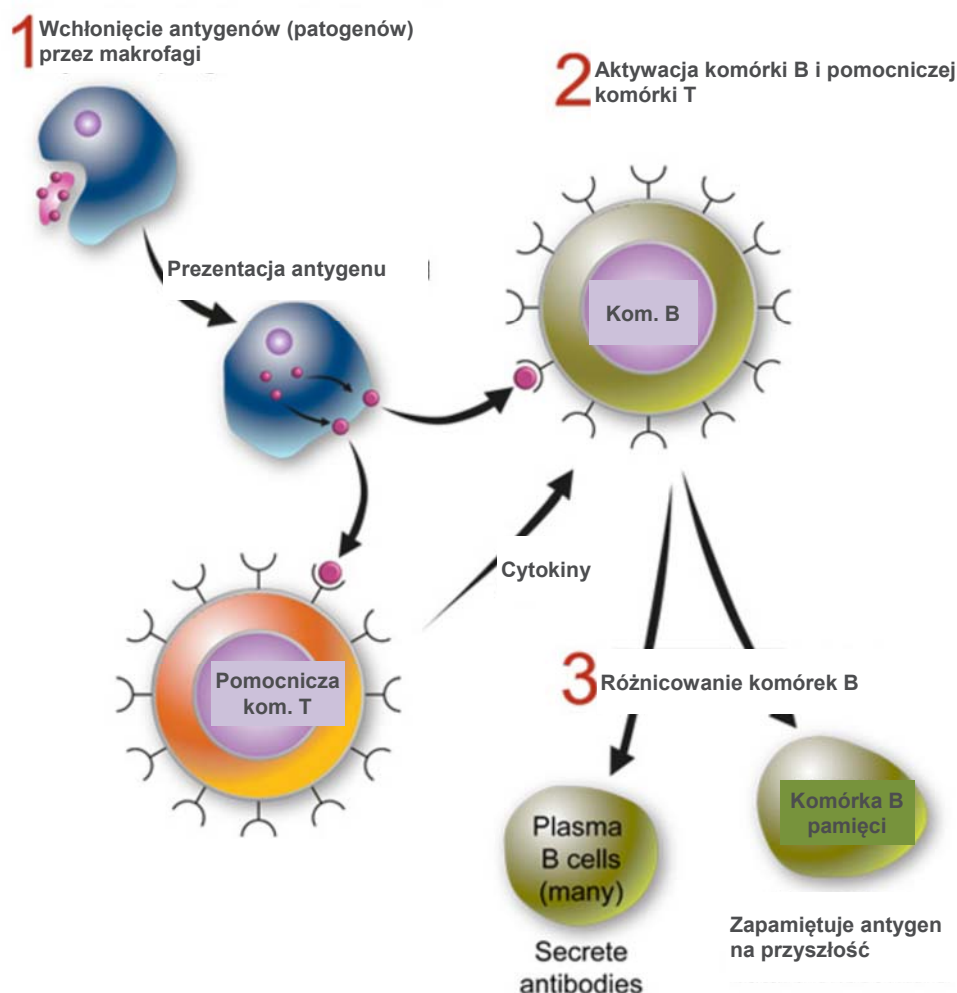
Układ immunologiczny pełni dwie różne współdziałające ze sobą funkcje, w celu ochrony organizmu przed niebezpiecznymi organizmami i związkami, które przenikają do organizmu:

- bardziej prymitywny **wrodzony układ odpornościowy** (obrona pierwszej linii przed zakażeniem przez inne organizmy)
- **nabyty (adaptacyjny) układ odpornościowy** złożony z wysoce wyspecjalizowanych, komórek i procesów systemowych, które eliminują lub uniemożliwiają wzrost drobnoustrojów chorobotwórczych. Zapewnia możliwość rozpoznawania i zapamiętywania określonych patogenów (w celu generowania odporności) oraz przygotowywania coraz silniejszych ataków przy każdorazowym pojawieniu się patogenu.

Wszystkie komórki układu odpornościowego pochodzą z komórek rdzeniowych w szpiku kostnym. Po okresie rozmnażania się jako komórki niewyspecjalizowane, zaczynają przekształcać się w wyspecjalizowane komórki linii limfoidalnej i mieloidalnej.

Komórki limfoidalne (limfocyty T i B) podejmują konkretne działania i stanowią element adaptacyjnego układu immunologicznego.

Komórki limfoidalne różnicują się na **komórki B** lub **komórki T** w zależności od tego, czy powstają w szpiku kostnym (limfocyty B), czy powstają w szpiku, ale migrują do grasicy gdzie dojrzewają (limfocyty T). Każdy typ limfocytów posiada unikalny typ receptora na powierzchni, a więc rozpoznaje tylko jeden specyficzny typ antygeny (*patrz Ryc. 12*).



Ryc. 12 – Humoralna odpowiedź immunologiczna

Limfocyty B

Limfocyty B migrują do śledziony, węzłów limfatycznych i tkanki limfatycznej związanej z błonami śluzowymi (*ang. MALT*). Odpowiadają za produkcję i wydzielanie przeciwciał. Mogą różnicować się do komórek B osocza, które produkują przeciwciała w odpowiedzi na antygeny oraz do komórek B pamięci (które niosą przeciwciało lub receptor dla konkretnego antygeny, stworzone po pierwszej ekspozycji na dany antygen). Pobudzone kolejną ekspozycją na antygen, komórki B pamięci przygotowują szybszą i bardziej skuteczną odpowiedź immunologiczną niż komórka B, która nie była wcześniej wyeksponowana na dany antygen.

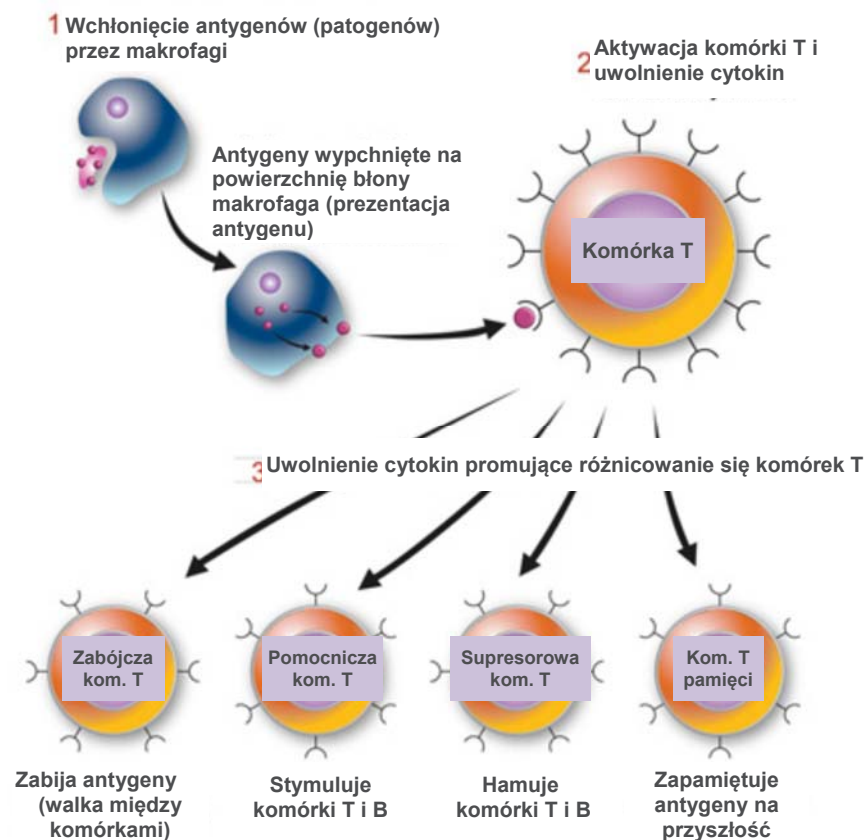
Limfocyty T

Komórki T dojrzewają w grasicy, a następnie skupiają się we wtórnych narządach limfoidalnych, gdzie różnicują się do cytotoksycznych komórek T (znanych również jako komórki CD8+T) lub pomocniczych komórek T (znanych również jako komórki CD4+ T). Komórki T są stymulowane przez makrofagi, które pochłonęły atakujące komórki lub wirusy, częściowo je strawiły, a następnie wykazały różne części agresora na powierzchni swojej komórki wraz z własnym markerem komórkowym z głównego układu zgodności tkankowej (*ang. MHC*). To pobudza komórki cytotoksyczne T do reakcji poprzez uwolnienie toksycznych substancji chemicznych w celu zabicia zainfekowanych komórek. Cytotoksyczne komórki T również pobudzają komórki T do różnicowania się na:

Limfocyty, które rozpoznają „same siebie”, zwykle są szybko i skutecznie niszczone natychmiast po powstaniu. Proces ten zawodzi w przypadku choroby autoimmunologicznej.

Limfocyty T (ciąg dalszy)

- Zabójcze komórki T (niszczą komórki wykazujące ekspresję specyficznych dla nich antygenów)
- Pomocnicze komórki T (stymulują komórki T i B)
- Regulatorowe komórki T (hamują komórki T i B i wygaszają odpowiedź immunologiczną po zakończonym ataku)
- Komórki T pamięci (zapamiętują antygeny na przyszłość)



Ryc. 13- Komórkowa odpowiedź immunologiczna

3.5.2 Wrodzona odporność

Komórki mieloidalne odpowiadają na zakażenia wcześnie i niespecyficznie, tworząc wrodzoną odpowiedź immunologiczną.

Wrodzony układ odpornościowy jest określonym genetycznie, niespecyficznym mechanizmem obronnym, który zapewnia natychmiastową barierę dla zakażeń. Pomimo, iż brakuje mu specyficzności, nie posiada pamięci i nie zapewnia długotrwałej odporności, to i tak odgrywa istotną rolę w aktywacji adaptacyjnego układu odpornościowego poprzez proces prezentacji antygenów.

Rolę mediatorów w układzie odpornościowym pełnią fagocyty (monocyty, makrofagi, komórki dendrytowe i granulocyty) oraz komórki NK (*ang. natural killer*); komponentami rozpuszczalnymi są, między innymi, białka i cytokiny.

3.5.3 Adaptacyjna (nabyta) odporność

Istnieją dwa typy specyficznej adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej: humoralna odpowiedź odpornościowa i komórkowa odpowiedź. Komórki T są skutecznymi mediatorami [odpowiedzi komórkowej](#), natomiast przeciwciała wydzielane przez komórki B są sprawcami [odpowiedzi humoralnej](#).

[Odporność komórkowa](#)

To tu, w działanie układu odpornościowego zaangażowane są białe krwinki. Generalnie, limfocyty są zaangażowane, albo w sposób bezpośredni zabijając obce komórki, albo pośredni uwalniając mediatory chemiczne, które wzmacniają odpowiedź odpornościową lub aktywują komórki w celu zniszczenia agresorów.

[Odporność humoralna](#)

Główną czynnością układu odpornościowego jest produkowanie przeciwciał przeciwko antygenom. Przeciwciała to molekuly produkowane przez limfocyty B, które krążą we krwi i w limfie. Przyczepiają się do prezentowanych antygenów atakując bakterie, wirusy i inne organizmy, i albo je inaktywują lub ułatwiają ich zniszczenie przez komórki układu odpornościowego.



Wskazówka dla pielęgniarek

W jaki sposób można wyjaśnić funkcjonowanie układu odpornościowego osobie chorej na SM?

Solidna wiedza dotycząca patofizjologii SM jest ważna dla Pielęgniarki SM, ponieważ jednym z pytań najczęściej zadawanych przez osoby chore na SM jest „Jakie są przyczyny tej choroby?”

Osobiście, zwykle zaczynam od wyjaśnienia układu nerwowego i jego podziału na dwa główne komponenty.

- ośrodkowy (centralny) układ nerwowy (OUN)
- obwodowy układ nerwowy, który składa się z nerwów leżących poza mózgiem i rdzeniem kręgowym.

OUN składa się z mózgowia i rdzenia kręgowego oraz nerwu wzrokowego. Pełni on rolę podstawowego punktu dowodzenia i koordynacji w organizmie ludzkim, który odbiera i przetwarza dane wejściowe i instruuje odpowiedzi. OUN zbudowany jest z różnorodnych typów komórek, w tym neuronów. Neurony są komórkami, które przesyłają wiadomości z mózgu do ciała i z powrotem. Neurony składają się z ciała komórkowego i aksonu, który przypomina długi ogon. Akson często jest otoczony osłonką ochronną zwaną mieliną. W przypadku SM, mielina jest atakowana i niszczona przez układ odpornościowy pacjenta w wyniku czego powstają twarde struktury zwane plakami, czyli stwardnieniami. Kiedy mielina ulegnie zniszczeniu, aksony również mogą być uszkodzone. Te uszkodzone miejsca są często widoczne na obrazach rezonansu magnetycznego i mogą wyzwoić objawy SM.

Układ odpornościowy chroni nas przed patogenami i odpowiada na urazy. Prawdłowo funkcjonujący układ odpornościowy rozpoznaje szeroki zakres patogenów, zostawia własne tkanki w spokoju i zapamiętuje wcześniejszą ekspozycję na obcy patogen. Jednak, w przypadku zaburzonej czynności układu odpornościowego, komórki odpornościowe, takie jak limfocyty T i B mylnie uszkodzą własne tkanki pacjenta. Tak się dzieje w przypadku choroby autoimmunologicznej, jak stwardnienie rozsiane. Badania sugerują, że SM jest następstwem nieprawidłowej odpowiedzi autoimmunologicznej na mielinę, do której dochodzi po ekspozycji na niektóre czynniki środowiskowe u osób z predyspozycjami genetycznymi. Połączone działanie odpowiedzi autoimmunologicznej powoduje demielinizację, uszkodzenie aksonów i blizny, i odpowiada za nowe zmiany w mózgu i rdzeniu kręgowym widoczne na obrazie rezonansu magnetycznego u osób chorych na SM.

3.5.4 Podsumowanie



- Układ odpornościowy chroni nas przed patogenami i reaguje na urazy. Posiada kilka istotnych cech: różnorodność, specyficzność, zdolność odróżniania własnej tkanki od nie-własnej i pamięć.
- Prawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy potrafi rozpoznać szeroki zakres patogenów, zostawia własne tkanki w spokoju i pamięta wcześniejszą ekspozycję i odpowiedź na obcy patogen.
- Niektóre komórki T i B również posiadają zdolność reagowania na własne antygeny. Prawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy trzyma komórki autoreaktywne odpornościowe w ryzach, tak aby nie prowokowały niepożądanych odpowiedzi.
- Jednak, jeśli układ odpornościowy jest rozregulowany, może dojść do zaburzenia tolerancji na określone własne antygeny i autoreaktywne komórki T i B mogą błędnie niszczyć własne tkanki pacjenta. Tak się dzieje w przypadku choroby autoimmunologicznej, takiej jak stwardnienie rozsiane.

3.6 Patofizjologia SM

Przyczyna SM jest nieznana, ale należy przypuszczać, że choroba pojawia się w momencie, gdy układ odpornościowy przestaje odróżniać własne antygeny od obcych antygenów. Badania sugerują, że SM jest konsekwencją nieprawidłowej odpowiedzi układu odpornościowego na mielinę, następującej po ekspozycji na określone czynniki środowiskowe u osób z predyspozycjami genetycznymi⁴⁴.



Badania sugerują, że SM jest konsekwencją nieprawidłowej odpowiedzi układu odpornościowego na mielinę, następującej po ekspozycji na określone czynniki środowiskowe u osób z predyspozycjami genetycznymi⁴⁴.

Po wyzwoleniu odpowiedzi układu odpornościowego, następuje obwodowa aktywacja komórek T, które to wydostają się z węzłów chłonnych i migrują przez barierę krew-mózg do OUN. Będąc już w OUN, komórki te są ponownie aktywowane i pobudzają produkcję cytokin zapalnych, które niszczą barierę krew-mózg i elementy OUN.

Połączone działania tej odpowiedzi autoimmunologicznej są przyczyną demielinizacji, uszkodzenia aksonów oraz bliznowacenia i odpowiadają za nowe zmiany w mózgu i rdzeniu kręgowym widoczne na obrazie rezonansu magnetycznego u osób chorych na SM⁴⁴. Degeneracja aksonów i przerwanie aksonów mogą prowadzić do trwałych zaburzeń neurologicznych i może do tego dojść już we wczesnej fazie choroby. Zaburzenie przewodzenia w nerwach i funkcji nerwów powoduje charakterystyczne objawy podmiotowe i przedmiotowe SM w obszarze sensorycznym, ruchowym i poznawczym. Dodatkowo, może dojść do zaniku mózgowia, co świadczy o nieodwracalnym uszkodzeniu tkanki.

- Pewny jest komponent genetyczny.
- Zaproponowano potencjalne zagrożenia środowiskowe.



Zaburzenie przewodzenia w nerwach i funkcji nerwów powoduje charakterystyczne objawy podmiotowe i przedmiotowe SM w obszarze sensorycznym, ruchowym i poznawczym.

3.6.1 Zmiana w stwardnieniu rozsianym

Charakterystyczną strukturą patologiczną SM jest plaka^{45,46}. Pod względem histologicznym zmiany SM charakteryzują się bogatokomórkowością, naciekiem limfocytarnym wokół naczyń krwionośnych, utratą oligodendrocytów i mieliny, uszkodzeniem aksonów i obrzękiem warstwy miąższowej. Czasami obserwuje się remielinizację.

Zmiany mogą wystąpić w każdym miejscu w istocie białej i szarej OUN; jednak większość obserwuje się głęboko w istocie białej i w rdzeniu kręgowym.



Charakterystyczną strukturą patologiczną SM jest plaka. Zmiany mogą wystąpić w każdym miejscu w istocie białej i szarej OUN; jednak większość obserwuje się głęboko w istocie białej i w rdzeniu kręgowym.

Zmiany najczęściej tworzą się okolicach okołotętniczkowych i okołozylowych. Z tego względu, zmiany często znajdują się w obszarach dobrze unaczynionych, w tym w nerwie wzrokowym, rdzeniu kręgowym, na pograniczu istoty białej i szarej i okolicy okołokomorowej.

Początkowe objawy kliniczne są zatem często kojarzone ze zmianami w pniu mózgu, nerwie wzrokowym, rdzeniu kręgowym lub mózdzku, powodującymi zapalenie nerwu wzrokowego, poprzeczne zapalenie rdzenia lub zespół pnia mózgu.

3.6.2 Podstawowe procesy patologiczne: zapalenie i neurodegeneracja

Rzuty i progresja choroby, prowadzące do postępującej i trwałej niepełnosprawności, składają się na podstawowy obraz kliniczny SM.

- Rzuty są skutkiem **ostrej demielinizacji o podłożu zapalnym**
- Postęp choroby odzwierciedla **neurodegenerację**, w tym utratę aksonów i gliozę (stwardnienie) z postępującym zanikiem mózgowia⁴⁷⁻⁵⁰.

W przeszłości uważano, że sekwencja zmian chorobowych była następująca: początkowy stan zapalny powodujący demielinizację prowadzącą do utraty aksonów w późniejszej fazie choroby, wtórnie do powtarzających się stanów zapalnych. Jednak najnowsze dane sugerują, że procesy zapalne i neurodegeneracji zachodzą w tym samym lub zbliżonym czasie. Jest to poparte autopsją i badaniami MRI, które wykazały, że do uszkodzenia aksonów dochodzi w najwcześniejszych fazach SM^{14, 47,50-52}. Rzeczywiście, istnieją dane, które potwierdzają, że aksony/neurony mogą ulec uszkodzeniu w SM w dużej mierze niezależnie od procesów zapalnych⁵².

Te dane przemawiają za możliwie jak najwcześniejszym rozpoczęciem leczenia SM, na pewno przed wystąpieniem trwałej niesprawności.



Rzuty są skutkiem ostrej demielinizacji o podłożu zapalnym. Postęp choroby odzwierciedla neurodegenerację, w tym utratę aksonów. Dane sugerują, że procesy zapalne i neurodegeneracji zachodzą w tym samym lub zbliżonym czasie.

3.6.3 Komórki uczestniczące w patogenezie SM

Główne typy komórek zaangażowane w chorobę SM to komórki T i komórki B. Wydaje się, że SM wywołują aktywowane komórki T specyficzne dla mielin, które wchodzą w reakcję z jednym lub kilkoma antygenami w mielinie, prowadząc do powstania typowych zapalnych zmian demielinizacyjnych^{46,47,53}.

Jest to poparte danymi z badań prowadzonych na zwierzętach, zgodnie z którymi autoreaktywne komórki T CD4+ lub CD8+ powodują demielinizację OUN. Przeniknięcie tych aktywowanych komórek z obwodu do OUN powoduje zaburzenie bariery krew-mózg. U osób z genetyczną predyspozycją zachorowania na SM, prawdopodobnie jest to zainicjowane czynnikiem środowiskowym, tak jak wspomniano wcześniej (np. czynnikiem zakaźnym)^{46,53}. To początkowe zdarzenie może zwiększyć aktywność cząsteczki adhezyjnej na śródbłonku mózgowia i rdzenia kręgowego (np. VCAM-1), pozwalając na transmigrację krążących limfocytów^{46,53}.

Aby wejść do OUN, komórki T muszą być aktywowane, a proces ten oraz zdarzenia uczestniczące w penetracji bariery krew-mózg i wynikające z tego uszkodzenie tkanki są złożone, wymagają adhezji i kolejnej reaktywacji po wejściu.

Chociaż ognisko uszkodzenia OUN w SM skupia się na patogenezie za pośrednictwem komórek T, dowody wskazują na to, że odporność humoralna również odgrywa tu rolę⁵⁴⁻⁵⁶. Od dawna obserwuje się podwyższone poziomy immunoglobulin w płynie mózgowo-rdzeniowym u osób chorych na SM⁵⁴.

W ostatnich latach zasugerowano możliwość występowania demielinizacji indukowanej przez obecność immunoglobulin^{54,55}. Obserwowano obecność komórek B w oponach mózgowych wielu pacjentów SM, zwłaszcza tych z postacią SPMS, co oznacza, że można zatrzymać dojrzewanie limfocytów B w OUN⁵⁶.

Złożoność

Pierwszym krokiem jest obwodowa aktywacja komórek T, które rozpoznają antygeny w OUN. W tym celu, fragment antygeny musi zostać zaprezentowany komórce T zamkniętej w głównym układzie zgodności tkankowej, znajdującym się na komórkach prezentujących antygen (komórki dendrytowe, monocyty, makrofagi, komórki mikroglejowe OUN i komórki B)⁴⁴. Aktywowane komórki T przylegają do komórek śródbłonkowych bariery krew-mózg (krok 2). Rozpuszczalne białka rozkładają barierę krew-mózg, pomagając komórkom T zaatakować OUN, gdzie się reaktywują i niszczą mielinę.

Aktywowane komórki T różnicują się do tzw. komórek pomocniczych, które obejmują:

- Komórki pomocnicze typu 1 (Th-1): Wyprodukowane cytokiny obejmują niszczące, prozapalne IL 12, IL 23, INF γ , TNF α
- Komórki pomocnicze typu 2 (Th-2): Uwolnione cytokiny obejmują przeciwzapalne/ochronne IL 4, IL 5 i IL 13, i możliwe IL 10.

W przypadku SM, przewaga jest po stronie odpowiedzi Th-1, a modulowanie odpowiedzi Th-1 i Th-2 stanowi jeden z celów terapii SM⁴⁴.

Obserwowano obecność komórek B w oponach mózgowych wielu pacjentów SM

Potencjalnym mechanizmem za pośrednictwem którego akumulacja komórek B w OUN może przyczynić się do patogenezy SM jest patogeneza antygeny, produkcja prozapalnych cytokin, wiązanie dopełniacza i antyidiotypowe sieci. Według jednej z teorii, komórki B pamięci w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów SM mogą wzmacniać odpowiedzi komórek T w OUN poprzez prezentację peptydów antygenowych.

3.6.4 Podsumowanie



- Patofizjologia SM składa się z dwóch elementów: zapalenia i neurodegeneracji.
- Rzuty są klinicznym obrazem ostrej demielinizacji zapalnej, natomiast postęp choroby odzwierciedla procesy neurodegeneracyjne, w tym utratę aksonów, wraz z postępującym zanikiem mózgowia.
- Ostatnie badania sugerują, że procesy zapalne i neurodegeneracyjne zachodzą w tym samym lub zbliżonym czasie.
- Dane te przemawiają za wczesnym rozpoczęciem terapii SM.



Zastanów się ...

Dlaczego zrozumienie procesów zapalnych i neurodegeneracyjnych w przebiegu SM jest ważne dla Pielęgniarki SM?

4 Powiązanie patofizjologii z objawami SM

4.1 Cele nauki

Po zakończeniu tego rozdziału uczestnik będzie lepiej potrafił:



- Opisać patofizjologiczne przyczyny najczęstszych objawów powiązanych z SM.
- Zrozumieć, że najważniejszą rolę w tym pełni stan zapalny i demielinizacja aksonów, które prowadzą do zaburzenia przewodzenia w nerwach.
- Zrozumieć, że zmiany patologiczne w korze mózgowej, tj. zapalne zmiany ogniskowe (zmiany korowe) i atrofia (grubość kory), mogą odpowiadać za niepełnosprawność w sferze poznawczej u chorych na SM.

4.2 Wprowadzenie

Intro

U osób chorych na SM może występować zaskakująco szeroki wachlarz objawów. Jest to przede wszystkim spowodowane pół-przypadkowym rozmieszczeniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Większość zmian zlokalizowanych jest w pozornie „cichych” obszarach mózgu i nie powodują widocznych objawów. Zatem choroba jest o wiele bardziej aktywna niż wskazywałaby kontrola kliniczna. Większość objawów związanych jest z utratą funkcji. W czasie nawrotów, wynika to z braku przewodzenia w aksonie w miejscu zmiany. Blokada przewodzenia jest spowodowana przez miejscową demielinizację, która uniemożliwia przewodzenie skokowe. Dodatkową rolę odgrywa tu proces zapalny przyczyniający się do deficytów neurologicznych poprzez modyfikację właściwości komórek glejowych, zwłaszcza astrocytów i mikroglejów. Może to powodować zaburzenia neurologiczne.

Remisje związane są z odzyskaniem funkcji przez uszkodzone aksony i ponowną mielinizacją, która przywraca aksonom pozbawionym otoczki mielinowej przewodzenie. Zanika również stan zapalny. Jednak, przewodzenie przez nerwy pozostaje wolniejsze, mniej bezpieczne niż zwykle łatwo ulegające zmianom pod wpływem wzrostu temperatury ciała (zjawisko Uhthoffa) i niedawnego przewodzenia dużej liczby impulsów. Remisja jest niekompletna, jeśli zmiana doprowadziła do przerwania aksonu, a więc do jego utraty. Postęp choroby wiąże się głównie z powolnym rozproszeniem i przewlekłą utratą aksonów w warunkach stanu zapalnego.



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



Remisje związane są z odzyskaniem funkcji przez uszkodzone aksony i ponowną mielinizacją, która przywraca aksonom pozbawionym otoczki mielinowej przewodzenie. Postęp choroby wiąże się głównie z powolnym rozproszeniem i przewlekłą utratą aksonów w warunkach stanu zapalnego.

Niektóre objawy SM nazywane objawami „pozytywnymi” powstają z nabytej nadpobudliwości aksonów z otoczką mielinową. Mogą one wystąpić spontanicznie (np. parestezje) lub mechanicznie.

4.3 Wrażliwość chorych na SM na ciepło



Zalecana lektura⁵⁷: 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.

Według doniesień od 60% do 80% osób z rozpoznaniem SM odczuwa wrażliwość na ciepło⁵⁸. Rzeczywiście, niewyraźne widzenie, znane jako zjawisko Uhthoffa i po raz pierwszy opisane w 1890 roku, występuje przy wzroście temperatury ciała w wyniku ćwiczeń fizycznych lub stresu fizycznego⁵⁹. W wielonarodowym badaniu przeprowadzonym w Internecie wśród osób chorych na SM (n=2,529), 70% potwierdziło, że wysokie temperatury wpływały na pogorszenie ich stanu (np. gorący prysznic lub używanie suszarki do włosów); natomiast wypicie szklanki zimnej wody pomagało łagodzić objawy⁶⁰.



Według doniesień od 60% do 80% osób chorych na SM jest wrażliwych na ciepło.

Reakcja na ciepło blokuje potencjał czynnościowy/ blok przewodzenia w zmielinizowanym neuronie^{59,61}. Demyelinizacja prowadzi do wolniejszego przewodzenia przez nerwy. Warto wspomnieć, że już niewielkie zwiększenie temperatury (na skutek warunków zewnętrznych lub ćwiczeń fizycznych) jest w stanie zablokować potencjały czynnościowe^{61,62}. Doniesienia pacjentów na temat zaburzeń związanych ze zmianą temperatury są bardzo zróżnicowane, wskazując na możliwość występowania kilku mechanizmów odpowiedzialnych za te objawy.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe zwykle ustępują lub ulegają poprawie po normalizacji temperatury^{58,59}.

Wrażliwość na ciepło została opisana jako istotny czynnik współtowarzyszący objawowi męczliwości w przebiegu MS⁶³⁻⁶⁵.



Nawet niewielki wzrost temperatury może zablokować potencjały czynnościowe. Objawy podmiotowe i przedmiotowe zwykle ustępują lub ulegają poprawie po normalizacji temperatury.

4.4 Zależność męczliwości od patofizjologii SM



Zalecana lektura⁶⁶: Pellicano C, Gallo A, Li X, *et al.* Relationship of fatigue to MS pathophysiology. *Arch Neurol.* 2010; 67(4): 447–53.

Męczliwość jest objawem często towarzyszącym pacjentom chorym na stwardnienie rozsiane⁶³. Chociaż wywiera poważny wpływ na jakość życia pacjentów⁶⁷, to mechanizmy patofizjologiczne nie są do końca rozumiane. Jendo z proponowanych wyjaśnień to to, że męczliwość w przebiegu SM może być raczej wynikiem zaburzonego procesu selekcji i planowania czynności oraz łączenia różnorodnych informacji, niż stopnia niepełnosprawności fizycznej i zaburzeń ruchowych⁶⁸⁻⁷¹. Jest to zgodne z modelem proponowanym przez Chaudhuri i Behana, zgodnie z którym występuje „niemożność rozpoczęcia i (lub) utrzymania zadania percepcyjnego (zmęczenie psychiczne) i czynności fizycznych (zmęczenie fizyczne) wymagających samomotywacji⁷².



Zmęczenie w przebiegu SM może być spowodowane zaburzonym procesem selekcji i planowania czynności.

4.5 Zapalenie nerwu wzrokowego



Zalecana lektura⁷³: Chu ER. Optic neuritis - more than a loss of vision. *Australian Family Physician* 2009; 38(10): 789–93.

Zapalenie nerwu wzrokowego prowadzi do bolesnej utraty wzroku. Jest to najczęściej występujące schorzenie nerwu wzrokowego w praktyce klinicznej^{74,75} i często powiązane z chorobą SM⁷⁶. Jednakże, pomiędzy rzutami, nerwy wzrokowe mogą odzyskać sprawność.



Zapalenie nerwu wzrokowego prowadzi do bolesnej utraty wzroku.

Zapalenie nerwu wzrokowego może być spowodowane demielinizacją i zapaleniem nerwu optycznego i jego wyściółki, prowadząc do zapalenia mięśni prostych gałki ocznej, które otaczają nerw wzrokowy. Zaangażowanie mięśni prostych powoduje ból gałki ocznej, zwłaszcza podczas ruchu oka. Bez względu na etiologię, nerw optyczny jest otoczony komórkami zapalnymi co powoduje obrzęk i fragmentację tkanek nerwu, które następnie ulegają fagocytozie przez makrofagi, prowadząc do dalszej degradacji nerwu i objawów zaburzenia czynności nerwu wzrokowego⁷⁷.

4.6 Objawy pozytywne a SM

Osoby chore na SM mogą odczuwać szereg pozytywnych zjawisk, a zapisy w aksonach doświadczalnie pozbawionych otoczki mielinowej sugerują, że jest to spowodowane ektopową czynnością w nadpobudliwych aksonach, które uległy demielinizacji. Klinicznie objawia się to mrowieniem w tułowie i kończynach. Niektórzy pacjenci również donoszą o występowaniu odczuć prowokowanych przez ruchy ciała, które deformują obszary w układzie nerwowym zawierające aksony uległe demielinizacji. Przykładowo, pacjenci z zaburzeniami w tylnych kolumnach rdzenia szyjnego mogą odczuwać „szok elektryczny” odwracając głowę, a pacjenci ze zmianami demielinizacyjnymi w nerwie wzrokowym mogą odczuwać błyski światła podczas poruszania okiem.

Ból jest częstym objawem zgłaszanym przez pacjentów SM i najprawdopodobniej jest on spowodowany kilkoma czynnikami. Bolesne odczucia będą skutkiem impulsów ektopowych generowanych we włóknach bólu. Istnieją dowody sugerujące, że niektóre pozytywne zjawiska mogą być wywołane przez propagowanie przepływu normalnych impulsów przez miejsce demielinizacji.

4.7 Zaburzenia psychiczne u osób z SM



Zalecana lektura⁷⁸: Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arch Neuropsychiatr* 2009; 67(3a): 664–7

Stwardnienie rozsiane może być związane z kilkoma zaburzeniami psychicznymi, które wpływają na nastrój, zachowanie i osobowość. Spośród wszystkich zaburzeń, najczęściej zgłaszanym jest depresja⁷⁹. Objawy psychiczne często obserwuje się w czasie rozwoju choroby, natomiast rzadko pojawiają się jako pierwsze, a częstość ich występowania szacuje się na 1% przypadków SM.

Osoby chore na SM wykazują zaburzenia psychiczne wtórnie do zmian o charakterze demielinizacyjnym w płacie skroniowym. Patofizjologia tej obserwacji nie jest w pełni rozumiana^{80,81}. Funkcje przypisane do płata skroniowego obejmują język, pamięć i emocje. Zmiany w tej części mózgu mogą wywoływać omamy, zaburzenia nastroju i myśli, euforię, drażliwość i deficyt poznawczy. Ta lokalizacja w mózgu jest szczególnie związana z zaburzeniami psychicznymi⁸⁰.

4.8 Zaburzenia poznawcze w przebiegu SM

W zależności od fazy i typu choroby, u 40–65% osób z SM występują zaburzenia poznawcze o różnym nasileniu. Badania patologiczne i badanie MRI nie wykazały występowania ścisłej zależności pomiędzy zaburzeniami poznawczymi a zmianami w podkorowej istocie białej. Nie zaobserwowano silnych korelacji również biorąc pod uwagę wyniki obrazowania MRI atrofii całego mózgu (istoty białej i szarej). W ciągu ostatniej dekady, coraz większa ilość danych wskazuje na podstawową rolę zmian chorobowych w korze, tj. zapalnych zmian ogniskowych (zmian korowych) i atrofii (grubość kory) w określaniu globalnej i selektywnej niesprawności w sferze poznawczej u pacjentów z SM. Dzięki zastosowaniu nowej techniki, zaobserwowano, że specyficzne deficyty poznawcze, takie jak zaburzenia pamięci, deficyty uwagi i obniżona szybkość przetwarzania psychicznego, można lepiej wyjaśnić na podstawie zmian w strukturze kory niż zmian w podkorowej istocie białej. Z uwagi na to należy uwzględnić obrazowanie MRI zmian w korze mózgowej w rutynowym badaniu chorych na SM, zwłaszcza tych z początkowymi oznakami/objawami dysfunkcji poznawczych.



Badania patologiczne i MRI nie wykazały występowania ścisłej zależności pomiędzy zaburzeniami poznawczymi a zmianami w podkorowej istocie białej.



Należy uwzględnić obrazowanie MRI zmian w korze mózgowej w rutynowym badaniu chorych na SM.

Obserwacje te pochodzą z badania przeprowadzonego przez Calabrese i wsp., w którym 24 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM (34,3%) zaklasyfikowano do grupy z zaburzeniami poznawczymi⁸². Badanie dostarczyło dowody na to, że zmiany w korze mózgowej i utrata tkanki należą do najważniejszych zmian strukturalnych powiązanych z zaburzeniami poznawczymi w rzutowo-remisyjnej postaci SM.

4.9 Patofizjologiczne zaburzenia pracy jelit



Zalecana lektura⁸³: 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.



SM może wpływać na zewnętrzną neurologiczną kontrolę czynności jelit i zwieracza.

Na pracę jelit i trzymanie stolca wpływa integralność pasażu jelitowego, czynność mięśni dna miednicy, odczucie odbytniczo-odbytowe, motywacja do utrzymania kontroli nad wypróżnianiem oraz zdolność dotarcia do toalety. SM może wpływać na zewnętrzną neurologiczną kontrolę pracy jelit i zwieracza. Może do tego dojść na każdym poziomie hierarchii układu nerwowego. Na przykład, zaburzenia emocjonalne wywołane zaangażowaniem przedniego płatu mogą prowadzić do zaburzeń w zachowaniu objawiających się brakiem relaksacji mięśni dna miednicy lub ignorowaniem sygnału wypróżnienia. Zajęcie ośrodków mózgowych odpowiedzialnych za samokontrolę może zmniejszyć funkcję motoryki okrężnicy.

Istnieją również dowody na zaangażowanie dróg ruchowych rdzenia kręgowego u osób chorych na SM z zaburzeniami jelit. Inne czynniki, które mogą wpływać na pracę jelit obejmują osłabienie mięśni, spastyczność, zmęczenie i ograniczona możliwość poruszania się. Niektóre leki wpływają na czynność trzewi, na przykład, leki przeciwcholinergiczne stosowane w leczeniu zaburzeń pęcherza moczowego, leki przeciwdepresyjne lub leki przeciwpastyczne.

4.10 Objawy ze strony pęcherza moczowego



Zalecana lektura⁸⁴: 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.

Szacuje się, że 64–68% pacjentów z SM ma zwiększoną potrzebę i częstotliwość oddawania moczu w ciągu dnia lub cierpi na nietrzymanie moczu

Ostateczna ścieżka pośrednicząca w aktywności pęcherza moczowego następuje poprzez drogi cholinergiczne. SM może być przyczyną złożonych wielopoziomowych zaburzeń układu moczowego, które mogą ulec pogorszeniu. Objawy ze strony pęcherza nasilały się przy długotrwałej chorobie i zaangażowaniu układu ruchowego. Zmiany anatomiczne zwykle występują na rdzeniu kręgowym – ale mogą również być zaangażowane ośrodki korowe.

4.11 Podsumowanie



- Główną przyczyną objawów, takich jak paraliż, ślepota i zdrętwienie jest blokada przewodzenia w nerwach. W dużej mierze jest to skutek demielinizacji i zapalenia.
- Wrażliwość tych objawów na zmiany temperatury ciała jest dobrze znana.
- Objawy, takie jak mrowienie są spowodowane ektopowymi wybuchami impulsów i wyzwoleniem innych niepożądanych impulsów poprzez transmisję prawidłowych impulsów w obszary demielinizacji.
- Zaburzenia poznawcze są prawdopodobnie spowodowane zmianami w korze mózgowej.



Zastanów się ...

W jaki sposób zrozumienie patofizjologii objawów SM może wpływać na poprawę jakości opieki świadczonej pacjentom?

Podsumowanie modułu



- SM jest najczęściej występującym schorzeniem neurologicznym wśród młodych dorosłych.
- SM występuje najczęściej w krajach położonych najdalej od równika.
- Rasa, płeć, czynniki genetyczne i środowiskowe mogą mieć wpływ na występowanie tej choroby.
- Pomimo, iż zwykle wyróżniamy cztery główne typy SM, rokowania mogą być bardzo różne dla różnych pacjentów.
- Układ nerwowy dzieli się na dwie części - ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i obwodowy układ nerwowy.
- Razem przekazują one informacje fizyczne i poznawcze na temat makro- i mikro środowisk wewnątrz i wokół organizmu, wykorzystując impulsy elektryczne jako sygnalizatory.
- Ośłonka, która otacza włókno aksonowe wykonana jest z mieliny i jest niezbędna w generowaniu i propagowaniu sygnałów elektrycznych wzdłuż włókna aksonu.
- W przypadku SM, ośłonka mielinowa jest atakowana i niszczona przez układ odpornościowy pacjenta.
- Układ odpornościowy chroni nas przed patogenami i odpowiada na urazy. Posiada kilka istotnych cech: różnorodność, specyficzność, zdolność odróżniania własnych cząsteczek od cząsteczek obcych oraz pamięć.
- Prawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy rozpoznaje szeroki zakres patogenów, pozostawia własne tkanki w spokoju, zapamiętuje wcześniejszą ekspozycję i odpowiada na obcy patogen.
- Niektóre komórki T i B posiadają zdolność reagowania na własne antygeny. Prawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy trzyma te autoreaktywne komórki odpornościowe w ryzach, tak aby nie prowokowały niepożądanych odpowiedzi.
- Jeśli układ odpornościowy jest rozregulowany, może dojść do naruszenia tolerancji na niektóre własne antygeny i autoreaktywne komórki T i B błędnie zaczną niszczyć własne tkanki pacjenta. Tak się dzieje w przypadku choroby autoimmunologicznej, jak stwardnienie rozsiane.
- Na patofizjologię SM składają się dwa elementy: zapalenie i neurodegeneracja.
- Rzuty są kliniczną manifestacją ostrej demielinizacji zapalnej, podczas gdy progresja choroby odzwierciedla procesy neurodegeneracyjne, w tym utraty aksonów, przy coraz większej atrofii mózgu.
- Ostatnie badania sugerują, że procesy zapalne i neurodegeneracyjne zachodzą w tym samym, lub zbliżonym czasie.
- Główną przyczyną objawów, takich jak paraliż, ślepota i zdrętwienie jest blokada przewodzenia w nerwach. W dużej mierze jest to skutek demielinizacji i zapalenia.
- Powszechnie wiadomo, że objawy te są wrażliwe na zmiany temperatury ciała.

- Objawy, takie jak mrowienie są spowodowane ektopowymi wybuchami impulsów i wyzwoleniem innych niepożądanych impulsów poprzez transmisję prawidłowych impulsów w obszary demielinizacji.
- Zaburzenia natury poznawczej są prawdopodobnie spowodowane zmianami w korze mózgowej.