

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Současná diagnostika a léčba roztroušené sklerózy

Kateřina Baudyřov

Bakalřsk práce

2020

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2019/2020

## **ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Baudyšová**  
Osobní číslo: **C17143**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Současná diagnostika a léčba roztroušené sklerózy**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### **Zásady pro vypracování**

- 1) Na základě informací z literatury uspořádejte současné znalosti o prevenci vzniku roztroušené sklerózy.
- 2) Dále se zaměřte na možnosti terapie nemoci.
- 3) Věnujte pozornost také aktuálním poznatkům z diagnostiky onemocnění včetně možnosti využití některých laboratorních markerů.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Pavla Žáková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 9. 7. 2020

Kateřina Baudyšová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Tímto bych chtěla poděkovat především vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Pavle Žákové PhD., za odborné vedení a vstřícný a obětavý přístup. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za velkou podporu v době studia.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se především věnuje diagnostice a terapii roztroušené sklerózy. V první části práce je popsána imunopatogeneze a rizikové faktory, které mohou ovlivnit vznik roztroušené sklerózy. Dále se práce zaměřuje na klinické projevy nemoci. V poslední části se práce soustředí na současnou diagnostiku a terapii.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

roztroušená skleróza, rizikové faktory, klinické projevy, diagnostika, farmakoterapie

## **TITLE**

Current diagnosis and therapy of multiple sclerosis

## **ANNOTATION**

This thesis is concerned with the topic of multiple sclerosis, its diagnostics, and treatment. The immunopathology of multiple sclerosis as well as risk factors which may contribute to the onset of this disease is described in the first part of the thesis. Furthermore, clinical symptoms of multiple sclerosis are studied. Finally, the thesis probes for contemporary results in diagnostics and treatment.

## **KEYWORDS**

multiple sclerosis, risk factors, clinical manifestations, diagnostics, pharmacotherapy

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	9
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....	10
ÚVOD .....	11
1 Historie nemoci.....	12
2 Roztroušená skleróza .....	13
2.1 Definice.....	13
2.2 Etiopatogeneze .....	13
2.3 Imunopatogeneze .....	14
2.3.1 HLA systém .....	15
2.3.2 T-lymfocyty .....	15
2.3.3 B-lymfocyty .....	17
2.4 Rizikové faktory .....	18
2.4.1 Virus Epsteinova – Barrova .....	19
2.4.2 Vitamin D .....	19
2.4.3 Kouření .....	20
2.4.4 Obezita .....	21
3 Klasifikace roztroušené sklerózy .....	22
3.1 Relaps – remitentní forma.....	22
3.2 Sekundárně progresivní forma.....	22
3.3 Primárně progresivní forma .....	22
3.4 Relabující progresivní forma .....	23
3.5 Benigní a maligní roztroušená skleróza.....	23
4 Klinické projevy .....	24
4.1 Poruchy citlivosti .....	24
4.2 Optická neuritida.....	25
4.3 Poruchy hybnosti .....	25
4.4 Mozečkové poruchy.....	25
4.5 Sfinkterové poruchy.....	26
4.6 Sexuální dysfunkce .....	26
4.7 Kmenové syndromy.....	27
4.8 Únava .....	27
4.9 Neuropsychiatrické poruchy .....	28

4.9.1 Poruchy emotivity, nálady a chování.....	28
4.9.2 Kognitivní poruchy .....	30
5 Diagnostika .....	31
5.1 Magnetická rezonance .....	32
5.2 Vyšetření mozkomíšního moku .....	34
5.3 Neurofyziologické metody .....	35
5.4 Biomarkery .....	35
6 Farmakoterapie .....	38
6.1 Léčba v remitentním stadiu roztroušené sklerózy .....	39
6.1.1 Interferon $\beta$ .....	39
6.1.2 Glatiramer acetát.....	40
6.1.3 Teriflunomid .....	41
6.1.4 Dimethylfumarát.....	41
6.1.5 Fingolimod.....	42
6.1.6 Alemtuzumab.....	43
6.1.7 Natalizumab .....	44
6.1.8 Ocrelizumab.....	45
6.1.9 Kladribin .....	46
6.2 Léčba akutní ataky .....	46
6.3 Léčba progresivních forem roztroušené sklerózy .....	47
ZÁVĚR .....	48
POUŽITÁ LITERATURA .....	49



## **SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK**

Obrázek 1 Vedení vzruchu myelinizovaným vláknem a blokáda vedení při demyelinizaci....	14
Obrázek 2 Remyelinizace a zánik axonu .....	14
Obrázek 3 Imunitní buňky a jejich cytokiny, které se účastní patogeneze RS .....	17
Obrázek 4 Časté projevy RS .....	24
Obrázek 5 McDonaldova kritéria revidované v roce 2017.....	32
Obrázek 6 Přístroj magnetické rezonance .....	34
Obrázek 7 Ukázka oligoklonálních proužků z mozkomíšního moku.....	35

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

CNS – centrální nervová soustava

RS – roztroušená skleróza

HEB – hematoencefalická bariéra

MBP – myelinový bazický protein

APC – antigen prezentující buňka

PAMPs – mozaika „nebezpečných“ vzorů mikroorganismů

EBV – virus Epstein – Barrové

MR – magnetická rezonance

NfL – lehké řetězce neurofilament

NfH – těžké řetězce neurofilament

## ÚVOD

Roztroušená skleróza je neurodegenerativní autoimunitní onemocnění, které postihuje především mladou populaci v produktivním věku života. Jedná se o onemocnění, jenž pacienty zásadním způsobem omezuje během života. Příčina nemoci není však doposud pořádně prozkoumána.

Nejzásadnější pro pacienta s tímto onemocněním je včasná diagnostika a správně formulovaná léčba, která je nasazena. V posledních letech se v těchto disciplínách objevuje pokrok. Některé naděje se upírají na biomarkery, které by mohly být velmi důležité v časném odhalení nemoci. Důležitá se jeví také prevence a genetická predispozice.

Práce shrnuje základní informace o roztroušené skleróze. Především se věnuje diagnostice a terapii, vychází z nejnovějších vědeckých článků a obsahuje novinky, které se v posledních letech objevily.

## 1 Historie nemoci

Až do počátku 19. století byli lékaři především dobrými pozorovateli a my dnes z jejich poznámek můžeme identifikovat osoby, které bezpochyby roztroušenou sklerózou (RS) trpěly. V roce 1868 Jean – Martin Charcot, profesor na Pařížské univerzitě, který byl prohlášen za „otce neurologie“, vyšetřil mladou ženu s třesem, který předtím nikdy neviděl. Po její smrti prozkoumal její mozek, kde našel charakteristické jizvy nebo „plaky“ pro RS. Doktor Charcot sepsal úplný popis nemoci, a to včetně změn na mozku, které je doprovází [1]. Právě díky Charcotovi se RS stala neurologickou chorobou, s níž byli pacienti přijímáni do nemocnic. V jeho práci dále pokračovali jeho žáci. Následné výzkumy na sebe nenechaly čekat.

Dalším důležitým milníkem bylo v roce 1891 zavedení lumbální punkce jako jedné z rutinních metod pro odběr mozkomíšního moku. O tento krok se zasloužil Heinrich Quinck. Poté následovalo dlouhé zkoumání imunoglobulinů z likvoru. V roce 1959 byly publikovány frakce gamaglobulinů v likvoru prokazatelné elektroforézou v agarovém gelu. Později byl použit termín oligoklonální pruh. Právě ke zkoumání oligoklonálních pruhů se v 70. letech zavedla metoda izoelektrické fokuzace, která se stala nejcitlivější metodou. Wallace Tourtellot byl prvním kdo prokázal, že imunoglobuliny G, které se nacházejí v likvoru, jsou stejné jako imunoglobuliny G v lézích RS [2].

Nedílný přínos pro výzkum a diagnostiku byl objev magnetické rezonance, která se do praxe zavedla v roce 1981. Od druhé poloviny 20. století zaznamenáváme vědecké úspěchy, které nám přibližují nemoc jako takovou, ale i úspěchy v oblasti léčby této choroby [2].

## **2 Roztroušená skleróza**

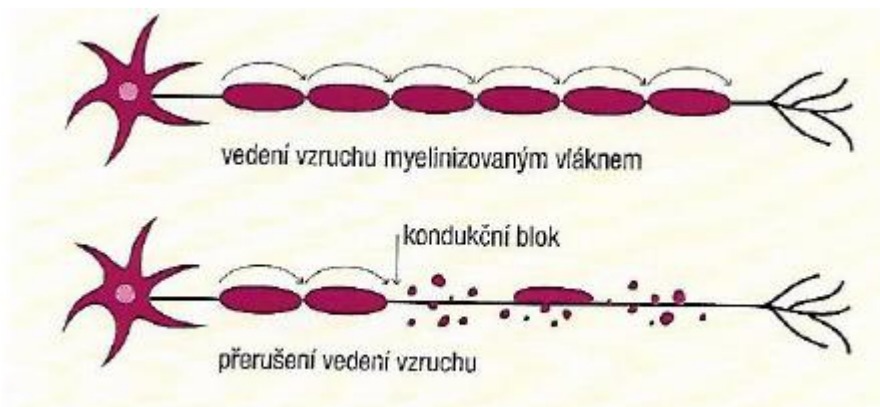
### **2.1 Definice**

RS je nejčastější příčinou progresivní neurologické invalidity, která postihuje především mladší osoby. V dnešní době stále roste incidence a prevalence RS v rozvinutých i rozvojových zemích. Základní příčina RS zůstává nejasná [3]. RS zahrnuje imunitně zprostředkovaný proces, při kterém je abnormální reakce imunitního systému těla namířena proti centrálnímu nervovému systému (CNS), tedy mozku i míše. V CNS imunitní systém způsobuje zánět, který poškozuje obal nervových vláken, myelin [4].

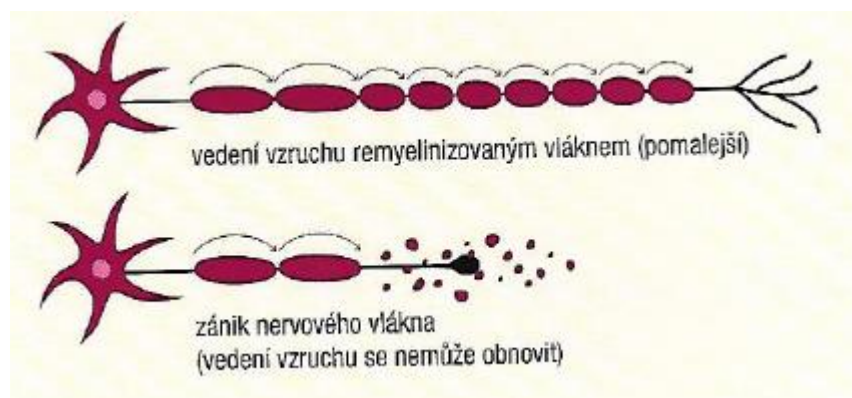
### **2.2 Etiopatogeneze**

RS se tedy řadí mezi autoimunitní onemocnění, při kterém je hlavní příčinou porucha imunitního systému. V těle dochází ke špatnému „rozpoznání“ mezi tělu vlastními antigeny a antigeny tělu cizími. V CNS jsou právě antigeny tělu vlastní rozpoznány jako tělu cizí a vznikají zánětlivá ložiska, v nichž dochází k poškození či zničení myelinu i axonů. Po zahojení ložiska vznikají jizvy neboli jinak řečeno léze. Ty mohou dosahovat od jednoho milimetru až i po několik centimetrů [5]. Léze nacházíme v šedé, ale především v bílé hmotě CNS. Bílé zbarvení je dáno vzhledem myelinu, v šedé hmotě je většina axonů nemyelinizovaná [6].

Myelin slouží především k rychlejšímu vedení vzruchu nervem. (obrázek1) Tvoří jej oligodendrocyty, gliové buňky CNS. Tyto buňky jsou schopny svými výběžky obtáčet až 20 sousedících nervových vláken. Pokud je tedy myelin porušen, znamená to i narušení struktury oligodendrocytu. Pokud není oligodendrocyt vážně poškozen, je za určitých podmínek schopen myelin opět produkovat. Tento děj se nazývá remyelinizace. Nový myelin je však tenčí a vedení vzruchu není tak dokonalé jako u nepoškozeného. (obrázek 2) [7].



Obrázek 1 Vedení vzruchu myelinizovaným vláknem a blokáda vedení při demyelinizaci. Převzato z [7]



Obrázek 2 Remyelinizace a zánik axonu. Převzato z [7]

## 2.3 Imunopatogeneze

Předpokládá se, že do jisté míry do patogeneze onemocnění promlouvá genetická predispozice a enviromentální faktory. V rodinách, kde se RS vyskytuje, je větší pravděpodobnost, že se toto onemocnění projeví u dalšího pokrevního příbuzného. Na genetické predispozice nyní prokazatelně působí HLA systém. Osoby, které jsou nosiči alel HLA-DRB5\*0101, HLA-DRB1\*1501, HLA-DQA1\*0102 a HLA-DQB1\*0602, mají větší riziko, že se toto onemocnění u nich prokáže [8]. HLA systém je vysvětlen v následující kapitole.

Dalším důležitým faktorem je faktor enviromentální. Do něho zařazujeme nedostatečnou expozici slunečnímu záření, což vede k nedostatku vitamínu D. Dále virové infekce, kouření, střevní mikrobiot, ale i také dlouhodobý stres.

Dlouho se předpokládalo, že hematoencefalická bariéra (HEB) není propustná pro buňky imunitního systému. Nyní se už ví, že přestup lymfocytů touto bariérou je fyziologický proces. Dochází k přestupu mezi periferní krví a CNS. T-lymfocyty slouží k obraně organismu. Právě tyto buňky zodpovídají za vznik a rozvoj autoimunitní imunopatologické reakce u pacientů s RS, protože narušují princip tolerance vlastního imunitního systému.

Když T-lymfocyty přestoupí přes HEB, dochází ke vzniku poškozující zánětlivé reakce. Cílem lymfocytů je obal nervových vláken, tedy myelin [5]. Podrobněji se na problém zaměříme v dalších kapitolách.

### **2.3.1 HLA systém**

Hlavní histokompatibilní komplex je zodpovědný za rozeznávání vlastního od cizorodého. Tento komplex je kódován souborem mnoha genů. Hlavním histokompatibilním systémem u člověka je komplex HLA (human leucocyte antigen). Jeho existence byla zkoumána u leukocytů a odtud plyne i název zkratky. Jedná se však o systém antigenů, který se vyskytuje na většině buňkách našeho organismu. HLA komplex je kódován na krátkém rameni chromozomu 6p21 a je to pozoruhodně genově hustá oblast s četnými lokusy imunitní odpovědi. S HLA variací je spojeno více jak 100 infekčních, autoimunitních a farmakologických fenotypů a rakovinných chorob. Existují dvě hlavní třídy genů kódujících HLA. Oblast telomer obsahuje geny HLA I. třídy, zatímco proximální oblast centromery kóduje geny HLA II. třídy. Molekuly kódované geny HLA I. a II. třídy jsou glykoproteiny na buněčném povrchu. Jejich hlavní funkcí v imunitní odpovědi je zobrazení a prezentace krátkých antigenních peptidových fragmentů T-buňkám. Molekuly HLA I. třídy se většinou nacházejí na všech jaderných buňkách. Vážou a prezentují peptidy odvozené od endogenních syntetizovaných proteinů. Třeba z virových či nádorových peptidů. Molekuly HLA I. třídy rozpoznávají cytotoxické T-lymfocyty. Molekuly HLA II. třídy jsou na buněčném povrchu antigen prezentujících buněk (APC) jako jsou B-lymfocyty, dendritické buňky a makrofágy. Tyto molekuly také slouží pro zpracované peptidy, které jsou odvozeny z membránových a extracelulárních proteinů. Příkladem mohou být bakteriální peptidy. Na molekuly HLA II. třídy reagují pomocné T-lymfocyty [9].

### **2.3.2 T-lymfocyty**

T-lymfocyty vznikají v kostní dřeni. Poté migrují do thymu (brzlíku), kde dozrávají. Rozlišujeme dvě hlavní kategorie lymfocytů. Tc-lymfocyt, cytotoxický, který má za úkol ničit virem napadené a nádorové buňky. Tyto lymfocyty se také označují jako CD8<sup>+</sup> T-lymfocyty a to proto, že na jejich vnější straně cytoplazmatické membrány je přítomna CD8 diferenciací skupina povrchových glykoproteinů. Druhý z kategorie je Th-lymfocyt, pomocný. Ten pomocí cytokinů stimuluje imunitní reakci. Tyto lymfocyty můžeme označovat také jako CD4<sup>+</sup> T-lymfocyty. Th-lymfocyty můžeme dělit ještě do dalších skupin, jako například na Th1-lymfocyty, Th2-lymfocyty a Th17-lymfocyty [10].

Prostup aktivovaných T lymfocytů skrz HEB je vícestupňový proces, který je při zánětlivé reakci velmi usnadněn. Specializované endotelové buňky, kterými je tvořena výstelka kapilár v CNS, nejsou fenestrovány a jsou spojeny pevnými spoji. V průběhu zánětlivé reakce se pomocí cytokinů, zvyšuje exprese molekul HLA II. třídy a adhezních molekul na povrchu endotelových buněk mozkových kapilár i na leukocytech. Dochází zde k adhezi T-lymfocytů k endotelovým buňkám. Po průniku vrstvou endotelových buněk musí lymfoidní buňky překonat ještě bazální membránu kapilár. Tou prostoupí pomocí proteolytických enzymů, jinak označovány jako matrixové metaloproteázy. Lymfocyty tyto proteázy samy produkují. Pohyb buněk imunitního systému v CNS není nijak náhodný, ale je řízen pomocí cytokinů. Nejvýznamnějšími cytokininy jsou v našem těle chemokiny. Ty jsou většinou řazeny mezi  $\alpha$ -chemokiny a  $\beta$ -chemokiny. Většina chemokinů je tvořena buňkami imunitního systému. Důležitou roli zauímají makrofágy a dendritické buňky, které tvoří řadu odlišných cytokinů a chemokinů [8].

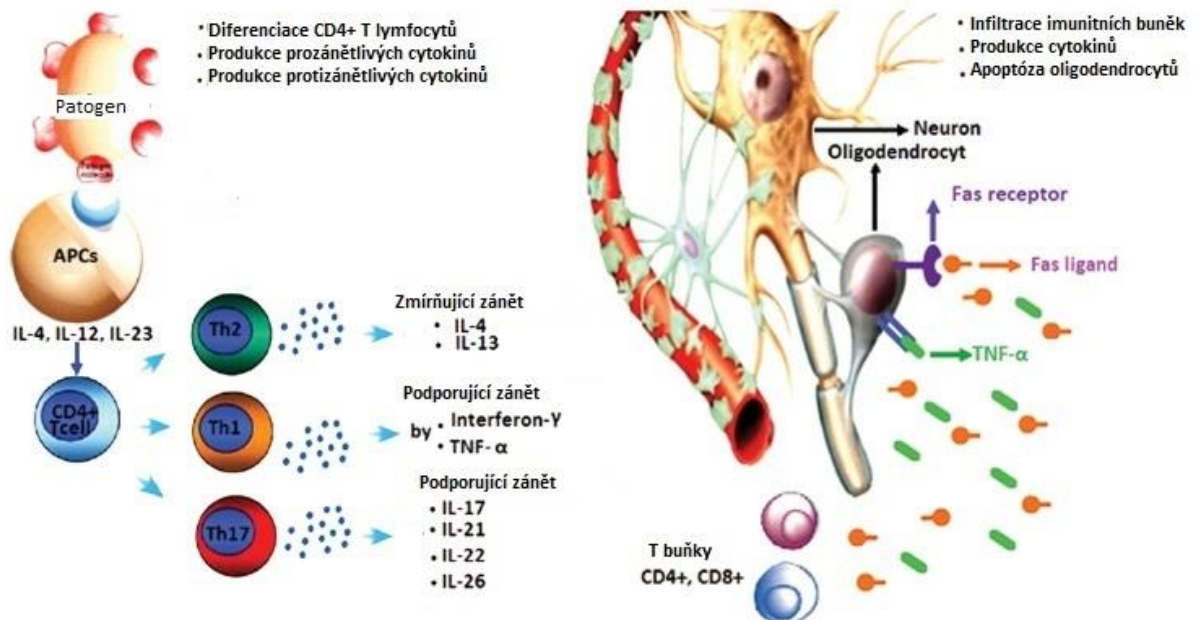
Cílem autoreaktivních T-lymfocytů je již zmíněný myelin. Základní stavební složkou myelinu je myelinový bazický protein (MBP). Právě MBP se považuje za nejdůležitější autoantigen v patogenezi RS. Dalšími strukturními proteiny myelinu účastníci se na patogenezi RS jsou myelin-asociovaný glykoprotein, myelinový oligodendrocytární glykoprotein, proteolipid protein a myelin-asociovaný oligodendrocytární bazický protein. Tyto strukturní proteiny jsou dalšími autoantigeny [5].

Důležitou rolí při iniciaci a progresi RS je interakce mezi APC a T-lymfocytem. Podle současných poznatků na rozvoj nemoci mají velký vliv právě PAMPs (mozaika „nebezpečných“ vzorů mikroorganismů), není to však pravidlem. Zánětlivou reakci mohou pravděpodobně vyvolat i jiné, doposud neznámé, faktory. Dále zde mají svou důležitou roli rizikové faktory (viz níže), které přispívají do progresu nemoci. PAMPs se současně vážou na receptory na APC, které začnou produkovat specifické cytokiny, které obsahují interleukin IL – 12, IL – 23 a IL – 4. Tyto cytokiny začínají podporovat diferenciaci CD4<sup>+</sup> T-lymfocytů na Th1, Th2 a Th17 lymfocyty, které jsou schopny produkovat specifické cytokiny. Th17 lymfocyty vytvářejí velké množství cytokinů (IL - 17, IL – 21, IL – 22, IL – 26), které jsou schopné podporovat zánět. Th1 lymfocyty produkují prozánětlivé cytokiny interferon  $\gamma$  (INF  $\gamma$ ), interleukin 2 (IL – 2) a tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (obrázek3). Tyto cytokiny mají schopnost podporovat zánět potlačením diferenciaci Th2 lymfocytů. Th2 buňky vylučují protizánětlivé cytokiny IL – 4 a IL – 13. IL – 4 snižuje patologický zánět zvýšením makrofágů M2 a alternativní aktivací makrofágů M1, které zánět podporují.



IL – 13 má podobné účinky na imunitní buňky jako IL – 4. Tento cytokin indukuje matrixové metaloproteinázy, které mají protizánětlivé vlastnosti, především při alergickém zánětu [6]. Cytotoxické T-lymfocyty, které jsou přítomné v lézích, mají regulační funkci. Ovlivňují progresi onemocnění. Umožňují supresi Th-lymfocytů prostřednictvím sekrece perforinu, který je pro Th-lymfocyty cytotoxický. Dále způsobují přerušování axonů a zvyšují vaskulární propustnost [10].

Kromě probíhajícího zánětu v CNS je také narušen proces opravy myelinu v důsledku smrti oligodendrocytů. T-lymfocyty exprimují Fas ligand. Tento ligand se váže na receptory Fas na oligodendrocytech, čímž začíná proces apoptózy těchto buněk. Proto se počet buněk, které syntetizují myelin, snižuje a narušuje se syntéza nového myelinového obalu (obrázek 3) [6].



Obrázek 3 Imunitní buňky a jejich cytokiny, které se účastní patogeneze RS. Upraveno dle [6]

### 2.3.3 B-lymfocyty

Sice byly T-lymfocyty donedávna považovány za hlavní součást patogeneze RS, ale nesmíme však opomíjet ani roli B-lymfocytů. Jedná se o humorální složku imunity. B-lymfocyty se podílí na specifické, protilátkami zprostředkované, imunitní odpovědi. Exprimují CD20. B-lymfocyty vznikají v kostní dřeni, poté vycestují do sekundárních lymfatických orgánů. Zde se setkají s antigenem a dochází ke zrání. Diferencují v plazmatické buňky, které produkují imunoglobuliny a paměťové buňky. Autoreaktivní B-lymfocyty

prochází HEB, a to po stimulaci autoantigenem, procesem zrání a klonální expanze v CNS [10].

B-lymfocytární odpověď je usměrňována T-lymfocyty. Předpokládá se, že u autoimunitních chorob dochází k nesprávnému dozrávání B-lymfocytů už v zárodečných centrech. Právě zde je prostor pro vznik autoreaktivních B-lymfocytů. Dále je možné, že při dozrávání B-lymfocytů, je součinnost receptorů imunitního systému, jako jsou toll-like receptory s receptory B-lymfocytů, umožňuje B-lymfocytům dosáhnout aktivační práh a překročit tak toleranci imunity. Toll-like receptory se řadí do vrozené imunity a nacházejí se v první linii v obraně proti patogenům. Tyto receptory jsou specializovány na určitou cizorodou molekulu a mohou být aktivovány pomocí PAMPs. B-lymfocyty se nacházejí ve více částech CNS jako je mozkomíšni mok, parenchym či v meningách. Studie, které byly zaměřeny na cytologii likvoru, prokázaly, že je zde vztah mezi počtem buněk a progresí RS. U pacientů s vyššími hodnotami B-lymfocytů (převaha B-lymfocytů v likvoru) je nález spojený s rychlejší progresí RS. Naopak u pacientů s nižšími počty buněk (v likvoru převládají monocyty) je spojený s pomalejší progresí RS [11].

Dále víme, že existuje více účinků B-lymfocytů v patogenezi RS. Protilátky působí protilátkovou cytotoxicitu a aktivaci komplementu. Dále transportují a prezentují autoantigen T-lymfocytům nebo produkují cytokiny (IL – 6). B-lymfocyty, které produkují cytokiny IL –10 a IL – 35, působí protizánětlivě. Označujeme je jako B10. Mají za úkol regulovat funkci makrofágů a dendritických buněk a snižují proliferaci CD4+ buněk [12].

## **2.4 Rizikové faktory**

Faktory životního stylu a životního prostředí silně ovlivňují riziko RS. Genetická predispozice nám totiž ukazuje pouze malý zlomek rizika [13]. Mezi dnes nejvíce podezíranými faktory vnějšího prostředí jsou virové infekce (virus Epstein – Barrové – EBV), nedostatek vitamínu D, kouření [2] a adolescentní obezita. Toto jsou rizikové faktory se silnými důkazy o zvýšené možnosti vzniku RS. Mezi faktory se sníženým rizikem se pak řadí například nikotin, alkohol a vysoká spotřeba kávy [13]. Různá kombinace těchto faktorů, v určité míře a v určitém věku, může vést u geneticky disponovaných jedinců k propuknutí onemocnění či ke zhoršení stavu. Důležité je, abychom poznali význam jednotlivých faktorů a jejich mechanismus účinku. Díky těmto poznatkům právě řadu z nich můžeme ovlivnit prevencí [2].

### 2.4.1 Virus Epstein – Barrové

Vše nasvědčuje tomu, že na etiopatogenezi RS se podílejí herpetické viry (mimo EBV také herpesvirus 6 a cytomegalovirus), retroviry a Chlamydia pneumoniae. Jasným favoritem mezi těmito patogeny je Epstein – Barrové virus. U toho viru máme dosud největší množství důkazů o jeho možném podílení na vzniku RS. V časném dětství infekce tímto virem, probíhá většinou asymptomaticky. Infekce v dospívání nebo v dospělosti probíhá velmi často symptomaticky pod obrazem infekční mononukleózy. Právě pozdější setkání s virem je nejspíše jednou z možných příčin dysregulace ve vývoji imunitního systému. Prozatím není zcela znám mechanismus, kterým EBV ovlivňuje imunitní systém. Zmiňuje se mechanismus molekulárních mimikrů (podobnost struktur EBV a myelinových antigenů), indukce heat shock proteinů (alfa – B – krystalin) a superantigenů či přítomnost EBV infikovaných autoreaktivních B-lymfocytů v mozku [2]. EBV s největší pravděpodobností své patogenní účinky uplatňuje infikováním B-lymfocytů. Dále převažují názory, že se o molekulární mimikry nejedná. [14]. Nicméně pochybnosti, co se týče úlohy EBV při spouštění RS stále přetrvávají. K objasnění úlohy EBV jsou nutné další výzkumy [13].

### 2.4.2 Vitamin D

Geografická distribuce RS byla jedním ze zájmů vědců. Jako možné vysvětlení se jevil vztah mezi vitamínem D a RS. Objevovaly se stále nové studie, které sledovaly vliv slunečního záření, dietních zdrojů a sérové koncentrace na riziko rozvoje i průběh onemocnění [2]. Nedostatek vitamínu D již v těhotenství a následně v raném období dospívání je jedním ze základních rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění.

Z prekursoru 7 – dyhydrocholesterolu při UV záření, o vlnové délce 290–320 nm vzniká v kůži pomocí fotolýzy cholekalciferol. Produkt fotolýzy je dále v játrech hydroxylován enzymem kódovaným genem CYP2R1. Tento gen podléhá polymorfismu a je spojován s genetickou mutací. Mutace je propojována s vyššími hladinami vitamínu D, a pokud je ještě propojena s HLA DBR1\*1501 negativním jedincem, je předpokládáno nižší riziko rozvoje RS. Hydroxylací, která probíhá v játrech, vzniká 25 – hydroxyvitamin D3 (25(OH)D). Druhá fáze hydroxylace probíhá v ledvinách, kde vzniká biologicky aktivní forma 1,25 – hydroxyvitamin D3 (1,25(OH)D2). Vitamin D inhibuje proliferaci T-lymfocytů, snižuje expresi prozánětlivých cytokinů (IL – 2, IL – 17 a interferonu  $\gamma$ ) a také aktivuje T-lymfocyty [15].

Dosavadní důkazy naznačují, že hladiny vitamínu D v séru ovlivňují riziko rozvoje RS a také modifikuje aktivitu onemocnění u pacientů s RS. Důkazy o tom, že vyšší hladiny vitamínu D, mají příznivé účinky na riziko onemocnění nebo snížení aktivity RS, byly objeveny před několika lety. Celkově studie naznačují, že suplementace vitamínem D může být prospěšná pro pacienty s RS. Ačkoliv existuje stále více důkazů, které napovídají, že nižší hladiny vitamínu D jsou spojeny se zvýšeným rizikem RS, dopad na doplňování vitamínu D zůstává nedostatečně prozkoumán. Doposud neexistuje shoda ohledně „dostatečných“ hladin vitamínu D [16].

### 2.4.3 Kouření

Dalším z rizikových faktorů pro rozvoj RS je kouření. Udává se, že riziko je 1,5krát větší pro kuřáky, než pro bývalé kuřáky nebo nekuřáky. Pro kuřáky, kteří začnou kouřit před 17. rokem života je však riziko 2krát větší. Jedna studie dokládá, že pozdní začátek kouření nezvyšoval riziko rozvoje RS oproti nekuřákům [17]. Další studie udává, že zvýšené riziko RS zůstává až 5 let po ukončení kouření. Účinek kouření matek na riziko RS nebyl dosud objasněn. Některé studie potvrzují vyšší riziko, druhé zas nevykazují žádnou asociaci [14].

Cigaretový kouř obsahuje tisíce různých chemických látek, které se také označují jako „kouřové emise“. Mezi nejznámější složky patří dehet, nikotin a oxid uhelnatý (CO). Kuřáci a bývalí kuřáci mají zvýšenou hladinu C – reaktivního proteinu (CRP), fibrinogenu a zánětlivých faktorů (např. IL – 6) Důsledkem toho dohází k dysregulaci B a T buněčné homeostázy. Částice dehtu vyvolávají zánětlivé změny na endotelu mozkových cév. Ve spojení s chronickým vystavením oxidu uhelnatého způsobují škodlivý účinek na neurony v CNS. Oxid uhelnatý působí také v perifériích, kde blokuje oxygenaci tkání a působí demyelinizaci Nikotin působí na  $\alpha$  – 7cholinergní receptor, který je přítomný na imunitních buňkách. Dostavuje se imunosupresivní a protektivní efekt [17]. Oxid dusnatý, který je též obsažen v cigaretách, je toxický rozpustný plyn. V patologických koncentracích může způsobit poškození neuronů a oligodendrocytů. Dalším výsledkem působení oxidu dusnatého je peroxidace lipidů a poškození mitochondrií, což může vést až k apoptóze oligodendrocytů, degradaci axonů a demyelinizaci [6].

Další výzkum patofyziologie vlivu kouření tabáku a jeho imunomodulační účinky mohou ukázat budoucí cesty pro terapeutické využití. Rozhodně můžeme říci, že kouření po stanovení diagnózy, zhoršuje stav pacienta a další progresi onemocnění. Zatímco omezení či

ukončení kouření, může pacientovi zlepšit kvalitu života a oddálit rozvoj onemocnění do progresivní formy [17].

#### **2.4.4 Obezita**

Studie prokázaly souvislost mezi obezitou v dospívání a zvýšeným rizikem RS. Toto riziko je až 2krát větší u obézních jedinců ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) ve srovnání s těmi, kteří mají BMI v normě. Ženy s vyšším BMI během dětství a dospívání mají sklon k dřívější menarche, která je spojena s dřívějším nástupem RS. Zda však časná puberta u žen je faktorem přispívajícím rozvoji RS, není dosud objasněno. Studie spíše naznačují, že obezita ukazuje souvislost s rizikem pediatrického nástupu [14].

Metabolické dráhy zapojené do patogeneze RS nejsou stále jasné. V úvahu přicházejí tři dráhy, které se vzájemně nevylučují a částečně se překrývají. Za prvé je obezita charakterizována jako „nízký stupeň“ zánětu. Ve zvýšeném množství tuková tkáň produkuje prozánětlivé mediátory. Za druhé jsou při obezitě pozorovány zvýšené hladiny leptinu, mediátoru spojeným s prozánětlivým onemocněním. A v neposlední řadě obezita také vede ke snížené biologické dostupnosti vitamínu D.

Z těchto dat můžeme usuzovat, že obezita může mít přímou souvislost s prevencí RS. Prevence může být důležitá pro děti nebo jedince s genetickou zátěží. Vzhledem k celosvětové epidemii obezity by to mohl být jeden z faktorů k navyšujícímu se výskytu RS u žen po celém světě [13].

### **3 Klasifikace roztroušené sklerózy**

RS se může vyvíjet velmi různorodě. U některých pacientů se projevuje mírným zhoršením příznaků (relapsů) a poté může následovat dlouhé meziobdobí bez jakýchkoliv příznaků (remise). U jiných pacientů zanechávají závažná vzplanutí nemoci trvalé následky, ale k dalšímu zhoršení nemoci už nedochází [2]. National Multiple Sclerosis Society (Národní společnost pro roztroušenou sklerózu) v roce 1996 definovala čtyři formy stádií RS [5].

#### **3.1 Relaps – remitentní forma**

Tato forma RS je u pacientů nejběžnější a onemocnění takto začíná asi u 85 % případů. Frekvence relapsů se může mezi pacienty lišit, ale obecně nepřesahují 1,5 za rok [18]. Charakteristické pro tuto formu RS je střídání atak (také jinak řečeno relaps) a remisí. Střídání zpravidla trvá několik let [5]. Relaps/ataka je definována jako akutní rozvoj neurologických příznaků, které pacient nikdy v minulosti neměl, nebo už měl, ale buď se stabilizovaly, nebo vymizely. Obtíže musí konstantě trvat déle jak 24 hodin a objevily se v odstupu alespoň 30 dní od přechodu ataky [19]. Ataky u relaps – remitentní formy trvají různě dlouho. Může se jednat o týdny nebo až o měsíce. Dochází u nich většinou k částečné až úplné remisi. Ze začátku má většina pacientů jen mírné obtíže, proto nevyhledají lékařskou pomoc. Při této formě RS je možné, že nastane pouze jediná ataka, která je následovaná mnoholetou remisí. Pouze v tomto stádium je nemoc dobře ovlivnitelná léky [5]. Pokud se tedy nemoc neléčí, přechází nemoc zpravidla během 10–20 let do sekundárně progresivní formy [19].

#### **3.2 Sekundárně progresivní forma**

Sekundárně progresivní forma následuje formu relaps – remitentní. Diagnóza se často určuje retrospektivně, roky potom, co skutečně postup nemoci začal. Každý pacient je individuální a je těžké určit, kdy přesně v průběhu nemoci začíná přechod. V důsledku toho se pacienti, ale i lékaři, mohou setkat několik let s diagnostickou nejistotou [18]. Není však vždy pravidlem, že ve vývoji nemoci do této formy musí pacient dojít. K této formě RS dochází až tehdy, kdy organismus vyčerpá své regenerační schopnosti. Proto se někdy používá označení chronicko-progresivní forma. Toto stádium RS se již špatně ovlivňuje léky [5].

#### **3.3 Primárně progresivní forma**

Primárně progresivní forma se vyvíjí přibližně u 10–20 % pacientů, u kterých nejsou charakteristické znaky v počátečním stavu relaps-remitentní formy RS dostatečné [18].

Tato forma je charakteristická pozvolnou progresí obtíží a invalidity od počátku onemocnění. V této formě nejsou žádné nebo jen vzácně a minimálně se vyskytující remise a zlepšení stavu. Tato forma postihuje pacienty v pozdějším věku života, přibližně kolem 40-50 let. Opět toto stádium je obtížně ovlivnitelné léky [5].

### **3.4 Relabující progresivní forma**

Relabující progresivní forma je velmi vzácná a nejméně obvyklá forma RS. RS je u ní od začátku progresivní, po atakách nedochází k žádnému či minimálnímu zlepšení. Každý relaps zanechává trvalé neurologické poškození. Jde o nejhůře léčitelnou formu RS, která vede k invaliditě během několika let. Tato forma onemocnění se vyskytuje u starších lidí nad 40 let [5].

### **3.5 Benigní a maligní roztroušená skleróza**

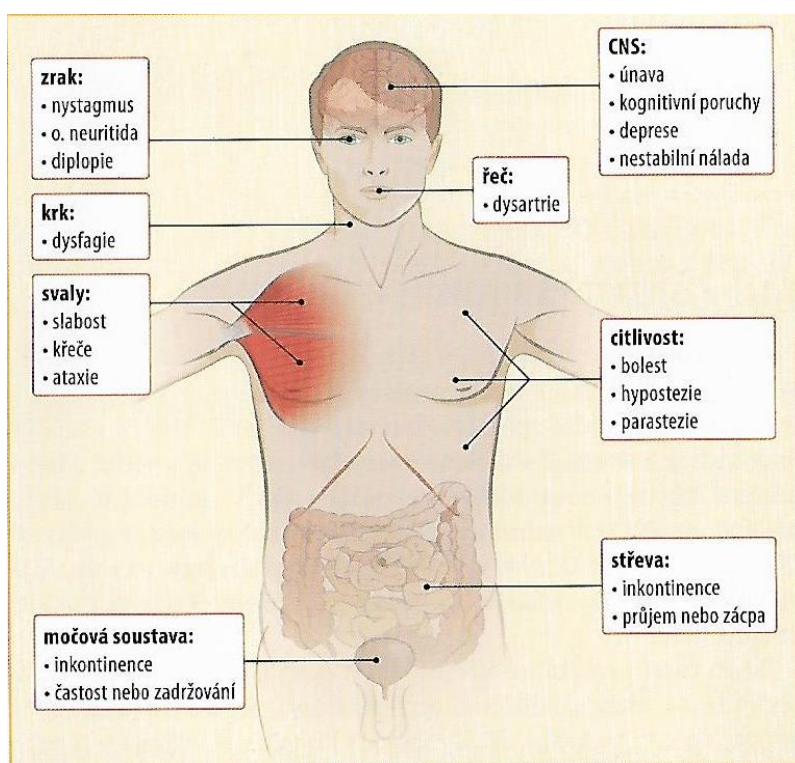
Podle klinické závažnosti průběhu se používají kategorie benigní a maligní RS.

Jako benigní RS nazýváme průběh onemocnění, kdy po 15 letech od prvního příznaku je pacient bez neurologického deficitu. Pacienti se dožívají průměrného věku své populace bez závažnější invalidity. Tento termín lze použít však pouze retrospektivně. Ne vždycky mírný začáteční průběh nemoci znamená, že se průběh nemoci nemůže kdykoli zhoršit.

Druhým způsobem, jak onemocnění probíhá je maligně. V poměrně krátké době po začátku onemocnění, dochází k rychlé progresi neurologického deficitu nebo ke smrti. Dále vznikají zánětlivá ložiska v mozkovém kmeni či prodloužené míše. To lze prokázat pomocí magnetické rezonance nebo v mozkomíšním moku [2, 7].

## 4 Klinické projevy

Roztroušená skleróza má název díky tomu, že ložiska jsou rozeseta v CNS. Některé oblasti jsou postiženy častěji, jiné jsou postiženy jenom vzácně. Vídáme proto i určité typické příznaky. K často postiženým oblastem patří oční nerv, mozkový kmen, oblasti bílé hmoty kolem komor a mícha. Tam, kde se nachází více důležitých drah, objeví se polysymptomatická ataka. Je-li však postižena pouze jedna dráha, hovoříme o monosymptomatické atace. Pokud se však ložiska nacházejí v oblasti kolem komor, nemusí se klinická symptomatologie vůbec projevit. O typu klinických příznaků rozhoduje místo v CNS, kde se vytvořilo ložisko [7]. Časté symptomy RS zobrazuje obrázek číslo 4.



Obrázek 4 Časté projevy RS. Převzato z [5]

### 4.1 Poruchy citlivosti

Senzorické příznaky, jako je pocit snížené, zvýšené nebo jiné citlivosti, pocity bodání špendlíků a jehel, mravenčení a pálení, patří mezi nejčastější stížnosti pacientů s RS. Tyto příznaky se často objevují už na počátku onemocnění. Tyto smyslové projevy mohou naznačovat, že dochází k demyelinizaci v oblasti zadních sloupců než ve spinothalamických traktech. Neurologické vyšetření těchto pacientů může odhalit zhoršené či snížené vnímání vibrační a jemných doteků. Zajímavým senzoryckým příznakem RS je Lhermittův příznak,



kdy pacient vnímá pocit jako při elektrickém šoku. Šok putuje po páteři ke končetinám. Tento děj nastane, když pacient předkloní hlavu [20].

## **4.2 Optická neuritida**

Optická neuritida je velmi častým příznakem onemocnění. Jedná se o zánět očního nervu. Projevuje se bolestí oka při pohybu, která je lokalizovaná za okem, a poruchou zraku. Dochází k mlhavému vidění, výpadku zorného pole nebo změně barevného vidění [7]. K částečné nebo úplně ztrátě zraku dochází náhle, ale i během několika dní. Pro postižení očního nervu je typický jednostranný zánět [5]. V začátcích nemoci může dojít ke spontánní úpravě stavu, avšak může zanechat i výpadky zorného pole, poruchy barvocitu nebo těžkou poruchu zraku. Při akutní optické neuritidě dochází k porušení myelinu, což zpomalí vedení vzruchu optickým nervem. Tento klinický projev většinou stojí na počátku RS, kdy pacient ještě nemá žádné neurologické příznaky. Optická neuritida se může opakovat několikrát v průběhu nemoci [7].

U části pacientů se projeví Uhthoffův fenomén. Jedná se zde o nedostatečné vedení vzruchu v již dříve poškozeném nervu. U pacienta při větší zátěži dochází k přechodnému zhoršení vizu, který se opět upraví potom, co odezní vyvolávající jev. Porucha vizu vzniká během minut, mizí většinou do 30 minut až několik hodin [2].

## **4.3 Poruchy hybnosti**

Též nazývány jako parézy, jsou způsobeny vytvořením lézí v centrálním průběhu pyramidové dráhy. Může se jednat o monoparézu, kdy je postižena pouze jedna končetina. Hemiparézu, kdy je postižena polovina těla nebo paraparézu, zde se jedná o postižení obou dolních končetin. Nejčastěji se však jedná o akroparézu horní či dolní končetiny, což se projevuje jako lehká zbytková paréza. Stížnosti pacientů bývají často na zakopávání při chůzi či problémy s chůzí do schodů nebo ze schodů. Dalším problémem je neobratnost rukou, kdy pacientům vypadávají předměty z rukou a zhoršuje se jemná motorika. To jim způsobuje potíže při práci na počítači nebo při psaní. Parézy bývají často spojeny se zvýšeným svalovým tonem neboli spasticitou. Spasticita vzniká v důsledku porušení tlumivých drah z vyšších etází a míšních interneuronů. Mezi projevy patří ztuhlost svalů, křeče, omezená hybnost nebo i bolesti hypertonicit svalů [21].

## **4.4 Mozečkové poruchy**

Mozečkové poruchy jsou dalším velmi prognosticky nepříznivým faktorem. Tyto poruchy vedou k rychlejší a závažnější invalidizaci pacienta. Terapie v tomto směru je

velmi často neúčinná. Mozeček reguluje jemné pohyby končetin a rovnováhu. Pacienti mají tedy problémy s koordinací pohybu končetin, trupu i chůze, která i bez parézy může být velice invalidizující. Dále je velmi typická „opilecká chůze“, kdy pacient má problém orientovat se v prostoru. „Opilecká chůze“ se vyznačuje chůzí ke stranám, nerovnoměrnou délkou kroků, ztrátou rytmu chůze s tendencí k pádu. U pacientů s RS se také objevuje intenční třes. Je to nejčastější typ třesu, který není přítomen v klidovém stádiu, ale jeho rozkmit se zvětšuje s přibližováním se končetiny k cíli. Zprvu se může zdát o nešikovnost jako vypadávání předmětů z ruky či rozléváním. Později však velmi zhoršuje pacientovu samoobslužnost. Dalším příznakem je ataxie, která se projevuje neschopností trefit cíl. K mozečkovým příznakům dále patří i porucha řeči a výslovnosti. Jedná se o mozečkovou dysarthrii, která je charakteristická sakadovanou řečí, při níž jsou slabiky jakoby nasekány [7, 21].

#### **4.5 Sfinkterové poruchy**

Jako samostatné první příznaky se objevují u 9 % pacientů. Sfinkterové poruchy u pacientů s RS, vznikají na základě poruchy mikčního reflexu [22]. Dráhy pro ovládání moči a svěračů jsou velmi dlouhé. Začínají v čelním laloku (rozhoduje o tom, zda je společensky vhodné se vyprázdnit), přepojují se v mozkovém kmeni a jdou celou míchou do sakrálních oblastí, kde vystupují z míchy periferními a vegetativními nervy ovládající vlastní sfinkterové funkce. Proto je pravděpodobné, že v průběhu těchto dlouhých drah se vyskytnou demyelinizační ložiska RS [7]. Pacienti mohou být postiženi hyperaktivním svěračem. Charakteristické pro tuto chorobu je špatná relaxace svěrače, čímž nedochází k dostatečnému uvolnění ve vyprazdňovací fázi mikčního cyklu. Důsledkem toho je špatný odtok moči z močového měchýře a přítomnost zbytkové moči v měchýři. Tato zbytková moč je živnou půdou pro bakterie a může se zde rozvinout bakteriální infekce. Druhým případem je hypoaktivní svěrač. V tomto případě má porucha za následek nedostatečné držení moči v jímací fázi mikčního cyklu. To vede k unikání moči. Inkontinence může být různého stupně od pár kapek až po úplnou inkontinenci [22].

#### **4.6 Sexuální dysfunkce**

Jedná se o další, velmi frekventovanou poruchu, která často doprovází sfinkterové poruchy. Sexuální dysfunkce postihuje jak muže, tak i ženy. Postihují až 80 % žen i mužů v průběhu onemocnění. Sexuální poruchy mohou být způsobeny výskytem ložiska v CNS, ale také i nadměrnou únavou, spasticitou nebo psychologickými problémy. Mnohdy se na této poruše podílí některé léky, které se při RS ordinují. Vzhledem k tomu, že RS se často

vyskytuje u mladých lidí, okolo produktivního věku, snižuje tato dysfunkce kvalitu života celého páru. Bohužel se snižuje i možnost početí dítěte. U žen jsou příznaky jako snížené libido a vzrušivost, poruchy orgasmu a poruchy lubrikace. U mužů jsou příznaky více popsány. Jedná se o pokles libida, problémy s ejakulací a dosažení orgasmu, snížení hladiny mužského pohlavního hormonu testosteronu, ale především o erektilní dysfunkci. Ta je definována jako dlouhodobá neschopnost dosažení a udržení erekce penisu dostatečné k uspokojivému pohlavnímu styku. Mělo by se jednat o dobu více jak 6 měsíců a selhání by mělo být opakované. Varující je nevysvětlitelná erektilní dysfunkce u mladého muže [2, 21].

#### **4.7 Kmenové syndromy**

V mozkovém kmeni se na malém prostoru nachází dráhy pro hybnost, citlivost, koordinaci pohybu i jádra mozkových nervů. Proto když dojde k postižení kmene, objeví se více symptomů onemocnění. Většinou při pozdějších stádiích nemoci může dojít k fatálnímu postižení životně důležitých center. Nejčastější jsou okohybné poruchy. Projevují se jako dvojité vidění a nystagmem (rytmicky opakující se pohyby očí v jednom směru) [7]. Typická pro RS je internukleární oftalmoplegie. Je přítomna u 26 % pacientů. Léze postihuje fasciculus longitudinalis medialis. Abdukující oko se zastavuje ve střední rovině a je u něho patrný nystagmus [23]. Další poruchou je obrna lícního nervu, která se projevuje parézami. Dále je častá neuralgie trojklaného nervu. Zánětlivé ložisko se objevuje při odstupu trojklanného nervu z mozkového kmene. Projevuje se jako šlehavá bolest v oblasti inervované kteroukoliv větví. Bolestivé výboje přicházejí v sériích, trvajících sekundy až minuty. V pozdějších stádiích nemoci se vyskytují poruchy polykání a porucha tvorby řeči. Posledním projevem je pseudobulbární syndrom, který se projevuje tzv. emoční inkontinencí. Pacient reaguje pláčem či smíchem na nepřiměřené podněty a nemůže tuto reakci ovládat vůlí [7].

#### **4.8 Únava**

Únava je další z nejčastěji se vyskytujících symptomů. Postihuje mnoho pacientů, a to až 90 %. Nejedná se zde o běžnou únavu, jako je to u zdravých jedinců, ale o patologickou. Pro řadu pacientů únava ovlivňuje kvalitu jejich života [5]. Typické je, že stupeň únavy během dne kolísá nezávisle na aktivitě. Pacienti tuto únavu nejsou schopni překonat a jsou nuceni si na chvíli odpočinout, aby mohli dále pokračovat ve svých aktivitách. Příčina únavy je dosud nejasná, ale pravděpodobně se jedná o multifaktoriální etiologii. Na únavě se podílí větší únavnost demyelinizovaných nervů, menší počet axonů v nervových drahách a přítomnost prozánětlivých cytokinů v nervové tkáni. Jedná se o interferon  $\gamma$ ,

tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  a interleukiny – 1,6,10 [21]. Z dalších častých příčin je zvýšená teplota, a to především v letních měsících či při cvičení, kterou lze snadno ovlivnit pomocí klimatizace nebo různých chladících technik [5]. Některé studie prokázaly, že únava může předcházet diagnóze RS i několik let. Další studie potvrzují, že únava při RS ukazuje aktuální zánětlivý stav v organismu. Signalizuje tak organismu, aby ukončil interakci s prostředím a zaměřil se na vyšší efektivitu imunitního systému. Proto se i tento symptom zvyšuje s výskytem relapsů a lze říci, že únava může být jediným klinickým příznakem relapsů [24].

## **4.9 Neuropsychiatrické poruchy**

Neuropsychiatrické projevy patří mezi závažné příznaky a poměrně často se vyskytující. Prevalence těchto poruch je u pacientů s RS častější než v běžné populaci. Samotné sdělení pro pacienty je velmi náročné jak z psychologického, tak ze sociálního hlediska. Včasná diagnostika a léčba vede k delšímu udržení kvality života a je velmi žádoucí, aby došlo ke spolupráci neurologů, psychiatrů a psychologů. Neuropsychiatrické symptomy dělíme do dvou skupin. Do první patří porucha emotivity, nálady a chování. Do druhé skupiny pak patří kognitivní poruchy [5].

### **4.9.1 Poruchy emotivity, nálady a chování**

Do této skupiny spadá deprese a jedná se o nejčastější psychiatrický stav u pacientů s RS. Dnes se celoživotní prevalence deprese odhaduje přibližně na 20–50 %, což je číslo dvakrát až pětkrát vyšší než v běžné populaci. Mezi nejčastější depresivní příznaky patří podrážděnost, odrazování, problémy s koncentrací a pamětí, únava, nespavost a nechuť k jídlu. K depresi může docházet kdykoliv v průběhu RS, a to i v mírnějších formách. Nejvyšší riziko však bývá v prvních letech po diagnóze [25]. S depresí souvisí sebevražedné myšlenky, které se objevují u řady pacientů. Pacient se často vypořádává s beznadějí spolu s nejistotou okolo prognózy. Sebevražda je významnou příčinou úmrtnosti s 3% mírou dokončené sebevraždy u jedinců s RS. Tato úmrtnost je přibližně 7,5krát vyšší než u běžné populace a výrazně vyšší než u lidí trpících jinými neurologickými či chronickými chorobami. Sebevražedné myšlenky má 29 % pacientů, přičemž deprese byla navržena jako nejdůležitější faktor. Mezi další rizikové faktory patří pohlaví mužů, nástup nemoci v mladém věku, prvních 5 let po diagnóze, sociální izolace a zneužívání návykových látek. K etiologickým faktorům spojených s depresí patří dysfunkce osy hypothalamus-hypofýzy-nadledviny, léky používané při léčbě RS a regionální patologie mozku [26].

Další často převládající psychiatrickou poruchou u RS je bipolární afektivní porucha. Nedávná studie popsala celoživotní prevalenci této poruchy u 5,8 % pacientů, což je dvojnásobná oproti běžné populaci [25]. Tento zvýšený podíl nelze přičíst pouze účinkům léčby steroidy, ale i další látky se podílejí na vyvolání mánie. Manické symptomy se nejčastěji projeví přibližně jeden rok po určení diagnózy. Na rozdíl od depresí je zde pravděpodobný genetický příspěvek. Mezi další etiologické faktory patří psychologické a adaptační procesy spojené s osobnostními rysy a zvládacími mechanismy. Mánie je pravděpodobnější u pacientů s vyššími objemy mozkových lézí [26].

Úzkostným poruchám nebyla ve studiích věnována taková pozornost. Prevalence u pacientů s RS se odhaduje přibližně na 13 % až 31,7 %, což je prevalence třikrát vyšší než u lidí v běžné populaci. Nejčastější úzkostnou poruchou je generalizovaná úzkostná porucha (18,6 %), následuje jí panická porucha (10 %) a obsedantně kompulzivní porucha. Úzkost se často vyskytuje spolu s depresí a je spojena spolu se sociální dysfunkcí, zvýšenými fyzickými potížemi, sebevražednými myšlenkami a konzumací alkoholu. Stejně jako deprese je často považována za příčinu recidivy u RS [25].

Psychotické příznaky patří mezi méně časté poruchy. Odhaduje se, že jimi trpí 2 % až 4 % pacientů, což je přibližně třikrát více než v běžné populaci. Tato zvýšená míra psychózy však neznamená, že je zde vyšší riziko diagnózy schizofrenie. Naopak, jedna ze studií prohlásila, že u pacientů s RS je toto riziko sniženo [26]. Psychotické příznaky u pacientů s RS jsou spojovány se zvýšeným zatížením lézí ve středním laloku. Dále se zjistilo, že u 73 % pacientů s psychózou byly nalezeny léze v periventrikulární bílé hmotě. Schizofrenie a další psychotické poruchy jsou spojovány s genetickou predispozicí. Mezi psychotické příznaky řadíme halucinace, bludy, podrážděnost a poruchy spánku. Léky používané k léčbě RS mohou mít přímý účinek na rozvoj psychózy. Tento účinek je hlášen u kortikosteroidů, ale také i při podání interferonu  $\beta$  [25].

Jako další a poslední problém, co se zdá být problematictější u lidí s RS, než u běžné populace je zneužívání návykových látek. Týká se to přibližně 13,6 % pacientů. Návykové látky mohou způsobit větší neurologické postižení již ohroženého CNS a dále mohou interagovat s léky pro léčbu RS. Kromě známých fyzických projevů zneužívání alkoholu či drog, mohou jako další škodlivé důsledky být zhoršení depresivních příznaků, komplikovat léčbu již existující deprese nebo zvyšovat myšlenky na sebevraždu. Zneužívání alkoholu je vyšší než užívání drog. Nejužívanější drogou je marihuana, která zmírňuje neurologické

příznaky, bolest, třes, nespavost a dysfunkci močového měchýře. Klinické studie však nedokázaly významné prospěšné účinky užívání konopí potvrdit. Lékaři by si měli být vědomi toho, že užívání návykových látek může zkomplikovat průběh nemoci a pacienty varovat [25, 26].

#### **4.9.2 Kognitivní poruchy**

Kognitivní poruchy, různých stupňů, postihují 40 % - 70 % pacientů. Tyto poruchy podstatným způsobem omezují pacienta, a to především ve výkonnosti v zaměstnání či v denních a sociálních aktivitách. Kognitivní poruchy mohou však ovlivnit i léčbu. S kognitivním deficitem se můžeme setkat v jakémkoliv stádiu nemoci. Jelikož se porucha zhoršuje v čase, nejzávažnější a nejčastější stupeň postižení nalézáme v sekundárně progresivní formě RS. U RS nebývají zasaženy všechny části kognice. Nejčastěji bývá zasažena rychlost zpracovávání informací, pracovní paměť, pozornost a pojmové uvažování. Naopak dobře zachována bývá řeč a sémantická paměť. Odhalení kognitivní poruchy je zásadní, ale často velmi obtížné. Protože příznaky, které nám dokládá pacient, se mohou lehce zaměnit s depresivními symptomy [27].

## 5 Diagnostika

V oblasti diagnostiky došlo v průběhu posledních sto let k zásadnímu vývoji. Začínalo se u pouhé definice klinických příznaků, poté se zavedly elektrofyziologické a biochemické metody a jako poslední triumf k potvrzení diagnózy se objevila zobrazovací metoda magnetické rezonance (MR) [7]. Pro zachování co nejdélejšího zdraví mozku je klíčové zahájit léčbu RS co nejdříve, což vyžaduje rychlou diagnózu. U pacientů, kterým byla zahájena léčba později, se nesetkáváme s takovými výsledky, jako u pacientů, kterým byla léčba zahájena včas. Pacient, který má příznaky odpovídající RS se většinou obrátí na svého praktického lékaře. Jestliže lékař odhalí, že by se mohlo jednat o RS, je nezbytné, aby pacienta odeslal k lékaři specializujícímu se na onemocnění nervového systému, tedy k neurologovi [5].

Je důležité, aby diferenciace od jiných nemocí, u nichž je demyelinizace příznakem (např. akutní diseminovaná encefalomyelitida), byla efektivní. Diagnóza je založena na přítomnosti klinických příznaků a detekci charakteristických lézí v CNS. Jak už bylo řečeno, nezastupitelná je v tomto ohledu MR. Ta je často dostačující k potvrzení diagnózy, ale další podpůrné informace získáváme z vyšetření mozkomíšního moku a z neurofyziologického testování [28]. MR mozku a míchy, která je doplněná o vyšetření mozkomíšního moku, mají klíčovou roli v kritériích dle McDonalda, revidovaných v roce 2017 (obrázek 5). Kritéria dle McDonalda mají umožnit dřívější diagnostiku RS a jejich principem je diseminace demyelinizačních lézí mozku a míchy v prostoru a v čase. Kritéria jsou určena pro diagnózu pacientů než na odlišení RS od jiných neurologických poruch [5, 28].

Míra chybné diagnózy u RS může být až 10 %. V průzkumu neurologů se specializací na RS 95 % respondentů odpovědělo, že retrospektivně si uvědomují u jedno či více pacientů špatnou diagnostiku RS. U většiny pacientů byla zahájena nevhodná léčba modifikující onemocnění. Hlavními poruchami, které byly diagnostikovány jako RS, byly cerebrovaskulární onemocnění malých cév, migréna, fibromyalgie a funkční neurologické poruchy [28].

Klinická kritéria (ataky)	Objektivní kritéria (léze)	Další údaje potřebné ke stanovení dg.
2 nebo více	objektivní klinický průkaz $\geq 2$ lézí nebo objektivní klinický průkaz 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky	žádné: klinická symptomatika je dostačující; další doklady jsou žádoucí, musí být v souladu s RS
2 nebo více	objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS: další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS nebo nová léze na MR
1	objektivní klinický průkaz $\geq 2$ lézí	DIT: druhá klinická ataka nebo nález na MR nebo přítomnost oligoklonálních pásů v likvoru
1	objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS: další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS nebo na MR DIT: druhá klinická ataka nebo nález na MR nebo přítomnost oligoklonálních pásů v likvoru
0		rok progresu nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) a nejméně dvě následující kritéria ze tří: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DIS v mozku prokázána pomocí <math>\geq 1</math> T2 léze v periventrikulární, juxtakortikální/ kortikální nebo infratentoriální oblasti;</li> <li>• DIS v míše prokázána pomocí <math>\geq 2</math> T2 lézí</li> <li>• pozitivní nález v mozkomíšním moku (2 nebo více oligoklonálních pásů a/nebo IgG syntéza)</li> </ul>

DIS – diseminace v prostoru, DIT – diseminace v čase, IgG – imunoglobulin třídy G

Obrázek 5 McDonaldova kritéria revidovaná v roce 2017. Převzato z [5]

## 5.1 Magnetická rezonance

Metoda MR se používá od 90. let minulého století v klinické praxi jako rutinní vyšetření. (obrázek 6) Touto metodou lze zobrazit i drobná zánětlivá ložiska. Při tomto vyšetření se člověk nevystavuje rentgenovému záření, nesmějí ho však podstupovat lidé, kteří mají v těle kovy. V dnešní době se již používané kloubní náhrady vyrábějí z nemagnetických materiálů. Na tuto informaci je pacient dotazován vždy před vyšetřením. Kontraindikace u vyšetření je kardiostimulátor, sluchový implantát nebo klaustrofobie (strach z uzavřených či omezených prostorů). Vyšetření probíhá v silném magnetickém poli 1,5 tesla, novější přístroje, které umožňují lepší zobrazení však využívají 3 tesla. MR mozku a míchy zobrazuje oblasti, kde proběhla demyelinizace. Nejčastějšími oblastmi, kde se ložiska vyskytují, jsou periventrikulární (kolem komor), juxtakortikální (na pomezí mezi bílou a šedou hmotou), infratentoriální (mozkový kmen a mozeček) nebo míšní. Léze jsou charakterizovány jako T2 hyperintenzní ložiska o velikosti nejméně 3 mm v průměru. Pokud se tato léze



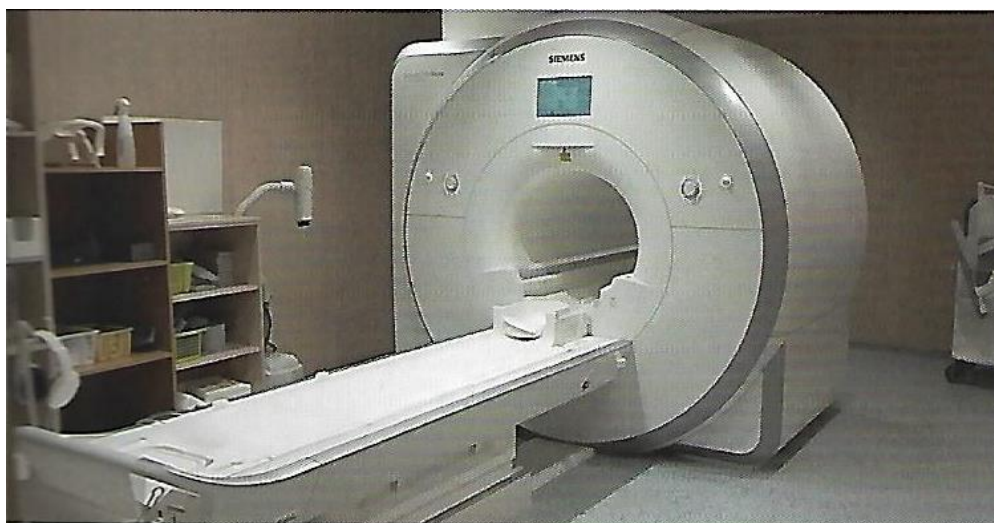
vyskytuje minimálně ve dvou vyjmenovaných oblastí CNS, je splněno kritérium pro diseminaci v prostoru pro RS. Nitrožilně se může podávat kontrastní látka gadolinium, která se používá pro zvýraznění aktivních lézí, kde je porušena HEB. Gadolinium se však ukládá v CNS, a proto se v poslední době od používání této kontrastní látky opouští [5, 7].

Mezi modernější techniky MR zobrazení řadíme zobrazení difuze. Difuze je náhodný pohyb molekul vody ve tkáni označovaná jako Brownův pohyb. Míru difuzivity molekul vody lze vyjádřit číselně pomocí hodnoty ADC (apparent diffusion coefficient). V demyelinizačních lézích dochází ke změně difuzivity. Nejnovější údaje nám ukazují, že difuzivita akutních demyelinizačních lézí se velice mění zejména v prvních 10 dnech od ataky. Můžeme říci, že změna difuzivity patří do obrazu RS. Z pohledu neuroradiologa může mít význam k diferenciaci diagnostice RS.

Další technikou, která je za hranicí konvenčních technik MR zobrazení, je zobrazení magnetizačního transferu. Toto zobrazení umožňuje detekovat patologické změny v mozku a míše, ke kterým dochází při demyelinizačních onemocnění. Tato technika využívá rozdílného chování volných protonů obsažených v molekulách vody v porovnání s vázanými protony. U nich dochází v důsledku magnetických interakcí s okolními makromolekulami k velmi rychlému rozfázování magnetizace. Pokud jsou vázané protony saturovány pomocí speciálního saturačního radiofrekvenčního pulzu („off-resonance“), dojde k výměně magnetizace (magnetizačnímu transferu) mezi těmito protony a protony volnými, což ovlivní magnetizaci volných protonů. To vede k viditelnému snížení intenzity signálu v MR obraze. Abnormality v zobrazení magnetizačního transferu často odpovídají s délkou trvání onemocnění a s klinickým postižením. Nejčastěji se používá index MTR (magnetization transfer ratio). Jedná se o rozdíl, mezi dvěma měřeními, kdy pouze u jednoho z nich je použit zmiňovaný saturační pulz („off-resonance“). Tento index umožňuje detekovat ztrátu myelinu a v menší míře i axonální rozpad.

Poslední modernější technikou je MR spektroskopie. Je to analytická metoda umožňující detekci a určování množství různých sloučenin ve tkáni. K získání MR spektra je možno využít jádra různých prvků. Nejpoužívanější v klinické praxi je jádro vodíku. Pomocí různých technik, které MR spektroskopie umožňuje, lze v mozkové tkáni zjistit koncentrace různých metabolitů, jako jsou tuky, aminokyseliny, laktát, N-acetylaspartát, myo-inositol a kreatin. Pro diagnostiku pacientů s RS se nejčastěji používá N-acetylaspartát, cholin, myo-inositol a laktát. N-acetylaspartát je součástí mitochondrií neuronů,

axonů a dendritů. Tudíž jestliže dojde k jejich poškození či zániků, koncentrace N-acetylaspartátu poklesne. Značný pokles je především v akutní fázi onemocnění, ale v období remise se mohou hodnoty částečně dostat zpět k normálu. Cholin je za normálních okolností vázán v buněčné membráně. Při zánětu dochází k rozpadu buněk, což vede k vyšším hodnotám volného cholinu. To detekujeme v akutní fázi RS spolu s vyššími hodnotami laktátu, který vzniká zvýšenou anaerobní glykolýzou v zánětu. Zvýšené hladiny myo-inositolu jsou způsobené větší metabolickou či proliferační aktivitou astrocytů v plakách RS. V budoucnu by tyto markery mohly mít význam v diagnostice RS [29].

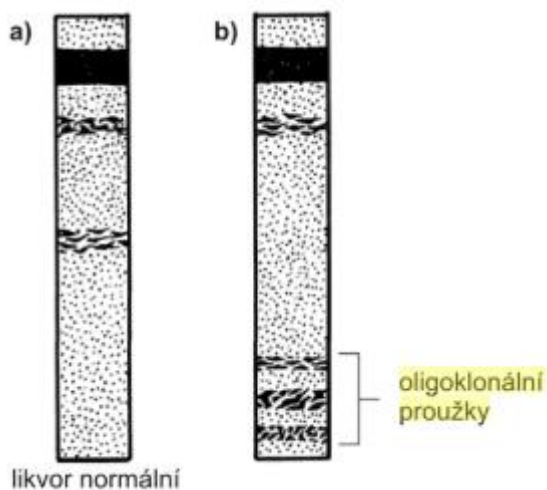


Obrázek 6 Přístroj magnetické rezonance. Převzato z [5]

## 5.2 Vyšetření mozkomíšního moku

U většiny pacientů, kteří mají typické klinické příznaky a MR nález není vyšetření mozkomíšního moku nezbytné, avšak může to být podpůrný důkaz RS [28]. Mok k vyšetření se získává lumbální punkcí. Ta je v současnosti považována za běžný výkon s minimálním množstvím komplikací. K odběru se používá atraumatická jehla, která má tvar tužky. Otvor k odběru je po straně, netraumatizuje tak mozkomíšní plenu. Dále je postranní otvor výhodný v tom, že po zákroku se nevytvoří otvor, kterým by mok mohl odkapávat do podkoží a tím způsobit snížení tlaku v likvorovém systému. Snížený tlak pak vede k obtížím jako bolest hlavy, nevolnost až k zvracení nebo k závratím. Odebírá se přibližně 10 ml moku, který se dotvoří během několika minut. Moku se totiž během dne tvoří přibližně asi půl litru a stihne se za den třikrát obměnit [7]. Vyšetření mozkomíšního moku nám může poskytnout informace o chronickém zánětu CNS. U mozkomíšního moku se testuje počet bílých krvinek, protein, zvýšený index IgG a především přítomnost oligoklonálních proužků (obrázek 7). Nejlepší způsob pro vyšetření těchto páسů je izoelektrická fokusace. Paralelně s mokem se

vyšetřuje sérum. Pokud se výsledné proužky liší o dva a více, jedná se o nález specifický pro pacienty s RS, který se nachází až u 95 % pacientů. Data, která získáme z analýzy mozkomíšního moku, nám nejen poskytují řadu informací o diagnóze RS, ale mohou ji také vyloučit. Toto vyšetření pomáhá k odlišení neuroinfekcí (především neuroborreliózy), akutní diseminované encefalomyelitidy, tumorů a neurodegenerativních onemocnění [5, 28].



Obrázek 7 Ukázka oligoklonálních proužků z mozkomíšního moku. Převzato z [30]

### 5.3 Neurofyziologické metody

Řadí se mezi metody funkční a slouží k objektivizaci poruch periferního i centrálního nervového systému. Nejčastěji se používají evokované potenciály. Ty však s nástupem MR v dnešní době klesají na významu. Evokované potenciály vyšetřují funkci jednotlivé nervové dráhy a tím umožňují najít klinicky tichá ložiska. Metoda je neinvazivní a velmi snadno reprodukovatelná. Evokované potenciály mají spoustu dalších výhod, jako je jejich dostupnost a malá finanční náročnost. Nejdůležitější roli v diagnostice RS pak mají zrakové evokované potenciály. Slouží nám především v diagnostice zánětu zrakového nervu [2, 5].

### 5.4 Biomarkery

Objektivní ukazatel zdravotního stavu, který může být přesně a opakovaně měřený se nazývá biomarker. Biomarkery se uplatňují v diagnostice patologického onemocnění, ale také i při monitoraci efektu zvolené léčby a při sledování průběhu nemoci. U výzkumu RS se již tradičně jedná o markery likvorologické, sérologické, radiologické a klinické. Velmi důležitým likvorologickým markerem jsou již zmiňované oligoklonální pásy, které jsou od roku 2017 součástí diagnostických kritérií pro RS. Doposud neexistuje spolehlivý marker, který by byl schopen odhalit pacienty, kteří zpočátku vykazují mírný

průběh nemoci a posléze se ocitnou v těžké a invalidizující formě nemoci. Pokud by se takový biomarker objevil, bylo by možné už na začátku nemoci říci, u kterého pacienta je nutné s agresivní imunomodulační léčbou začít hned od počátku onemocnění. V minulosti bylo zkoumáno již mnoho biomarkerů, avšak uplatnění v klinické praxi má jen hrstka z nich [31].

Mezi nejslibnější biomarkery, které budou sloužit k určení průběhu RS, jsou zřejmě neurofilamenta. Jsou hlavní komponentou axonálního cytoskeletu, proto mají další potenciál pro sledování pokračujícího poškození axonů a neurodegenerace. Neurofilamenta jsou neuronově specifická intermediární filamenta tvořená heteropolymery. Skládají se tedy z podjednotek lehkých (NfL), středních (NfM) a těžkých (NfH). Dostatečně stabilní ke stanovování jsou pouze NfL a NfH. Jejich hojnost ve tkáni CNS je také vysoká. Tyto biomarkery se uvolňují do okolí při neurálním poškození. Hladiny NfL a NfH lze detekovat v likvoru i v séru a jsou obecně vyšší u pacientů s RS, a to především během relapsů. Vyšší hladiny NfL v likvoru souvisí s větším počtem relapsů a vyšším stupněm funkčního postižení. Vyšší hladiny NfL byly nalezeny u relaps-remitentní formy i primárně či sekundárně progresivních forem. NfL, která jsou měřena na začátku onemocnění, předpovídají další průběh s 85% specifitou. NfL by také mohly být markery odpovědi na léčbu, jelikož jejich hladiny klesají při léčbě natalizumabem, fingolimodem i injekčními léky první linie. Pokud nalezneme vyšší hladinu NfH v likvoru na začátku onemocnění, lze říci, že se jedná o horší prognózu. Vyšší hladiny NfH se považují spíše za marker chronického axonálního poškození. Výhodou filament je, že těsně korespondují hladiny likvoru s hladinami séra, a proto pro vyšetření můžeme využít pouze sérum [31, 32]. Jedna ze studií ukazuje, že hladina NfL v krvi úzce souvisí s klinickými a MR měřeními u pacientů s relaps-remitentní formou nemoci, které zachycují rysy akutního onemocnění, zhoršení postižení a úbytek tkáně. Na rozdíl od zobrazovacích měření, lze krevní NfL měřit sériově s minimálním zatížením pacienta. Hladiny NfL v krvi se zdají být vhodné pro sledování aktivity onemocnění a reakce na léčivo. Do budoucna se však musí určit referenční hodnoty pro hladiny NfL, které zohledňují věkově závislé zvýšení krevního NfL u zdravých kontrol a více údajů o účincích komorbidit [33].

Dalším pravděpodobně budoucím biomarkerem budou chitinázy a to především chitinase-like protein. Chitinázy patří do rodiny glykoproteinů, které vážou a hydrolyzují chitin. V případě chitinase-like proteinů to jsou proteiny, vážající chitin, ale chybí jim enzymatická aktivita. V mozkové tkáni, jsou tyto molekuly exprimovány v astrocytech v plakách bílé hmoty a chitinase 3-like-1 je také exprimován v mikroglíích v lézích.

Jsou vyplavovány především v reakci na zánět. Do skupiny chitinase-like proteinů patří nejvíce zkoumaný chitinase 3-like-1 protein, který se jeví jako přesný indikátor dalšího vývoje onemocnění. Dále sem patří chitinase 3-like-2 protein, který je spojován s ještě přesnějším odhadem rozvoje postižení v průběhu nemoci. Vyšší hladiny obou molekul v likvoru v době prvních příznaků RS jsou spojovány se zhoršováním kognice. Chitinase 3-like proteiny jsou potencionální markery v odpovědi na léčbu, poněvadž v případě účinné léčby interferonem  $\beta$  se jejich hladina nemění, ale u léčby s glatiramer acetátem se jejich hladina zvyšuje. U léčby s fingolimodem a natalizumabem hladiny těchto proteinů klesají [31, 32].

Posledním, do budoucna perspektivním biomarkerem, je mikroRNA. Jedná se o malé nekódující ribonukleové kyseliny. Tyto krátké molekuly jsou produkovány z delších dvouřetězcových ribonukleových kyselin. MikroRNA zamezuje expresi genů, konkrétně inhibuje translaci. Do periferní krve se molekuly mikroRNA dostávají pomocí exozomů, což jsou mikrovezikuly, které se tvoří v cytoplazmě buněk. Díky těmto strukturám, buňky mezi sebou komunikují. Dále jsou důležité v mechanismech imunity, regulují zánětlivé procesy a podílejí se i na vzniku autoimunitních reakcí. Pro RS jsou známy už konkrétní mikroRNA, které se liší od kontrolních zdravých jedinců. Konkrétně se jedná o mikroRNA-145, mikroRNA-34a, mikroRNA-155 a mikroRNA-326, u kterého je se zvýšeným množstvím spojována závažnost RS. Byly popsány i další mikroRNA, které souvisejí s RS a předpokládá se, že existují další. Vyšetřením sérových hladin těchto molekul by mohlo vést k předpovědi průběhu onemocnění [31, 34].

## 6 Farmakoterapie

Z vědeckých a klinických studií vyplývá, že pro léčbu RS je důležité zahájit terapii co nejdříve. U pacientů, kterým je zahájena léčba později, se nedostavuje taková efektivita jako u pacientů včasné diagnostikovaných. Léčbou lze zpomalit postupu nemoci, zachovat funkčnost a zabránit dlouhodobému poškození nervových struktur. Léčba se rozděluje do tří skupin. Léčba ataky, léčba remitentní formy a izolovaného syndromu a léčbu progresivních forem onemocnění.

Možnosti v léčbě RS se v posledních letech velmi rozšířily. Po stanovení diagnózy RS, musí být léčba zahájena co nejrychleji a proces léčby je dlouhodobý. Hlavním cílem léčby je zamezit k další aktivitě onemocnění a zpomalit progresi. Pro zachování funkční nezávislosti a udržení kvality života pacienta je zásadní vhodný výběr léku. Lékař při rozhodování, který z léků zvolí, by měl brát v úvahu vlastní zkušenosti, nové vědecké poznatky, prognostické faktory, bezpečnost a účinnost léčby. Dále by měl respektovat přání pacienta, a o především v plánovaném budoucím těhotenstvím a v ochotě pacienta přijmout rizika spojená s léčbou.

Terapie RS se zahajuje většinou imunomodulačním lékem první volby [5]. Tyto léky mají především protizánětlivý a imunomodulační efekt. Snižují frekvenci a závažnost atak asi o 30–40 % ve srovnání s placebem. Dále by měly zpomalovat vzestupu onemocnění a rozvoj nových lézí na MR mozku a míchy [35]. Pokud je jeho léčebný efekt nedostatečný nebo se projeví nesnášenlivost na lék u pacienta, je doporučena změna léku v rámci 1. linie. Dále se pak doporučuje i eskalace léčby do druhé linie. Mezi léky 1. linie patří interferony beta, glatiramer acetát a teriflunomid. Tyto léky jsou hrazeny pro pacienty s jednou demyelinizační příhodou a aktivním procesem, které byly tak závažné, že musela být nasazena léčba kortikosteroidy, nebo se u pacienta potvrdila diagnóza relaps-remitentní RS v remitentním stadiu choroby. Léčba těmito léky je ukončena při neefektivitě.

Dále lze hovořit o 1,5 linii. Sem řadíme dimethyl fumarát a fingolimod. Tyto léky nasazují v případě nepříznivé prognózy onemocnění, kdy navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie došlo k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu. Rovněž tuto léčbu nasazujeme u pacientů s rychle progredující závažnou relaps-remitentní RS. Tyto pacienti prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a také mají na MR mozku jednu či více gadolinium vychytávající lézi nebo léze zvětšuje svůj objem v porovnání s předchozím MR [5].

Do 2. linie řadíme natalizumab, alemtuzumab, kladribin a ocrelizumab [35]. Tyto léky se podávají pacientům diagnostikovaným s relaps-remitentní RS, u kterých nedošlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie dosáhnout k poklesu počtu relapsů pod 2 ataky za rok. Dále jsou podmínky stejné jako je tomu u léků 1,5 linie [5].

## **6.1 Léčba v remitentním stadiu roztroušené sklerózy**

Cílem této léčby je zastavit aktivitu choroby a zabránit vzniku relapsů a nalézt optimální terapii ke zpomalení krátkodobé i dlouhodobé progresse onemocnění. Dále bylo zmíněno, že léčbu lze rozdělit na léčbu první linie a na léčbu druhé linie (eskalační léčbu), která se podává, jestliže léčba první linie selže či se používá jako první linie u pacientů se špatnou prognózou onemocnění [5, 7].

### **6.1.1 Interferon $\beta$**

Tato účinná látka se řadí k lékům první linie. Tlumí aktivitu subsetu Th1 lymfocytů pomocí indukce tvorby IL – 10. Dále vede k omezení prezentace antigenu a k proliferaci T lymfocytů. Zablokováním adhezních interakcí a tlumením účinku matrixových metaloproteáz, snižuje propustnost HEB. Tudiž je i migrace leukocytů přes HEB velmi snižena [5].

Interferon  $\beta$  je podáván formou subkutánních (podkožní podání) nebo intramuskulárních (aplikace injekce do svalu) injekcí. Z toho vyplývá, že nejčastějšími nežádoucími účinky jsou lokální reakce jako erytémy (zarudnutí kůže) a lokální nekrózy. Další obvyklou komplikací, která je spojena s použitím interferonu  $\beta$  je flu-like syndrom (chřipce podobné příznaky). U většiny pacientů je tento nežádoucí účinek léčby dobře řešitelný. Dále se u některých pacientů tvoří neutralizační protilátky, které ve vysokých titrech snižují efekt léčby. Při této léčbě se mohou zhoršit depresivní obtíže. Mezi nepřilíš časté nežádoucí účinky řadíme hepatopatii. Objevují se i vzácné, ale velmi závažné nežádoucí účinky jako trombotická mikroangiopatie, trombocytopenická purpura a hemolyticko-uremický syndrom. U pacientů, kterým je podáván interferon  $\beta$ , je důležité průběžně kontrolovat klinický stav. Sleduje se především krevní obraz, jaterní testy a ledvinné funkce [36]. Jedna populační studie u pacientů léčených interferonem  $\beta$  ukázala, že se vývoj plicní arteriální hypertenze vyskytuje jen zřídka, ale riziko vzniku onemocnění je několikanásobně vyšší než u obecné populace. Plicní arteriální hypertenze je devastující onemocnění, které, pokud se neléčí, vede k selhání pravé části srdce a smrti. Je velmi důležité, aby si byli kliničtí lékaři vědomi tohoto pravděpodobně vzácného, ale důležitého spojení [37].

Při používání interferonu  $\beta$  v prvním trimestru gravidity zkušenosti nenaznačují, že by bylo zvýšené riziko abortu či teratogenní účinek. U novorozenců těchto pacientek však může být nižší porodní váha a délka a také zde mohou být častější předčasné porody. Ze zkušeností, které jsou velmi limitované, vyplývá, že interferon  $\beta$  nemá škodlivý vliv na průběh gravidity. V současnosti je přijatelné, aby pacientce byla ponechána terapie s interferonem  $\beta$  až do doby, než je potvrzena gravidita [38].

### **6.1.2 Glatiramer acetát**

Glatiramer acetát je druhá účinná látka, která se zahrnuje do první linie. Mechanismus interferonu  $\beta$  a glatiramer acetátu je úplně odlišný. Glatiramer acetát je strukturálně podobný MBP. Je to syntetický kopolymer složený ze čtyř aminokyselin. Glatiramer acetát se naváže na vazebné místo na APC (především monocyty a dendritické buňky) na molekuly histokompatibilního systému druhé třídy. Při této vazbě dojde k vytěsnění a rozpoznání patogenních antigenů. Poté dochází k posunu v lymfocytárních subpopulacích od Th1 k Th2 subpopulaci s produkcí cytokinů (IL-4 a IL-10), a to vede k pozitivnímu ovlivnění onemocnění [39].

Glatiramer acetát je podáván formou podkožní injekce. Vyplyvajících nežádoucích účinků jsou lokální kožní reakce jako zarudnutí či bolest. Také se mohou objevit změny v místě vpichu v podobě lipoatrofií (lokální ztráta podkožní tukové tkáně). Ty lze zmírnit péčí o místo vpichu a správnou technikou aplikace. Mezi méně časté vedlejší účinky patří dušnost, tachykardie, palpitace nebo tlak na hrudi, které jsou označovány jako postinjekční reakce. Tyto obtíže většinou sami vymizí. Vzácně se mohou objevit anafylaktoidní nebo alergické reakce, křeče nebo těžké hypersenzitivní reakce. Na rozdíl od interferonu  $\beta$  nezvyšuje riziko deprese [36].

Dosud nebyly prokázány škodlivé účinky u žen s RS, které byly vystaveny léčbě na začátku těhotenství nebo dokonce během těhotenství. Těhotné ženy s RS, které byly léčeny glatiramerem acetátem, neměly významně zvýšené riziko spontánního potratu nebo frekvenci předčasného porodu a žádné významné rozdíly v porodní hmotnosti a délce novorozence ve srovnání se ženami s RS, které nebyly vystaveny léčbě s glatiramerem acetátem. Kromě toho nebylo prokázáno, že by léčba byla spojena se zvýšeným rizikem novorozeneckých komplikací, malformací nebo vrozených vad, pokud se léčba užívá během těhotenství. Je tedy možné podávat léčbu v průběhu gravidity, pokud je u matky onemocnění aktivní. U žen bez aktivního onemocnění se může ponechat terapie do té doby, než se gravidita potvrdí [40].



### 6.1.3 Teriflunomid

Teriflunomid je poslední z léčebných látek, které patří do skupiny první linie. Je to inhibitor dihydroorotát dehydrogenázy, která je primárním cílem teriflunomidu. Brání vazbě dihydroorotátu na dihydroorotát dehydrogenázu nekompetitivním způsobem. Dihydroorotát dehydrogenáza je klíčový mitochondriální enzym při syntéze pyrimidinů. Syntéza de novo pyrimidinu je nutná pro rychle se množící buňky, jakou jsou aktivované lymfocyty. Potřeba pyrimidinu je především v metabolismu DNA, lipidů a cukru. Pomocí tohoto mechanismu se omezí nadměrná aktivace imunitní odpovědi.

Teriflunomid je podáván perorálně. Mezi běžné nežádoucí účinky patří gastrointestinální poruchy, kam zahrnujeme průjem, dyspepsii, bolest břicha, nevolnost a zvracení. Dalšími běžnými nežádoucími účinky jsou zvýšené hladiny jaterních enzymů, alopecie (vypadávání vlasů ve shlucích), kožní vyrážky, úbytek hmotnosti, infekce a hypertenze. Testy jaterních funkcí jsou povinné před zahájením terapie a poté měsíčně po dobu prvních šesti měsíců terapie [41]. Teriflunomid také ovlivňuje bílou krevní řadu. Zaznamenalo se mírné snížení především u neutrofilů a lymfocytů v prvních šesti týdnech terapie. Dále nebylo zjištěno vyšší riziko malignit při léčbě a častěji byly zaznamenány periferní neuropatie u pacientů léčených teriflunomidem [36].

Teratogenita teriflunomidu byla prokázána u králíků a potkanů, proto pacientky u této léčby musí přijmout účinná opatření jako je antikoncepce. V případě náhodného těhotenství, nemusí být těhotenství ukončeno, protože nebyly pozorovány žádné zvýšení míry velkých vývojových vad u plodu nebo novorozenců. Pokud je však těhotenství plánováno, musí být plazmatické hladiny teriflunomidu nižší než 0,02 mg/l. Po ukončení podávání teriflunomidu může trvat až dva roky, než bude této plazmatické koncentrace dosaženo. Je to zapříčiněno tím, že je to léčivo s dlouhým biologickým poločasem. Pro urychlení eliminace se doporučuje podávat cholestyramin nebo aktivní uhlí. Kojení během léčby teriflunomidem se nedoporučuje [41].

### 6.1.4 Dimethylfumarát

Dimethylfumarát řadíme k lékům 1,5 linie. Jeho mechanismus spočívá v tom, že snižuje migraci zánětlivých buněk přes HEB a aktivuje Nrf2 (nuclear factor [erythroid-derived 2] - like2). Nrf2 reguluje antioxidantní proteiny, které chrání buňky před oxidačním poškozením a zánětem. Dimethylfumarát chrání buňky před oxidačním stresem zvýšením hladin glutathionu a potlačením prozánětlivých cytokinů [42].

Dimethylfumarát se užívá perorálně ve formě tablet. Pro lepší snášenlivost se doporučuje začít s dávkou 120 mg po dobu jednoho týdne, poté by měla být dávka zvýšena na 240 mg dvakrát denně. Mezi nejčastější vedlejší účinky dimethylfumarátu patří gastrointestinální příhody (zvracení, průjem, bolest břicha) a návaly horka nebo zrudnutí. Dále jsou hlášeny progresivní multifokální leukoencefalopatie, oportunní infekce mozku způsobená John Cunningham virem, u pacientů s těžkou dlouhotrvající lymfopenií. Pro snížení rizika toho onemocnění se doporučuje monitorovat počet lymfocytů před léčbou a poté každé tři měsíce nebo každých 6-12 měsíců. U pacientů s RS, kteří trpí lymfopenií přetrvávající více než 3 měsíce, by se mělo zvážit ukončení této terapie [43]. Většinou se i v prvních měsících terapie také objevují zvýšené jaterní testy. Jedná se většinou o mírné zvýšení transamináz. Někdy se však může jednat i o velmi vyšší hodnoty alaniaminotransferázy, a to až pětikrát nad referenční hodnotou. Velmi často naměříme i vyšší hodnoty celkového bilirubinu. I přes to není dimethylfumarát zatížen zvýšeným rizikem jaterního poškození, je však na místě obezřetnost u pacientů, kteří před terapií trpí jaterním onemocněním [44].

Ve studiích na zvířatech byla u vysoké dávky dimethylfumarátem pozorována snížená porodní váha, opožděná osifikace a zvýšené riziko spontánního potratu. U lidských gravidit nebylo dosud prokázáno riziko fetálních abnormalit oproti běžné populaci. Avšak jeho používání během těhotenství není doporučeno a pacientka by před plánovaným těhotenstvím měla léčbu přerušit. Dimethylfumarát má velmi krátký biologický poločas (je eliminován do 24 hodin), což je jeho velká výhoda. Také se jedná o velmi malou molekulu, a proto se nedoporučuje během terapie kojení [38].

### **6.1.5 Fingolimod**

Fingolimod patří spolu s dimethylfumarátem k lékům 1,5 linie. Klíčovým účinkem je jeho redukce lymfocytů v periferní krvi, a to především subtypů T lymfocytů. Redukce není způsobena cytotoxicitou, jak se dříve předpokládalo, ale spíše sekvestrací lymfocytů v sekundárních lymfatických orgánech. Fingolimod se váže na receptor pro sfingosin fosfát, který se nachází na lymfocytech. Tím má za následek narušený transport lymfocytů a jejich výstup z lymfatických uzlin do periferie [45].

Fingolimod je podáván perorálně v dávce 0,5 mg. Při léčbě fingolimodem se jako nejčastější nežádoucí účinky objevily chřipka, bolest hlavy, bolest zad, průjem, sinusitida (zánětlivé onemocnění vedlejších dutin dýchacích cest), kašel a zvýšené jaterní

testy. Dalšími hlášenými vedlejšími účinky patří lymfopenie, herpes virové infekce, hypertenze a počáteční brachykardie. Dále bylo zjištěno i riziko atrioventrikulární blokády prvního stupně, a to jako účinek první dávky. Dalším existujícím rizikem je makulární edém (postižení sítnice oka v místě nejostřejšího vidění). Vzhledem k těmto komplikacím pacient před nasazením léčby absolvuje vyšetření u oftalmologa (k vyloučení makulárního edému), kardiologa, vyšetření protilátek proti varicella-zoster, základní hematologické a biochemické vyšetření krve. Léčba se přerušuje, pokud během terapie se zvýší hodnoty transamináz nad pětinásobek referenčních hodnot, objeví se závažné infekce či pokud poklesne hladina lymfocytů po  $0,2 \cdot 10^9/l$  [46, 47].

Na zvířecím modelu byla prokázána teratogenita fingolimodu. U těhotenství žen nelze vyloučit slabý teratogenní efekt. Riziko vývojových vad, při expozici fingolimogem, bylo srovnatelné s obecnou populací. V současné době se doporučuje jeho vysazení 2 až 3 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Předpokládá se, že fingolimod prostupuje do mateřského mléka, a proto se kojení během léčby nedoporučuje [46].

### **6.1.6 Alemtuzumab**

Jedná se o vysoce účinný lék druhé linie. Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která působí proti glykoproteinu CD52, který se nachází na povrchu imunitních buněk, a to především T a B lymfocytů. Alemtuzumab se specificky naváže na povrchový znak CD52. Poté dochází k úbytku cirkulujících autoagresivních T a B lymfocytů. Počet lymfocytů v lymfoidních orgánech je ovlivněn méně. Nově vznikají buňky imunitního systému, které se liší v proporcích a vlastnostech. Zvyšuje se zastoupení podskupin regulačních T buněk, paměťových T a B lymfocytů, ke snížení prozánětlivých, a naopak ke zvýšení protizánětlivých cytokinů. To vede k významnému potlačení mechanismů autoimunity v CNS [48].

Alemtuzumab je podáván ve formě intravenózních infuzí. Během infúze dochází k uvolnění cytokinů a objeví se infuzní reakce. Nejčastěji se jedná o bolest hlavy, nauzeu, kopřivku, vyrážku, třesavku, zrudnutí, únavu, závrať tachykardii a bradykardii. Díky těmto nežádoucím účinkům je doporučováno podávání methylprednisolonu během tří dnů léčby. Dalším vedlejším účinkem může být riziko výskytu infekce. Infekce mohou být vzácně závažné nebo závažné a většinou svého vrcholu dosahují po prvním cyklu léčby. Nejčastějšími infekcemi jsou herpes simplex, infekce horních a dolních cest dýchacích, uroinfekce, chřipka, otitidy a orální kandidóza. Pro vyšší výskyt herpetických infekcí se

doporučuje během léčby podávat acyklovir. Pacienti by se také měli vyvarovat potravy s potencionálním zdrojem Listerie a to 2 týdny před a 1 měsíc po infuzi alemtuzumabem. Dále dochází k získaným autoimunitním onemocnění. Nejčastěji dochází k postižení štítné žlázy, a to až u 37 % pacientů, poté k nefropatiím a k imunitním trombocytopenickým purpurám. Zvýšené riziko výskytu nádorů při léčbě alemtuzumabem bylo prokázáno, avšak se nedoporučuje léčba společně s aktivním nádorovým onemocněním [35, 49].

Biologický poločas alemtuzumabu je 30 dní, je schopen procházet placentou a může být rizikem pro plod. U zvířat byl zaznamenán lehce vyšší počet abortů. To však nelze vyloučit ani potvrdit v lidské populaci. Není dokázán škodlivý vliv na průběh gravidity. Rizikem pro těhotenství mohou být nežádoucí účinky, především autoimunitní onemocnění štítné žlázy. V současnosti je alemtuzumab v těhotenství kontraindikován a plánovat graviditu by pacientka měla 4 měsíce po ukončení druhého cyklu. Použit může být pouze tehdy, kdy je vyšší výhoda pro plod než potencionální riziko. Kojení novorozence není doporučeno během léčby a 4 měsíce po poslední dávce alemtuzumabu [38, 50].

### **6.1.7 Natalizumab**

Natalizumab je dalším vysoce účinným lékem druhé linie. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku proti buněčné adhezivní molekule  $\alpha 4\beta 1$  integrin. Integriny jsou exprimovány na T a B lymfocytech, monocytech, makrofázích, NK buňkách, neutrofilech a eozinofilech. Natalizumab se specificky váže na  $\alpha 4\beta 1$  integrin, čímž ovlivňuje migraci imunitních buněk přes HEB. Blokadí  $\alpha 4\beta 1$  integrinu nedochází k interakci s vaskulární endoteliální adhezivní molekulou 1 a proto buňky imunitního systému nemohou migrovat do CNS [42].

Natalizumab je užíván ve formě intravenózní infuze. V návaznosti na to jsou nejčastější nežádoucí účinky infuzní reakce, které nejsou ve většině případů závažné. U pacientů se mohou objevit bolesti hlavy. Natalizumab může mít přímé jaterní toxické účinky, jelikož zvýšený počet cirkulujících autoreaktivních imunitních buněk může odhalit autoimunitní hepatitidu. Ke zvýšení jaterních enzymů dochází velmi ojediněle. Velmi závažnou komplikací, která je spojena s léčbou, je progresivní multifokální leukoencefalopatie. Jedná se o infekční a demyelinizující onemocnění CNS, způsobené reaktivací viru John Cunningham. Primární infekce virem se obvykle vyskytuje v raném stádiu života a je často asymptomatická, pak pravděpodobně zůstává latentní v různých tkáních, jako jsou ledviny, kostní dřeň a lymfoidní tkáň. Rizikový faktor pro

reaktivaci viru John Cunningham je léčba natalizumabem. Proto je nutné před zahájením léčby, ale i během ní, vyšetřit protilátky proti viru a stanovení indexu. Velmi vzácně se při léčbě natalizumabem mohou objevit oportunní infekce, včetně tuberkulózy, aspergilózy, atypické mykobakteriální infekce a Candida pneumonie [51, 52].

Při užívání natalizumabu během léčby může být zvýšené riziko teratogenicity nebo spontánních potratů. Vyskytují se také mírné hematologické změny u dětí matek, které byly na léčbě během třetího trimestru těhotenství. V současnosti je doporučeno léčbu přerušit až při potvrzení gravidity. Je možné zvážit léčbu v průběhu celé gravidity, pokud se u pacientky jedná o vysoce aktivní průběh nemoci. Zde je však třeba pátrat po hematologických abnormalitách dítěte. Natalizumab prochází placentou a kojení se v době léčby nedoporučuje [38].

### **6.1.8 Ocrelizumab**

Jedná se o první monoklonální protilátku cílenou na B lymfocyty, která je registrovaná pro léčbu relaps-remitentní RS, ale i pro primárně progresivní RS. Molekula CD20 je transmembránový protein, který je exprimován na většině buněk linie B lymfocytů. Není však exprimován na kmenových buňkách a diferencovaných plazmatických buňkách. Malá podskupina T buněk také exprimuje CD20. Ocrelizumab je anti-CD20 humanizovaná monoklonální protilátka, která vyčerpává cirkulující nezralé a zralé B lymfocyty, ale šetří CD20 negativní plazmatické buňky. Po vazbě na antigen se sníží počet CD20 pozitivních buněk zprostředkováním buněčné fagocytózy, apoptózy a komplementem zprostředkované cytotoxicity.

Ocrelizumab se aplikuje ve formě intravenózní infuze. Většina reakcí související s infuzí byla mírná nebo středně závažná. Reakce byly hlášeny během první infuze léčiva a byly zvládnuty úpravou rychlosti infuze a symptomatickou léčbou. Jako nejčastější reakce se objevilo zarudnutí, vyrážka, bolest hlavy, tachykardie, závrať, nevolnost a kopřivka. Mezi nežádoucí účinky dále řadíme infekce. Nejčastěji se objevují infekce horních cest dýchacích. Často se vyskytují infekce spojené s herpesvirem. Ocrelizumab nebyl spojen se zvýšeným rizikem závažných infekcí a u pacientů se nevyskytovaly žádné oportunní infekce. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je výskyt malignit spojený s terapií ocrelizumabem. Jsou zde určité obavy z možnosti zvýšení míry výskytu rakoviny prsu [53, 54].

Případy žen, které byly vystaveny léčbě ocrelizumabem, nenaznačují zvýšené riziko nežádoucích těhotenských výsledků, včetně spontánních potratů nebo malformací [55].

K dispozici je ovšem omezené množství dat. Doporučuje se ženám, které by mohly otěhotnět, užívání antikoncepce během léčby a po dobu 12 měsíců po poslední infuzi [38].

### **6.1.9 Kladribin**

Kladribin je řazen do léků druhé linie a používá se u pacientů, u nichž lze očekávat horší prognózu onemocnění a u nichž probíhá agresivní forma nemoci. Kladribin je syntetický analog deoxyadenosinu. Je to proléčivo, které je rezistentní vůči deaminaci enzymem adenosindeaminasou, což zvyšuje setrvání proléčiva v intracelulárním prostředí. Kladribin dále podléhá intracelulární fosforylaci deoxycytidinkinázou. Její aktivní metabolit, kladribinfosfát, se hromadí v buňce, což má za následek narušení buněčného metabolismu, poškození DNA a následnou apoptózu. Výsledkem je postupný periferní úbytek lymfocytů. Léčba má větší dopad na B lymfocyty než T lymfocyty a následuje postupné obnovení počtu periferních lymfocytů po několika měsících.

Kladribin se užívá ve formě tablet a jeho celková dávka se určuje dle váhy pacienta. Perorální léková forma kladribinu je řazena mezi selektivní imunorekonstituční terapii. U té dochází k dlouhodobému ovlivnění imunitního systému, přestože se lék podává v krátkých cyklech. Nejčastějším nežádoucím účinkem je lymfopenie, která je očekávaná, vzhledem k mechanismu účinku léku. S lymfopenií je pozorována vyšší frekvence infekcí herpes zoster. Nejvíce jsou ohroženi pacienti s nejvyšším stupněm lymfopenie. Studie CLARITY nahlásila jako závažný vedlejší účinek zvýšený výskyt malignit. Další studie však naznačují, že neexistuje žádné zjevně zvýšené riziko sekundárních malignit [56, 57].

Studie na zvířatech prokazují teratogenicitu, embryotoxicitu, fytotoxicitu i zvýšený počet spontánních potratů. Nebylo však prokázáno riziko pro lidský plod. Užívání kladribinu během těhotenství se nedoporučuje. Po dobu užívání kladribinu by měly pacientky brát antikoncepci. Od poslední dávky léčiva pak alespoň ještě 6 měsíců. Vylučování kladribinu do lidského mléka není zatím prokázáno, je však nutno tuto skutečnost předpokládat. Kojení během léčby se tedy nedoporučuje [38].

## **6.2 Léčba akutní ataky**

V akutním ložisku dochází ke ztrátě myelinu a axonů, proto je nutné zahájit léčbu co nejrychleji, aby se zamezilo co největšímu poškození tkáně. Ataka je vlastně neurologická epizoda, trávající minimálně 24 hodin a sestává se z nových nebo zhoršených dosavadních příznaků. U pacienta nesmí být přítomna horečka či infekce. K léčbě se standardně podává

methyprednisolon. Nejčastěji se podává intravenózní cestou, lze ho však podat i perorálně. U většiny pacientů je tato dávka kortikosteroidů dobře tolerována, avšak zvláštní péči musíme věnovat pacientům s diabetem, kardiakům, pacientům s psychiatrickou komorbiditou a nemocným s trombofilními stavy. Po ukončení léčby methyprednisolonem je vhodné podávat postupně snižující dávky steroidů, aby nedošlo k znovu vzplanutí zánětu. Pokud se jedná o velmi těžkou akutní ataku nebo odezva na léčbu kortikosteroidy není dostatečná, lze přistoupit k plazmaferéze. Zde je předpoklad, že se protilátky odstraní z oběhu. Pacient musí podstoupit před plazmaferézou nutná vyšetření. Kontraindikací k léčbě jsou kardiální insuficience, jaterní selhání a poruchy koagulace. Plazmaferéza se provádí obden, obvykle 5krát [5, 7].

### **6.3 Léčba progresivních forem roztroušené sklerózy**

Většina studií léčby modifikující onemocnění progresivní RS nebyla úspěšná. U sekundárně progresivní formy onemocnění ubývá zánětlivých dějů a možnosti léčby jsou značně omezené. Bohužel žádný ze současně dostupných léků nedokáže zastavit progresi onemocnění. Větší význam má zde rehabilitační a symptomatická terapie. Velmi často se pro léčbu používá methyprednisolon. Další možností je cyklofosfoamid, který je účinný u pacientů mladších 40 let s trváním chronické progresse méně než jeden rok. Jeho kumulativní dávka by neměla překročit 50–80 g, protože se zvyšuje riziko nádorového onemocnění, a to především karcinomu močového měchýře. Dále se používá mitoxantron, zde je však riziko závažných vedlejších účinků, jako je kardiomyopatie a akutní leukemie. V klinické praxi má podstatně omezenou indikaci. Používá se také methotrexát. Přestože byly u něho pozorovány některé terapeutické účinky, přesvědčivé účinky na progresi onemocnění nebyly prokázány.

Stejně jako v předchozím případě se u léčby primárně progresivní formy RS používá rehabilitační a symptomatická terapie. Symptomatická terapie obsahuje léčbu mikčních a sexuálních poruch, neuropsychiatrických symptomů, únavy, třesu, bolesti a léčbu spasticity. K léčbě primárně progresivní formy onemocnění byl schválen ocrelizumab [5, 58].

## ZÁVĚR

Příčina roztroušené sklerózy není doposud úplně objasněna. Do imunopatogeneze promlouvá genetická predispozice a enviromentální faktory. V dnešní době jsou již známy alely, které jsou zodpovědné za zvýšené riziko propuknutí nemoci. Faktory životního stylu a životního prostředí velmi ovlivňují riziko propuknutí roztroušené sklerózy. Mezi nejdůležitější vnější vlivy patří virus Epstein – Barrové, nedostatek vitamínu D, kouření a obezita u adolescentů.

Ložiska roztroušené sklerózy jsou rozeseta po celé centrální nervové soustavě. Některá místa jsou postižena častěji. Nejedná se tedy vždy o typické příznaky, jelikož u každého pacienta může být postižena jiná část centrální nervové soustavy. Lze zde hovořit o častých symptomech, které se u pacientů objevují. Těch je celá řada a nejčastěji se řeší symptomatickou léčbou.

U roztroušené sklerózy je klíčové včas diagnostikovat toto onemocnění a zahájit léčbu, co nejdříve. Časně diagnostikovaní pacienti mají mnohem lepší výsledky než ti, kterým se roztroušená skleróza diagnostikovala později. Důležité v této části je efektivní odlišení roztroušené sklerózy od jiných nemocí, u nichž je demyelinizace příznakem. Umožnit dřívější diagnostiku roztroušené sklerózy mají kritéria dle McDonalda, revidovaných v roce 2017. Zde je klíčová magnetická rezonance mozku a míchy doplněná o vyšetření mozkomíšního moku. V posledních letech se nejedná pouze o klasickou magnetickou rezonanci, ale zavádějí se postupně i modernější metody jako je zobrazení difúze, zobrazení magnetizačního transferu a magnetická rezonanční spektroskopie. Další nadějí pro diagnostiku jsou biomarkery. Ty jsou příslibem rychlejší a přesnější diagnostiky, a také budou sloužit k monitoraci efektivity léčby. Nejslibnějšími biomarkery jsou neurofilamenta, chitinázy a mikroRNA.

Léčbou lze zpomalit postup nemoci, zachovat funkčnost a zabránit poškozování nervových struktur. V léčbě roztroušené skleróza se možnosti stále rozšiřují. Farmakoterapie s sebou nese však určitá bezpečnostní rizika a omezení. Novinkami v léčbě jsou ocrelizumab, schválený pro léčbu relaps-remitentní i pro primárně progresivní formu, a kladribin, který se používá u pacientů s agresivní formou nemoci.

Bakalářská práce shrnuje poznatky a možnosti v oblasti diagnostiky a farmakoterapie.



## POUŽITÁ LITERATURA

- [1] ROLAK, A. Loren. *The History of MS* [online]. 2016 [cit. 2020-02-10]. Dostupné z: <https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-History-of-Multiple-Sclerosis.pdf>
- [2] HAVRDOVÁ, Eva. *Roztroušená skleróza*. Praha: Mladá fronta, 2013. ISBN 978-80-204-3154-7.
- [3] DOBSON, Ruth a Gavin GIOVANNONI. Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology* [online]. 2019, **26**(1), 27–40 [cit. 2020-02-10]. ISSN 14681331. Dostupné z: doi:10.1111/ene.13819
- [4] *Definition of MS : National Multiple Sclerosis Society* [online]. 2016 [cit. 2020-02-10]. Dostupné z: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS>
- [5] VALIŠ, Martin a Zbyšek PAVELEK. *Roztroušená skleróza pro praxi*. Praha: Maxdorf s. r. o., 2018. ISBN 978-80-7345-573-6.
- [6] GHASEMI, Nazem, Shahnaz RAZAVI a Elham NIKZAD. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal* [online]. 2017, **19**(1), 1–10 [cit. 2020-02-13]. ISSN 22285814. Dostupné z: doi:10.22074/cellj.2016.4867
- [7] HAVRDOVÁ, Eva. *Roztroušená skleróza v praxi*. Praha: Galén, 2015. ISBN 978-80-7492-189-6.
- [8] KREJSEK, Jan, Otakar KOPECKÝ a Radomír TALÁB. Imunopatogeneze roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi* [online]. 2002, **3**(5), 236–243 [cit. 2020-02-13]. Dostupné z: [www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)
- [9] HOLLENBACH, Jill A. a Jorge R. OKSENBERG. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity* [online]. 2015, **64**, 13–25 [cit. 2020-04-07]. ISSN 10959157. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaut.2015.06.010
- [10] PAVELEK, Zbyšek, Jan KREJSEK a Martin VALIŠ. Role T a B lymfocytů v patogenezi roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi* [online]. 2016, **17**(2), 100–103 [cit. 2020-02-14]. Dostupné z: [www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)
- [11] MATEJČÍKOVÁ, Zuzana a Jan MAREŠ. T-a B-lymfocyty a ich úloha u roztrúsenej sklerózy. *Neurologie pro praxi* [online]. 2017, **18**(5), 318–321 [cit. 2020-02-20]. Dostupné z: [www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)
- [12] SVOBODOVÁ, Monika a Pavel ŠTOURAC. Role specifické buněčné imunity v patogenezi roztroušené sklerózy se zaměřením na Th17 a Treg lymfocyty. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2017, **80**(2), 173–179 [cit. 2020-02-19]. ISSN 18024041. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2017173
- [13] ALFREDSSON, Lars a Tomas OLSSON. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. 2019, **9**(4) [cit. 2020-02-20]. ISSN 21571422. Dostupné z: doi:10.1101/cshperspect.a028944
- [14] NOURI, Hosein, Homayoun TABESH, Masih SABOORI, Karim SOHRABI, Foad MIRHOSSEINI, et al. Protective and Risk Factors in Multiple Sclerosis. *International Journal of Medical Reviews* [online]. 2019, **6**(2), 51–58 [cit. 2020-02-20]. ISSN 2345-525X. Dostupné z: doi:10.29252/ijmr-060205

- [15] LANGMAIEROVÁ, Kateřina a Marta VACHOVÁ. Vitamin D a roztroušená skleróza. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2016, **30**(2), 29–31 [cit. 2020-02-20]. Dostupné z: doi:10.1101/gr.107920.110
- [16] SINTZEL, Martina B., Mark RAMETTA a Anthony T. REDER. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurology and Therapy* [online]. 2018, **7**(1), 59–85 [cit. 2020-02-20]. ISSN 21936536. Dostupné z: doi:10.1007/s40120-017-0086-4
- [17] TALÁB, Radomír a Marika TALÁBOVÁ. Kouření a roztroušená skleróza. *Neurologie pro praxi* [online]. 2017, **18**(2), 103–108 [cit. 2020-02-21]. Dostupné z: www.neurologiepropraxi.cz
- [18] KLINEOVA, Sylvia a Fred D. LUBLIN. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. 2018, **8**(9) [cit. 2020-03-02]. ISSN 21571422. Dostupné z: doi:10.1101/cshperspect.a028928
- [19] HORÁKOVÁ, Dana. Roztroušená skleróza a úloha praktického lékaře. *Medicina pro praxi* [online]. 2008, **5**(10), 378–382 [cit. 2020-03-02]. Dostupné z: www.medicinapropraxi.cz
- [20] JAVALKAR, Vijaykumar, Jeanie MCGEE a Alireza MINAGAR. *Clinical manifestations of multiple sclerosis: An overview* [online]. Academic Press, 2016 [cit. 2020-03-04]. ISBN 9780128010051. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-800763-1.00001-4
- [21] SLÁDKOVÁ, Vladimíra. Diagnostika roztroušené sklerózy, typické klinické příznaky. *Medicina pro praxi* [online]. 2015, **12**(5), 236–242 [cit. 2020-03-06]. Dostupné z: www.medicinapropraxi.cz
- [22] RYŠÁNKOVÁ, Miroslava. Sfincterové poruchy u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Medicina pro praxi* [online]. 2017, **14**(4), 50–55 [cit. 2020-03-06]. Dostupné z: doi:10.1111/ijcp.12194
- [23] JEŘÁBEK, Jaroslav. Vestibulární a okulomotorické poruchy u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Neurologie pro praxi* [online]. 2016, **17**(3), 100–103 [cit. 2020-03-09]. Dostupné z: www.neurologiepropraxi.cz
- [24] HANKEN, Katrin, Carina SANDER, Hans P. SCHLAKE, Andreas KASTRUP, Paul ELING, et al. Fatigue in Multiple Sclerosis is related to relapses, autonomic dysfunctions and introversion: A quasi-experimental study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [online]. 2019, **36**. ISSN 22110356 [cit. 2020-03-11]. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2019.101401
- [25] SILVEIRA, Celeste, Renato GUEDES, Diana MAIA, Rosário CURRAL a Rui COELHO. Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: State of the art. *Psychiatry Investigation* [online]. 2019, **16**(12), 877–888 [cit. 2020-03-11]. ISSN 19763026. Dostupné z: doi:10.30773/pi.2019.0106
- [26] MURPHY, Ruth, Stefani O'DONOGHUE, Timothy COUNIHAN, Colm MCDONALD, Peter A. CALABRESI, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [online]. 2017, **88**(8), 697–708 [cit. 2020-03-11]. ISSN 1468330X. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp-2016-315367

- [27] NYTROVÁ, Petra, Jana BLAHOVÁ DUŠÁNKOVÁ a Alexander NAWKA. Neuropsychiatrické poruchy u roztroušené sklerózy. *Medicína pro praxi* [online]. 2017, **14**(2), 37–45 [cit. 2020-03-12]. Dostupné z: [www.medicinapropraxi.cz](http://www.medicinapropraxi.cz)
- [28] BROWNLEE, Wallace J., Todd A. HARDY, Franz FAZEKAS a David H. MILLER. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet* [online]. 2017, **389**(10076), 1336–1346 [cit. 2020-03-17]. ISSN 1474547X. Dostupné z: [doi:10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)
- [29] KEŘKOVSKÝ, Miloš, Jakub STULÍK, Ivana OBHLÍDALOVÁ, Petra PRAKSOVÁ, Josef BEDNAŘÍK, et al. Moderní techniky MR zobrazení u roztroušené sklerózy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2017, **80**(6), 647–659 [cit. 2020-03-17]. Dostupné z: [doi:10.14735/amcsnn2017647](https://doi.org/10.14735/amcsnn2017647)
- [30] SEIDL, Zdeněk. *Neurologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2015. ISBN 978-80-247-5247-1.
- [31] PETRŽALKA, Marko, Eva MELUZÍNOVÁ, Jana LIBERTÍNOVÁ, Jitka HANZALOVÁ a Petr MARUSIČ. Biomarkery progresu onemocnění a prognózy u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2018, **81**(4), 404–409 [cit. 2020-03-24]. Dostupné z: [doi:10.14735/amcsnn2018404](https://doi.org/10.14735/amcsnn2018404)
- [32] HARRIS, Violaine, John TUDDENHAM a Saud SADIQ. Biomarkers of multiple sclerosis: current findings. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* [online]. 2017, **7**, 19–29 [cit. 2020-03-24]. ISSN 1179-9900. Dostupné z: [doi:10.2147/dnnd.s98936](https://doi.org/10.2147/dnnd.s98936)
- [33] KUHLE, Jens, Harald KROPSHOFER, Dieter A. HAERING, Uma KUNDU, Rolf MEINERT, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology* [online]. 2019, **92**(10), 1007–1015 [cit. 2020-03-24]. ISSN 1526632X. Dostupné z: [doi:10.1212/WNL.00000000000007032](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007032)
- [34] VIKTOROVÁ, Jitka a Tomáš RUMML. Velký význam malých nekódujících RNA pro lidský organismus. *Chemické listy* [online]. 2019, **113**(1), 3–9 [cit. 2020-03-24]. Dostupné z: <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/3259>
- [35] BENEŠOVÁ, Yvonne. Bezpečnost léčby roztroušené sklerózy z dlouhodobého hlediska ve vztahu k teriflunomidu a alemtuzumabu. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2019, **33**(3), 29–36 [cit. 2020-03-25]. Dostupné z: [www.klinickafarmakologie.cz](http://www.klinickafarmakologie.cz)
- [36] VALIŠ, Martin a Zbyšek PAVELEK. Roztroušená skleróza: bezpečnost léčby. *Neurologie pro praxi* [online]. 2018, **19**(5), 338–342 [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: [www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)
- [37] DEMEROUTI, Eftychia, Panagiotis KARYOFYLLIS, George ATHANASSOPOULOS, George KARATASAKIS, Dimitrios TSIAPRAS, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon-beta treatment for multiple sclerosis. Case report and literature review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [online]. 2019, **28**, 273–275 [cit. 2020-03-26]. ISSN 22110356. Dostupné z: [doi:10.1016/j.msard.2019.01.018](https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.018)

- [38] HRADÍLEK, Pavel, Eva MELUZÍNOVÁ a Ivana KOVÁŘOVÁ. Těhotenství a roztroušená skleróza z pohledu neurologa. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2018, **81**(6), 647–651 [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <http://redakce.ambitmedia.cz/nn/article/view/1565>
- [39] ŠTOURACĚ, Pavel. Zhodnocení účinnosti a rizik v léčbě roztroušené sklerózy. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2017, **31**(2), 18–22 [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: [www.klinickafarmakologie.cz](http://www.klinickafarmakologie.cz)
- [40] SANDBERG-WOLLHEIM, Magnhild, Orit NEUDORFER, Augusto GRINSPAN, Bianca WEINSTOCK-GUTTMAN, Judith HAAS, et al. Pregnancy outcomes from the Branded glatiramer acetate pregnancy database. *International Journal of MS Care* [online]. 2018, **20**(1), 9–14 [cit. 2020-03-26]. ISSN 15372073. Dostupné z: [doi:10.7224/1537-2073.2016-079](https://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-079)
- [41] CLAUSSEN, Malte C. a Thomas KORN. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS - Teriflunomide. *Clinical Immunology* [online]. 2012, **142**(1), 49–56 [cit. 2020-03-27]. ISSN 15216616. Dostupné z: [doi:10.1016/j.clim.2011.02.011](https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.02.011)
- [42] DARGAHI, Narges, Maria KATSARA, Theodore TSELIOS, Maria E. ANDROUTSOU, Maximilian DE COURTEN, et al. Multiple sclerosis: Immunopathology and treatment update. *Brain Sciences* [online]. 2017, **7**(7), 78 [cit. 2020-03-27]. ISSN 20763425. Dostupné z: [doi:10.3390/brainsci7070078](https://doi.org/10.3390/brainsci7070078)
- [43] MONTES DIAZ, Gwendoline, Raymond HUPPERTS, Judith FRAUSSEN a Veerle SOMERS. Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies. *Autoimmunity Reviews* [online]. 2018, **17**(12), 1240–1250. ISSN 18730183. Dostupné z: [doi:10.1016/j.autrev.2018.07.001](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.001)
- [44] AIGLOVÁ, Květoslava a Jiří EHRMANN. Jaterní postižení při léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšní dimethyl-fumarátem. *Neurologie pro praxi* [online]. 2018, **19**(5), 365–368 [cit. 2020-03-29]. Dostupné z: [www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)
- [45] CHUN, Jerold, Yasuyuki KIHARA, Deepa JONNALAGADDA a Victoria A. BLAHO. Fingolimod: Lessons Learned and New Opportunities for Treating Multiple Sclerosis and Other Disorders. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* [online]. 2019, **59**(1), 149–170 [cit. 2020-03-30]. ISSN 0362-1642. Dostupné z: [doi:10.1146/annurev-pharmtox-010818-021358](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021358)
- [46] VALIŠ, Martin a Zbyšek PAVELEK. Roztroušená skleróza: dimethyl fumarát a fingolimod – od klinických studií ke klinické praxi. *Neurologie pro praxi* [online]. 2017, **18**(6), 399–402 [cit. 2020-03-30]. Dostupné z: [www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)
- [47] HUWILER, Andrea a Uwe ZANGEMEISTER-WITTKE. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: Recent findings and new perspectives. *Pharmacology and Therapeutics* [online]. 2018, **185**, 34–49 [cit. 2020-03-30]. ISSN 1879016X. Dostupné z: [doi:10.1016/j.pharmthera.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.001)
- [48] HALUSKOVÁ, Simona, Zbyšek PAVELEK a Martin VALIŠ. Alemtuzumab a léčba roztroušené sklerózy v současné klinické praxi. *Neurologie pro praxi* [online]. 2019, **20**(5), 395–398 [cit. 2020-02-11]. Dostupné z: [doi:10.36290/NEU.2019.147.HTML](https://doi.org/10.36290/NEU.2019.147.HTML)

- [49] WRAY, Sibyl, Eva HAVRDOVA, David R. SNYDMAN, Douglas L. ARNOLD, Jeffrey A. COHEN, et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2019, **25**(12), 1605–1617 [cit. 2020-02-11]. ISSN 14770970. Dostupné z: doi:10.1177/1352458518796675
- [50] GUARNERA, Cristina, Placido BRAMANTI a Emanuela MAZZON. Alemtuzumab: A review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* [online]. 2017, **13**, 871–879 [cit. 2020-03-30]. ISSN 1178203X. Dostupné z: doi:10.2147/TCRM.S134398
- [51] SINGER, Barry A. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: benefits and risks. *Therapeutic advances in neurological disorders* [online]. 2017, **10**(9), 327–336 [cit. 2020-03-31]. ISSN 1756-2856. Dostupné z: doi:10.1177/1756285617716002
- [52] CLERICO, Marinella, Carlo A. ARTUSI, Alessandra DI LIBERTO, Simona ROLLA, Valentina BARDINA, et al. Natalizumab in multiple sclerosis: Long-term management. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2017, **18**(5), 940 [cit. 2020-03-31]. ISSN 14220067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms18050940
- [53] PÍŤHA, Jiří. Ocrelizumab: významný pokrok v léčbě roztroušené sklerózy s cílením na B lymfocyty. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2018, **81**(4), 395–402 [cit. 2020-03-31]. Dostupné z: <http://redakce.ambitmedia.cz/nn/article/view/1498>
- [54] MULERO, Patricia, Luciana MIDAGLIA a Xavier MONTALBAN. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* [online]. 2018, **11**, 175628641877302 [cit. 2020-03-31]. ISSN 1756-2864. Dostupné z: doi:10.1177/1756286418773025
- [55] OREJA-GUEVARA, Celia, Sibyl WRAY, Regine BUFFELS, Dusanka ZECEVIC a Sandra VUKUSIC. Pregnancy Outcomes in Patients Treated with Ocrelizumab. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [online]. 2020, **37**, 101595 [cit. 2020-03-31]. ISSN 22110348. Dostupné z: doi:10.1016/j.msard.2019.11.070
- [56] GIOVANNONI, Gavin. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* [online]. 2017, **14**(4), 874–887 [cit. 2020-03-31]. ISSN 18787479. Dostupné z: doi:10.1007/s13311-017-0573-4
- [57] AMPAPA, Radek. Nové možnosti v léčbě relaps remitentní roztroušené sklerózy. *Praktické lékařství* [online]. 2019, **15**(2), 70–73 [cit. 2020-03-31]. Dostupné z: [www.praktickelekarenstvi.cz](http://www.praktickelekarenstvi.cz)
- [58] CORREALE, Jorge, María I. GAITÁN, María C. YSRRAELIT a Marcela P. FIOL. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain* [online]. 2017, **140**(3), 527–546 [cit. 2020-03-25]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/brain/article/140/3/527/2447880#91122009>