

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE

Sclerosis multiplex

MUDr. Ema Kantorová, PhD

Vysokoškolské skriptá



Martin 2017

Autor: MUDr. Ema Kantorová, PhD.
Neurologická klinika JLF UK a UNM

Kollárova 2

03601 Martin

tel.:+421-43-4203209

e-mail:kantorova@jfmed.uniba.sk

Recenzenti:

Prof. MUDr. Gabriela Nosáľová, DrSc.

MUDr. Marianna Vítková, PhD.

ISBN:978-80-8187-029-3

EAN: 9788081870293

Obsah

1. Úvod

2. Epidemiologické dáta o roztrúsenej skleróze

3. Etiológia sclerosis multiplex

3.1 Autoimunitná teória

3.2 Neurodegeneratívna teória

3.3 Excitotoxická teória

3.4 Vaskulárne teórie

3.5 Genetické faktory vzniku sclerosis multiplex

3.6 Epigenetické faktory podporujúce vznik sclerosis multiplex

3.6.1 Molekulárne epigenetické mechanizmy

3.6.1.1 MikroRNA

3.6.1.2 Metylácia DNA

3.6.1.3 Acetylácia histónov

3.6.2 Obezita ako možný epigenetický faktor vzniku sclerosis multiplex

3.6.3 Vitamín D - významný epigenetický faktor

3.6.3.1 Vitamín D a jeho pôsobenie na bunky imunitného systému

3.6.3.2 Úloha vitamínu D v patogenéze roztrúsenej sklerózy

3.6.4. Polynenasýtené mastné kyseliny a sclerosis multiplex

4. Histopatologické znaky sclerosis multiplex

4.1 Aktívne ložiská

4.2 Chronické demyelinizačné lézie pri sclerosis multiplex

4.3 Poškodenie šedej hmoty pri sclerosis multiplex

5. Prehľad klinických príznakov sclerosis multiplex

6. Typy priebehu sclerosis multiplex

6.1 Aktívne formy

6.2 Progresívne formy

6.3 Benígne a fulminantné formy

7. Tehotenstvo a sclerosis multiplex

8. Diagnostické kritériá

8.1 Magnetická rezonancia mozgu a miechy

8.2 Vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru

8.3 Evokované potenciály

9. Diferenciálna diagnostika

10. Komorbidity sclerosis multiplex

10.1 Epileptické záchvaty a sclerosis multiplex

10.2 Vaskulárne komorbidity sclerosis multiplex

10.3 Nádorové ochorenia a sclerosis multiplex

11. Aquaporinopatie

11.1 Neuromyelitis optica

11.2 Neuromyelitis optica - spektrum ochorení

11.2.1 Doplnkové klinické príznaky neuromyelitis optica a neuromyelitis optica spektrum ochorení

11.3 Liečba aquaporinopatií

11.4 Rekurentné formy optickej neuritídy

11.4.1 Chronická relapsujúca zápalová optická neuritída (CRION)

11.5 Prehľad diferenciálnej diagnostiky sclerosis multiplex a iných zápalových demyelinizačných ochorení

12. Klinické škály

13. Liečba sclerosis multiplex

14. Literatúra

Zoznam skratiek

SM =	Sclerosis multiplex
CNS =	Centrálny nervový systém
DNA =	Deoxyribonukleová kyselina/deoxyribonucleotic acid
HEB =	Hematoencefalická bariéra
MBP =	Myelín-bázický protein
MRS =	Magnetická rezonančná spektroskopia
NAA =	N-acetyl aspartát
GLU =	Glutamát
AMPA =	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionová kyselina
NMDA =	N-methyl-D-aspartát
Na =	Sodík/Nátrium
MR =	Magnetická rezonancia
CHCVI =	Chronická cerebrálna venózna insuficiencia
CSL =	Cerebrospinálny likvor
MHC =	Major Histocompatibility Complex
HLA =	Human Leucocyte Antigen
GWAS =	Genome Wide Association Study
SNP =	Single Nucleotid Polymorphism
NK =	Natural Killer
NF =	Nukleárny faktor
TF =	Transkripčný faktor
1,25(OH)2D3 =	1,25-dihydroxycholecalciferol
FokI =	Polymorfizmus receptora vitamínu D
VDRe =	Vitamín-D-responsive element
IFN γ =	Interferon gamma
TNF α =	Tumor Necrosis Factor alfa,

IL-1,-2,-6,-10,-12,-17 = Interleukín 1,-2,-6,-10,-12,-17

Th-1 = Autoagresívne Th lymfocyty,

CYP27B1 p450 27B1 = Cytochróm P450, skupiny 27, podskupiny B1

CpG = Cytosine guanine ostrovčeky - regióny DNA

HDAC = Históne deacetyláza

UV = Ultrafialové žiarenie/Ultra violet

BMI = Body Mass Index

HPA = Hypothalamo-Pituitary-Adrenal

mRNA = MicroRNA

GLUT = Glukózový transportér

PAD2 = Peptidylarginín Deimináza 2

CD4 = Th lymfocyty, helpery

SIRT1 = Sirtuin -1

GFAP = Glial Fibrillary Acidic Protein

MAG = Myelin Associated Glycoprotein

MUFA = Mono Unsaturated Fatty Acids

PUFA = Poly Unsaturated Fatty Acids

EPA = Eicosapentaenic Acid

DHA = Docosahexaenic Acid

EAE = Experimentálna alergická encefalitída

CIS = Clinically isolated syndrome

RIS = Rádiologicky izolovaný syndróm

RR = Relapsujúco - remitujúca forma SM

RP = Relapsujúco - progredujúca forma SM

SP = Sekundárne - progresívna forma SM

PP = Primárne - progresívna forma SM

OCT = Optic coherent tomography

EP = Evokované potenciály

ADEM = Akútna diseminovaná encefalomyelitída

AHLE =	Akútna hemoragická leukoencefalitída
IgG =	Imunoglobulín typu G
IgM index =	Index imunoglobulínu M
FLAIR =	Fluid attenuated inversion recovery
DIS =	Diseminácia v priestore
DIT =	Diseminácie v čase
OCB =	Oligo Clonal Bands
MRZ =	Protilátky proti Morbili, Rubela a varicela Zoster
HSV =	Herpes Simplex Vírus
CMV =	Cytomegalovirus
EBV =	Ebstein-Barrovej vírus
HHV6 =	Human Herpes Virus 6
VEP =	Zrakový evokovaný potenciál
BAEP =	Sluchový evokovaný potenciál
Medianus SSEP =	Somatosenzorický EP pri stimulácii nervus medianus
Tibialis SSEP =	Somatosenzorický EP pri stimulácii nervus tibialis
MEP =	Motorický Evokovaný Potenciál
EDSS =	Expanded Disability Status Scale
PCR =	Polymerase Chain Reaction
HIV =	Human Immunodeficiency Vírus
HTLV =	Human T-lymphotropic Virus
EZ =	Epileptické záchvaty
EEG =	Elektroencefalografické vyšetrenie
PLEDs =	Periodické epileptiformné lateralizované epileptiformné výboje
NMO =	Neuromyelitis optica
ON =	Optická neuritída
LEM =	Longitudinálne extenzívna myelitída
NMOSD =	NMO Spectrum Disorders
AQP4 =	Aquaporín 4
AQP4-IgG =	Protilátky proti aquaporínu 4 typu imunoglobulínu typu G

SIADH = Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

PRESS = Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

DWI = Diffuse Weighted Imaging

ADC = Apparent Diffusion Coefficient

CRION = Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuritis

C miecha = Cervikálna miecha

Th miecha = Torkálna miecha

MSSS = Multiple Sclerosis Severity Scale

MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite

PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test

MSQL = Multiple Sclerosis Quality of Life

NEDA = No Evidence of Disease Activity

„Existuje tisíc chorôb, ale len jedno zdravie.“

Karl Ludwig Borne

1.Úvod

Sclerosis multiplex je heterogénne chronické ochorenie centrálneho nervového systému, ktoré postihuje najmä mladých dospelých jedincov v produktívnom veku. Slovenská republika patrí medzi krajiny s vyššou prevalenciou ochorenia.

Predložené učebné texty majú za cieľ zrozumiteľnou formou priblížiť študentom všeobecného lekárstva a nelekárskych študijných programov aktuálne poznatky z oblasti demyelinizačných ochorení. Sú určené aj pre postgraduálne vzdelávanie.

Podávajú informácie o súčasných vedeckých poznatkoch o sclerosis multiplex, ktoré dovoľujú presnejšie rozdelenie ochorenia do podtypov, ako aj lepšiu diferenciálnu diagnostiku. Prináša nové pohľady na etiopatogenézu, genetické a epigenetické markery ochorenia a sumarizuje možnosti liečby.

Pevne veríme, že predložené učebné texty pomôžu pri štúdiu neurológie a stanú sa tak odrazovým mostíkom pre ďalší odborný rast budúcich zdravotníckych pracovníkov.

Podakovanie

Autorka touto cestou ďakuje recenzentom za pozorné prečítanie učebných textov a vecné pripomienky.

2. Epidemiologické dáta o roztrúsenej skleróze

Sclerosis multiplex (SM) je chronické zápalové demyelinizačné a neurodegeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému (CNS). Svojim dlhodobým vplyvom vedie k zhoršeniu kvality života, často k strate samostatnosti a pracovnej produktivity s ďalšími socioekonomickými dôsledkami. Celosvetová prevalencia SM má severo-južný gradient. Je nízka blízko rovníka ($< 5/100,000$), a vysoká v severných krajinách ($> 100/100,000$ v Severnej Amerike, Kanade a Severnej Európe), ako aj v Austrálii a na Novom Zélande, v regiónoch s vyšším zastúpením kaukazskej rasy. Ochorenie je vzácné u Turkménov, Uzbekov, Kazašov, u pôvodných obyvateľov Sibíra a Amerických kontinentov a u Maurov. Podľa údajov získaných z Národného centra zdravotníckych informácií Slovenskej Republiky bola v roku 2015 na Slovensku prevalencia SM 122 na 100 000 obyvateľov, a incidencia 8 na 100 000.

Severo-južný gradient možno sledovať aj v jednotlivých krajinách. Napríklad na britských ostrovoch sa v severných častiach Írska zistila prevalencia 168 na 100 000 obyvateľov, v južných častiach okolo 70/100 000. Podobne je tomu aj v škandinávskych krajinách, či v strednej a západnej Európe, kde sa v závislosti od regiónu prevalencia pohybuje od 40 do 200 na 100 000 obyvateľov. V posledných dekádach sa zvyšuje prevalencia aj v oblastiach ktoré mali dlhodobo nízky výskyt ochorenia. Zvýšená incidencia a prevalencia ochorenia môže súvisieť aj s lepšou informovanosťou a dostupnosťou pomocných vyšetrení, či zdokonalením pomocných vyšetrovacích techník. Musíme však zvažovať aj ďalšie faktory, ktoré podmieňujú nárast prípadov SM.

Epidemiologické štúdie ukazujú nepravidelnú kumuláciu SM v určitých oblastiach sveta, ktoré majú geografické špecifikum. Napríklad v severozápadnej časti Fínska dominuje regionálny výskyt ochorenia, s incidenciou až 11,6/100 000 obyvateľov. Prepokladáme, že drsnejšie životné podmienky na severe vyselektovali populáciu, ktorá sa dobre vysporiadala s prírodnými podmienkami, ale obmedzená migrácia v tejto oblasti zároveň

potenčovala kumuláciu genetických faktorov, ktoré zvýšili náchylnosť na SM. Podobne je vyššia kumulácia ochorenia na Sardínii, kde môže zohrávať úlohu izolovanosť ostrova, vzhľadom na to, že ostrovná Sardínia sa otvorila pre cudzincov až po druhej svetovej vojne v roku 1945. Platí to tiež naopak. Vieme, že sú regióny ktoré majú oveľa nižšiu prevalenciu a incidenciu SM, než by sa očakávalo vzhľadom k ich geografickej polohe. Jedná sa napríklad o populáciu Sámov na severe Fínska, ktorí sa líšia od ostatnej populácie nielen genetickou výbavou, ale aj tradičným spôsobom života, konkrétne inými diétnymi návykmi.

Zastúpenie pacientov ženského a mužského pohlavia pri SM nie je rovnomerná. Vo všeobecnosti prevláda postihnutie žien. Prevaha žien je univerzálna a platí pre viaceré populácie. Pomer postihnutia pohlaví varíruje od 1,1 po 3,4. Nižší pomer pohlaví je na Malte, v Českej republike, Belgicku, Dánsku a Rumunsku. Najvyššie pomery sú v populáciách Severného Írska, Fínska, na severe Talianska, Rakúska, Nemecka, Maďarska a Grécka.

3. Etiológia sclerosis multiplex

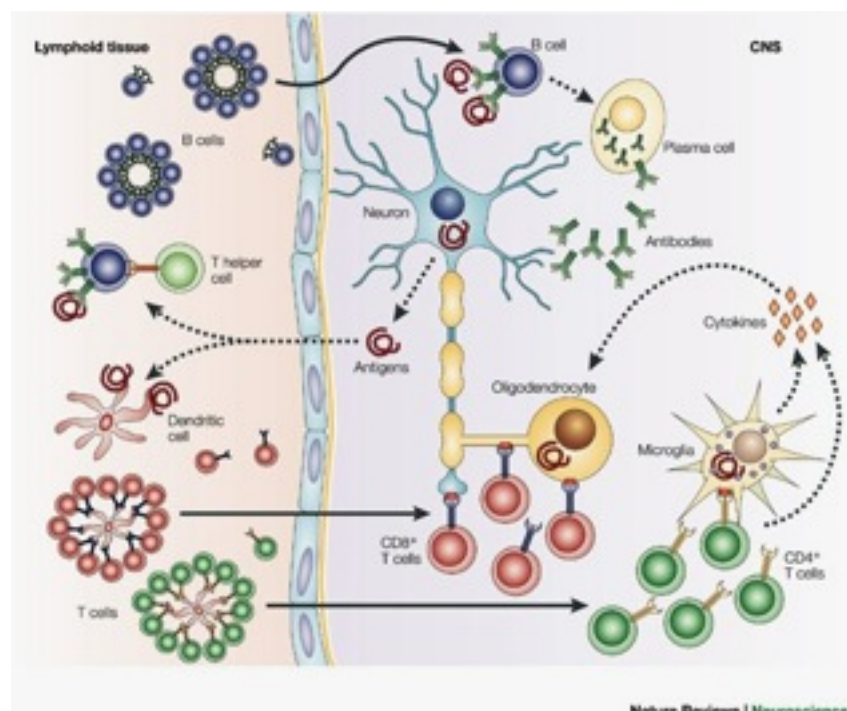
Etiológia SM nie je zatiaľ presne známa. Existuje niekoľko teórií ktoré vysvetľujú vznik ochorenia.

3.1 Autoimunitná teória

SM sa tradične považuje za autoimunitné ochorenie. Predpokladá sa zmena imunitnej odpovede na základe vonkajšieho spúšťača. Tradične sa za spúšťač považuje vírusová infekcia, kde časť vírusovej genetickej informácie, konkrétne deoxyribonukleovej kyseliny (DNA), skrížene reaguje s myelínovým antigénom, a spúšťa autoimunitný pochod namierený proti myelínovému obalom. Táto teória vychádza z histopatologických nálezov, ktoré ukazujú vysokú koncentráciu imunokompetentných buniek v miestach akútnej demyelinizácie. Predpokladá sa aberantná reaktivita vrodenej imunity, ktorá sa začína atypickou prezentáciou antigénu už na periférii, teda v krvi.

V druhom slede dochádza k zvýšenému prestupu lymfocytov cez hematoencefalickú bariéru (HEB), ktorá sa stáva zvýšene priepustná pre krvné bunky. Tieto klony autoagresívnych lymfocytov sú cielene namierené proti viacerým cieľom v CNS. Spolupracujú s dendritickými bunkami a mikrogliaou v CNS, súčasťami vrodenej imunity. Imunokompetentné bunky niekoľkými spôsobmi vykonávajú odbúravanie myelínu, paralýzu a neskôr zánik oligodendrocytov, čo má za následok spomalenú, alebo nedostatočnú produkciu myelínu, ako aj postupné odbúravanie axónov. Miesto zániku myelínu a axónov sa hojí jazvou, ktorá je produktom gliových buniek a obsahuje najmä fibrín. Strata axónov a nervových buniek je v miestach jazvy nezvratná. Hlavné mechanizmy účinku imunokompetentných buniek po prestupe hematoencefalickou bariérou (HEB) a ich interakciu s bunkami vrodenej imunity ukazuje obrázok č. 1

Obrázok č. 1 Schéma imunitných mechanizmov poškodenia centrálneho nervového systému pri sclerosis multiplex



zdroj: New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis, in Nature Reviews Neuroscience 3(4): 291-301, 2002, Hemmer B et al. DOI:10.1038/nrn784

Lymphoid tissue = lymfatické tkanivo

B cell = B lymfocyty

Plasma cell = Plazmatické bunky

Antibodies = Protilátky

T helper cell = Th pomocné lymfocyty

Dendritic cell = Dendritické bunky

Neuron = Nervová bunka, neurón

Antigens = Protilátky, antigény

T cells = Th lymfocyty

Oligodendrocyte = Oligodendrocyt, bunka produkujúca myelín

Cytokines = Cytokíny, látky so vzdialeným účinkom

Microglia = Mikroglia, pomocné mozgové bunky

CD4+Tcells = Th lymfocyty značené CD4+, pomocné lymfocyty

CD8+Tcells = Th lymfocyty značené CD8+, cytotoxické lymfocyty

3.2 Neurodegeneratívna teória

Výsledky štúdií sledujúcich účinnosť liekov a podrobné neuropatologické analýzy ukazujú aj na iný možný mechanizmus vzniku zmien pri SM. Je to hypotéza, ktorá predpokladá, že primárny proces je degeneratívny. Cytodegenerácia postihuje oligodendrocyt. Následne dochádza k zníženiu, až zastaveniu tvorby myelínu. Myelín, ktorý v takom prípade vzniká, je štrukturálne nezrelý, zodpovedá vývojovo mladším štádiám, a nie je plne funkčný. Predpokladá sa, že rozpadové produkty myelínu, napríklad myelín bázický proteín (MBP), pôsobia ako autoantigény, a spúšťajú imunitnú odpoveď na periférii. Intenzita imunitnej odpovede závisí od predispozície postihnutého jednotlivca k imunitnej odozve, ale aj od rýchlosti neurodegeneratívneho procesu. Jedná sa teda o autoimunitnú reakciu a nie autoimunitné ochorenie. Pre túto hypotézu by mohlo svedčiť aj veľké spektrum klinických podtypov SM, ako aj rádiologické a histopatogenetické nálezy včasnej a obvykle nezávisle prebiehajúcej neuroaxonálnej straty u všetkých pacientov s SM.

Magneticko rezonačná spektroskopia (MRS) je jedna z metód, ktorá už veľmi dávno ukázala urýchlený proces degenerácie neurónov pri SM na základe zmenených koncentrácií niektorých metabolitov nervového tkaniva. Významný pokles N-acetyl aspartátu (NAA) ktorý bol zistený v aktívnych léziách bielej hmoty, ale aj v normálne vyzerajúcej bielej hmote pacientov s SM, ale nie u vekovo zhodných zdravých jedincov, potvrdzuje prítomnosť

difúzne prebiehajúcej cyto degenerácie nervového tkaniva pri SM.

SM môže byť homogénny neurodegeneratívny proces ktorý je porovnateľný s inými neurodegeneratívnymi ochoreniami, kde dochádza k postupnému úbytku nervových buniek a atrofizácii mozgu, prechodnej kumulácii degradovaných proteínov a lipidov v makrofágoch a ukladaniu iónov železa v postihnutom tkanive.

Existujú aj ojedinelé názory, že SM môže byť primárne metabolickým ochorením s doteraz neznámou poruchou kľúčového enzýmu, vzhľadom na určité podobnosti histologických nálezov s cerebrozidázami.

3.3 Excitotoxická teória

V poslednom období sa diskutuje o zvýšenej aktivite excitačných neurotransmiterov, hlavne glutamátu (GLU), ktorý sa našiel v zvýšených koncentráciách v bielej aj šedej hmote mozgu pacientov s SM.

Hlavným zdrojom glutamátu pri SM sa ukazujú monocyty, makrofágy a dendritické bunky, ktoré produkujú glutamát cez cysteín/glutamátový antiportér. GLU produkovaný mikrogliou je schopný degradovať myelín, ako ukazujú in-vitro štúdie. Produkcia glutamátu dendritickými bunkami začína vo fáze, keď sa dendritické bunky stretnú s Th lymfocytmi. Predpokladá sa, že produkcia GLU dendritickými bunkami pôsobí aktiváciu Th lymfocytov a tieto zase spätne aktivujú antigén-prezentujúce bunky (dendritické, makrofágy, mikroglia) k produkcii GLU. Zvýšená pohotovosť imunokompetentných buniek produkovať glutamát je dôležitá pre zvýšenie priepustnosti HEB. V neurovaskulárnej jednotke neuróny, dendritické bunky a astrocyty produkujú GLU, ktorý zvyšuje migráciu a proliferáciu autoreaktívnych Th lymfocytov cestou glutamátových receptorov typu AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionovej kyseliny). Zvýšená expresia glutamátových receptorov typu NMDA (N-methyl-D-aspartát) na cievnych endoteliálnych bunkách napomáha tomuto procesu.

Predpokladá sa, že GLU indukovaná dysfunkcia buniek CNS je

mediovaná iónovými kanálmi. Zvýšená expresia sodíkových (Na) kanálov sa zistila v oblastiach demyelinizovaného axónu. Kumulácia Na v axónoch a znížená funkcia Na/K/ATP-ázy môže spôsobovať urýchlenie zániku axónov v mieste odbúraného myelínu. V tejto súvislosti sa skúma, či blokátory Na kanálov môže prispieť k zlepšeniu liečby SM. Výsledky zatiaľ nie sú presvedčivé

Kumulácia GLU v bielej aj šedej hmote súvisí aj so zníženou expresiou glutamátových transportérov, a teda porušenou cirkuláciou glutamátu. Kumulácia v extracelulárnych priestoroch, znížené vychytávanie gliovými bunkami spôsobuje zvýšené excitotoxické reakcie a následný zánik nervových štruktúr. GLU indukuje excitotoxické poškodenie oligodendrocytov cestou AMPA receptorov a poškodenie myelínu NMDA receptormi.

In vivo-štúdie pacientov s SM prostredníctvom MRS potvrdili zvýšené koncentrácie GLU v aktívnych ložiskách mozgu. Posledné práce demonštrovali kauzálny vzťah NAA a glutamátu, a ich význam pri poškodení mozgu v oblasti bielej ale aj šedej hmoty CNS. So zvyšujúcimi sa koncentraciami glutamátu sa znižuje koncentrácia NAA, čo ukazuje význam glutamátom-mediovej excitotoxicity pri vzniku ochorenia.

Objavujú sa tiež práce, ktoré potvrdili vplyv polymorfizmov génov zapojených do cirkulácie glutamátu, expresie jeho receptorov a transportérov na rýchlosť vývoja zmien CNS typických pre SM.

3.4 Vaskulárne teórie

Iné hypotézy dávajú do popredia mikro či makrovaskulárne zmeny, pričom sa predpokladá, že poruchy perfúzie mozgu vedú ku kumulácii imunokompetentných buniek a zmenám ktoré sú detekovateľné zobrazovacími vyšetreniami. Poruchy perfúzie boli potvrdené perfúznymi rádiologickými testami najmä v hlbokých štruktúrach mozgu, v šedej hmote CNS prostredníctvom perfúzneho kontrastného vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR). Štúdia ukázala signifikantné zníženie perfúzie u SM oproti zdravým kontrolám na malom počte respondentov. Celkový objem v

krvnom riečisku bol oproti kontrolám znížený najvýraznejšie v podskupine SM pacientov s primárne progresívnym priebehom, a súvisel s únavou a kognitívnym deficitom.

Tieto nálezy by mohli súvisieť s faktom, že pri SM dochádza k poruche hematoencefalickej bariéry, o ktorej sa vie, že je najvýraznejšia v počiatočných štádiách choroby. Poruchy perfúzie zistené vo vyššie uvedenej štúdii ukazujú rozsiahlejšie poruchy mikrocirkulácie než by sme očakávali v súvislosti s porušenou HEB, čo naznačuje prítomnosť iných mechanizmov. Vieme že objav blokády vodného kanála - aquaporinu 4 - v perivaskulárnych oblastiach CNS bol dôležitý pre definovanie skupiny ochorení, ktorým hovoríme aquaporinopatie. Je možné, že výzkum v budúcich rokoch objaví v mikrovaskulárnom regióne pacientov s SM ďalší patogenetický faktor, ktorý nám pomôže lepšie vysvetliť mechanizmy vzniku ochorenia.

V roku 2006 bol predložený koncept makrovaskulárnej etiológie SM. Zamboni a kol prezentovali zaujímavé výsledky. U pacientov s SM našli príznaky chronickej venózne insuficiencie, ktorá súvisela so znížením perfúzie v mnohých regiónoch mozgu. Autori predložili hypotézu, že chronická cerebrálna venózna insuficiencia (CHCVI) spôsobuje venózny reflux a stázu krvi, čo vedie k otvoreniu hematoencefalickej bariéry so všetkými imunologickými dôsledkami, a nakoniec i k ukladaniu iónov železa v mozgovom tkanive.

Na základe výsledkov pilotných štúdií bolo potom následne vykonané ošetrovanie žíl perkutánnou angioplastikou s naložením stentu. Autori demonštrovali dobrý výsledok ošetrovania vo včasnej fáze po zákroku u 25 z 29 ošetrovaných jedincov, ale tiež stabilné skóre zneschopnenia počas nasledujúcich dvoch rokov sledovania v tejto skupine.

Vyššie uvedené práce vyvolali búrlivé diskusie a snahy dokázať alebo

vyvrátiť nálezy autorov vaskulárnej teórie. Pripomienky boli najmä k metodike vyšetrenia, vzhľadom na fakt, že žily sú kapacitné cievy, sú kompresibilné a často menia svoj priemer. Hlavný argument proti predkladanej teórii bol názor, že prezentovaná žilová insuficiencia vzniká pri tlaku ultrazvukovej sondy, a nejedná sa o žilovú insuficienciu “de facto”, ale o nesprávnu interpretáciu problému. Tento názor podporovali i rozdielne výsledky prác iných autorov, v závislosti od použitej metodiky vyšetrenia.

Metaanalýza, ktorá zhodnotia výsledky predchádzajúcich štúdií a analýz konštatovala, že CHCVI bola nájdená 13-krát častejšie u SM než vo vekovo zhodnej zdravej populácii. Spôsobovala hypoperfúziu mozgu a poruchu dynamiky cerebrospinálneho likvoru (CSL). Metaanalýza vyzdvihla závery post-mortem štúdií, ktoré v zhode s klinickými údajmi potvrdili vyššiu prevalenciu intraluminálnych defektov v hlavných extrakraniálnych žilách u pacientov s SM v porovnaní s kontrolami. Hlavný záver metaanalýzy znel mierne v prospech teórie CHCVI, keď konštatoval, že zmeny na úrovni veľkých ciev môžu patriť medzi potenciálne rizikové faktory podieľajúce sa na patogenéze SM. Endovaskulárne ošetrovanie ciev sa však vo všeobecnosti neodporúča, pretože výsledky prvotných endovaskulárnych štúdií nedostatočne preukázali efektivitu a bezpečnosť tohto spôsobu liečby.

3.5 Genetické faktory vzniku sclerosis multiplex

Štúdie organizované Medzinárodným Genetickým Konzorciom pre Roztrúsenú Sklerózu (Genome Wide Association Study GWAS) identifikovali gény spojené s náchylnosťou na SM. SM je však aj geneticky heterogénne ochorenie, čo sťažuje definovať jediný kandidátny gén zodpovedný za ochorenie.

Najdôležitejšiu úlohu hrajú gény spojené s hlavným histokompatibilným komplexom (Major Histocompatibility Complex MHC) II triedy. Vo väčšine populácií, ale najmä u kaukazskej populácii, sa genetická záťaž spojená s ri-

zikom vývoja SM spája s chromozómom 6p21.3, kde je kódovaný MHC prostredníctvom ľudského leukocytárneho antigénu D (human leucocyte antigen HLA-D) a má tri regióny: HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR. Antigény HLA II sú transmembránové bielkoviny lokalizované na bunkách imunitného systému, pričom expresia antigénu, ktorá je indukovateľný cytokínmi, sa líši podľa typu bunky. Sú to B lymfocyty, makrofágy a dendritické bunky, bunky ktoré majú dôležitú úlohu v prezentácii antigénu Th bunkám. Náchylnosť na autoimunitné ochorenia závisí od individuálnej schopnosti exprimovať HLA-DQ a HLA-DR antigény. Niektoré alely sa nachádzajú u pacientov so SM častejšie ako iné, boli preto označené ako rizikové pre vznik ochorenia, sú to napríklad: DRB1*1501, DRB1*03 a DRB1*13, DQB1*06/*06 a DRB1*15-DQB1*06. Iné alely boli naopak nájdené u zdravých jedincov, ale nie u pacientov s SM, a boli označení za protektívne, znižujúce riziko ochorenia. Sú to napríklad: DRB1*01, DRB1*07, DRB1*12 and DRB1*1.

Alela DRB1*1501 sa podieľa aj na včasnom začiatku ochorenia, vzhľadom na to, že bola identifikovaná u mladších jedincov. GWAS tiež potvrdila jednotu medzi variáciou jednotlivého nukleotidu (single-nucleotide polymorphism SNP), konkrétne rs 3135388A a HLA-DRB1*1501 alelou, čo znamená že rs 3135388A predstavuje marker tejto alely.

Zvýšená frekvencia alely DRB1*15 u pacientov s SM bola popísaná v severnej Európe, v stredozemnej oblasti a v severnej a južnej Amerike. Naše testovanie slovenskej populácie potvrdilo výskyt tejto alely aj v našom regióne. Uplatňuje sa aj efekt dávky, kde sa účinnosť zvyšuje v prípade, že pacient zdedil obidve alely (od otca a matky) DRB1*15/*15. Okrem toho sme zistili aj vysokú frekvenciu alel DQB1*06/*06 a DRB1*15-DQB1*06 v SM slovenskej populácii.

Alela DRB1*03 sa ukazuje byť ďalšou rizikovou alelou u našich

pacientov s SM, nezávislou na alele DRB1*15/*15. DRB1*03 bola identifikovaná ako riziková alela v španielskych, škandinávskych a austrálskych populáciách ako aj na Sardínii. Zároveň je to alela, ktorá vyjadruje spojitosť s ďalšími imunologickými ochoreniami ako je diabetes mellitus 1. typu alebo autoimunitné ochorenie štítnej žľazy typu Hashimotovej tyreoiditídy. Takáto súvislosť viacerých autoimunitných ochorení býva u jedného pacienta pomerne častá, i keď zvyčajne klinicky dominuje len jedno z nich.

Pri vzniku SM sa uplatňujú aj non-HLA gény a ich produkty. Sú zapojené do regulácie funkcie Th- a B- lymfocytov, dendritických buniek, natural killers (NK), produkcie cytokínov, metabolizmu interferónov, metabolizmu D vitamínu a tiež napríklad do neuronálnych regulácií.

3.6 Epigenetické faktory podporujúce vznik sclerosis multiplex

Dáta ukazujú, že samotná genetická náchylnosť na ochorenie nestačí. Napriek nádejným nálezom genetických prediktorov, zo štúdií jednovaječných dvojčiat vyplýva, že genetika určuje iba 26%-30% rizika vzniku SM. V hre sú ďalšie vplyvy ktoré modulujú klinický priebeh a symptómy SM ovplyvnením expresie pôvodného genotypu. Jedná sa o tzv epigenetické faktory.

Epigenetika je definovaná ako proces, ktorý mení genetickú expresiu, tj nakoľko je gén aktívny, bez alterácie primárnej genetickej informácie. Epigenetické vplyvy "prepínajú" chromatín z transkripčne aktívneho stavu (euchromatín) na inaktívny stav, kedy je expresia génu znížená (heterochromatín). Spektrum faktorov ktoré sa chovajú ako epigenetické je vysoké. Jedná sa o vnútorné, ale aj aj mnohé vonkajšie faktory.

Epigenetický proces má zvyčajne multifaktoriálny základ, môže pôsobiť na rôznych úrovniach. Sú popísané viaceré cesty ktorými sa epigenetické faktory uplatňujú. Jedným z nich je napríklad efekt krajiny pôvodu rodičov.

Vysvetľuje sa tak, že pokiaľ sa dieťa pred 14 rokom veku presťahuje z krajiny s nízkou prevalenciou SM do krajiny s vysokou prevalenciou, vzťahujú sa na neho také isté riziká ako pre deti ktoré sa narodili v tejto “novej” krajine. Pokiaľ dôjde k takémuto presídleniu po 14. roku, riziko vzniku SM zostáva rovnaké ako v krajine pôvodu rodičov. Ďalšie faktory sú napríklad vplyv dávky génu - tj. či dieťa zdedilo rovnaké alely od otca aj matky, ale aj imprinting faktor určitého génu. Jedná sa o selekciu vplyvu alel zdedených od otca a matky. Napríklad materský imprinting znamená výraznejší vplyv materskej než otcovskej alely pri expresii génu. Podobne sa môže jednať aj o modifikáciu inaktivácie X-chromozómu, t.j. fyziologického procesu straty funkcie jedného X chromozómu u jedincov ženského pohlavia po začatí embryonálneho vývoja. Tento proces je potrebný na udržanie normálneho počtu chromozómov.

V somatických bunkách sa náhodným výberom inaktivuje jeden z dvoch zdedených X chromozómov. Niektoré bunky majú potom aktívny X chromozóm od matky a ďalšie X chromozóm zdedený od otca. Sú však známe aj prípady kedy dôjde k “úniku” z procesu inaktivácie X chromozómu, čo môže meniť funkciu génov. Vyššie uvedené mechanizmy sú veľmi pravdepodobne zodpovedné za zvyšujúcu sa incidenciu SM v populácii, a najmä u žien. Vybrané epigenetické modulátory zobrazuje tabuľka č. 1.

Tabuľka č. 1 Vybrané epigenetické modulátory a ich vzťah k sclerosis multiplex

Potenciálny epigenetický faktor	Mechanizmus	Klinické a imunologické dôsledky
<p>nízky materský Vitamín D</p> <p>znížený vitamín D u pacientov s SM</p>	<p>blokáda NF, aktivované Th-lymfocyty</p> <p>Fokl polymorfizmus (rs10735810)</p> <p>vitaminom-D-mediovaná trans-represia</p> <p>CYP27B1 p450 27B1</p> <p>IL-17 génová expresia, aktivácia Th-1 lymfocytov</p> <p>vitaminom-D mediovaná supresia IL-12</p>	<p>1,25(OH)</p>

znížená expozícia UV žiareniu	Podobne ako deficit vitamínu D ?	zvýšenie TNF α a IL-10 - podmienená prezentácia antigénu a antigén-špecifická Th-bunková tolerancia, zníženie regulačných Th-lymfocytov miesto narodenia a nízka expozícia UV žiareniu u matky počas prvého trimestra sú nezávislé rizikové faktory vývoja SM v dospelosti
vysoký BMI žien pred tehotenstvom	oxidačný stres, znížený vitamín D, epigenetické vplyvy (nadmerná expresia miR-145,146,155, 17-92 na imunitných bunkách) nadmerná expresia Notch1 na oligodendrocytoch, porušená diferenciácia neuralných kmenových buniek	riziko SM len pri vysokom BMI pred otehotnením
glukokortikoidy, hyperglykémia, diabetes	redukcia transportérov glukózy, dysfunkcia bunkových membrán narušená DNAmetylácia centrálneho myelínu a génov potrebných pre reguláciu hladín kortizolu	blokáda HPA osi zvýšené riziko SM v dospelosti
nikotinizmus rodičov, pasívna inhalácia cigaretového dymu	Znížená metylácia histónu H3K9 a H4K20	24-50% zvýšenie rizika SM u žien ktoré boli exponované pasívnej inhalácii cigaretového dymu
užívanie kanabisu	endokanabinoidy ovplyvňujú gametogézu, dysregulácia génov pre glutamátovú expresiu, porušená synaptická plasticita	trans-generačný efekt, pravdepodobne modulácia mezolimbických ciest, ktoré ovplyvňujú centrum odmeny v striate riziko SM aj iných neurodegeneratívnych ochorení
nízky cholín v strave	porušená DNA metylácia PAD2 promotora ktorý kóduje aktivitu oligodendrocytov,, podnecuje vznik vývojovo mladšieho typu myelínu	zvýšenie zápalových cytokínov: IL-6 a TNF α zvýšené riziko SM

psychosociálny stres matky počas tehotenstva	neprimeraná aktivácia HPA osi a imunitného systému pri strese, zvýšená metylácia endokanabinoidného receptora -I	zvýšený IL-6, IL-1, IL-10, zvýšený CD4-lymfocytov a B lymfocytov zníženie Th-regulačných buniek, zvýšená permeabilita HEB, porušená HPA os u detí, riziko imunitných dysregulácií
--	--	--

NF = nukleárny faktor, TF = transkripčný faktor, 1.25(OH)2D3 = 1.25-dihydroxycholecalciferol, FokI = polymorfizmus receptora vitamínu D, IFN γ = Interferon gamma, TNF α = Tumor Necrosis Factor alfa, IL-1,-2,-6,-10,-12,-17 = Interleukín 1,-2,-6,-10,-12,-17, Th-1 = autoagresívne Th lymfocyty, CYP27B1 p450 27B1 = Cytochróm P450 Family 27 Subfamily B1, CpG = cytosine guanine ostrovčeky - regióny DNA, HDAC = histón deacetyláza, UV = ultrafialové žiarenie, SM = sclerosis multiplex, BMI = Body Mass Index, HPA = Hypothalamo-Pituitary-Adrenal/ Hypotalamo-hypofyzárna os, mRNA = microRNA, GLUT = glukokortikoidový transportér, PAD2 = peptidylarginine deimináza 2, CD4 = Th lymfocyty, helpéry, HEB = hematoencefalická bariéra

3.6.1 Molekulárne epigenetické mechanizmy

Na molekulovej úrovni epigenetické mechanizmy obsahujú modifikácie báz deoxyribonukleovej kyseliny (DNA), post-translačnú modifikáciu histónov a vplyv nekódonovaných mikro RNA (mRNA). Epigenetické alterácie sa časom zintenzívňujú, a teda je predpoklad, že pôsobia na vybrané gény priebežne, s tendenciou ku kumulácii svojho vplyvu v závislosti od času pôsobenia.

3.6.1.1 MikroRNA

V posledných rokoch mnohé štúdie sledujúce úlohu mRNA ukázali ich vplyv na vznik niektorých neurologických ochorení. Predpokladá sa že niektoré epigenetické cesty ovplyvňujú viacero cieľov

Je zaujímavé, že expresia klasteru mRNA-143–145 v tukovom tkanive, prípadne adipocytoch u ľudí s nadváhou, podnecuje tvorbu prezápalového prostredia, napríklad zvýšenou sekréciou tumor necrosis faktora alfa (TNF α) makrofágmi. Nedávne štúdie ukázali dramatický nárast mRNA-145 v polymorfonukleárných lymfocytoch periférnej krvi u pacientov s SM, kde sa uplatňujú pri regulácii imunitných odpovedí. Ďalšie z mRNA, ako mRNA-142-

3p, mRNA-146a, mRNA-155 a mRNA-326 boli tiež neprimerane exprimované na polymorfonukleároch u pacientov s SM.

Obezitou indukovaná zvýšená expresia mRNA-155, mRNA-107 a mRNA-146-5p vedie k vyplaveniu pre-zápalových cytokínov, aktivácii faktorov vrodenej aj získanej imunity. V zvýšenej miere boli nájdené mRNA-155 a mRNA-326 v imunokompetentných bunkách v demyelinizačných léziách bielej hmoty mozgu.

Zistilo sa že mRNA-146 zvyšuje expresiu interleukínu 17 (IL-17) a mRNA-155 aktivizuje autoreaktívne lymfocyty typu Th1 ako aj Th17 [59], určujúca tak závažnosť priebehu SM. Expresia Th17 lymfocytov, závislá aj od mRNA-326, koreluje s aktivitou a teda i závažnosťou SM. Tlmenie mRNA-326 in vivo spôsobuje nižšiu aktivitu Th17 lymfocytov. Nedávny výzkum odhalil, že nadmerná expresia mRNA-155 je veľmi pravdepodobne zapojená do akútnej poruchy HEB, vzhľadom na to že vysoká koncentrácia mRNA-155 sa našla v neuro-vaskulárnych jednotkách v demyelinizačných léziách CNS pri SM pri porovnaní s hodnotami mRNA-155 v normálne vyzerajúcej bielej hmote. Prezápalové cytokíny ako je IFN γ a TNF α sú schopné zvýšiť mRNA-155 v ľudských bunkách, čo v prípade HEB znamená, že mRNA-155 sa spolupodieľa na cytokínmi - indukovanej disrupcii endoteliálnych buniek mozgových ciev prostredníctvom vzájomnej bunkovej interakcie či interakcie bunka-matrix. Týmto spôsobom vzniká zvýšená permeabilita HEB ktorá je typická pre SM. Podobne sa zvýšená expresia mRNA-155 našla na astrocytoch v akútnych demyelinizačných ložiskách CNS pri SM v inej štúdii. Naopak, mRNA-155-deficientné makrofágy mali znížený zápalový potenciál a zároveň mRNA-155 inhibovala adipogézu v adipocytoch.

Prezápalové cytokíny, konkrétne IFN γ , ktorý je produkováný auto-agresívnymi Th-1 lymfocytmi u pacientov s SM, je rovnako produkováný aj lymfocytmi u obéznych jedincov, čo má za následok dysfunciu HEB u oboch skupín pacientov.

Ďalší pravdepodobné premostenie medzi obezitou a SM môže znamenať klaster mRNA 17-92, ktorý sa našiel znížené exprimovaný v B lymfocytoch u SM pacientov, a tiež v krvi a adipocytoch obéznych jedincov. Opísaná down-regulácia klasteru mRNA 17-92 v lymfocytoch obéznych jedincov a SM pacientov ukazuje na možné spoločné imunitné cesty, a nepriamo podporuje úlohu zvýšeného nutričného príjmu pri vzniku zápalových procesov CNS ako SM.

Predpokladáme že nadmerný energetický príjem v tehotenstve, nadváha či obezita v dôsledku stravy s vysokým obsahom tuku v detstve, stimuluje zvýšenú expresiu mRNA-145,-146,-155 na niekoľkých cieľových miestach, či už v adipocytoch, alebo imunokompetentných bunkách periférnej krvi. Tieto bunky produkujú cytokíny ktoré spôsobujú poruchu HEB, čo dovoľuje prestup imunokompetentných buniek do mozgu a odbúravanie myelínu.

3.6.1.2 Metylácia DNA

Metylácia myelín bázického proteínu (MBP) je jeden z epigentických mechanizmov ktorý je dôležitý na udržanie stability bielkovín. Zistilo sa, že metylácia MBP u pacientov s SM je vyššia ako u zdravých kontrol. Niektoré izoformy MBP, najmä tie vývojovo mladšie, sa ukázali byť oveľa častejšie v miestach demyelinizácia a tiež remyelinizácie u SM pacientov.

Posttranslačné mechanizmy ako napríklad neprimeraná metylácia sú zodpovedné za porušenie syntézy MBP a myelínu a nedostatočnosť oligodendrocytov. Z tohoto dôvodu sa tvorí štrukturálne nezrelý myelín ktorý nedostatočne plní svoje funkcie. Neprimeraná maturácia oligodendrocytov v dôsledku prevahy vývojovo mladších, funkčne nedostatočných procesov, je spojená s nadmernou expresiou Notch 1. Tieto receptory sa našli v aktívnych ložiskách mozgu pri SM, kde chýbala re-myelinizácia. Nadmerná expresia Notch1 v a okolí aktívnych ložísk súvisela s nadmernou aktivitou transformovaného fastového faktora beta 1 v perivaskulárnej matrix. Je zaujímavé, že iné štúdie dokázali, že vysoko energetická strava matky počas intrauterinné-

ho vývoja je intenzívnym epigenetickým regulátorom Notch1 signálnych ciest, ktoré u narodených potomkov poškodzujú vývoj mozgu v niektorých oblastiach, napríklad v hippocampe. Signálne cesty Notch1 sú zavzaté do molekulárnych mechanizmov neurogenézy, pričom nadmerná expresia Notch1 v neurálnych kmeňových bunkách zastavuje proliferáciu neurálnych progenitorov. Napriek tomu, že vzťah vysoko energetickej stravy a inhibíciou tvorby progenitorov nervového tkaniva u ľudí zatiaľ nebola dokázaná, predpokladáme že nutričné faktory sa môžu uplatňovať vyššie uvedenými mechanizmami.

Štruktúra myelínu môže byť zmenená aj vtedy, keď sa alternatívne cesty metylácie arginínu zapoja do konverzie arginínu na buď histón H3, H4 alebo citrulín. Tento proces sa nazýva deiminácia, pretože metylová skupina je odstránená spoločne s iminovou skupinou arginínu. Proces je urýchlený peptidylarginin deiminázou 4 (PAD4). Konverzia citrulínu späť na arginín zatiaľ nebola popísaná. Zistilo sa, že deiminácia argininových skupín na myelin bázičkom proteíne urýchľuje degradáciu MBP, pretože ho robí senzitívnejším na pôsobenie myelín-špecifických proteáz. Zmena elektrickej aktivity myelínu, ktorá súvisí s deimináciou, zabraňuje MBP interagovať s lipidovou dvojvrstvou. Konverzia arginínu na citrulín je v mozgu sprostredkovaná enzýmom peptidylarginin deiminázou 2 (PAD2). Množstvo PAD2 v mozgu pacientov s SM bolo zvýšené nielen v ložiskách ale aj normálne vyzerajúcej bielej hmoty. Mechanizmus ktorý je zodpovedný za zvýšenie PAD2 je hypometylácia promotorového regiónu PAD2 génu. Spúšťače hypometylácie nie sú zatiaľ definované, ale je známe že metylácia vyžaduje vitamín B12, ktorý poskytuje metylovú skupinu homocysteínu. Následne sa syntetizuje metionín ktorý je konvertovaný na S-adenosylmetionín, donor všetkých metylačných biologických reakcií. Cholin, metionín a 5-metyl-tetrahydrofolát sú hlavné zdroje metylových skupín u ľudí, kde fungujú ako faktory potláčajúce zápalové reakcie. U jedincov stravujúcich sa potravinami bohatými na cholín a betaín sa našli

veľmi nízke hodnoty zápalových markerov ako je C-reaktívny proteín, homocysteín, IL-6 and TNF α . Vysoké koncentrácie cholínu sú v rybách, kaviáre, pečeni, vajciach a obilných klíčkoch.

3.6.1.3 Acetylácia histónov

Acetylácia histónov je ďalším epigenetickým mechanizmom uplatňujúcim sa v patogenéze SM. Histón deacetylázy (HDACs) sú zodpovedné za odbúravanie acetylových skupín z histónov, čo vedie k expresii génov kódujúcich DNA histónov. HDACs sú tiež schopné modifikovať veľké množstvo nehistónových proteínov ktorých aktivity súvisí s acetyláciou. Sú to transkripčné faktory, chaperonové proteíny, signál vedúce mediátory, štrukturálne proteíny a zápalové mediátory.

Sirtuin-1 (SIRT1), jeden zo skupiny HDAC triedy III proteinov, je schopný indukovať útlm chromatínu cestou deacetylácie histónov a môže modulovať prežívanie buniek reguláciou transkripčnej aktivity. Nedávno bola potvrdená expresia SIRT1 na rôznych bunkách v aktívnych aj chronických ložiskách mozgu pacientov s SM. SIRT1 sa objavil na CD4, CD68, oligodendrocytoch aj gliálnom fibrilárnom kyslom proteíne (GFAP) v SM plakoch. Štatisticky významné zníženie SIRT1 expresie korelovalo s histón-H3-lysín-9 acetyláciou (H3K9ac) a metyláciou (H3K9me2).

HDAC9 majú kľúčovú úlohu pri vývoji niektorých buniek, ako napríklad regulačných Th lymfocov. Dysfunkcia Th buniek pri SM môže byť spôsobená epigenetickým procesom založeným na pôsobení HDAC9. Genetické varianty HDAC9, spoločne s variantami HDAC11, SIRT4 a SIRT5 sa ukázali významnými regulátormi rýchlosti neuroaxonálnej straty prejavujúcej sa znížením objemu mozgu pri SM.

Diétne HDAC vznikajú v zažívacom trakte a následne metabolizáciou rôznych druhov zeleniny a ovocia, olív a orechov. Brokolica, kapusta, kel, karfiol, citrusy, grepy, jablká, bobulové ovocie obsahuje veľké množstvo regulátorov HDAC. Napríklad resveratrol, látka ktorá je súčasťou tmavého ovocia je

silný aktivátor sirtuínov (Class III HDACs) a čiastočne SIRT1. Pravidelná konzumácia jedla bohatého na tieto regulátory môže mať preventívny účinok.

3.6.2 Obezita ako možný epigenetický faktor vzniku sclerosis multiplex

V poslednej dekáde sa obezita dostala do súboru rizikových faktorov ktoré ovplyvňujú autoimunitné procesy. Je známe, že v oblastiach s nízkym energetickým príjmom prevažujú infekčné prípadne parazitárne ochorenia, teda ochorenia z nedostatočnej obranyschopnosti proti vonkajším agens. Nadmerný energetický príjem, nadváha a obezita naopak potenciujú vznik autoimunitných ochorení.

Obezita žien v predkoncepčnom období meraná prostredníctvom BMI koreluje s rizikom vývoja SM u detí, pričom predpokladáme, že prostredie kde obezita vytvára metabolicko-imunitnú dysfunkciu funguje ako spúšťač epigenetických zmien plodu.

Predpokladá sa, že transgeneračné epigenetické vplyvy sú zodpovedné za vznik chronických ochorení ako SM. Nutričné štúdie dokazujú, že stravovacie návyky v detskom veku v jednej generácii určujú mortalitu v ďalšej generácii. Napriek tomu že zatiaľ nie sú epigenetické procesy detailne preskúmané, predpokladá sa že aj nutričné faktory môžu byť zodpovedné za nižšiu frekvenciu HLA DRB 1*15 v prvej generácii potomkov žien postihnutých SM, ale zostávajú nezmenené u potomkov postihnutých mužov.

Korelácia medzi vyšším BMI v adolescencii a rizikom vzniku SM definovaným ako prítomnosť HLA DRB 1*15 genotypu podporuje možný vzťah zmien sprevádzajúcich obezitu a SM. Ďalší autori zistili významnú súvislosť vyššieho BMI vo veku 7-13 rokov a SM len u dievčat. Podobne ďalšia štúdia identifikovala vyššie riziko SM a klinicky izolovaného syndrómu (konkrétne optickej neuritídy a tranzverzálnnej myelitídy) v detskom veku u extrémne obéznych dievčat v adolescentnom veku ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$). Veková analýza

ukázala, že ženy s BMI ≥ 30 kg/m² vo veku 18 rokov mali dvojnásobne vyššie riziko vzniku SM než ženy s BMI medzi 18,5 a 20,9 kg/m². V dospelosti, konkrétne vo veku ≥ 30 sa riziko vyššieho BMI už neuplatňovalo, čo ukazuje na to, že v detskom veku sa najvýznamnejšie uplatňujú rizikové faktory pre vznik SM.

V pokročilejších štádiach SM sa naopak našlo nižšie BMI, než u vekovo zhodných zdravých kontrol. Predpokladá sa, že znížené množstvo tukových zásob u SM pacientov súvisí s chronickým deficitom energetických zásob, stratou metabolickej plasticity a lipolýzou pri dlhodobom katabolizme ktorý sprevádza ochorenie.

Počas nadmerného príjmu potravy sú bunky imunitného systému nadmerne aktivované a kumulované v tukovom tkanive. Prezápalové cytokíny a chemokíny vyplavené z buniek tukového tkaniva vo zvýšenej miere cirkulujú a ovplyvňujú aj vzdialené orgány. Obezita je spojená s akumuláciou makrofágov typu M1, ktoré majú prezápalový fenotyp, a zároveň so znížením protizápalových M2 makrofágov. Obezita selektívne podporuje expanziu Th17 lymfocytov, produkujúcich interleukín 17 (IL-17). Expanzia Th17 je spojená s expresiou prezápalového IL-6.

Navyše, peptidy podporujúce zápalové procesy pochádzajú zo zväčšených adipocytov a majú afinitu k hypotalamickým receptorom. Svojím pôsobením menia aktivitu hypotalamo-hypofyzárnej osi, a následne modulujú imunitné odpovede. Obezita navodená vysokoenergetickou diétou zvyšuje priepustnosť hematoencefalickej bariéry a vedie ku akumulácii lipidov v mozgovom tkanive. Tento proces stimuluje prevažne vrodenú imunitu, zvyšuje sa počet aktivovaných mikrogliálnych buniek a oligodendrocytov v mozgu.

3.6.3 Vitamín D - významný epigenetický faktor

Ukazuje sa, že vitamín D intenzívne ovplyvňuje imunitný systém.

Okrem toho je jeho vplyv na SM podmienený geneticky.

3.6.3.1 Vitamín D a jeho pôsobenie na bunky imunitného systému

V posledných dekádach sa veľká pozornosť venuje úlohe vitamínu D pri vývoji autoimunitných ochorení vrátane SM.

Metabolizmus vitamínu D začína tvorbou cholekalciferolu (vitamín D₃) v koži z prekursoru nazývaného 7-dehydrocholesterol počas pôsobenia slnečného žiarenia. Cholekalciferol je možné získavať aj zo stravy bohatej na vitamín D. Cholekalceferol je potom hydroxylovaný v pečeni na 1,25-hydroxycholekalceferol, kalcidiol a transformovaný na aktívnu formu, kalcitriol, alebo 1,25-dihydroxycholekalceferol v obličkách a iných tkanivách. Cirkulujúci vitamín D v bioaktívnej forme sa viaže na svoj receptor (vitamín D receptor VDR), a následne moduluje transkripciu cieľových génov. Množstvo cirkulujúceho vitamínu D nezávisí iba od intenzity slnečného žiarenia, ale aj od ďalších genetických a epigenetických vplyvov. Tieto faktory ovplyvňujú aktivitu, rýchlosť degradácie, transport a funkciu receptora.

Vitamín D reguluje expresiu MHC II génov prostredníctvom "Elementu ktorý je regulovaný Vitamínom-D" (Vitamín-D-responsive element VDRe). VDRe je lokalizovaný v promotorovej časti HLA-DRB1 génu. Táto súvislosť vysvetľuje úlohu vitamínu D pri vývoji SM a tiež pri určovaní jeho závažnosti. Vitamín D uplatňuje svoj vplyv prostredníctvom alely HLA-DRB1*1501, ktorá sa pokladá za najdôležitejšiu pre vznik ochorenia.

Úloha vitamínu D v imunológii je v súčasnosti nespochybniteľná. Deficit vitamínu D úzko súvisí so zvýšeným rizikom autoimunitných ochorení. Imunokompetentné bunky ako makrofágy, dedritické bunky, Th a B lymfocyty sú schopné produkovať kalcitriol a exprimovať VDRe. Prostredníctvom nich vitamín D moduluje syntézu mnohých cytokínov a imunoglobulínov. Autokrinné a parakrinné účinky vitamínu D závisia od sérových hladín, a preto teda jedinci s nízkymi hladinami vitamínu D nemajú dobre obsadené receptory na

imunokompetentných bunkách a ktoré nemôžu vykonávať správne svoje funkcie.

V Th lymfocytoch kalcitriol inhibuje produkciu IL-12 a IFN γ a tiež podskupinu Th 1 lymfocytov ktoré majú dôležitú úlohu v rozvoji SM. Kalcitriol zlepšuje funkciu Th regulačných lymfocytov a podporuje ich vývoj aktiváciou promotorového regiónu génu pre IL-4. Vitamín D zvyšuje expresiu IL-4, IL-5 a IL-10 a prostredníctvom týchto látok aktivovať Th2 lymfocyty. V B lymfocytoch kalcitriol inhibuje maturáciu a proliferáciu plazmocytov a pamäťových buniek, a tým aj produkciu Imunoglobulínov triedy G (IgG) a M (IgM). Kalcitriol tiež znižuje expresiu molekúl triedy MHCII a kostimulačných molekúl.

V ďalšej skupine imunokompetentných buniek, v makrofágoch, kalcitriol inhibuje imunitnú odpoveď cestou potlačenia proliferácie Th1 a Th17 lymfocytov a podporením funkcie Th2 a Th regulačných lymfocytov. Pôsobí tiež na dendritické bunky tým že blokuje ich maturáciu a expresiu kostimulačných molekúl CD40, CD80, CD86. Dendritické bunky majú potom nižšiu schopnosť aktivovať autoreaktívne Th lymfocyty. Podobne ako aj v makrofágoch, tieto antigén-prezentujúce bunky majú pod vplyvom vitamínu D nižšiu schopnosť rozpoznávať antigén.

3.6.3.2 Úloha vitamínu D v patogenéze roztrúsenej sklerózy

Nedostatok vitamínu D počas utvárania bielej hmoty mozgu znižuje diferenciáciu a adhéziu axónov, zvyšuje apoptózu oligodendrocytov ktoré exprimujú VDRe. Tieto zmeny predisponujú k zníženej schopnosti regenerácie axónov a nedostatočnej remyelinizácii. Preventívne podávanie vitamínu D v populácii ktorá má geneticky podmienenú náchylnosť na sklerózu multiplex by mohlo pomôcť v prevencii vývoja ochorenia, prípadne v zmiernení samotného priebehu SM. Rizikovou skupinou sú najmä deti a mladí dospelí jedinci.

Riziko SM môže súvisieť so sezónnymi zmenami vitamínu D počas intrauterinného vývoja jedinca, vzhľadom na skutočnosť, že mesiac narodenia podmieňuje riziko vzniku SM v dospelosti. Analýza údajov 44045 pacientov so SM diagnostikovanou v dospelosti z Kanady, Veľkej Británie, Dánska a Švédska uázala vyššie riziko vzniku SM pri narodení v máji než v novembri. Tieto rozdiely sa vysvetľujú nižšími hladinami vitamínu D počas zimných a jarných mesiacov u tehotných žien a ich plodov.

V ďalšej štúdii, do ktorej boli zahrnuté deti (110 jedincov) po prvom relapse SM alebo s práve diagnostikovanou definitívnou SM, sa merali hladiny vitamínu D počas podávania doplnkov stravy. Zvýšenie hladiny vitamínu D o 25 nmol/L kalcitriolu bolo spojených s 34 % redukciou počtu následných relapsov. Príjem D vitamínu v potrave sa ukázal byť významným faktorom ktorý určuje náchylnosť na SM. V štúdii ktorá zahŕňala okolo 200000 zdravotných sestier mali participantky v najvyššom kvintile denného príjmu vitamínu D v podobe suplementov zníženie pravdepodobnosti že sa u nich objaví SM o 33% oproti participantkám v najnižšom kvintile. Podobne aj hladiny kalcidiolu súvisia s rizikom SM najmä v kaukazskej rase. U afro-američanov a hispán-cov nie je vzťah vitamínu D a SM významný.

Hladiny vitamínu D môžu slúžiť na odhadovanie rizika vzniku SM, ako jeden z možných vyvolávajúcich faktorov. V prospektívnej štúdii s viac ako 300 jedincami v detskom veku, ktorí boli sledovaní počas troch rokov, sa zistilo, že koncentrácie kalcitriolu a genetické markery ako HLA DRB 1*15 sú dôležité prediktory, ale pôsobia viac menej izolovane. Súvis týchto faktorov s vývojom T2 hyperintenzných lézií mozgu v MR sa v tejto štúdii nepotvrdila. Iní autori naopak však ukazujú význam podávania vysokých dávok D vitamínu na stabilizáciu klinických aj rádiologických markerov SM, konkrétne zníženie aktívnych gadolínium enhancujúcich ložísk v MR.

Na našom pracovisku sa testovali hodnoty kalcidiolu v sére pacientov s SM a u zdravých jedincov. Potvrdili sme vyššiu frekvenciu hypovitaminózy D u SM než v kontrolnej skupine, ako v iných sledovaniach. Navyše sme zistili

tiež spojitosť hladín kalcidiolu s mierou progresie zneschopnenia. Významná hypovitaminóza bola u pacientov s rýchlou progresiou ochorenia v porovnaní s tými u ktorých ochorenie prebiehalo benígnejšie. Potvrdili sme, že znížené hladiny kalcidiolu sa uplatňujú ako faktor podmieňujúci vznik SM, ako aj jej priebeh. Podobné súvislosti aktivity SM a vitamínu D boli publikované aj inými autormi. Jedna Fínska štúdia ukázala, že sérové hladiny kalcitriolu počas letných mesiacov (jún až september) boli výrazne nižšie u pacientov s novo-diagnostikovanou SM než u zdravých jedincov žijúcich v rovnakom regióne. Podobne ďalšie tri štúdie potvrdili znížené hladiny kalcitriolu v sére dospelých pacientov s SM v období relapsov ochorenia v porovnaní s hladinami v období remisie. Vitamín D sa ukázal byť prediktorom relapsu ochorenia v austrálskej štúdii, ktorá že znížené hladiny vitamínu D predchádzali relapsu v nasledujúcich 6 mesiacoch.

Načasovanie expozície slnečnému žiareniu vo vzťahu k neskoršiemu vývoju SM môže byť tiež dôležitý. Ako ukázala štúdia z Tasmánie, slnenie vo veku šiestich až pätnástich rokov bolo dôležitým faktorom zníženia rizika SM v dospelosti.

3.6.4. Polynenasýtené mastné kyseliny a sclerosis multiplex

Prirodzene sa vyskytujúce mastné kyseliny sú tvorené z reťazca obsahujúceho párny počet atómov uhlíka od počtu štyri až po dvadsaťosem. Možno ich deliť na nenasýtené – neobsahujúce dvojité väzby, mononeenasýtené alebo monoénové (MUFA) obsahujúce jednu dvojité väzbu a polynenasýtené mastné kyseliny (PUFA), ktoré obsahujú viac ako jednu dvojité väzby. Prítomnosť dvojitej väzby v MUFA poskytuje dve priestorové možnosti konfigurácie a to *cis* a *trans*, pričom *trans* izoméry, obsiahnuté vo vyprázaných jedlách a najmä stužených tukoch, preukázateľne alterujú metabolizmus lipidov. Považujú sa za rizikové faktory, ktoré zvyšujú hladinu cholesterolu a zvyšujú riziko aterosklerózy a cievnych ochorení. Do skupiny PUFA patria aj dve esenciálne mastné kyseliny, a to kyselina linolová a ky-

seliny α -linolénová. Nachádzajú sa v rastlinných olejoch a zelenine a tieto dve kyseliny sa líšia v pozícii dvojitej väzby, kyselina linolénová na treťom uhlíku a linolová na šiestom. Ich obsah v diéte by mal byť za ideálnych okolností ekvivalentný. V takzvanej západnej, kaloricky bohatej strave, je tento pomer n-6/n-3 zvýšený a aj to vedie k zvýšenému riziku civilizačných ochorení. Od kyseliny linolénovej sú odvodené kyseliny eikozapentaénová (EPA) a dokozahexaénová (DHA), teda polynenasýtené mastné kyseliny s dlhým reťazcom. Obe sa nachádzajú v rybách a morských živočíchoch. Zistilo sa že majú protizápalový efekt tým že znižujú sekréciu prozápalových cytokínov ako IL-1, IL-2 a $\text{TNF}\alpha$, a tým sa môžu uplatňovať aj ako faktory modulujúce vznik demyelinizačných ochorení ako SM. Antitrombotický a imunomodulačný účinok bol tiež popísaný. Na základe dostupných informácií je vhodné u pacientov s SM preferovať n-3 esenciálne mastné kyseliny pred n-6. DHA je vysoko zastúpená v mozgu a jej hladiny klesajú u SM pacientov. Interakcia lipidy - proteíny je nevyhnutná pre plnú funkciu bunkového povrchu. Tu je dôležitá úloha PUFA pri ovplyvnení energetického metabolizmu prostredníctvom modifikácie aktivity Na-K-ATP-ázy. Mastné kyseliny sú prekursori substancií zapojených do zápalovej odpovede. Sú východiskom pre bioaktívne molekuly ako resolvíny a protektíny. Resolvíny vznikajú oxidáciou EPA. Východisková látka protektínov je DHA. Ich pôsobenie sa spolupodieľa na zmenšení neutrofilových infiltrátov a odpratanie apoptotických zvyškov po neutrofiloch. Spolupodieľajú sa aj na podpore reparačných procesov. Teda substitúcia omega-3 PUFA môže znamenať ďalšiu cestu prevencie a doplnkovej liečby SM.

Polynenasýtené mastné kyseliny v zvieracom modeli s Experimentálnou Alergickou Encefalitídou (EAE) sa ukázali ako vhodná doplnková liečba SM, vzhľadom na to že u zvierat živých stravou obohatenou o PUFA došlo k redukcii motorického deficitu. Laboratórne sa znížili plazmatických hladín IFN γ a IL-17 a tiež počet CD4⁺ buniek v slezine a mozgu. V humánných štúdiách sa však tieto nálezy nepotvrdili. Torkildsen

a kol. publikovali randomizovanú, dvojito-zaslepenú placebo kontrolovanú klinickú štúdiu, kde u 92 pacientov s relabujúco-remitujúcou formou ochorenia testovali účinok DHA a EPA v porovnaní s placebom. Sledované parametre v oboch skupinách boli aktivita ochorenia meraná pomocou MR a počtom nových enhancujúcich lézií v T1 vážení, počet relapsov a progresia klinického stavu. Porovnanie týchto dvoch skupín neodhalilo rozdiely medzi placebom a podávaním mastných kyselín.

Iné štúdie v zhode s vyššie uvedenou nepotvrdili jednoznačný vplyv diétnych PUFA na vývoj SM. Pri porovnaní nízkotukovej diéty obohatenej rybím olejom a normálnej diéty obohatenej olivovým olejom sa analogicky neobjavilo zlepšenie sledovaných kritérií ani v jednej skupine, ale pacienti popisovali subjektívne zlepšenie fyzických a mentálnych funkcií a zníženie únavy v skupine so stravou obohatenou rybím olejom. Táto štúdia nebola kontrolovaná placebom.

Na rozdiel od predchádzajúcich prác, jedna z nedávnych štúdií ukázala priaznivý vplyv potravinového doplnku obsahujúceho rovnaký diel n-3 a n-6 PUFA spoločne s vitamínmi A a E, na zníženie ročnej miery relapsov a rizika progresie deficitu počas 30 mesiacov sledovania. PUFA n-3 obsahovali DHA a EPA v pomere 3:1. PUFA n-6 boli zložené z linoleinovej a γ -linolenovej kyseliny v pomere 2:1.

Napriek variabilným výsledkom klinických štúdií, nemožno spochybniť funkciu mastných kyselín v regulácii zápalu a pri v úlohe neuroprotektíva. Úlohou ďalších štúdií bude určiť najvýhodnejší pomer jednotlivých mastných kyselín v strave, a prípadne aj určiť individuálne rozdiely v ich efektívite.

4. Histopatologické znaky sclerosis multiplex

Histopatologická charakteristika SM umožňuje lepšie definovať a diferencovať zmeny, ktoré sprevádzajú jednotlivé štádiá ochorenia. Jeho

význam vzrastá najmä v sporných prípadoch, kde klinické testy a pomocné zobrazovacie či laboratórne vyšetrenia nie sú dostatočne efektívne pri rozlíšení jednotlivých typov demyelinizačných ochorení. Úloha histopatologického vyšetrenia je nenahraditeľná pri diagnostike atypických, tumoriformných lézií CNS. Rastúce riziko vzniku závažných komplikácií liečby imunomodulanciami, progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie, predstavuje ďalšiu možnú indikáciu histopatologických vyšetrení.

4.1 Aktívne ložiská

Aktívne SM lézie mozgu sú neuropatologicky definované ako hypercelulárne oblasti mozgu, kde sa nachádzajú zbytky myelínu, degradačné produkty myelínu a makrofágy ktoré tieto látky obsahujú. Makrofágy sú zodpovedné za odstránenie myelínových zvyškov. Najrýchlejšie sú degradované malé proteiny ako myelinový oligodendrocytový protein a myelín-asociovaný glykoproteín (1-3 dni). Dlhšie trvá rozpad a degradácia veľkých hydrofóbných proteínov ako je proteolipid-protein, myelin bazický protein (viac ako 10 dní). Veľmi pomaly, alebo skoro vôbec sa nedegradujú lipidy. Pretrvávajú v makrofágoch po dlhú dobu. Prítomnosť vakuol v makrofágoch farbiacich sa Schiffovým činidlom je prejavom chronicky demyelinizovaného ložiska.

V ložiská sú prítomné infiltráty imunokompetentných buniek. Prevahu majú cytotoxické lymfocyty typu CD8, vyskytujú sa aj pomocné CD4 T lymfocyty, V perivaskulárnych priestoroch dominujú B lymfocyty a plazmatické bunky. Kumulácia imunokompetentných buniek v perivaskulárnych priestoroch súvisí s poruchou HEB, ktorá dovoľuje vstup týchto elementov z krvného prúdu. Zápalové, demyelinizačné zmeny a vazogénny edém charakterizujú akútne ložisko.

V akútnych ložiskách je i výrazná aktivita astrocytov ktoré proliferujú a vytvárajú gemistocyty. Multinukleárne astrocyty s výrazne eozinofilnou

cytoplazmou vytvárajú siete. Niekedy je mitotická aktivita tak intenzívna, že sa tvoria astrocyty s nukleárnymi inklúziami (granulárne mitózy a Creutzfeld-Petersove bunky), čo sa mylne interpretuje ako neoplázia, tumor vyrastajúci z astrocytov.

Väčšina štúdií popisuje stratu oligodendrocytov v aktívnych ložiskách. Ich hustota môže byť variabilná v závislosti od intenzity remyelinizácie. Tím popredných neuropatológov popísal štyri charakteristické typy demyelinizačných ložísk CNS. V súčasnosti sa predpokladá prelínanie alebo spoluúčasť jednotlivých popísaných typov v rôznych oblastiach mozgu.

Typ I - (15% biopsí) tvoria perivaskulárne ložiská so znakmi akútnej demyelinizácie, kde je strata všetkých komponentov myelínu. Z buniek dominujú makrofágy. Nenachádzajú sa tam depozity imunoglobulínov, nie je aktivovaný komplement. Sú prítomné oligodendrocyty na okrajoch ložísk. Sú znaky včasnej remyelinizácie. Predpokladá sa že myelín je poškodený najmä cytokínmi a toxickými mediátormi ktoré sú produkované makrofágmi, dominuje aktivácia vrodenej imunity.

Typ II - (58%) - ostro ohraničené ložiská demyelinizácie, kde je strata všetkých komponentov myelínu, ktoré sú fagocytované makrofágmi. Na častiach myelínu sú však depozity imunoglobulínov a komplementu, ktoré ukazujú na aktiváciu získaných imunogénnych mechanizmov. Na okrajoch sú oligodendrocyty v rôznej hustote a v mnohých ložiskách prebieha remyelinizácia. Predpokladá sa, že poškodenie pri tomto type je sprostredkované antigénne s účasťou aktivovaného komplementu, i keď sa jednoznačný cieľ antigénnej reakcie zatiaľ presne nedefinoval. Pri vyšetrení likvoru sa nachádzajú zvýšené hodnoty imunoglobulínov a fragmentov komplementu v likvore.

Tento typ zápalového poškodenia bielej hmoty sa našiel aj pri vírusovom zápale mozgu, toxickom poškodení ako aj pri akútnej ischemii/ hypoxii.

Predpokladá sa, že je spustený kyslíkovými radikálmi, mitochondriálnou poruchou alebo reaktívnou expresiou oxygenáz, ktoré sa podieľajú na zvýšenom ukladaní iónov železa do postihnutého tkaniva.

Typ III (26%) - nepresne ohraničené lézie, ktoré zasahujú do rozsiahlejších okolitých štruktúr mozgu. Strata myelínu je charakterizovaná najmä deficitom v periaxonálnych oblastiach (strata myelin-asociovaného glykoproteínu a 2', 3''-cyclic nucleotid 3''-phosphodiesterázy). Sú znaky pokročilej apoptózy oligodendrocytov. Znaky ich aktivity a prejavy remyelinizácie sú minimálne alebo žiadne.

Typ IV (1%) - vzácny nález nonapoptotického zániku oligodendrocytov na okraji demyelinizačnej lézie. Predpokladá sa primárna metabolická porucha oligodendrocytov, ktorá spôsobuje malú odolnosť týchto buniek voči zápalovým mediátorom

V súčasnosti sa predpokladá, že typ II a III sa spoločne nachádzajú u pacientov s relapsujúcou formou SM, zastúpenie typov kolíše. Zastúpenie jednotlivých typov podlieha interindividuálnej variabilite.

Podľa viacerých prác má axonálne poškodenie v akútnej zápalovej fáze SM variabilný rozsah. Prevažuje demyelinizácia, čo odlišuje histologicky demyelinizačné od ischemických lézií, kde sa popisuje paralelné postihnutie myelínu aj axónu. Poškodenie axónu je však i u SM pomerne intenzívne, prevažuje názor, že súvisí s intenzitou zápalového procesu. Periaxonálne sa našli zhluky aktivovaných lymfocytov a mikroglie. Predpokladá sa že zápalové mediátory, cytokíny, excitotoxíny vylučované aktivovanými imunokompetentnými bunkami sú zodpovedné za mitochondriálnu dysfunkciu a následnú stratu axónu.

4.2 Chronické demyelinizačné lézie pri sclerosis multiplex

Chronické demyelinizačné ložiská ukazujú pokročilejšie štádium ochorenia. Sú ostro ohraničené, pričom lem ložiska tvoria makrofágy s obsahom myelínových zbytkov. Tento lem mikroglie má expanzívny charakter a šíri sa do okolitého, normálne vyzerajúceho tkaniva. Stred chronického ložiska je hypocelulárny, bez myelínu a bez axónov. Predpokladá sa že oxidačný stres a intenzita oxidačného vzplanutia v mikrogliaálnych bunkách je základnou príčinou pokračujúcej degenerácie okolitého tkaniva. Delécie mitochondriálnych génov a polymorfizmy génov ktoré regulujú koncentráciu excitotoxínov sa považujú za základné príčiny nekontrolovane sa šíriacej mitochondriálnej dysfunkcie a exhauscie metabolizmu mozgového tkaniva. V okolí väčšiny chronických demyelinizačných lézií je HEB zachovaná, a teda proces prebieha až za ňou. V perivaskulárnych priestoroch zostávajú plazmatické bunky, ale Th a B lymfocyty sa strácajú. V mieste zostávajú astrocyty ktoré produkujú fibrín a vytvára sa jazva.

Axonálna strata je v chronických léziách pravidlom. Redukcia axónov je viac ako o 80%. Predpokladá sa že axóny strácajú trofickú podporu pri dlhodobej strate myelínu. Dôvodov je pravdepodobne viac, napríklad pokračujúca mitochondriálna dysfunkcia, poruchy exprese iónových kanálov na odhalenom axóne, porucha metabolizmu železa, retrográdna degenerácia axónu a zároveň aj satelitnej nervovej bunky.

4.3 Poškodenie šedej hmoty pri sclerosis multiplex

Sclerosis multiplex bola dlho považovaná za ochorenie bielej hmoty, no v súčasnosti je známe, že šedá hmota mozgu, či už v kortikálnych ale aj v hlbokých mozgových štruktúrach je postihnutá rovnako intenzívne. Patologické štúdie ukazujú rozsiahle meningeálne infiltráty najmä v neskorých štádiách progresívnej SM. Infiltráty pozostávajú z Th a B lymfocytov, a makrofágov sú lokalizované subpiálne. Rozsah meningeálnej zápalovej reakcie závisí od intenzity aktivácie mikroglie, a určuje mieru

poškodenia kortexu. Zmeny sa našli v kortikálnych oblastiach všetkých mozgových lalokov.

Nedávno boli publikované práce, ktoré našli zmeny pri SM aj v podkôrovej šedej hmote, pričom hypotalamus a nucleus caudatus boli postihnuté najintenzívnejšie, a dokonca už vo včasných štádiách ochorenia. V hypotalame a v dráhach spájajúcich hypotalamus s inými štruktúrami (capsula interna, predná komisúra, fornix, optické dráhy) boli detekované rozsiahle demyelinizačná zápalové a degeneratívne zmeny. Jadrá šedej hmoty boli postihnuté dvomi rozdielnymi procesmi: tvorbou demyelinizačných ložísk a difúzne sa šíriacou neurodegeneráciou. V jadrách bol zvýšený oxidačný stres, oxidované fosfolipidy a DNA sa zhlukovali v neurónoch. Depozity železa boli priamo uložené v oligodendrocytoch a myelíne. Jadrá mali zmenšený objem. Tieto zmeny sú zodpovedné za endokrinné, metabolické a autonómne abnormality ktoré sa objavujú u pacientov so SM.

5. Prehľad klinických príznakov sclerosis multiplex

1. Poruchy citlivosti: zmeny kvality povrchovej citlivosti až necitlivosť tváre trupu alebo končatín, zníženie vibračnej citlivosti, porucha polohocitu (38-62%)
2. Poruchy zraku: zahmlené videnie až prechodná strata zraku (zápal očného nervu), dvojité videnie (26-72%)
3. Porucha pohyblivosti: centrálna obrna končatín (25-57%)
4. Zmeny tonus: zvýšený tonus - spasticita, svalové kŕče (25-57%)
5. Porucha rovnováhy: narušená koordinácia pohybov tela pri chôdzi a postoji, zmena koordinácie končatín (17-47%)
6. Porucha ovládania sfinkterov a poruchy potencie: častné nutkanie na močenie, inkontinencia moče a stolice, strata libida, impotencia (7-39%)
7. Kognitívna dysfunkcia: poruchy krátkodobej pamäti, koncentrácie, abstrakcie, dedukcie, spomalenie myslenia, kognitívna únava (40-65%)
8. Afektívne poruchy: depresia, eufória, bipolárna porucha

9. Emocionálne poruchy: depresia, úzkosť, emocionálna labilita (13-27%)
10. Patologická únava: celková slabosť, nevykonnosť, častá potreba oddychu (40-76%)
11. Bolesť: bolestivé trpnutie končatín, neuralgia nervus trigeminus, bolestivé spazmy (7-52%)

6. Typy priebehu sclerosis multiplex

Za atak/relaps ochorenia sa považuje epizóda neurologických príznakov trvajúca minimálne 24 hodín (obvykle viac ako týždeň), pričom objektívne pri vyšetrení počas ataku nachádzame poškodenie niektorého systému. Napríklad centrálnych motorických alebo senzitívnych dráh, mozog, prípadne zrakových nervov alebo zrakových dráh, či funkcie močového mechúra. Relaps je prejavom prebiehajúceho zápalu a zároveň dysfunkcie axónov určitej konkrétnej časti mozgu. V začiatkoch choroby príznaky obvykle spontánne odoznejú a stav sa vráti na pôvodnú úroveň, alebo sa príznaky zmiernia a pretrváva mierny reziduálny deficit.

a. Klinicky izolovaný syndróm (Clinically isolated syndrome CIS) je definovaný ako prvá klinická epizóda neurologických príznakov ktoré zvyčajne spontánne alebo po liečbe zregredujú. Sú prejavom zápalového demyelinizačného ochorenia CNS, ktoré môže byť SM, ale zväčša nevieme dokázať disemináciu ochorenia v čase, napriek tomu že mnoho pacientov má už v tejto fáze na MR mozgu viacpočetné ložiská ktoré ukazujú disemináciu ochorenia v priestore CNS. Vzhľadom na skutočnosť, že v mnohých prípadoch nie je zhoda medzi počtom ložísk ktoré sú hyperintenzné v T2 váženíach a zároveň hypointenzných v T1 váženíach, môžeme predpokladať že ložiská nevznikli v rovnakom čase. Prvý klinický prejav ochorenia spoločne s prítomnosťou viacerých lézií CNS predstavuje vysokú pravdepodobnosť že sa v kratšom čase objaví nový klinický relaps/atak ochorenia, prípadne sa ukáže nové T2 hyperintenzné ložisko mozgu a

naplnia sa kritériá pre definitívnu SM. Nové diagnostické kritériá z roku 2010 umožňujú definovať definitívnu SM v prípade simultánneho výskytu enhancujúcich a neenhancujúcich lézií CNS.

b. Rádiologicky izolovaný syndróm (RIS) je kategória, ktorá robí často diagnostické rozpaky. Jedná sa o nález ložísk mozgu, ktoré usporiadaním okolo komôr, svojim ovoidným tvarom, kolmou orientáciou na komory a prípadne aj disemináciou v priestore a čase spĺňajú kritériá pre SM. Problém robí absencia klinických príznakov, prípadne sa jedná o jedincov ktorí boli vyšetrovaní pre príznaky ktoré nie sú pre SM typické, napríklad bolesti hlavy. Pozitívne nálezy v likvore a v elektrofyzilogických testoch zvyšujú pravdepodobnosť vývoja klinicky definitívnej SM v budúcnosti.

c. Relapsujúco - remitujúca forma SM (RR) je najčastejšia. Predstavuje pokračovanie klinicky izolovaného syndrómu. Aktívna forma RR znamená, že pacient má v krátkom časovom období opakované relapsy a/alebo nové MR nálezy ložísk pri opakovanom vyšetrení mozgu (kontrastne enhancujúce nové, alebo zväčšené T2 lézie).

d. Relapsujúco - progredujúca forma SM (RP) je termín používaný pre tých pacientov s aktívnou RR formou SM, u ktorých sa po relapse nevráti neurologický stav na predchádzajúcu úroveň, ale pretrváva reziduálny deficit po dlhšiu dobu. Po opakovaných relapsoch sa postupne navyšuje miera neurologického deficitu a zvyšuje sa stupeň zneschopnenia. V súčasnosti sa od pojmu "RP forma" ustupuje. Podľa revidovaných odporúčaní z roku 2013 sa odporúča používať pojem aktívna primárne alebo sekundárne progresívna forma, pokiaľ sa stupeň zneschopnenia výrazne a progresívne zvyšuje nezávisle na relapsoch.

e. Sekundárne - progresívna forma SM (SP) - je pokračovaním RR formy

ochorenia, kedy po opakovaných relapsoch a remisiách dochádza k pomalému ale nezastaviteľnému zhoršovaniu, k progresii neurologického deficitu. Toto štádium sa najlepšie časovo ohraničuje retrospektívne. Doteraz nie sú presne stanovené klinické, rádiologické, imunologické alebo patologické kritériá ktoré sa dajú použiť na rozlíšenie RR a SP formy SM. Podľa štúdií ktoré sledovali prirodzený vývoj ochorenia u ľudí s SM ktorí neboli liečení imunomodulačnou liečbou, bol priemerný začiatok SP po 10 rokoch od vzniku prvých klinických príznakov. Nástup SP signalizuje pokročilé štádium choroby, rozsiahlejší axonálny deficit s ireverzibilnou stratou a pokročilejšiou atrofizáciou mozgových štruktúr.

f. Primárne - progresívna forma SM (PP) - sa prognosticky považuje za jednu z najhorších, pretože u jedincov nenachádzame relapsy klinických príznakov (ako prejav zápalového vzplanutia), ale trvalú a pomerne rýchlu progresiu zneschopnenia. PP bola pôvodne oddelená zo základných klinických typov SM na základe neuropatologických výzkumov. Ďalšie genetické, rádiologické a klinické rozbory však ukazujú, že PP patrí do tradičného spektra SM, a je v mnohých ohľadoch porovnateľná s RR formou ktorá veľmi rýchlo dospela do štádia SP.

V súčasnosti je snaha rozdeľovať fenotyp SM na aktívny a progredujúci.

6.1. Aktívne formy

sú charakterizované klinicky, alebo novými, zväčšujúcimi sa a najmä aktívnymi léziami (sýtiacimi sa po podaní kontrastnej látky) na MR mozgu a miechy. Vyšetrenie mozgu je súčasťou odporúčaných monitorovacích programov. Miecha ako celok sa štandardne nevyšetruje, ale MR miechy by sa malo doplniť v prípade výskytu spinálnych klinických príznakov. Platí všeobecný konsenzus, že hodnotenie aktivity ochorenia pomocou MR by

malo byť minimálne v intervale jedného roka.

Reálne zhodnotenie aktivity ochorenia môže byť komplikované, ak príznaky majú veľmi miernu intenzitu. Hodnotenie príznakov môže byť ovplyvnené aj osobnosťou pacienta, jeho interpretáciou ťažkostí.

6.2. Progresívne formy

sa vyznačujú postupnou klinickou progresiou a stacionárnym obrazom lézií, ale progredujúcou atrofiou mozgových štruktúr. Konvenčné MR vyšetrenie mozgu je zamerané na sledovanie ložiskových zmien CNS. MR sekvencie ako napríklad T1 vážené obrazy vypovedajú o zaniknutom nervovom tkanive v léziách bielej hmoty, ale nehovoria nič o ostatných častiach mozgu. Ďalšie nekonvenčné metódy ako napríklad hodnotenie magnetizačného transferu, či MR spektroskopie sa v bežnej praxi zatiaľ nevyužívajú. Meranie objemu mozgu je metóda ktorá presnejšie odhaľuje mieru globálnej neurodegenerácie, ale tiež nepatrí do štandardov. Pomerne jednoducho je možné monitorovať objem určitých častí mozgu, napríklad corpus callosum, či merať priemer tretej mozgovej komory. Okrem rádiologických metód je možné sledovať neurodegeneratívne zmeny aj inými elektrofyziologickými a laboratórnymi metódami ako je optická koherentná tomografia (OCT) alebo vyšetrenie multimodalitných evokovaných potenciálov (EP). Niektoré laboratórne sérové a likvorové markery majú tiež určitý potenciál zistiť mieru neurodegeneratívnych zmien CNS. Doteraz sa však nenašiel jeden definitívny, klinicky použiteľný marker, ktorý by jednoznačne rozlišoval medzi aktívnou a progresívnou formou, či jednoznačne vytypoval jedincov u ktorých ochorenie bude prebiehať veľmi rýchlo, až fulminantne. Veľkou výzvou sú genetické prediktory. V tejto oblasti prebieha v posledných rokoch intenzívny výzkum.

6.3 Benígne a fulminantné formy

Benígna a fulminantná forma SM predstavujú dva odlišné póly typov

SM. Pojem “benígna forma SM” sa v súčasnosti považuje za archaizmus. Mnohé štúdie ukázali, že prognóza SM zostáva neistá aj po mnohoročnom trvaní choroby. Variabilita príznakov a rýchlosti priebehu nie je len medzi jedincami, ale môže nastať aj v každom jednotlivom prípade. Napriek tomu, že existujú jedinci u ktorých je aktivita ochorenia nízka a neurologický deficit sa podstatnejšie nemení po dobu niekoľkých rokov, podrobnejšie klinické či rádiologické testy ukazujú rozdiely medzi touto tzv “benígnou” SM a zdravou populáciou. Ochorenie v tomto prípade beží “kryptogénne”, ako RR forma s nízkou aktivitou. Riziko konverzie na aktívnu formu tu však stále zostáva.

Na rozdiel od benígnych, fulminantné formy majú charakter vysoko aktívneho, progresívneho ochorenia s monofázickým priebehom. Prejavujú sa extrémne rýchlym vývojom zneschopenia. Môžu spôsobovať smrť v priebehu niekoľkých týždňov. Pri MR vyšetrení sa manifestujú rozsiahlymi ložiskami, ktoré majú atypický, tumor-pripomínajúci (tumoriformný, tumefaktívny) vzhľad. V úvode často spôsobujú diagnostické problémy, a iniciujú rozsiahlu diferenciálnu diagnostiku. Atypické ložiská mozgu sú najčastejšie lokalizované hemisferálne, majú obvykle priemer >2 cm, v okolí sa nachádza edém, niekedy s pretlakom stredových štruktúr. Po kontrastnej látke sa ložiská sýtia cirkulárne a vytvárajú prstenec. Medzi fulminantné formy sa zaraďuje akútna diseminovaná encefalomyelitída (ADEM), akútna hemoragická leukoencefalitída (AHLE) - Hurstov syndróm, Marburgov variant SM, myelinoklastická difúzna skleróza (Schilderova choroba) a Balova koncentrická skleróza. Niektoré typy majú špecifický neuropatologický obraz. Ojedinele sa medzi fulminantnými formami nájde aj relapsujúca forma, ako napríklad ADEM.

7. Tehotenstvo a sclerosis multiplex

Tehotenstvo je obdobie, ktorému sa kedysi pripisoval nepriaznivý vplyv na vývoj SM. V súčasnosti sa predpokladá, že tehotenstvo samotné je naopak priaznivé obdobie pre pacientky s SM. Je sprevádzané posilnením

prirodzenej imunotolerancie v dôsledku nárastu hladín estrogénov (estrón, 17-estradiol, estriol), a tiež nárastom imunitných faktorov ktoré chránia plod v tele matky (tzv preimplantačný faktor). Tlmí sa aktivita Th1 autoreaktívnych lymfocytov, znižuje sa množstvo makrofágov a NK buniek a naopak narastá aktivita Th2 a Th-regulačných lymfocytov. Situácia sa mení tesne pred pôrodom a najmä v popôrobnom období, kedy prudko klesá hladina estrogénov, a kolíšu hladiny prolaktínu. Vracia sa obvykle pôvodná imunoreaktivita. Mení sa tiež denný režim matky, čo sú všetko faktory ktoré vplývajú na častejší výskyt relapsov po pôrode. Šestonedelie je preto rizikové obdobie pre vzplanutie choroby. Ženám s vysoko aktívnou formou SM preto odporúčame skrátiť dobu dojčenia, čím chceme predísť nadmernému kolísaniu hladín prolaktínu a ženských hormónov. Návrat k liečbe SM v čo najkratšej dobe považujeme za opodstatnené.

8. Diagnostické kritériá

Diagnostické kritériá pre SM sa vyvíjajú v súvislosti s novými možnosťami diagnostiky a v súlade s longitudinálnymi štúdiami. Stále platí, že diagnóza sa nestanovuje na základe jedného izolovaného výsledku, ale je potrebné urobiť súbor vyšetrení.

Prvé kritériá pre stanovenie diagnózy sclerosis multiplex zohľadňovali najmä klinické parametre.

1. Vek vzniku medzi 10. a 50. rokom veku
2. Prítomnosť objektívneho neurologického deficitu
3. Symptómy majú pôvod v CNS
4. Diseminácia zmien v priestore a čase
5. Vylúčenie inej diagnózy

V roku 1983 sa pridali ďalšie paraklinické testy. Bolo to vyšetrenie mozgovomiechového likvoru, kde pozitivita oligoklonálnych pásov v likvore a zvýšený IgG index, sú faktory podporujúce diagnózu SM. McDonald a

kolegovia potom urobili ďalšie úpravy zavedením rádiologického sledovania ochorenia prostredníctvom MR a zrkových evokovaných potenciálov. Revízia McDonaldových kritérií z roku 2005 pomohla presnejšie stanoviť diagnózu SM. Podľa týchto kritérií bola klinicky definitívna SM charakterizovaná viacerými parametrami, ktoré sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka č. 2 Klinicky definitívna sclerosis multiplex podľa McDonaldových kritérií z roku 2005

MR lézie mozgu	Relapsy	Klinické príznaky	Vizuálny evokovaný potenciál	Cerebrospinálny likvor
Diseminácia v priestore CNS ≥ 9 T2 lézií mozgu alebo ≥ 2 miechové lézie, Diseminácia v čase	≥ 2 klinické relapsy (1 relaps a ďalší z iného miesta CNS)	≥ 2 príznaky neurologického deficitu pri objektívnom vyšetrení	alebo pozitívny	alebo pozitívny

Posledná revízia McDonaldových kritérií z roku 2010 urýchlila diagnostický proces a zlepšila možnosti včasného začiatku liečby na základe štúdií skupiny MAGNIMS, údaje sú v tabuľke č. 3

Tabuľka č. 3 Revidované diagnostické kritéria pre sclerosis multiplex
z roku 2010

Diseminácia v priestore	Diseminácia v čase
>1 T2 hyperintenzná lézia MR v najmenej 2 zo 4 nasledujúcich oblastiach CNS:	simultánna prítomnosť asymptomatickej gadolínium (Gd) enhancujúcej a Gd-neenhancujúcej lézie v rovnakom čase
periventrikulárnej, juxtakortikálnej, infratentoriálnej alebo v mieche.	prítomnosť novej T2 a/alebo Gd-enhancujúcej lézie pri opakovanom vyšetrení mozgu magnetickou rezonanciou, bez udania časového intervalu

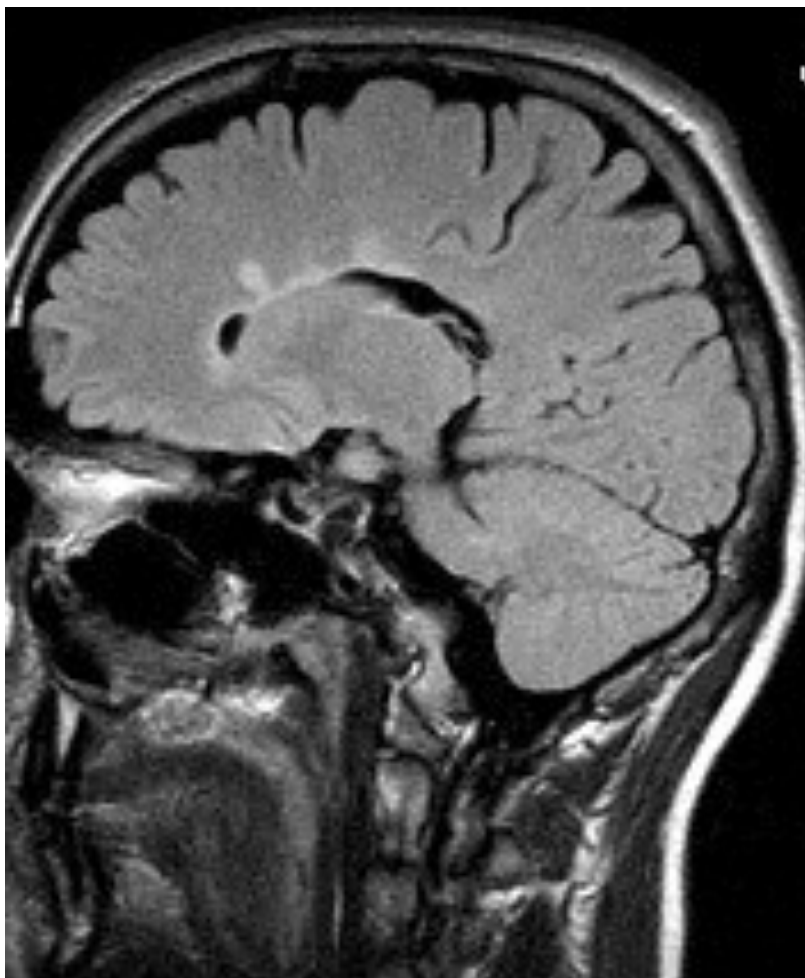
8.1. Magnetická rezonancia mozgu a miechy

Pri podozrení na SM sa odporúča použiť tieto parametre vyšetrenia CNS magnetickou rezonanciou:

- Transverzálna fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)
- Koronálne T2 váženia
- Sagitálne T1 a T2 váženia
- Difúzne vážené obrazy v prípade podozrenia na iné ochorenie, ako diferenciálne diagnostický test
- Sagitálne T2 váženia krčnej a hrudnej miechy (ak sú klinické príznaky)

Postkontrastné vyšetrenie transverzálnych T1 vážení mozgu a pokiaľ sú prítomné ložiská v krčnej mieche, tak sa odporúča urobiť aj poskontrastné sagitálne a axiálne sekvencie

Obrázky postihnutia mozgu a krčnej miechy u pacienta so sclerosis multiplex ukazujú obrázok číslo 2 a 3.



Obrázok č. 2 SM: mozog - T2 vážený tranzverzálny MR snímok

Obrázok č. 3 SM: miecha Short tau inversion recovery fast spin-echo MR



V roku 2016 bola vydaná aktualizácia kritérií pre diagnostiku sclerosis multiplex pomocou magnetickej rezonancie. Sú zahrnuté v Paneli č. 1 a 2.

Panel č. 1 Odporúčané návrhy MAGNIMS 2016 na modifikáciu McDonaldových kritérií 2010 pre MR diagnostiku sclerosis multiplex

1. Pre splnenie kritéria diseminácie SM v priestore (DIS) sa vyžaduje

prítomnosť troch a viac T2 periventrikulárnych lézií (McDonald 2010 – najmenej 1 periventrikulárna T2 lézia)

2. Prítomnosť ložiska v n. opticus sa pridáva ku kritériám DIS SM ako dodatočná oblasť CNS.

3. V hodnotení kritéria DIS je juxtakortikálna lokalizácia nahradená kombinovaným pojmom kortikálna/juxtakortikálna a zahŕňa všetky typy lézií mozgovej kôry (subpiálne, čiste kortikálne, leuko- kortikálne), ako aj lézie v bielej hmote kontaktujúce mozgovú kôru (juxtakortikálne), resp. obe oblasti.

4. Pri hodnotení diseminácie v čase (DIT) a DIS sclerosis multiplex v MR náleze nie je potrebné robiť rozdiely medzi symptomatickými a asymptomatickými léziami pacientov.

5. Na potvrdenie DIS (najmä u pacientov nespĺňajúcich kritériá DIS na MR mozgu) sa odporúča MR vyšetrenie celej miechy. Vyšetrenie miechy má však na potvrdenie DIT SM určité limitácie

6. Identické kritéria na potvrdenie DIS sa odporúčajú pre primárne progresívnu a relaps-remitujúcu formu SM na začiatku ochorenia.

7. U detí starších ako 11 rokov, ak bola u nich klinicky vylúčená ADEM, môžu byť použité kritéria pre DIS a DIT SM akceptované u dospelých.

8. Opatrnosť vyžaduje hodnotenie SM detí mladších ako 11 rokov, najmä pri prvotnom MR vyšetrení a v prípade non-ADEM klinického obrazu.

9. McDonalddove kritéria (2010) môžu byť použité rovnako aj u obyvateľov Ázie a Latinskej Ameriky, ak sa vylúčia iné ochorenia (spektrum neuromyelitis optica).

10. V prípade objavenia sa klinického ataku u pacienta s RIS (DIS je v definícii RIS), môžu byť v posudzovaní DIS a DIT jeho SM použité McDonalddove kritériá (2010) .

Dodatočné objasnenia a zhrnutia

1. Kritériá pre potvrdenie diseminácie SM v čase – DIT, nevyžadujú žiadne zmeny

2. Nesýtiaca sa T1 lézia (black hole) u detí môže pomôcť v diferenciálnej

diagnostike SM od monofázickej demyelinizácie (najmä ADEM). U dospelých nemá význam ako možné kritérium DIT.

3. V prípade atypického MR nálezu je nutné v rámci diferenciálnej diagnostiky brať do úvahy iné získané a vrodené ochorenia bielej hmoty

4. V súčasnosti nie je dokázaná rýchlejšia diagnostika SM pomocou MR zariadení s vysokým a ultravysokým poľom.

Panel č. 2 Odporúčané MR kritériá hodnotenia diseminácie SM v priestore (DIS), MAGNIMS 2016

Diseminácia v priestore vyžaduje postihnutie najmenej dvoch z piatich oblastí CNS:

1. periventrikulárne ≥ 3
2. infratentoriálne ≥ 1
3. miecha ≥ 1
4. optický nerv ≥ 1
5. kortikálne/juxtakortikálne ≥ 1

Symptomatické lézie v oblasti zadnej jamy, miechy a optického nervu sa počítajú do celkového počtu demyelinizačných lézií pri hodnotení DIS.

Kombinovaný termín kortikálne/juxtakortikálne lézie zahŕňa lézie bielej hmoty v kontakte s mozgovou kôrou alebo v kôre, respektíve obidve lokalizácie.

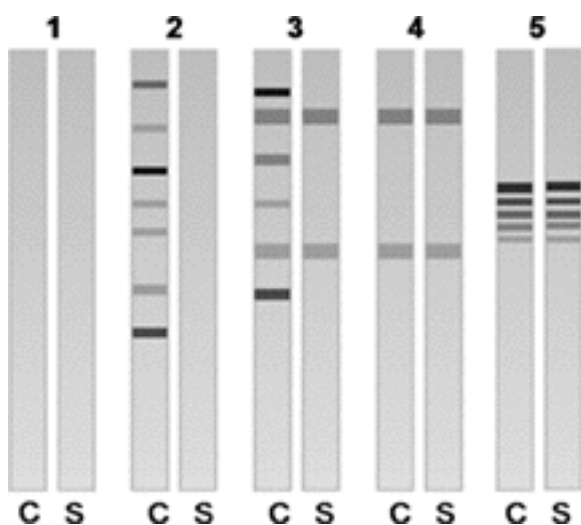
8.2 Vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru

Pôvodnú výpovednú hodnotu vyšetrenia CSL revízia nespochybnila.

Podľa Konsenzu expertov pozitívne výsledky CSL (zvýšený IgG index a ≥ 2 oligoklonálne pásy) sú dôležité pre potvrdenie zápalovej príčiny ochorenia a majú význam v diferenciálnej diagnostike SM.

Oligoklonálne pásy (OCB) v likvore sa môžu nájsť aj pri iných zápalových, najmä infekčných ochoreniach CNS. Je preto dobré zaradiť oligoklonálne protilátky do skupín. Typy odpovedí sú zobrazené v obrázku č. 4.

Obrázok č. 4 Typy protilátkovej odpovede v likvore a sére (podľa Bonnan 2017)



Typy oligoklonálnej skladby pomocou izoelektrickej fokuzácie na agarózovom géle. C = Cerebrospinálny likvor, S = Sérum

1 - neprítomné pásy v sére ani v likvore, zavretá bariéra/ normálny likvor

2- pásy sa nachádzajú výlučne v likvore, neprítomné v sére = ukazujú intratekálnu syntézu (typický nález pri SM)

3 - rovnaké pásy v sére aj likvore a niektoré pásy navyše v likvore = ukazujú systémovú a intratekálnu syntézu, porušená bariéra (SM alebo iné demyelinizačné, systémové choroby)

4 - identické pásy v sére a likvore = systémová syntéza a pasívny prenos cez porušenú hematoencefalickú baréru, bez intratekálnej syntézy. Pripúšťa sa možnosť produkcie protilátok rovnakým klonom B lymfocytov ktoré sú v sére aj likvore (zápalové ochorenia ako napríklad polyradikuloneuritída Guillain-Barré)

5 - identické monoklonálne pásy v sére aj likvore, typické pre prítomnosť paraproteínu (myelóm, monoklonálna gamapatia)

Špecifické protilátky proti trom vírusom, konkrétne proti vírusom morbili, varicela zoster a rubela (MRZ) sa nachádzajú u pacientov s SM pomerne

často. MRZ reakcia je pre SM špecifická, vie s približne 70% istotou potvrdiť SM. Je definovaná prítomnosťou špecifického antigénneho indexu proti ≥ 2 neurotrofným vírusom. Pacienti s negatívnymi OCB majú obvykle negatívny MRZ index. MRZ reakcia je síce častá, ale nie je univerzálna, vzhľadom na to, že sa u pacientov s SM našli aj protilátky proti mnohým iným vírusom, napríklad herpes simplex vírus (HSV), cytomegalovírus (CMV), či voči borelii. Protilátkový index Epstein-Barrovej vírusu (EBV) v likvore je paradoxne nízky ($< 20\%$), napriek tomu že séropozitivita EBV protilátok je temer 100%. Pri porovnaní s protilátkovým indexom iných vírusov, napríklad index Human Herpes Vírusom 6 (HHV6), je tento oveľa vyšší. Podobne je oveľa vyšší aj MRZ index, napriek tomu že séroprevencia morbíl, zosteru a rubely a EBV je rovnaká, viac ako 90%. Vysvetľuje sa to tým, že EBV virémia pôsobí bezprostredne tesne pred začatím autoimunitnej reakcie. Intratekálne sa dokázala EBV-špecifická aktivácia cytotoxických CD8 lymfocytov vo včasných štádiách SM.

V prípade podozrenia na SM by bolo správnejšie robiť široký panel antigénnych indexov. Aktuálne hodnotenie intratekálnej syntézy je založené na spoločnom posudzovaní kvantitatívnych testov, ako je napríklad IgG index a MRZ reakcia, a zároveň kvalitatívnych testov, čo je testovanie oligoklonálnej syntézy elektrickou fokuzáciou. Ďalšie štúdie by boli potrebné na vyhodnotenie výpovednej hodnoty tejto batérie testov a stanovenia jedného komplexného indexu.

Intratekálna syntéza vyjadrená pozitivitou OCB je pri SM v 95%. Kvantifikovateľná syntéza IgG len v 70%. Miera intratekálnej syntézy závisí od štádia choroby, ale je pravdepodobne určená aj genetickým pozadím ochorenia u konkrétneho pacienta. Ženy majú častejšie pozitívne OCB (v 92% vs 84% u mužov) a majú vyšší IgG index (1,32 vs 1,03), ktorý je dobrým ukazovateľom intratekálnej syntézy.

Niekoľko štúdií potvrdilo spojitosť OCB a genetickej podmienenosti SM,

konkrétne HLA DRB1*15 alela predstavuje vyššie riziko že OCB budú pozitívne než pri genotype DRB1*04:04/*04:05 alebo DRB1*03:01/*04:01. DRB1*1501 zvyšuje aj prevalenciu abnormálnych IgG a IgA indexov, ale nie IgM indexu.

Intenzita intratekálnej odpovede stúpa s časom a s progresiou ochorenia. Výška IgG, IgA alebo IgM indexu však nedokázala predpovedať ďalší klinický atak, a teda konverziu do klinicky definitívnej SM. V inej štúdii počet oligoklonálnych pásov predpovedal ďalší atak lepšie ako MR vyšetrenie. Neprítomnosť oligoklonálnych pásov signalizovala miernejší priebeh choroby a priaznivejšiu prognózu. Podľa iných autorov aj MRZ reakcia má dobrú predpovednú hodnotu, ako nezávislý faktor ďalšieho relapsu. Podobne aj oligoklonálne protilátky proti myelínovým lipidom (IgM index) predurčujú k novým relapsom a progresii ochorenia. IgM oligoklonálne protilátky ukazujú horšiu prognózu ochorenia, zvyšovanie miery zneschopnenia, nepriaznivú odpoveď na liečbu interferónom beta, a rýchlejší nástup atrofie mozgu.

Význam sledovania OCB pre stanovenie diagnózy SM je nepopierateľný, i keď jej prognostický význam nie je celkom jasný. Intenzívna intratekálna syntéza napovedá že sa jedná o aktívnejšie ochorenie.

Štúdia v skupine detských pacientov ukázala že intratekálna produkcia kolíše od 69 do 90% a stúpa v prvých rokoch po vzniku prvých klinických príznakov.

Podľa Konsenzu sú revidované McDonalddove kritériá z roku 2010 platné aj pre väčšinu detských pacientov s SM, pretože obvykle sa okrem klinických príznakov nájdu aj ložiská mozgu pri vyšetrení magnetickou rezonanciou. Frekvencia výskytu miechových lézií nie je v detskej populácii známa, ale veľmi pravdepodobne je podobná ako u dospelých s SM.

8.3 Evokované potenciály

Vyšetrenie evokovaných potenciálov (EP) je elektrofyziologická metóda, ktorá je založená na sledovaní odpovede receptora na podráženie a šírenie elektrického napätia aferentnými ako aj eferentnými nervovými dráhami, a analyzátormi v nervovej sústave.

EP slúžia na funkčné zhodnotenie vedenia elokventnými dráhami. V prípade SM je patomorfologickým substrátom poškodenia demyelinizácia alebo axonálna strata. Predĺženie latencie evokovanej odpovede je spôsobené spomalením vedenia nervovými dráhami, prevažne spôsobená demyelinizáciou. Kondukčný blok sa prejaví ako zníženie amplitúdy. Ťažkej poruche vedenia nervovými dráhami zodpovedá neopakovateľná odpoveď. Vyšetrenie evokovaných potenciálov, ako vysoko senzitívna metóda, reflektuje subklinické zmeny integrity nervových dráh bielej hmoty. Výpovedná hodnota EP sa zvyšuje pri kombinácii viacerých použitých modalít.

Pri vyšetrení evokovaných odpovedí analyzátorov vyšetrujeme zrakový evokovaný potenciál (VEP) ako odpoveď na stimuláciu zrakovej dráhy, sluchový evokovaný potenciál (BAEP) pri stimulácii sluchovej dráhy. Ascendentné spino-talamo-kortikálne, somatosenzorické, evokované odpovede na horných končatinách vznikajú pri stimulácii nervus medianus (Medianus SSEP), na dolných končatinách pri stimulácii nervus tibialis posterior (Tibialis SSEP). Z eferentných dráh sa stimuluje kortikospinálna dráha, vzniká motorický evokovaný potenciál (MEP). Využitie EP je najmä pri diagnostike a monitorovaní progresie SM, ale dá sa využiť aj na sledovanie efektivity liečby.

Panuje všeobecný názor, že evokované potenciály korelujú s funkciou somatosenzorických, vizuálnych a motorických dráh, pričom kombinácia

metód lepšie odzrkadľuje stupeň dysfunkcie pri SM. Napriek tomu v McDonaldových kritériách z roku 2001/2006 je zahrnuté len sledovanie VEP, s vysvetlením že VEP môže poskytnúť doplnkovú informáciu v situácii kedy zmeny zistené pri MR vyšetrení mozgu a miechy sú minimálne. Význam VEP sa ukazuje aj v tých prípadoch kde sa neurologické príznaky vyskytnú u starších jedincov, pričom MR mozgu v ich prípade nedáva jednoznačnú odpoveď či sú ložiskové zmeny demyelinizačné, alebo ischemické mikrovaskulárne. Pri mikrovaskulárnych zmenách mozgu sa v EP nenájdu patologické odpovede, na rozdiel od autoimunitných zápalových zmien. Evokované potenciály, najmä VEP má svoju úlohu aj v prípade, že sa na MR mozgu nájdu atypické ložiskové zmeny ktoré jednoznačne nespĺňajú diagnostické kritériá pre SM.

Iní autori však pri SM potvrdili prítomnosť patologických nálezov aj pri iných modalitách. Medianus SSEP v 58% prípadov a Tibialis SSEP v 76% prípadov. V prípade istej diagnózy SM možno nájsť pozitívne nálezy pri SSEP v 77%, pri pravdepodobnej diagnóze v 61% a pri novej diagnóze v 41%. Pozitívne nálezy SSEP sa našli u pacientov s SM v 42% prípadov aj bez klinicky zjavných senzitivných príznakov, kým u pacientov s klinickou poruchou citlivosti sa vyskytujú až v 75% prípadov. Naismith referoval vyššiu senzitivitu VEP pri záchyte subklinického demyelinizačného poškodenia nervového systému pri porovnaní s optickou koreherentnou tomografiou (81% oproti 20%). V našom sledovaní pacientov s SM sme potvrdili vyššiu senzitivitu VEP v porovnaní s laserovou optickou koherentnou tomografiou s variabilnou korneálnou kompenzáciou.

Význam EP je pri diferenciálnej diagnostike SM, dá sa dobre aplikovať najmä na neuromyelitis optica a optiko-spinálne formy demyelinizácií. Frederiksen a spol porovnali senzitivitu MR a elektrofyziologických testov (VEP a SSEP) pre stanovenie diagnózy SM po prvom ataku optickej neuritídy. Kombinácia týchto modalít odhalila abnormality v 63%. V jeden rok

trvajúcej štúdií stredná latencia VEP bola jednoznačne dlhšia u tých pacientov, ktorí splnili kritériá pre klinicky definitívnu SM.

Signifikantná korelácia pozitívneho nálezu oligoklonálnych pásov likvoru s VEP a multiložiskovým nálezom na MR ($p < 0.0000$) u pacientov po prekonanej optickej neuritíde je dobrým ukazovateľom intenzity demyelinizačného procesu v celej centrálnej nervovej sústave. Autori navrhujú realizovať vyšetrenie VEP a MR pred lumbálnou punkciou vzhľadom na vysokú prediktívnu úlohu oboch metód. Pacienti s normálnym výsledkom VEP a MR majú 96% pravdepodobnosť normálneho nálezu likvoru.

Na základe VEP, MR a komplexného oftalmologického vyšetrenia Sisto a spol ukázali vysokú prevalenciu poruchy zrakovej dráhy u pacientov so SM bez anamnézy optickej neuritídy a bez zrakových príznakov. VEP sa považuje za vysoko citlivú metódu na zachytenie autoimunitného zápalu a následnej neurodegenerácie nervového tkaniva aj u pacientov bez anamnézy optickej neuritídy. Je rýchlym a nezaťažujúcim prostriedkom na meranie miery progresie ochorenia.

VEP, Tibialis SSEP a MEP boli najčastejšie modalities, v ktorých sa našli patologické nálezy pri roztrúsenej skleróze. Leocani a kol 2006 našli korešpondujúce zvýšené skóre Kurzkeho škály - Expanded Disability Status Scale (EDSS) pri patologickom náleze v každej uvedenej modalite. Patologické EP boli častejšie pri sekundárne progresívnej forme SM než pri relaps-remitujúcej. Výsledky nesúviseli s vekom, lebo centrálny kondukčný čas nebol vekom ovplyvnený.

Niektorí autori zistili patologické výsledky aj v BAEP. Pozitívne nálezy sa objavili aj bez príznakov poškodenia mozgového kmeňa, a to medzi 21-55%. Abnormity BAEP majú pri opakovaných vyšetreniach veľkú variabilitu a často nekorelujú s klinickým priebehom. Pri istej diagnóze SM sa abnormity BAEP vyskytujú najčastejšie (60-70%), v skupine pravdepodobnej SM v 41% a pri mozgovej RS v 30% prípadov.

Pozitivita MEP okrem ostatných modalít EP odhalí multifokálny

charakter ochorenia. Senzitivita modality je porovnateľná s VEP a SSEP. Korelácia medzi mierou zneschopnenia a stupňom spomalenia vedenia centrálnym úsekom eferentnej dráhy však podľa niektorých autorov nie je jednoznačná.

EP abnormality je vhodné kvantifikovať podľa konvenčnej 4-bodovej škály

0 = normálne;

1 = predĺžená latencia;

2 = predĺžená latencia + morfológická abnormita vlny;

3 = absencia evokovanej odpovede.

Pre každú modalitu sa vypočíta výsledné skóre ako sčítanie jednotlivých skóre z oboch strán. Hodnota multimodalitného EP skóre je sčítanie výsledných bodov vyšetrených modalít.

Pacienti u ktorých sa klinicky zistila progresia ochorenia, mali významnejšie zmeny multimodalitného EP skóre, než stabilní. Opakované vyšetrenia EP vedeli predikovať klinicky zjavnú aktivitu ochorenia, čo má veľký význam najmä v prvých zápalových štádiách roztrúsenej sklerózy. Pri korelácii multimodalitného EP skóre s konvenčným MR vyšetrením mozgu a EDSS, EP skóre korelovali s EDSS ako aj s progresiou zachytenou na MR.

Úvodné EP skóre môže predpovedať vývoj ochorenia. Pacienti so SM s progresívnym vývojom ochorenia mali vyššie úvodné EP skóre než pacienti s relapsujúcim priebehom. Riziko nepriaznivého vývoja bolo 72% v prípade vysokého úvodného EP skóre v porovnaní s rizikom progresie 36,3% u tých, ktorí mali v úvode nízke hodnoty multimodalitného skóre.

Podľa viacerých autorov EP skóre je dobrým pomocníkom na zhodnotenie účinnosti imunomodulačnej liečby. Leocani a kol referovali že pacienti ktorí sa klinicky ukazovali ako nonrespondéri na imunomodulačný preparát mali vyšší nárast EDSS počas sledovaného obdobia 2,5 roka (± 0.8), čomu zodpovedalo signifikantné zvýšenie EP multimodalitného skóre.

Vypočítavanie multimodalitného skóre sa zatiaľ v klinickej praxi neujalo. Informácie o jednotlivých modalitách EP sa v praxi používajú bežne a sú dobrou pomôckou pri diagnostike a monitorovaní pacienta.

9. Diferenciálna diagnostika

V diferenciálnej diagnostike SM sa často prejavy a príznaky SM prelínajú s inými monofázickými či rekurentnými demyelinizáciami ktoré sprevádzajú infekčné ochorenia CNS, systémové choroby spojiva, alebo aquaporinopatie či vaskulárne zmeny. Využívame laboratórne testy, sledovanie špecifických protilátok zo séra či likvoru, prípadne ďalšie pomocné vyšetrovacie metódy. Sclerosis multiplex môže mať spoločné znaky s inými demyelinizačnými ochoreniami CNS. Diagnostické a terapeutické potiaže môžu robiť aj fulminantné formy demyelinizačného chorenia. Prehľad rozdielov medzi jednotlivými ochoreniami prináša tabuľka č. 4 a 5.

Tabuľka č. 4 Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex - 1. časť

	Sclerosis multiplex	Systémové ochorenie spojva	Neuroinfekcie	Vaskulárne ochorenia CNS
Klinické príznaky	relapsujúce/ progresia	relapsujúce/ progresia	monofázické	rekurentné/ progresia
MR vyšetrenie mozgu - postihnuté regióny	periventrikulárne, juxtakortikálne, infratentoriálne, miecha	paraventrikulárne, infratentoriálne	subkortikálne, tumoriformné, splývajúce	periventrikulárne paraventrikulárne infratentoriálne
MR vyšetrenie miechy	centrálna a dorzálna časť miechy v C a Th úseku	zriedkavé/ C miecha pri Sjögrenovom syndróm	zriedkavé/ difúzne, splývajúce	zriedkavé predné časti C miechy (syndróm artéria spinalis anterior), ischémia Th10-12

MR vyšetrenie - charakter ložísk mozgu	T2 hyperintenzné, ovoidné, kolmo orientované na komory, v zadných častiach C a Th miechy, sýtenie je neúplný prstenec	T2 hyperintenzné, drobné, nešpecifické nesýtia sa	T2 hyperintenzné, porucha difúzie, perifokálny edém, sýtenie úplný prstenec	T2 hyperintenzné, rôznej veľkosti, nešpecifické
CT mozgu	negatívne	negatívne	sýtenie obalov mozgu po kontrastnej látke, edém mozgu	pozitívne - ložiská identifikovateľné v natívnom obraze ako hypodenzity
Cerebrospinálny likvor	bielkoviny do 0,5g/l segmenty + lymfocyty <20 oligoklonálne protilátky triedy IgG - typ 2,3 zvýšený IgG index > 0,5 zvýšený IgG index podľa Reibera	bielkoviny do 0,5g/l segmenty + lymfocyty <20 oligoklonálne protilátky triedy IgG - typ 1,3 +/-zvýšený IgG index	bielkoviny > 0,5g/l segmenty + lymfocyty > 100 oligoklonálne protilátky triedy IgG- typ 4 špecifické protilátky triedy IgG, IgM PCR vírusov kultivácia baktérie	bielkoviny do 0,5g/l segmenty + lymfocyty <10 oligoklonálne protilátky triedy IgG - typ 1
Evokované potenciály	predĺženie latencie - demyelinizačné zmeny zníženie amplitúdy - axonálne zmeny v 1-5 modalitách	mierne predĺženie latencie - demyelinizačné zmeny zníženie amplitúdy - axonálne zmeny môžu byť zachytené pri pokročilých formách	negatívne pri nekomplikovanom priebehu mierne zmeny pri ťažkých formách	negatívne

IgG = imunoglobulín typu G, IgM = imunoglobulín typu M, PCR = polymerázová reťazová reakcia/ polymerase chain reaction, MR = Magnetická rezonancia, CT mozgu = počítačová tomografia mozgu, C miecha = Krčná/Cervikálna miecha, Th miecha = Hrudná/Torakálna miecha

Tabuľka č.5 Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex (upravené podľa Millera, 2008)

Vaskulárne ochorenia	Kavernózne hemangióm, Arteriovenózna fistula, Vaskulitídy
Infekcie	HIV asociovaná encefalopatia, HTLV asociovaná myelopatia, Lymfická choroba, Syfilis,
Autoimunitné ochorenia	Sjögrenov syndróm, Systémový lupus erytematosus, Behçetova choroba, sarkoidóza, antifosfolipidový syndróm
Nádory	Nádory mozgu a miechy, hematologické malignity, paraneoplastické prejavy
Genetické syndrómy	Leberova optická atrofia, mitochondriálne ochorenia, hereditárna ataxia
Syndrómy asociované so SM	Optická neuritída, akútna disseminovaná encefalomyelitída
Metabolické ochorenia	Poruchy metabolizmu vitamínu B12 Leukodystrofia
Psychiatrické ochorenia	Simulovanie, konverzné alebo afektívne poruchy

HIV = human imunodeficiency vírus/ vírus ľudskej imunodeficiencie, HTLV = Human T-lymphotropic Virus/ ľudský T-lymfotropný vírus

10. Komorbidity sclerosis multiplex

Pacienti so SM majú diagnostikované obvykle ešte iné ochorenia. Najčastejšie sú to autoimunitné choroby v extracerebrálnej lokalizácii. Výsledky metaanalýz ukazujú, že okrem autoimunit majú pacienti s SM

najčastejšie epileptické záchvaty a nádorové ochorenia. Okrem toho je vyššia incidencia cievnych mozgových príhod, všeobecne vaskulárnych ochorení, hyperlipidémie a artériovej hypertenzie, ale aj psychiatrických ochorení, ako ukazujú veľké populačné štúdie. Prevalencia cerebro- a kardiovaskulárnych ochorení je všeobecne vysoká temer vo všetkých populáciách a narastá vekom, čo môže byť dôvodom vyššej prevalence v skupine pacientov s SM.

10.1. Epileptické záchvaty a sclerosis multiplex

Epileptické záchvaty (EZ) sú prejavom dezinhibovanej, extrémne synchronizovanej kortikálnej aktivity. Roztrúsená skleróza je ochorením bielej aj šedej hmoty a zápalové ložiskové zmeny v mozgovej kôre podmieňujú vznik EZ. Napriek tomu mnohí autori nepotvrdili súvislosť závažnejšieho priebehu SM a objavenia sa epileptických prejavov. Miera poškodenia CNS meraná bežnými škálami nebola výraznejšia než u SM pacientov bez epileptických záchvatov. Treba si však uvedomiť, že epileptické záchvaty sú príznakom kortikálneho poškodenia mozgu a tieto je potrebné testovať inými metódami, ktoré nie sú zahrnuté v bežných škálach. Epileptické záchvaty môžu predchádzať vznik ochorenia, súvislosť týchto dvoch klinických jednotiek sa v týchto prípadoch ale nedá jednoznačne dokázať, i keď je pravdepodobná. Udáva sa, že EZ sa objavujú u pacientov s relapsujúcou aj sekundárne progresívnou formou SM. Priemerná doba vzniku EZ je 5 rokov po klinickom začiatku SM. EZ sa pri SM objavujú v 2–4% pacientov. Ojedinele sa objavujú aj správy že riziko vzniku EZ je 7-8 krát vyššie pri SM ako v bežnej populácii. Na základe metaanalýzy sledujúcej tieto príznaky sa ukazuje že epileptické záchvaty sú poddiagnostikované.

Pacienti s SM mávajú obvykle parciálne alebo parciálne komplexné záchvaty. Pokiaľ sa objavujú generalizované tonické-klonické kŕče, tak sú vo väčšine prípadov sekundárne generalizované. Väčšina štúdií popisuje prítomnosť parciálnych záchvatov (67%), ktoré majú tendenciu k sekundárnej generalizácii. Skúmanie výskytu EZ u detských pacientov s SM ukazuje

variabilné údaje, kde prítomnosť EZ sa ukazuje v 4,5 až 30% pacientov.

Výsledky analýz viacerých štúdií tiež ukazujú, že elektroencefalografické vyšetrenie (EEG) pacientov s SM ktorí zažili aspoň jeden epileptický záchvat zobrazuje fokálne alebo generalizované spomalenie v 29 až 90% prípadov. Zriedkavejšie sa objavujú fokálne epileptiformné zmeny (5-15%). Periodické epileptiformné lateralizované epileptiformné výboje (PLEDs) sa môžu objavovať pri exacerbácii SM. Jednoduchý alebo parciálny simplexný status epilepticus nie je výnimkou. V tomto prípade sa môžu objaviť porucha vedomia, prechodná afázia, fokálne motorický záchvat so sekundárnou generalizáciou

Liečba EZ pri SM by mala napĺňať štandardné odporúčania rešpektujúce typ záchvatu.

Fokálne záchvaty:

- levetiracetam, lamotrigin (1. voľba)
- karbamazepin, gabapentin, valproát, topiramát, zonisamid
- klobazam, eskarbamazepin

Generalizované záchvaty

- lamotrigin, valproát, topiramát (1. voľba)
- levetiracetam, karbamazein

Retrospektívna analýza však ukazuje, že najčastejšími liekmi ktoré boli ordinované sú: oxkarbazepin, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin, čo úplne nekoreluje s najnovšími odporúčaniami pre liečbu epilepsie.

10.2 Vaskulárne komorbidity sclerosis multiplex

Prítomnosť cerebrovaskulárnych a kardiovaskulárnych komorbidít pri

SM bola dokázaná viacerými štúdiami. Na mierne zvýšenej prevalencii týchto ochorení sa podieľa znížená mobilita pacientov, opakovaná liečba kortikosteroidmi, ale uvažuje sa aj o podobných patomechanizmoch ktoré podmieňujú vznik oboch ochorení. Podľa nedávnej dánskej štúdie sa vaskulárne ochorenia objavujú oveľa častejšie až po stanovení diagnózy SM, než pred. Ukazuje sa, že prítomnosť cerebrovaskulárnych a kardiovaskulárnych ochorení urýchljuje imobilitu a teda mieru zneschopnenia.

10.3 Nádorové ochorenia a sclerosis multiplex

Spojitosť SM s prítomnosťou alebo novo-objavením sa nádorov, najmä typu karcinómu, nie je úplne jednoznačná. Niekoľko štúdií ukázalo zvýšenú prevalenciu u pacientov s SM, iné meta-analýzy naopak zistili malú, ale významnú redukciu celkového rizika vzniku nádorov u pacientov s SM. Napriek tomu sa nedá riziko vzniku nádorov pri SM vylúčiť. Výsledky nedávnej veľkej systematickej štúdie ktorá posudzovala riziko mozgových nádorov u pacientov s SM ukázali ich vyššiu incidenciu v tejto skupine pri porovnaní s incidenciou pri iných autoimunitných ochoreniach. Najčastejšie nádory boli gliómy. Riziko malígneho vývoja bolo pomerne vysoké. Okrem toho výsledky štúdie konštatovali temer rovnaké riziko skráteného prežívania pre malígne i benígne gliové tumory, čo naznačuje komplikovanejší priebeh liečby a rekonvalescencie pri spoločnom výskyte tumorov a SM. Mortalita na gliové tumory pri SM je vysoká najmä pre zníženú odolnosť nervového systému obmedziť rásť nádorov a zahojiť napadnuté časti CNS, vzhľadom na kumuláciu aktivovaných astrocytov a mikrogliu v miestach kde prebieha demyelinizácia. Okrem vyššie uvedeného, sú gliové tumory často neskoro diagnostikované, splývajú so zmeneným tkanivom mozgu pri vyšetrení mozgu MR. Pomôcku pri rozlíšení nádorov a demyelinizovaného tkaniva mozgu tvorí edém, ktorý je pri nádoroch vaskulárny, prstovito sa šíri do okolia. Demyelinizačné ložiská majú obvykle len mierny edematózný lem

ktorý sa po kontrastnej látke sýti nepravidelným prstencom. Podobne je možné aplikovať menej štandardné vyšetrenia ako napríklad MR spektroskopiu, alebo oveľa presnejšiu pozitronovú emisnú tomografiu s použitím rádiofarmaka: C11-metionínu, ktorý sa selektívne vychytáva v nádorových gliových bunkách. Správnu diagnózu však dokáže určiť len histologické vyšetrenie podozrivej lézie.

11. Aquaporinopatie

11.1. Neuromyelitis optica

Neuromyelitis optica (NMO, Devicova choroba) je zápalové ochorenie CNS ktoré sa radí medzi aquaporinopatie. Pôvodne bola považovaná za variant SM. Po objavení protilátok proti proteinom vodných kanálov, aquaporínom- 4, ktoré vysvetľujú etiopatogenézu ochorenia a oddeľujú ju od SM, sa NMO stala samostatným ochorením. Aquaporinové kanály sú uložené ako tetraméry v bunkovej stene a riadia homeostázu tekutín v mozgu. Aquaporinové kanály sa nachádzajú v rôznych oblastiach mozgu, periependymálne (napríklad v blízkosti tretej komory v hypotalame, corpus callosum, v mozgovom kmeni). Najvyššia koncentrácia je v očných nervoch a diencefale - t.j. v talame a hypotalame, mozgovom kmeni. Podobne aj v optických nervoch a v mieche, z čoho vyplývajú klinické príznaky.

Pôvodne sa predpokladalo, že ochorenie je v Európe vzácné. Je známe, že NMO je časté demyelinizačné ochorenia v Ázii, kde je naopak vzácna SM. Posledné epidemiologické údaje ukazujú, že prevalencia NMO je vyššia ako sa pôvodne predpokladalo, čo určite súvisí s pozornosťou ktorá sa tejto chorobe v posledných rokoch venuje, ako aj s lepšími možnosťami diagnostiky a geneticky zmiešanou populáciou vo väčšine štátov. V Dánsku sa udáva prevalencia NMO 4,4/100 000. Obrázok č. 5 zobrazuje patogenézu aquaporinopatií.

Klinicky je definované závažnými relapsami

1.optickej neuritídy (ON)

2.tranzverzálnej myelitídy ktorá presahuje tri segmenty (Longitudinálne Extenzívna Myelitis = LEM). MR nálezy sú na obrázku č. 6.

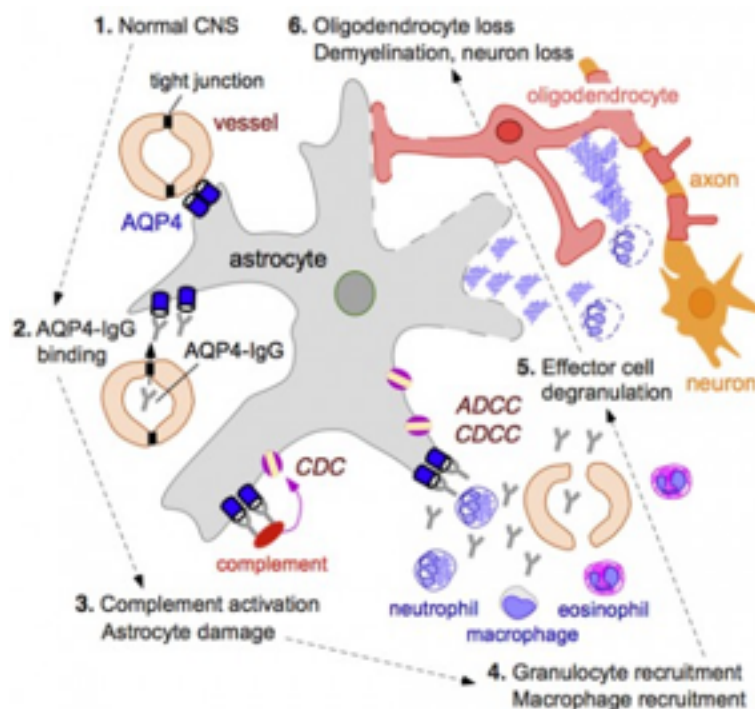
3.Okrem toho sa požaduje prítomnosť minimálne dvoch z nasledujúcich kritérií:

a.Splývajúce ložiská miechy ktoré presahujú tri segmenty v MR obraze

b.Ložiská mozgu ktoré nie sú typické pre SM

c.Pozitivity protilátok proti aquaporínu 4-IgG

Obrázok č.5 Patogenéza aquaporinopatií



zdroj: http://www.msdiscovery.org/news/news_synthesis/8147-neuromyelitis-optica-part-2-pathogenesis Trandtrantip L et al Molecular Pharmacology 2013

1. Normal CNS = normálny centrálny nervový systém,

2. AQP4-IgG = protilátky proti aquaporinovým kanálom 4,

AQP4-IgG binding = väzba protilátky AQP4-IgG,

3. Complement activation = aktivácia komplementu,

CDC = Complement-Dependent Cytotoxicity/Cytotoxicita závislá na komplemente

Astrocyte damage = poškodenie astrocytu

4. Granulocyte recruitment = aktivácia a presun granulocytov do mieste zápalu

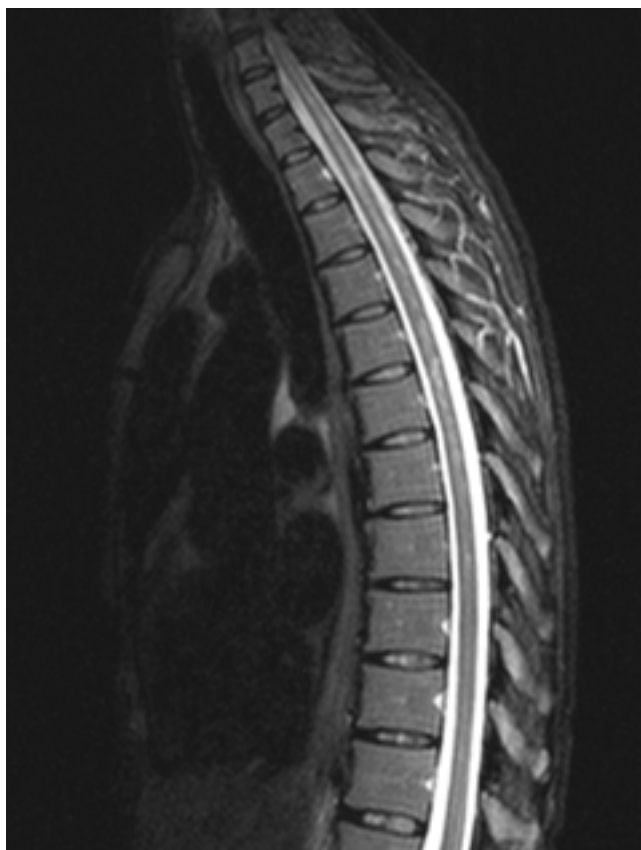
Macrophage recruitment = aktivácia a presun makrofágov

ADCC = Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity/Cytotoxicita závislá na produkcii protilátok, CDCC = Complement-Dependent Cell Cytotoxicity/ Cytotoxicita závislá od komplementu

5. Effector cell degranulation = degranulácia efektorovej bunky, neutrofilu

6. Oligodendrocyte loss = strata oligodendrocytu, Demyelination = demyelinizácia, neuron loss = strata neurónu

Obrázok č. 6 NMO: MR krčnej a hrudnej miechy STIR sagitálny



Podobne ako pre SM, aj NMO môže mať rôzny priebeh v závislosti od závažnosti klinických príznakov. Niektorí pacienti spĺňali len časť kritérií. Vzhľadom na skutočnosť, že existuje pomerne veľká skupina takýchto pacientov, vytvorili sa diagnostické kritériá pre túto skupinu ktorá dostala názov - Neuromyelitis optica - spektrum ochorení (NMOSD)

11.2 Neuromyelitis optica - spektrum ochorení

1.Diagnostické kritériá pre NMOSD s pozitivitou protilátok proti AQP4-IgG:

Klinické príznaky typické pre NMO ktoré sa objavili počas minimálne dvoch atakov:

- a.Optická neuritída
- b.Tranzverzálna myelitída
- c.Area postrema syndróm - singultus, nauzea alebo zvracanie
- d.Syndróm mozgového kmeňa
- e.Narkolepsia alebo akútny diencefalický syndróm
- f.Symptomatický cerebelárny syndróm

2. Diagnostické kritériá pre NMOSD s negativitou protilátok proti AQP4-IgG

- a.základné klinické príznaky počas aspoň dvoch klinických relapsov ochorenia: optická neuritída, tranzverzálna myelitída alebo jeden z popisovaných vyššie (area postrema syndróm, syndróm mozgového kmeňa, cerebelárny syndróm, diencefalický syndróm)
- b.diseminácia v priestore CNS
- c.doplňkový monitoring ochorenia pomocou MR vyšetrenia s dôkazom lézií

vo vyššie popísaných oblastiach

d.vylúčenie inej diagnózy ako sarkoidóza, vaskulitída, systémový lupus, Sjôgrenov syndróm

11.2.1 Doplnkové klinické príznaky neuromyelitis optica a neuromyelitis optica spektrum ochorení

a. Klinické príznaky vyplývajúce z periependymálnych lézií v blízkosti tretej komory:

Symptómy ako neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion - SIADH). Boli tiež popísané spánkové poruchy ako narkolepsia či hypersomnia alebo insomnia. Môže sa objaviť hypotermia, poruchy energetickej rovnováhy v zmysle nadváhy až obezity alebo aj kachexie v dôsledku anorexie. Autonómne dysregulácie, najmä sklon k systémovej hypotenzii sú tiež možné. Poruchy hormonálnych regulácií môžu mať reverzibilný ale aj progredujúci charakter - objavuje sa hypotyreoidizmus, hyperprolaktinemia, sekundárna amenorea a galaktorea.

b. Klinické príznaky vyplývajúce z lézií v mozgovom kmeni v blízkosti štvrtej komory

Pacienti môžu mať v rámci relapsu NMO nystagmus, dyzartriú, dysfágiu, ataxiu alebo oftalmoplégiiu. Môže sa objaviť nauzea a zvracanie pokiaľ je lézia v oblasti nucleus tractus solitarii. V prípade poškodenia dolnej časti mozgového kmeňa a v hornom úseku krčnej miechy pacientovi hrozí respiračné zlyhanie.

c. Klinické príznaky vyplývajúce z periependymálnych lézií v blízkosti bočných komôr

Ložiská v periventrikulárnej oblasti sú typické pre SM. Pri tomto ochorení majú ovoidný a väčšinou dobre ohraničený tvar, sú radiálne

orientované voči komorám. Pri NMO sú periventrikulárne lézie lineárne uložené na povrchu komôr, pokiaľ sa šíria nad komoru, tak majú neurčitý heterogénny tvar. Sú edematózne a majú tendenciu pomerne rýchlo splývať. Ložiská v corpus callosum môžu mať v akútnej fáze veľký rozsah, edematózný charakter. Klinicky sú tieto nálezy spojené s poruchami gnózie, praxie a pravo-ľavej koordinácie. V praxi často unikajú pozornosti.

Klinické prejavy poškodenia pyramidových dráh sa objavujú v súvislosti s ložiskami periventrikulárne (ak je ložisko v capsula interna, cerebrálnom pedunkule alebo mozgovom kmeni), ako aj v mieche.

d. Rozsiahle hemisferálne ložiská

Rozsiahle ložiská v mozgovom tkanive zvyčajne vznikajú pri vysokej imunogenicite charakterizovanej vysokým titrom AQP4-IgG protilátok. Ložiská v tejto lokalite nie sú ostro ohraničené, po podaní kontrastnej látky sa obvykle nesýtia, alebo vytvárajú difúzne obláčkovité zvýšenie denzity. Môžu pripomínať tumor, lymfóm CNS, alebo Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRESS).

MR vyšetrenie ukazuje hyperintenzitu v difúzne-vážených obrazoch (DWI) a ADC mapách.

Klinické prejavy sú rôzne. Bývajú hemiparézy, senzitívny deficit, výpadky zorného poľa, príznaky encefalopatie, niekedy s neuropsychiatrickou symptomatikou.

e. Kortikálne poškodenie a sýtenie meníng po kontrastnej látke

Pri NMO ako aj SM je proces dokázateľný aj v mozgovej kôre. Klinické príznaky vyplývajúceho z poškodenia kortexu sú najmä neuropsychiatrické.

11.3 Liečba aquaporinopatií

Liečba akútnych príznakov/relapsu NMO alebo NMOSD je založená na podávaní intravenózneho bolusu metylprednisolonu. Odporúča sa dávať 1g denne, počas 3-5 dní.

V prípade nedostatočného efektu je indikovaná výmenná plazmaferéza, 5-7 cyklov. V prípade mimoriadne rezistentných pacientov sa skúšobne dával intravenózny imunoglobulín, ktorého efektivita bola asi 50%.

Pacienti s aktívnou formou NMO alebo NMOSD by mali užívať dlhodobú liečbu. Ako najčastejší predpisovaný liek je azathioprin. Podľa Trebst a kol sa odporúčajú dávky 2,5–3 mg/kg telesnej váhy. Liečba môže mať dostatočný efekt až po 1-3 mesiacoch liečby, preto sa odporúča začať kombinovanú liečbu s Prednisonom. Odporúčané dávky sú pomerne vysoké: 1mg/kg telesnej hmotnosti, s postupným znižovaním až postupným vysadením po zvýšení účinnosti azatioprinu. Táto liečba má nežiadúce účinky ktoré zahŕňajú riziko deplécie buniek krvnej rady, riziko infekcií, riziko sekundárneho diabetu, riziko vaskulárnych komplikácií.

Druhým liekom ktorý sa odporúča pre pacientov s vysokou aktivitou ochorenia je rituximab. Podáva sa ako infúzia v dávke 1g/m² tela v 2-týždenných cykloch, alebo v dávke 375 mg/m² povrchu tela v 4-týždňových intervaloch. Niektorí pacienti vyžadujú opakované preliečenie každých 6 mesiacov.

Ďalšou možnosťou liečby je mitoxantron v dávke 6-12mg/m² v jednotlivej dávke, s opakovaním infúzie každých 3 až 6 mesiacov do dosiahnutia maximálnej kumulatívnej dávky 100 až 120mg/m². Tento liek má veľmi dobrú účinnosť zastaviť relapsy a progresiu zneschopnenia, ale môže vyvolať vážne komplikácie. Popisuje sa vysoké riziko infekcií, sekundárneho imunodeficitu, vývoj hematologických malignít, kardiotoxický efekt. Veľmi častá je aj sekundárna amenorea u liečených žien.

11.4. Rekurentné formy optickej neuritídy

Optická neuritída pri neuromyelitis optica je jedným zo základných príznakov.

Objavujú sa prípady, kedy má pacient len opakované závažné ON, bez vývoja myelitídy či iných pridružených symptómov

11.4.1 Chronická relapsujúca zápalová optická neuritída (CRION)

Sú popísané viaceré rekurentné formy ON. Klinicky najzávažnejšia je CRION. Medzi diagnostické kritériá patrí opakovaná ON krátkych intervaloch, kde po vysadení imunomodulačnej/imunosupresívnej liečby vzniká rýchlo recidíva. Ochorenie nespĺňa kritériá pre SM (nie sú iné príznaky než ON, MR mozgu a miechy je negatívne, neprítomná oligoklonálna skladba, pozitivita VEP, ale nie iných modalít evokovaných potenciálov). Ochorenie tiež nesplňa kritériá pre NMO (nie je myelitída, nie sú pozitívne AQP 4-IgG protilátky). V priebehu ochorenia sa protilátky AQP4- IgG môžu objaviť v 5-20% prípadov, a ochorenie sa potom dá klasifikovať ako NMO - spektrum, NMOSD. Riziko vývoja NMO so všetkými klinickými príznakmi je stále prítomné. Pacient vyžaduje imunosupresívnu liečbu prednisonom v kombinácii s azathioprinom, v ťažších formách bol popísaný priaznivý efekt liekov indikovaných pre NMO. Bola tiež opísaná priaznivá odpoveď na cyklofosamid.

11.5 Prehľad diferenciálnej diagnostiky sclerosis multiplex a iných zápalových demyelinizačných ochorení

Diagnostika SM, ADEM, NMO a NMO-spektrum ochorení môže robiť problémy najmä v prvých štádiách ochorenia. Podobne ako SM, aj ostatné ochorenia majú pomerne vysokú variabilitu intenzity klinických príznakov. V počiatočných štádiách sa tiež nemusí objaviť pozitivita laboratórnych testov, čo sťažuje presnú identifikáciu ochorenia. Prehľad klinických prejavov, MR a laboratórnych nálezov ukazuje tabuľka č. 6.

Tabuľka č. 6 Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex - 2.časť

	Sclerosis multiplex	Akútna diseminovaná encefalomyelitída	Neuromyelitis optica	NMO spektrum
Klinické prejavy	relapsujúce/ progresívne	monofázické/ relapsujúce	monofázické/ relapsujúce	monofázické/ relapsujúce
MR mozgu a miechy lokalizácia	periventrikulárne, juxtakortikálne, infratentoriálne, miecha	periventrikulárne paraventrikulárne subkortikálne	nešpecifické, corpus callosum, hypothalamus, area postrema, mozgový kmeň okolo komôr/ žiadne	nešpecifické, corpus callosum, hypothalamus, area postrema, mozgový kmeň/ okolo komôr, žiadne
MR mozgu a miechy - charakter	T2 hyperintenzné, ovoidné, kolmo orientované na komory, sýtenie je neúplný prstenec Centrálna a zadná časť C a Th miechy	T2 hyperintenzné, veľké, nepravidelné, tumoriformné, rýchlo sa vyvíjajúce	T2 hyperintenzné v C a Th mieche splývajúce, presahujúce 3 vertebrálne segmenty, centrálne	T2 hyperintenzné v C a Th mieche splývajúce, presahujúce 3 vertebrálne segmenty, centrálne
Laboratórne markery genetika	žiadne špecifické laboratórne parametre HLA-DRB1*15, DQB1*06 HLA-DRB1*04:05 rs6897932 polymorfizmus receptora pre interleukin 7α	↑protilátky proti vírusom v IgM a IgG triede pozitívne PCR	protilátky AQP4- IgG HLA-DRB1*03 HLA-DPB1*05:01 HLA-DRB1*12 HLA-DRB1*16:02	protilátky AQP4- IgG
Cerebrospinálny likvor	oligoklonálne protilátky IgG (IgM) typu 2, 3, zvyšný IgG index > 0,5 IgG index podľa Reibera neurofilamenty	oligoklonálne protilátky IgG a IgM typu 4	oligoklonálne protilátky IgG typu 4	oligoklonálne protilátky IgG typu 4

Cerebrospináln likvor	normo- proteinorhachia prevaha monocytov, mierne zvýšený počet buniek ≤ 20	hyper- proteinorhachia, hypercelularita >100 polymorfonukleáry, monocyty, lymfocyty	hyper/normo- proteinorhachia, hypercelularita >50 polymorfonukleár monocyty	hyper/normo proteinorhachia, hypercelularita >50 polymorfonukleár monocyty
EP	pozitívne	negatívne, neskôr možná pozitivita	pozitívne	pozitívne

MR = magnetická rezonancia, NMO spektrum = neuromyelitis optica spektrum ochorení, NMO = neuromyelitis optica, AQP = aquaporin, C a Th miecha = krčný a hrudný úsek miechy, IgG = imunoglobulín triedy G, IgM = imunoglobulín triedy M, HLA = Human Leucocyte Antigen, HLA-DRB, HLA-DQB = polymorfizmy HLA, PCR = polymerázová reťazová reakcia, EP = evokovaný potenciál

12. Klinické škály

Nabežnejšou a všeobecne používanou je tzv Kurtzkého škála EDSS (Expanded Disability Status Scale). Dôvodom zavedenia škálovania bol poznatok, že určenie efektu liečby je možné len pri správnej kvantifikácia miery neurologického deficitu. Škála bola pôvodne navrhnutá doktorom J.F.Kurtzke v jednoduchšej forme, ako Disability Status Scale. Bola testovaná na skupine 250 jedincov s SM a obsahovala základné stupne ktoré platia dodnes (0 až 10). Neskôr sa stupnica rozšírila o pol body čo viedlo k väčšej presnosti vyšetrenia.

EDSS testuje základných 7 funkčných systémov (FS), a to: zrakový, kmeňový, pyramidový, mozečkový, senzitívny, mentálny a sfinkterové funkcie. Hodnota 0 znamená plná funkcia vo všetkých systémoch, stupne 1-2 signalizujú prítomnosť miernych abnormít v jednom až dvoch systémoch, ktoré nemajú vplyv na bežné životné aktivity. Stupeň 4 ukazuje mierny deficit, kedy pacient je zjavne limitovaný v niektorej funkcii. Od stupňa 5 vyššie sa miera deficitu hodnotí najmä motorickými schopnosťami, a to konkrétne dĺžkou chôdže ktorú pacient dokáže prejsť sám, alebo s oporou. Stupeň 10 znamená smrť v dôsledku SM.

Pri hodnotení zrakového systému je obvykle nutná spolupráca s oftalmológom, pretože okrem zrakovej ostrosti, pri ktorej sa používajú

Snellenove optotypy, je potrebné overiť prítomnosť či neprítomnosť skotómov alebo rozsiahlejších defektov zrakového poľa. Zrakový FS sa škáluje 0–6 (0 – norma, 6 – zraková ostrosť horšieho oka $\geq 0,1$ a lepšieho oka $\geq 0,3$). Pokiaľ je deficit izolovaný len na zrakový systém, odporúča sa konvertovať celkové skóre na nižší stupeň.

Pri vyšetrení kmeňového FS sa hodnotí okulomotorika, nystagmus, príznaky postihnutia nervus trigeminus, funkčnosť mimického svalstva, dyzartria, schopnosť prehĺtania. Kmeňový FS sa škáluje 0–5 (0 – norma, 5 – neschopnosť prehĺtať alebo rozprávať).

Hodnotenie pyramidového systému zahŕňa hodnotenie reflexov, spasticity, svalovej sily za použitie svalového testu a schopnosť chôdze v stupnici od 0 - norma až 6 - kvadruplégia

Škála posudzujúca mozočkový systém obsahuje stupne 0 až 5, pričom zohľadňuje ataxiu končatín a ataxiu trupu, schopnosť postoja. V prípade že svalová slabosť interferuje s koordináciou, pri hodnotení sa k stupňu ataxie pridá znak X.

Senzitívne hodnotenie pozostáva z testovania povrchovej a hlbkej - vibračnej citlivosti. Subjektívne vnímané parestézie sa zaznamenávajú, ale nie sú dôvodom pre zvýšenie senzitívneho skóre, ktoré je 0-6.

Informácie o funkcii sfinkterov niekedy unikajú pozornosti, preto cielene kladieme otázky či má pacient časté močenie, urgencie, prípadne inkontinenciu, či vyžaduje čistú intermitentnú katetrizáciu, alebo poruchu vyprázdňovania stolice a sexuálnu dysfunkciu. V niektorých prípadoch je potrebné doplniť ciele urologické vyšetrenie. Tu tiež platí, že vysoké skóre v tomto FS sa konvertuje na nižší stupeň, pokiaľ sa objavuje ako izolovaný problém. Škála je v rozmedzí 0 až 6.

Testovanie mentálnych funkcií býva zväčša pri bežných neurologických kontrolách orientačné, preto odporúčame spoluprácu s klinickým psychológom, ktorý podrobnejšie otestuje pamäť a kognitívne funkcie, a tiež poruchy emócií. Stupnica postihnutia je od 0 po 5, kde najvyšší stupeň

ukazuje demenciu. Afektívne poruchy ako eufória alebo depresia sa zaznamenávajú, ale do výšky skóre sa nezarátavajú.

Celkové skóre potom predstavuje súhrn jednotlivých stupňov FS.

V súčasnosti je stanovenie EDSS podmienkou hradenia liečby SM z prostriedkov zdravotného poistenia. Pri RR forme je imunomodulačná liečba indikovaná do stupňa 4, a v prípade vysoko aktívnych pacientov je možno začať liečbu do stupňa 5,0 EDSS vrátane, pri SP formách do stupňa 5,5 vrátane.

Napriek tomu že EDSS je najrozšírenejšia škála, má svoje obmedzenia. Nezohľadňuje napríklad dĺžku trvania ochorenia a variabilnosť príznakov. Roxburg a kolegovia preto vytvorili škálu, kde sa zohľadňuje miera zneschopnenia prepočítaná na dĺžku trvania klinických príznakov, čo lepšie vyjadruje závažnosť ochorenia. Volá sa Multiple Sclerosis Severity Scale (MSSS). Variabilita príznakov SM a nerovnomerné postihnutie jednotlivých systémov viedlo k vytvoreniu škál ktoré by podrobnejšie hodnotili mentálne funkcie. Vytvorili sa komplexné škály ako napríklad Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), ktorý spolu posudzuje tri samostatné klinické parametre: 1 – motorická funkcia dolných končatín – schopnosť čo najrýchlejšie prejsť vzdialenosť 7,62 m (Timed 25-foot Walk Test); 2 – motorická funkcia horných končatín – použitie 9-dierového kolíčkového testu (Nine Peg Hole Test); 3 – kognitívne funkcie – vyšetovanie pozornosti, reakčnej rýchlosti, flexibility a aritmetických operácií (PASAT). Výsledné bodové hodnotenie všetkých troch podtestov transformujeme na štandardné „Z-skóre“, ktoré je ich jednoduchým priemerom. Analýzy dokazujú, že všetky tri klinické dimenzie MSFC sú navzájom relatívne nezávislé a MSFC je vysoko senzitívny na zmeny klinického stavu. Pri SM sa používa aj dotazník MSQL = Multiple Sclerosis Quality of Life -54, ktorý kvantifikuje mieru postihnutia vo všetkých systémoch konkrétne pri tejto chorobe.

Okrem vyššie uvedených sú vypracované ďalšie testy, ktoré podrobne škálujú ďalšie symptómy. V testovaní duševného stavu sa najčastejšie používa tzv. Beck Depression Inventory, čo je škála hodnotiaca závažnosť a intenzitu depresie, jej jednotlivých symptómov. Mnoho testov má v sebe zakomponované otázky ktoré hodnotia kvalitu života nielen pacientov, ale aj ich príbuzných.

V rámci hodnotenia kvality života je okrem iného dôležité vzájomné oddelenie objektívnych a subjektívnych hodnotiacich kategórií. Aj z tohto dôvodu vznikli početné škálovacie a testovacie schémy, ktorých úlohou je čo najkomplexnejšie posúdenie kvality života. Poznáme napr. viaceré tzv. generické všeobecné škály (napr. Short Form 36, Sickness Impact Profile, Nottingham Health Profile). Na kvantitatívne určenie miery pociťovaného zdravia pacientom sa používajú aj iné všeobecnejšie založené testy ako „Visuálna Analógová Škála“, ako aj iné sofistikované metódy (napr. The Time Trade-Off, čo je hypotetické subjektívne porovnávanie obdobia, ktoré by pacient prežil v plnom zdraví za predpokladu skrátenej dĺžky života. A opačne, aké obdobie by človek bol ochotný prežiť so zdravotnými ťažkosťami, pokiaľ by predpokladaná dĺžka života nebola skrátená. Motívom tohto testovania je otázka, čo je pacient schopný obetovať pre zdravie, pričom výsledok by mal ukázať, aká je subjektívne prežívaná kvalita života. Podobná metóda - „Standard Gambling“ je subjektívne hľadanie rovnováhy medzi určitou a neurčitou prognózou ochorenia.

13. Liečba sclerosis multiplex

Extenzívne vyšetrovanie pacientov so SM vyplýva zo snahy optimálne pacientov liečiť, pričom vieme že len časť pacientov dosahuje optimálnu odpoveď na liečbu. Veľká variabilita priebehu ochorenia, ako aj individuálna odpoveď na liečbu je pre pacientov so SM typická. Je daná heterogenitou a komplexnosťou ochorenia samotného, ako aj

dynamikou zmien CNS v čase. Preto by každý pacient mal v úvode absolvovať detailný diagnostický proces, kde je nevyhnutné vylúčiť iné ochorenia napodobujúce SM, ale aj určiť presnejšie rozsah postihnutia. Vzhľadom na genetickú náchylnosť ochorenia by súčasťou vyšetrení mali byť i niektoré genetické testy, čo však je zatiaľ len plánom do vzdialenejšej budúcnosti, vzhľadom na finančnú náročnosť vyšetrení.

V súčasnosti preferujeme čo najskorší začiatok liečby, niektorým z imunomodulačných prostriedkov, podľa indikačných kritérií pre liečbu tohto ochorenia platných v Slovenskej republike (www.health.gov.sk).

Z dlhodobých sledovaní totiž vyplýva, že najlepší priebeh SM majú pacienti liečení vo včasných štádiách ochorenia, teda čo najskôr po objavení sa prvých príznakov a stanovení diagnózy SM. Štúdie ukazujú, že počet a závažnosť relapsov v prvých dvoch rokoch má vplyv na rýchlu progresiu ochorenia. Prognózu pacientov po prvom ataku, teda s klinicky izolovaným syndrómom, určuje aj množstvo a objem ložísk bielej hmoty, ako aj miera reziduálneho neurologického deficitu. Opakované relapsy a závažné ataky urýchľujú vznik sekundárnej progresie. Je vhodné liečiť aj pacientov s progresívnym typom SM, pokiaľ sú prítomné známky aktivity ochorenia. Druhou zásadou liečby je individuálny prístup, kde výber preparátu má zohľadňovať aktivitu ochorenia a predpokladanú odpoveď na liečbu. Dôležité je zvážiť či pacient bude liečbu užívať podľa odporúčenia, a tiež aké má pacient riziko že sa u neho vyvinú nežiadúce účinky liečby.

V súčasnosti máme rozšírené spektrum liečebných imunomodulačných prostriedkov s rôznym mechanizmom účinku. Nevýhodou niektorých liekov je ich znižujúca sa účinnosť po určitej dobe podávania. Stáva sa to v dôsledku vzniku neutralizačných protilátok, prípadne pri nie vždy úplne objasnenej strate biologickej dostupnosti

lieku. Manažment liečby musí byť preto dynamický, prispôsobený potrebám pacienta. Nové prístupy k liečbe SM definujú optimálnu účinnosť terapie ako stav, kedy pacient nemá žiadne klinické ani paraklinické príznaky ochorenia. Pre tento stav sa používa termín “NEDA” No Evidence of Disease Activity.

Manažment liečby SM imunomodulačnými prípravkami má dva základné princípy. Obvykle sa využíva metóda postupného zvyšovania účinnosti liečby, tzv eskalačná stratégia. Začíname liekom so známou nižšou účinnosťou, ale nevýznamnými vedľajšími účinkami. V prípade nedostatočnej účinnosti (ktorá sa prejavuje novými relapsami, novými ložiskami mozgu a miechy v MR, alebo pretrvávajúcim zvýšením EDSS po ataku) meníme preparát za účinnejší, až do dosiahnutia optimálnej odpovede. Nevýhodou tejto stratégie je riziko, že pacient dostane liek ktorý zodpovedá jeho aktivite ochorenia až po dlhšom časovom období (po jednom až troch rokoch). Počas tejto doby môžu vzniknúť nezvratné zmeny CNS, ktoré nie je možné zmeniť ani následnou liečbou vysoko účinnými preparátmi. Vzniknutý trvalý neurologický deficit je spôsobený progresiou neurodegeneratívnych zmien a atrofizáciu CNS.

Druhá stratégia sa v súčasnosti preferuje v prípade vysokej aktivity ochorenia. Nazýva sa indukčná, pretože začíname vysoko účinným preparátom, ktorá má oveľa vyšší potenciál potlačiť zápalové zmeny CNS a indukovať remisiu. Jedná sa však o skupinu imunomodulačných prostriedkov, ktoré môžu vyvolať závažné, v niektorých prípadoch život ohrozujúce komplikácie. Stratégia indukcie však predpokladá zmenu vysoko účinného preparátu na menej účinný, ale bezpečnejší, po stabilizácii ochorenia a potlačení zápalovej reakcie. Podávanie indukčného preparátu je individuálne. Môže sa pohybovať od troch do šiestich mesiacov, alebo môže trvať jeden až dva roky. Lekár by mal

vždy posudzovať na jednej miske váh riziko progresie SM a vývoja závažného neurologického deficitu, ktorý vo svojich dôsledkoch môže spôsobiť predčasnú smrť, a na druhej miske váh riziko vzniku vedľajších komplikácií imunomodulačnej liečby.

Druhý komponent, ktorý by mala liečba ovplyvňovať je neurodegeneratívny proces, prítomnosť ktorého je pri SM nepopierateľná. Liečba neurodegeneratívnej zložky SM nie je zatiaľ známa. Predpokladá sa, že niektoré lieky zo skupiny inhibítorov iónových kanálov by mohli mať pozitívny vplyv. Štúdie sledujúce účinnosť jednotlivých liekov prevažne zo skupiny antiepileptík - napríklad fenytoin, lamotrigín alebo valproát však neukázali dlhodobú účinnosť či preventívny účinok na zastavenie neurodegenerácie pri liečbe SM. Ďalší modulátor kanálov (draslíkových) 4-aminopyridín, je indikovaný na zlepšenie chôdze pacientov s SM. Tento preparát zmierňuje príznaky ochorenia, ale nemá vplyv na celkový vývoj SM. Je účinný asi u 50% pacientov. Na zníženie chronickej únavy sa odporúča amantadín sulfát ako doplnková terapia k liečbe imunomodulanciami. Predpokladá sa vplyv amantadín-sulfátu na NMDA receptory, a teda glutamátový systém. Výsledky štúdií doteraz jednoznačne nedokázali jednoznačný efekt u všetkých pacientov. Liečebná odpoveď je individuálna a variabilná, preto tento liek nie je zahrnutý vo všeobecných odporúčeníach pre liečbu únavy pri SM. V zvieracích štúdiách boli testované aj mnohé iné látky, pri niektorých sa ukazuje určitý neuroprotektívny potenciál. Je to napríklad moclobemid. Základ jeho neuroprotektívneho účinku je v modulácii glutamátového cyklu. Moclobemid je antidepresívum, ktoré pôsobí na monoamínerný neurotransmitterový systém mozgu prostredníctvom reverzibilnej inhibície enzýmu monoamín oxidázy, predovšetkým typu A. Predpokladá

sa že i ďalšie antidepresíva môžu pozitívne vstupovať do metabolizmu neuroprenášačov cestou ovplyvnenia serotonínu, noradrenalínu alebo dopamínu. Testovali sa i niektoré vitamíny, ako napríklad biotín, kde výsledky v klinickej praxi u pacientov so SM boli veľmi povzbudivé, ale bolo potrebné užívať vysoké dávky (1-3 gramy za deň). Podobne priaznivé výsledky sa ukázali pri podávaní resveratrolu, látky extrahovanej z ovocia.

Niektoré novšie imunomodulačné preparáty mali v skúšaniach zahrnuté aj testy na neuroprotekciiu. Zistilo sa, že napríklad dimetyl fumarát redukuje oxidatívny stres in vitro cestou nukleárneho faktora kappa b. V klinických fázach skúšania sa neuroprotektívny efekt dá hodnotiť vplyvom na zastavenie predčasnej atrofizácie mozgového tkaniva. Mnohé preparáty sa ukázali čiastočne účinné, napríklad fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, teriflunomid. Napriek tomu, že vyššie uvedené preparáty majú pomerne dobrý neuroprotektívny potenciál, žiadny z nich sa zatiaľ neukázal ako univerzálny prostriedok na zastavenie neurodegeneratívneho procesu. Sú potrebné ďalšie skúmania, ktoré by priniesli nové informácie v tomto smere. V tabuľke č. 7 uvádzame prehľad súčasných imunomodulačných preparátov, ktoré sa používajú na liečbu SM.

Tabuľka č. 7 Prehľad súčasných liečebných prostriedkov používaných na liečbu sclerosis multiplex

Liečebný prostriedok	Mechanizmus účinku	Nežiadúce účinky Riziká spojené s liekom

glatiramer acetate (COPAXON)	mechanizmus nie je presne známy	lokálne injekčné reakcie, lipoatrofia
20mg s.c. denne	podporuje zmenu Th2 na Th	celková reakcia -
40mg s.c. 3xtýždenne	regulačné lymfocyty	sčervenanie, tachykardia,
	bystander supresia	tachypnoe 20min
	vylučovanie neurotrofických faktorov	
tehotenstvo kategória B		
interferón beta 1a (AVONEX)	podporuje premenu Th1 na Th2 lymfocyty	chrípke-podobné príznaky (horúčka, bolesti svalov a hlavy, schvätenosť)
30mg i.m. 1xtýždenne	redukuje prenos HEB	depresia, riziko suicídia, psychózy
	inhibuje antigénnu prezentáciu makrofágmi	epileptické záchvaty
	zvyšuje apoptózu T- autoreaktívnych lymfocytov	alergické reakcie
tehotenstvo kategória C		↑hepatálne transaminázy
interferón beta 1a (REBIF)	rovnako ako predchádzajúci preparát	rovnako ako predchádzajúci preparát
44mcg s.c. 3xtýždenne		↓bielych krviniek v krvi
tehotenstvo kategória C		

<p>interferón beta Ib (BETAFERON, EXTAVIA)</p> <p>250mg s.c. obdeň</p> <p>tehotenstvo kategória C</p>	<p>rovnako ako predchádzajúci preparát</p>	<p>rovnako ako predchádzajúci preparát</p>
<p>peginterferon beta Ia (PLEGRIDY)</p> <p>125mg s.c. každé dva týždne</p> <p>tehotenstvo kategória C</p>	<p>rovnako ako predchádzajúci preparát</p>	<p>rovnako ako predchádzajúci preparát</p>
<p>dimetyl fumarát (TECFIDERA)</p> <p>240mg tbl p.o. 2x1 denne</p> <p>tehotenstvo kategória C</p>	<p>podporuje protizápalové, cytoprotektívne aktivity prostredníctvom nukleárneho faktora Nrf2</p>	<p>začervenanie</p> <p>gastrointestinálne príznaky (bolesť brucha, hnačka, nauzea, kolika)</p> <p>alergia</p> <p>progresívna multifokálna leukoencefalopatia</p>

fingolimod (GILENYA) 0,5mg tbl 1xdenne tehotenstvo kategória C	blokáda sfingosin-1 receptorov na lymfocytoch ktoré spôsobujú zadržiavanie lymfocytov v lymfatických uzlinách, znižuje sa počet cirkulujúcich leukocytov	bradykardia/AV blokáda v prvý deň podávania, zrakové príznaky - makulopatia, bolesti hlavy, infekcie dýchacích ciest, lymfopénia, progresívna multifokálna leukoencefalopatia ↑hepatálne transaminázy
teriflunomid (AUBAGIO) 14mg tbl. p.o. 1xdenne tehotenstvo kategória X	cytostatický efekt na rýchlo sa deliace T- a B-lymfocyty na periférii, inhibícia de- novo pyrimidinovej syntézy	↑hepatálne transaminázy prechodná alopecia, hnačka, infekcia dýchacích ciest, nauzea, zvýšenie krvného tlaku
natalizumab (TYSABRI) 300mg infúzia 1x za 28 dní tehotenstvo kategória C	blokáda α 4-integrinu a obmedzenie prechodu lymfocytov cez HEB do CNS	progresívna multifokálna leukoencefalopatia alergická reakcia ↑hepatálne transaminázy
alemtuzumab (LEMTRADA) 12mg/deň infúzia počas 5 nasledujúcich dní, po 12 mesiacoch 3 infúzie tehotenstvo kategória C	protilátky proti receptoru CD52 T a B lymfocytov, makrofágov, monocytov spôsobujúce cytolyzu a komplementom mediovanú lyzu buniek	90% pacientov má infúzne reakcie riziko infekcií, riziko herpes simplex riziko sekundárnych autoimunitných ochorení

Th1 lymfocyty = autoagresívne lymfocyty, Th 2 lymfocyty = lymfocyty vyvíjajúce sa na regulačné lymfocyty,
HEP = hematoencefalická bariéra, CNS = centrálny nervový systém, AV = atrioventrikulárna

14. Literatúra

Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(8):897-902.

Azevedo CJ, Kornak J, Chu P, et al. In vivo evidence of glutamate toxicity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014; 76(2):269-78.

Baranzini SE, Srinivasan R, Khankhanian P, et al. Genetic variation affects brain glutamate. *Brain*. 2010; 133: 2603–2611.

Bonnan M. Intrathecal Immunoglobulin Synthesis in MS—A Complete Reappraisal in "Trending Topics in Multiple Sclerosis" edited by Alina Gonzalez-Quevedo, ISBN 978-953-51-2657-7, Print ISBN 978-953-51-2656-0, InTech, September 9, 2016

Bonnet U, Leniger T, Wiemann M. Moclobemide reduces intracellular pH and neuronal activity of CA3 neurones in guinea-pig hippocampal slices-implication for its neuroprotective properties. *Neuropharmacology*. 2000; 39(11):2067-74.

Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol*. 2005;252 Suppl 5:v3-9.

Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr*. 2012; 142(3): 592S-599S

Catala-Lopez F, Suarez-Pinilla M, Suarez-Pinilla P et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother Psychosom*. 2014; 83(2): 89-105.

Cigánek L. Evokované potenciály a ich využitie v klinickej praxi. Martin: Osveta 1991, 239s.

Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis *Engl J Med*. 2000; 343:1430-1438.

Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003; 126, 770±782.

Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying

Costello K, Halper J, Kalb R, et al. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. A consensus paper by the MS coalition. 2016; 13-16.

Čierny D, Michalik J, Kantorová E, et al. Genetic and biochemical factors related to the risk and disability progression in multiple sclerosis, in *Trending Topics in Multiple Sclerosis* ed Gonzales-Quevedo A, 2016; pp: 3-4.

Čierny D, Michalik J, Kurča E, et al. Fokl vitamin D receptor gene polymorphism in association with multiple sclerosis risk and disability progression in Slovaks. *Neurol Res.* 2015; 37(4):301-8.

Dalton CM, Brex PA, Miszkiet KA, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Ann Neurol.* 2002; 52(1): 47-53.

Daňová M, Klímová N. Návrh odporúčaní expertnej skupiny MAGNIMS na úpravu McDonaldových kritérií 2010 v MR diagnostike sclerosis multiplex. *Ces Radiol.* 2016; 70(4): 259–263

De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, et al Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol.* 2001; 58(1):65-70.

Dufek M. Roztroušená skleróza - EDSS (expanded disability status scale), tzv. Kurtzkého škála. *Neurol.praxi.* 2011; 12(Suppl. G): 6–9.

Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis – insights from pathology. *Curr Opin Neurology.* 2014; 27(3):271-278.

Engelsen BA, Grønning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure.* 1997; 6: 377–382.

Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. on behalf of the MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016; published online Jan 25

Fillipi M, Rovaris M, Comi G. Neurodegeneration in multiple sclerosis. Springer-Verlag Italia: 2007, 248s.

Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008;131(Pt 3):808-17.

Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008; 64(3):247-54

Fois AF, Wotton CJ, Yeates D, et al. Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease: record linkage studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(2): 215-21.

Fredericksen JL, Petrera J, Larsson HB, et al. Serial MRI, VEP, SEP and biotesiometry in acute optic neuritis: value of baseline results to predict the development of new lesions at one year follow up. *Acta Neurol Scand*. 1996; 93 (4): 246-52.

Fredricsen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Surv Ophtalmol*. 1999; 44: S54-62.

Fuhr P, Borggreffe-Chapois A, Schindler C, Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain*. 2001; 124: 2162-2168.

Fukutake T, Kuwabara S, Kaneko M, et al. Sensory impairments in spinal multiple sclerosis: a combined clinical, magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential study. *Clin Neurol Neurosurg*. 1998; 100:199-204.

Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, Monaco S. Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis. *Dis Markers*. 2012; 35(6):687-99.

Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Related Dis*. 2015; 4 (4): 329–333.

Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, et al. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85 1386–95.

Handel AE, Ramagopalan SV. Multiple sclerosis and risk of cancer: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(12): 1413-4.

Havrdová E. Roztroušená skleróza Praha: Mladá fronta, 2013;

Hemminki K, Liu X, Försti A, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Subsequent brain tumors in patients with autoimmune disease. *Neuro Oncol.* 2013; 15(9): 1142-50.

Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, et al. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *J Neurol Sci.* 2009; 282(1-2):112-9.

Horwitz H, Degn M, Modvig S, et al. CSF abnormalities can be predicted by VEP and MRI pathology in the examination of optic neuritis. *J Neurol.* 2012; 259(12):2616-20.

Huitinga I, Erkut ZA, van Beurden D, Swaab DF. Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions. *Ann Neurol.* 2004; 55: 37–45.

Huitinga I, De Groot CJ, Van der Valk P, et al. Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014; 60 (12): 1208-18.

Hutchinson M. Safety first, efficacy second in disease modifying therapies. *Mult Scler.* 2011; 17(4): 380-1.

Chambers B, Chambers J, Cameron H, Macdonell R. Chronic cerebrospinal venous insufficiency is not more prevalent in patients with mild multiple sclerosis: a sonographer-blinded, case-control ultrasound study. *Mult Scler.* 2013;19(6):749-56.

Inglese M, Park SJ, Johnson G, et al. Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3 T. *Arch Neurol.* 2007; 64(2):196-202.

Jones SJ, Sprague L, Vaz Pato M. Electrophysiological evidence for a defect in the processing of temporal sound patterns in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73(5): 561-7.

Jung P, Beyerle A, Zieman U. Multimodal evoked potentials measure can predict disability progression in early relaps-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2008; 14 (4): 553-556.

Kantorová E, Kurča E, Čierny D et al. The role of overnutrition and obesity in multiple sclerosis, in *Trending Topics in Multiple Sclerosis* ed Gonzales-Quevedo A, 2016; pp: 195-211.

Kantorová E, Kurča E, Michalik J. Hodnotenie kvality života pacientov so sclerosis multiplex. *Neurol prax*. 2012; 13(4): 213–215.

Kantorová E, Michalik J, Sivák Š, et al. Evokované potenciály v diagnostike a monitorovaní vývoja roztrúsenej sklerózy. *Neurológia*. 2014; 9 (1): 18-22.

Kantorová E, Poláček H, Bittšanský M, et al. Hypothalamic damage in multiple sclerosis correlates with disease activity, disability, depression, and fatigue. *Neurol Res*. 2017 Apr;39(4):323-330.

Kantorová E, Žiak P, Kurča E, et al. Visual Evoked Potential and Magnetic Resonance Imaging are More Effective Markers of Multiple Sclerosis Progression than Laser Polarimetry with Variable Corneal Compensation. *Front Human Neurosci*. 2014; 8:10.

Kantorová E, Marcinek J, Zeleňák K, et al. Tumefactive demyelination of the spinal cord: a case report. *Spinal Cord*. 2015; 53:877-880.

Kappor R, Miller DH, Jones SJ, et al. Effects of intravenous methylprednisolon on outcome in MRI-based prognostic subgroup in acute optic neuritis. *Neurology*. 1998; 50: 230-237.

Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in Patients with Multiple Sclerosis: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *CNS drugs*. 2009; 23(10): 805-815.

Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015; 17;84(11):1165-73.

Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2973-9.

Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, Yiannikas C. Fellow eye changes in optic neuritis correlate with risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15: 928-932.

Klistorner A, Garrick R, Barnett MH, et al. Axonal loss in non-optic neuritic eyes of patients with multiple sclerosis linked to delayed visual evoked potential. *Neurology*. 2013; 80: 242-245.

Kuhlmann T, Lassmann H, Bruck W. Diagnosis of inflammatory demyelination in biopsy specimens: a practical approach. *Acta Neuropathol*. 2008; 115 (3): 275– 287.

Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 1955; 5: 580–583.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33(11): 1444–1452.

Lassmann H, Suchanek G, Ozawa K. Histopathology and the blood–cerebrospinal fluid barrier in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994; 36: S42–S46.

Leocani L, Bianco M, DiMaggio G. et al: Evoked potentials may predict response to immunomodulating treatment in multiple sclerosis, AAN meeting, 2013. poster S39.003.

Leocani L, Medaglini S, Comi G. Evoked potentials in monitoring multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2000; 21: S889-S891.

Leocani L, Rovaris M, Boneschi F et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 1030-1035.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83(3) 278-86.

Lucchinetti C, Bruëck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000; 47:707–717.

Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. 2008; 131 (7): 1759- 1775.

Macrez R, Stys PK, Vivien D, et al. Mechanisms of glutamate toxicity in multiple sclerosis: biomarker and therapeutic opportunities. *Lancet Neurol*. 2016;15(10):1089-102.

Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. Marrie RA, ed. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2015;21(3):263-281.

Marrie RA, Elliott L, Marriott J, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 85: 240-247.

Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with

more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; Mar 30;74(13):1041-7.

Marrie RA, Yu BN, Leung S, et al. Rising prevalence of vascular comorbidities in multiple sclerosis: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, and hyperlipidemia *Mult Scler J*. 2012; 18 (9), pp. 1310 - 1319.

McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1):121-127.

Mehta LR, Dworkin RH, Schwid SR. Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009; 5(2):82-92.

Meluzínová E. Těhotenství a roztroušená skleróza. *Neurol praxi*. 2010; 11(5): 297–299.

Meuth SG, Bittner S, Seiler C, et al. Natalizumab restores evoked potential abnormalities in patients with relaps-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011; 17 (2): 198-203.

Michalik J, Čierny D, Kantorová E, et al . The association of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis in the Slovak population. *Neurol Res*. 2015; 37(12):1060-7.

Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008; 14(9): 1157-74.

Müller M, Esser R, Kötter K, et al. Third ventricular enlargement in early stages of multiple sclerosis is a predictor of motor and neuropsychological deficits: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013; 3(9):e003582.

Murray M. Metabolism and Function of Very-Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids. *Mammals*. 2017; www.lipidlibrary.aocs.org.

Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology*. 2009; 73: 46-52.

Narayana PA. Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2005; 15(4 Suppl):46S-57S.

Newcombe J, Hawkins CP, Henderson CL, et al. Histopathology of multiple

sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue. *Brain*. 1991;114 (Pt 2):1013-23.

Nyquist P, Cascino GD, McClelland RL. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis: A population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77: 910–912.

O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(4):382-387.

Pantzaris MC, Loukaides GN, Ntzani EE, Patrikios IS. A novel oral nutraceutical formula of omega-3 and omega-6 fatty acids with vitamins (PLP10) in relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept clinical trial. *BMJ Open*. 2013; 3(4).

Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. *J Neurol*. 2014; 261(1):17-26.

Polman C, Reingold S, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the 'McDonald Criteria'. *Ann Neurol*. 2005; 58(6):840-846.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69(2): 292-302.

Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand? *Continuum : Lifelong Learning in Neurology*. 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-921.

Poser C, Paty D, Schienberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227-231. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005; 73(5):397-404.

Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700-22.

Riccio P, Rossano R. Nutrition Facts in Multiple Sclerosis. *ASN Neuro*. 2015; 7(1):1759091414568185.

Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. *N Engl J Med*. 2007; 357:851-862.

Rodriguez M, Kantarci OH, Pirko I. Multiple Sclerosis. Oxford University

Press, New York, 2013.

Rossi S, Studer V, Moscatelli A, et al. Opposite Roles of NMDA Receptors in Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*. 2013; 8(6): e67357.

Salvi F, Bartolomei I, Buccellato E, et al.. Venous angioplasty in multiple sclerosis: neurological outcome at two years in a cohort of relapsing-remitting patients. *Funct Neurol*. 2012; 27(1):55-9.

Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1019-1032.

Schumaker G, Beebe G, Kibler R, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 1965;122:552-568.

Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, et al. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 45 (4): 1264-1268.

Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, Nelson S, Pelletier D. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain*. 2005;128(Pt 5):1016-25.

Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Brück W. Cortical pathology in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(3):229-34.

Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(7):507-14.

Stys PK. Multiple sclerosis: autoimmune disease or autoimmune reaction? *Neurol Sci*. 2010;37 Suppl 2:S16-23.

Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*. 2007; 6(8):677-86.

Taus C, Giuliani G, Pucci E, D'Amico R, Solari A. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002818. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.

Tettey P, Simpson S Jr, Taylor BV, van der Mei IA. Vascular comorbidities in

the onset and progression of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014;

Thormann A, Magyari M, Koch-Henriksen N, et al. Vascular comorbidities in multiple sclerosis: a nationwide study from Denmark. *J Neurol.* 2016; 263(12):2484-2493.

Torkildsen Ø, Wergeland S, Bakke S, et al. ω -3 Fatty Acid Treatment in Multiple Sclerosis (OFAMS Study). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Neurol.* 2012; 69(8):1044-1051.

Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurology.* 2014;261:1-16.

Unoda K, Doi Y, Nakajima H et al. Eicosapentaenoic acid induces peroxisome proliferator-activated receptors and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis., *J Neuroimmun.* 2013; 256: 7–12.

Valdúeza JM, Doepp F, Schreiber SJ, et al. What went wrong? The flawed concept of cerebrospinal venous insufficiency. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33(5):657-68.

Vaneckova M, Kalincik T, Krasensky J, Horakova D, Havrdova E, Hrebikova T, Seidl Z. Corpus callosum atrophy-a simple predictor of multiple sclerosis progression: a longitudinal 9-year study. *Eur Neurol.* 2012; 68(1):23-7.

Villoslada P. Neuroprotective therapies for multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Mult Scler Demyelinating Dis.* 2016; 1:1

Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol.* 2007 Jun;20(3):269-74.

Watanabe A, Matsushita T, Doi H, et al. Multimodality-evoked potential study of anti-aquaporin-4- positive and –negative multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2009; 281: 34-40.

Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, et al. Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients. *15;347(1-2): 23-33.*

Wingerchuk D. M., Lennon V. A., Pittock S. J., et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; vol. 66, no. 10, pp. 1485–1489.

Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, et al. Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report. *BMC Med*. 2011 Mar 7;9: 22.

Zapletalová O. Roztroušená skleróza a tehotenství. *Neurol pro praxi*. 2014; 15(5).

Zoznam tabuliek:

- Tabuľka č.1 Vybrané epigenetické modulátory a ich vzťah k sclerosis multiplex
- Tabuľka č. 2 Klinicky definitívna sclerosis multiplex podľa McDonaldových kritérií z roku 2005
- Tabuľka č. 3 Revidované diagnostické kritéria pre sclerosis multiplex z roku 2010
- Tabuľka č. 4 Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex - 1. časť
- Tabuľka č.5 Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex (upravené podľa Millera, 2008)
- Tabuľka č. 6 Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex - 2.časť
- Tabuľka č. 7 Prehľad súčasných liečebných prostriedkov používaných na liečbu sclerosis multiplex

Zoznam obrázkov

- Obrázok č.1 Schéma autoimunitných mechanizmov vzniku poškodenia centrálného nervového systému pri sclerosis multiplex
- Obrázok č. 2 SM: mozog - T2 vážený tranzverzálny MR snímok
- Obrázok č. 3 SM: miechy Short tau inversion recovery fast spin-echo
- Obrázok č. 4 Typy protilátkovej odpovede v likvore a sére
- Obrázok č.5 Patogenéza aquaporinopatií
- Obrázok č. 6 NMO: MR krčnej a hrudnej miechy STIR sagitálny