

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

**Příčiny vzniku a průběh autoimunitního onemocnění roztroušená
skleróza**

Bakalářská práce

2023

Sabina Chalupová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Sabina Chalupová**
Osobní číslo: **C19230**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Příčiny vzniku a průběh autoimunitního onemocnění roztroušená skleróza**
Téma práce anglicky: **Symptoms And Causes Leading To The Autoimmune Disease Multiple Sclerosis**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Nastudujte pomocí odborné literatury problematiku týkající se příčin vzniku autoimunitního onemocnění postihujícího centrální nervový systém. Popište klinické projevy a možnosti léčby tohoto onemocnění.
2. Vyjmenujte a popište metody používané pro stanovení diagnózy a též pro sledování průběhu onemocnění a účinnosti terapie. Okomentujte výsledky diagnostických testů u pacienta s RS.
3. V práci se zaměřte na možné příčiny vzniku (patogeneze) tohoto onemocnění, zaměřte se nejen na infekční agens, ale i na další faktory, jakými je např. zeměpisná šířka, kvalita života, životní prostředí, způsob stravování, věk a pohlaví.
4. Detailně popište, proč je konkrétní faktor v literatuře dáván do souvislosti se vznikem tohoto autoimunitního onemocnění. Popište a komentujte výsledky studií, které se zkoumání možných příčin patologie věnovaly.
5. Vypracujte literární rešerši o těchto vlivech v členění do kapitol dle doporučené osnovy. Jako zdroj informací používejte odborné články z hodnotných odborných časopisů českých i zahraničních (anglický jazyk). Informace přehledně zpracujte, použijte obrázky, schémata a grafy. Zaměřte se na popis a zhodnocení vědeckých výsledků dosažených v posledních 10 letech.

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

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **prof. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

PROHLÁŠENÍ AUTORA

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

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

V Pardubicích dne 13.7.2023

Sabina Chalupová v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala prof. RNDr. Zuzaně Bílkové, Ph.D. za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a stejně tak i trpělivost a ochotu, kterou mi v průběhu vypracování bakalářské práce věnovala. Chtěla bych také ráda poděkovat své rodině, která mi byla oporou po celou dobu mého studia.

ANOTACE

Tato práce se zabývala onemocněním roztroušená skleróza, se zaměřením na její výskyt ve světě. Bylo zmíněno několik států a kontinentů nacházejících se v různých vzdálenostech od rovníku, ve kterých se roztroušená skleróza vyskytovala. V této práci byly též uvedeny informace o rizikových faktorech vzniku onemocnění, typy příznaků postihujících pacienta, léčba a diagnostika.

KLÍČOVÁ SLOVA

roztroušená skleróza, demyelinizace, rizikové faktory, vitamín D, rovník, prevalence

TITLE

Symptoms And Causes Leading To The Autoimmune Disease Multiple Sclerosis

ANNOTATION

This work addressed disease known as Multiple Sclerosis, focusing on its occurrence in the world. Several states and continents located at different distances from the equator in which multiple sclerosis occurred have been mentioned. This work also included information on risk factors for developing the disease, the types of symptoms affecting the patient, treatment and diagnosis.

KEYWORDS

Multiple Sclerosis, Demyelination, Risk Factors, Vitamin D, Equator, Prevalence

Obsah

Úvod	11
1. Historie roztroušené sklerózy	13
2. CNS a autoimunita	14
2.1 Centrální nervová soustava	14
2.2 Hematolikvorová bariéra.....	14
2.3 Imunitní systém v centrální nervové soustavě	15
2.4 Demyelinizace.....	15
3. Patogeneze roztroušené sklerózy.....	17
3.1 Příčiny vzniku onemocnění.....	17
3.2 Průběh onemocnění.....	17
3.2.1 Primární klinické příznaky	18
3.2.1.1 Klinicky izolovaný syndrom.....	19
3.2.1.2 Postižení zraku.....	19
3.2.1.3 Senzitivní poruchy	20
3.2.1.4 Motorické poruchy – poruchy hybnosti.....	20
3.2.1.5 Mozečkové poruchy – poruchy rovnováhy, třes.....	20
3.2.2 Sekundární klinické příznaky	21
3.2.2.1 Únava.....	21
3.2.2.2 Bolest	21
3.2.2.3 Sfinkterové poruchy.....	22
3.2.2.4 Psychické problémy a kognice	22
3.2.2.5 Vertigo	23
4. Faktory spolupodílející se na rozvoji onemocnění	24
4.1 Environmentální faktory	24
4.1.1 Virové infekce.....	24
4.1.2 Sluneční záření a nedostatek vitamínu D.....	24
4.1.3 Stres.....	25
4.1.4 Sociální a kulturní faktory.....	25
4.2 Genetické faktory.....	25
4.3 Hormonální faktory – pohlaví.....	26
5. Diagnostika onemocnění	27
5.1 <i>In vitro</i> diagnostika	28
5.1.1 Vyšetření mozkomíšního moku.....	28

5.1.1.1	Intratekální syntéza	28
5.2	Zobrazovací metody <i>in vivo</i>	29
5.2.1	Výpočetní tomografie	29
5.2.2	Magnetická rezonance	29
5.2.3	Funkční magnetická rezonance.....	30
5.2.4	Rohovková konfokální mikroskopie.....	31
5.3	Možnosti vyšetření rovnováhy.....	31
5.4	Evokované potenciály	31
6.	Terapie roztroušené sklerózy.....	32
6.1	Biologická léčba (léčba modifikujících onemocnění).....	32
6.1.1	Alemtuzumab.....	32
6.1.2	Kladribin	33
6.1.3	Ofatumumab	33
6.2	Symptomatická léčba roztroušené sklerózy	34
6.3	Rehabilitační intervence.....	34
6.4	Vitamín D.....	35
7.	Environmentální faktory ovlivňující výskyt roztroušené sklerózy	37
7.1	Epidemiologie roztroušené sklerózy z globálního hlediska.....	37
7.2	Evropa	38
7.2.1	Výskyt, incidence a prevalence v Evropě.....	38
7.2.2	Evropská platforma pro roztroušenou sklerózu	40
7.3	Latinská Amerika	40
7.4	Japonsko.....	41
7.5	Austrálie a Nový Zéland	42
7.6	Blízký východ (Saudská Arábie)	43
7.7	Severské oblasti.....	43
7.8	Srovnání výskytu roztroušené sklerózy na podkladě aktuálních dat	44
8.	Závěr.....	46
9.	Použitá literatura.....	47

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AI	protilátkový index (angl. Antibody Index)
CIS	klinicky izolovaný syndrom (angl. Clinically Isolated Syndrome)
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>
CNS	centrální nervová soustava
CT	výpočetní tomografie
ČR	Česká republika
DMT	léčba modifikující onemocnění (angl. Disease-Modifying Treatment)
EBV	virus Epstein-Barrové
EDSS	rozšířená stupnice stavu postižení (angl. Expanded Disability Status Scale)
EMSP	Evropská platforma pro roztroušenou sklerózu (angl. European Multiple Sclerosis Platform)
EP	evokované potenciály
EU	Evropská unie
fMRI	funkční magnetická rezonance (angl. Function Magnetic Resonance Imaging)
HEB	hematoencefalická bariéra
IS	imunitní systém
MHC	hlavní komplex histokompatibility (angl. Major Histocompatibility Complex)
MM	mozkomíšní mok
MR	magnetická rezonance
MRZ	diagnostický test sloužící k potvrzení onemocnění
MS	roztroušená skleróza (angl. Multiple Sclerosis)
PPMS	primární progresivní roztroušená skleróza (angl. Primary Progressive Multiple Sclerosis)
PRMS	progresivně relabující roztroušená skleróza (angl. Progressive Relapsing Multiple Sclerosis)
Qalb	albuminový koncentrační kvocient
RRMS	relabující remitentní roztroušená skleróza (angl. Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis)

RS	roztroušená skleróza
SPMS	sekundárně progresivní roztroušená skleróza (angl. Secondary Progressive Multiple Sclerosis)
TUG	měřený test vstát a jít (angl. Timed, Up and Go)
UV	ultrafialové záření (angl. Ultraviolet)
VZV	virus <i>Varicela zoster</i>

Úvod

Roztroušená skleróza je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), charakterizované zánětem lymfocytární soustavy a demyelinizací. Tato demyelinizace probíhá na nervových buňkách, přesněji na obalu axonu. Toto poškození vzniká rozvojem autoimunity, jejichž příčinou je více faktorů. Mezi tyto faktory řadíme mj. nedostatek vitamínu D či virovou infekci [1]. Klinické projevy roztroušené sklerózy jsou různorodé dle lokalizace zánětlivých ložisek v CNS. Mezi ně řadíme příznaky primární (porucha motorických funkcí, oční vady atd.) a sekundární (únava, bolest, vertigo...).

Průběh onemocnění může být ve 4 různých formách, které mohou mezi sebou přecházet. To však neznamená, že každý pacient bude mít výskyt všech těchto forem: relabující remitentní klinická fáze (RRMS), primární progresivní fáze (PPMS), sekundárně progresivní fáze (SPMS), progresivně relabující fáze (PRMS), přičemž RRMS je vyskytově u pacientů nejčastější [2].

Existuje více diagnostických metod, které jsou důležité pro správné určení diagnózy a následující léčby. Musíme brát však na vědomí, že roztroušená skleróza je doposud nevléčitelné onemocnění, ale existuje tzv. symptomatická léčba určená pro potlačení příznaků onemocnění. Tato léčba je určená lékařem, a je specifická pro určitého pacienta, jelikož každý je jiný s různou kombinací příznaků [3]. Léčba, kdy se mj. podává vyšší dávka vitamínu D, může mít i funkci preventivní [4].

Současné zaměření u roztroušené sklerózy (RS) je na včasnou diagnostiku a lékovou intervenci, s ohledem na modifikaci progresu onemocnění. V důsledku toho se náklady na zdravotní péči přesunuly z ústavní péče a rehabilitace až po ambulantní péči [5]. Roztroušená skleróza, jak již bylo zmíněno několikrát, je závažné onemocnění a velice ovlivňuje život člověka psychicky, fyzicky i finančně. Finanční potíže u těchto pacientů nevznikají pouze z nákladů na léčbu, ale i z nedostatku příjmů. Lidé trpící touto chorobou mohou pracovat pouze omezeně, a to z důvodu stárnutí populace a fáze onemocnění RS. Bylo zjištěno, že 50 % pracujících má relabující-remitující roztroušenou sklerózu (RRMS) [6]. Před polovinou 90. let představovala hospitalizace 80–90 % nákladů na zdravotní péči související s RS [5]. Přesto však se náklady z hospitalizace od 90. let snížily, protože byla vylepšena diagnostická kritéria, která pomohla k častější diagnostice, a nakonec i léčbě. Náklady se tak

přesunuly z hospitalizace na ambulantní péči. Celkové náklady tímto vzrostly a v současnosti se pohybují nad částkou 25 000 euro, což je při zaokrouhlení 600 000 Kč [6].

RS představuje nejčastější příčinu získaného neurologického postižení u mladých dospělých s věkem nástupu v rozmezí 20 až 40 let [1]. Na celém světě trpí tímto onemocněním více než 2,5 milionu lidí, přičemž více jak 700 000 lidí jsou Evropané. Z toho vyplývá, že přes 1 milion lidí z Evropy je postiženo tímto onemocněním prostřednictvím jejich role pečovatелů a rodinných příslušníků [7].

Tato práce se věnovala zhodnocení vlivu různých faktorů na vznik i průběh onemocnění, s důrazem na incidenci onemocnění v rámci klimatických pásem, kontinentů.

1. Historie roztroušené sklerózy

Roztroušená skleróza (RS) je onemocnění, které popsal v roce 1848 francouzským neurologem Jean-Martin Charcot na základě patologicko-anatomického nálezu prvního pacienta, jímž byl vnuk krále Jiřího III Augustus d'Este nar. 1794 [7]. Dříve však popsali klinické detaily onemocnění profesori patologie Robert Carswell a Jean Cruveilhier, ale ne však jako samostatnou chorobu [8].

Na počátku byla RS jen velmi těžko rozpoznatelná choroba. V průběhu několika desetiletí od prvního zdokumentovaného pacienta se diagnóza stanovovala pouze na základě typických příznaků, tzv. atak. Prvními přesně definovanými kritérii pro diagnostiku roztroušené sklerózy byla Schumacherova kritéria z roku 1965, která pracovala pouze s anamnestickými daty a klinickým vyšetřením. Diagnostická kritéria pro stanovení diagnózy tohoto onemocnění se vyvíjela ruku v ruce s rozvojem vyšetřovacích metod [7]. Díky větším znalostem o tomto závažném onemocnění je dostupná lepší péče o pacienty.

První schválená účinná terapie byla v roce 1993. Před tímto rokem neexistovaly žádné specifické léky způsobující zpomalení RS, tj. jejího průběhu či aktivity. Přístup byl pouze k symptomatické terapii, jež potlačovala projevy, které nemoc doprovázely [9]. Tato péče spočívá ve spolupráci s neurologem, často doplněná o zapojení dalších specialistů, a to vždy dle charakteru postižení, např. s očním lékařem, urologem, psychoterapeutem, fyzioterapeutem [7].

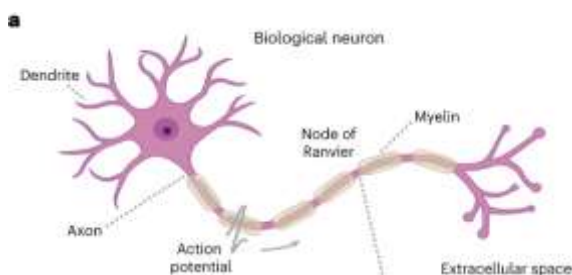
2. CNS a autoimunita

2.1 Centrální nervová soustava

Nepostradatelnou součástí lidského organismu je centrální nervová soustava, složená ze dvou částí, mozku a míchy. CNS je tvořena velkým množstvím neuroglií a neuronů tvořících nervovou tkáň. Neurony (viz Obr. 1) jsou vysoce specializované nervové buňky sloužící k přenášení a zpracovávání informací z prostředí pomocí signálů. Neuroglie mají funkci podpůrnou a zajišťují výživu nervových buněk. Rozdělujeme je na makroglie (astrocyty, oligodendrocyty a ependymální buňky) a mikroglie.

- Astrocyty jsou největší makroglie podírající a vyživující neurony se schopností regenerace.
- Oligodendrocyty produkují myelin a nacházejí v bílé hmotě CNS s opornou funkcí.
- Ependymální buňky napomáhají produkci mozkomíšního moku pomocí tvorby tzv. plexus chorioideus nacházejícího se v mozkových komorách.
- Nejmenším typem neuroglií jsou mikroglie s obrannou funkcí.

Centrální nervový systém byl vždy považován za imunologicky privilegované mikroprostředí, které ovlivňuje imunitní reakce na lokální antigeny. Ve skutečnosti CNS vnímáme jako imunologicky specializované místo, kde dochází k výrazným imunitním reakcím ve vztahu k jeho zvláštním anatomickým rysům.



Obr. 1 Struktura funkční nervové buňky (Biological neuron).

Popis: dendrit (Dendrite), axon (Axon), akční potenciál (Action potential), Ranvierovy zářezy (Node of Ranvier), myelin (Myelin), extracelulární prostor (Extracellular space)

Převzato z [10].

2.2 Hematolikvorová bariéra

Hematolikvorová bariéra odděluje mozkomíšní mok (MM) a krev a má za úkol omezovat vstup látek z krve přímo do mozkomíšního moku. Proteiny, které se vyskytují v

krevní plazmě, se dostávají prostřednictvím pinocytózy, specifickými přenašeči nebo aktivním transportem do mozkomíšního moku. Jejich koncentrace je zde nižší než v plazmě, ale jen v tom případě, že bariéra není narušena. Jinak dochází ke zvýšení koncentrací proteinů v MM. Stav této bariéry je běžně vyjadřován jako tzv. albuminový koncentrační kvocient (Qalb) [11], tedy poměr mezi koncentrací albuminu v likvoru a koncentrací v séru. Referenční hodnoty Qalb jsou různé pro jednotlivé věkové skupiny. U roztroušené sklerózy je funkce hemato-likvorové bariéry obvykle normální nebo pouze lehce porušena [12].

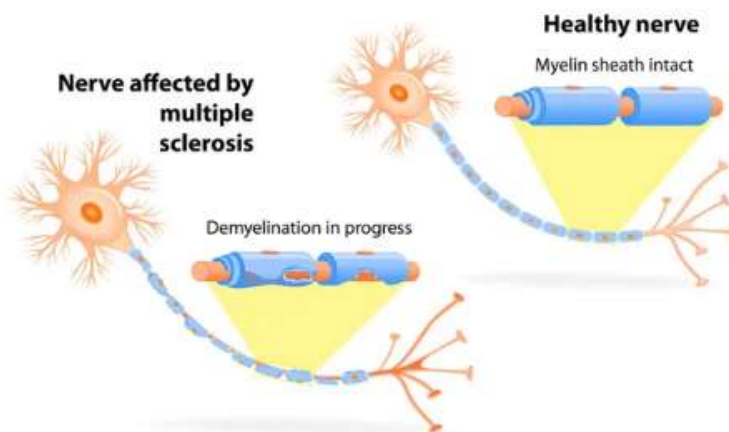
2.3 Imunitní systém v centrální nervové soustavě

Imunitní systém (IS) je velmi důležitý komplex, který slouží jako obrana organismu proti škodlivým cizorodým látkám či vlastním poškozeným, přestárlym nebo nádorovým buňkám [13]. U lidí s roztroušenou sklerózou je však funkce tohoto systému narušena, imunitní systém ztrácí schopnost vlastní buňky nervové tkáně tolerovat a dojde k rozvinutí zánětu, kde buňky imunitního systému napadají a ničí neurony a další buňky CNS. Roztroušená skleróza patří do skupiny tzv. autoimunitních onemocnění. To znamená stav, kdy buňky IS napadají buňky vlastní [14]. Buňky IS, tedy T a B lymfocyty, napadají náš vlastní organismus a dostávají se do CNS, kde útočí na neurony (základní jednotka nervového systému zodpovědné za přenos signálů z mozku a míchy do zbytku těla) a v důsledku autoimunitního zánětu dochází k demyelinizaci nervových vláken a ztrátě funkce nervových buněk [13]. Není pochyb o tom, že T lymfocyty mohou vstupovat do CNS za účelem provádění imunitního dohledu při vyhledávání „nebezpečných signálů“. Role B-lymfocytů v imunitní odpovědi, která se objevuje uvnitř CNS během zánětu, je jasně prokázána častou detekcí produkovaných imunoglobulinů třídy IgG [15].

2.4 Demyelinizace

U RS dochází k demyelinizaci v bílé hmotě mozku a míchy. Léze se následně tvoří v místě, kde je myelin napaden imunitním systémem. Proces demyelinizace probíhá na myelinovém obalu axonu (viz Obr. 2), kdy axony mohou být vzrušivější, což vede k vytváření mimoděložních impulzů v místě demyelinizace. Tato neurofyziologie je pravděpodobně spojena se symptomy způsobující záchvaty, které jsou tak charakteristické pro RS, jako jsou tonické spazmy, ataxie, parestázie a bolest. Lze říci, že demyelinizace CNS, která může být důsledkem mnoha patofyziologických mechanismů, vyvolává velké

změny uvnitř axonu – některé jsou adaptivní a jiné působí újmu. Axony se stávají obzvláště zranitelnými a chronická demyelinizace je jednoznačně důležitým určujícím faktorem fixního axonálního poranění a ztráty v RS [16].



Obr.2 Nerv před a po demyelinizaci u roztroušené sklerózy (Multiple Sclerosis)

Vpravo – Zdravý neuron s intaktním myelinovým obalem (Healthy nerve; Myelin sheath intact) před demyelinizací. Vlevo – Poškozený neuron u roztroušené sklerózy s probíhající demyelinizací (Nerve affected by multiple sclerosis; Demyelination in progress). Převzato z [17].

3. Patogeneze roztroušené sklerózy

3.1 Příčiny vzniku onemocnění

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), charakterizované hlavně fokálním zánětem CNS a demyelinizací neuronů [16]. Demyelinizace je proces, při němž se rozpadá myelinová pochva obklopující axony. Dalším charakteristickým projevem je aktivace mikroglíí. Patogeneze RS není dosud zcela uspokojivě objasněna, předpokládá se vliv genetických a environmentálních faktorů [1]. V rozvoji roztroušené sklerózy sehraává jednoznačně klíčovou úlohu autoimunitní imunopatologická reaktivita [18].

RS představuje nejčastější příčinu získaného neurologického postižení u mladých dospělých s věkem nástupu v rozmezí 20 až 40 let [1]. Na celém světě trpí tímto onemocněním více než 2,5 milionu lidí, přičemž více jak 700 000 lidí jsou Evropané. Z toho vyplývá, že přes 1 milion lidí z Evropy je postiženo tímto onemocněním prostřednictvím jejich role pečovatелů a rodinných příslušníků [7].

Roztroušená skleróza postihuje ženy častěji než muže (poměr 3:1) [1], ale její výskyt se také liší podle etnického původu, přičemž severní Evropané a jejich potomci jsou k rozvoji choroby náchylnější [7]. Existuje široká škála faktorů životního prostředí, které se mohou podílet na vzniku RS, např. určité potraviny, toxiny, stres, kouření, celková anestezie nebo traumatické postižení tkání. Je stále možná jak přímá účast virů (retroviry) podílející se na vzniku RS, tak i schopnost virů pozměnit imunitní reakci. Vznik a rozvoj RS je často dáván do souvislosti s infekcí virem *Epsteina-Barrové*. Dále je to obezita a nedostatek vitamínu D. Pokud se RS vyskytuje u rodinných příslušníků, může se jednat o genetické faktory a riziko vzniku onemocnění se zvyšuje [3].

3.2 Průběh onemocnění

Roztroušená skleróza je jednou z nejčastějších příčin neurologického postižení u mladých dospělých a osob středního věku. RS je charakterizována různými symptomy, které mohou být spojeny s motorickými deficity (únava, ochrnutí a poruchy koordinace), smyslovými problémy, poruchami řeči a viděním a poruchami svěrače a močového měchýře. Zatímco RS může být diagnostikována kdykoliv v životě, často se vyskytuje u osob ve věku 20. až 40. let [7]. Klinická manifestace příznaků je u roztroušené sklerózy heterogenní.

Pohybuje se od relativně mírných neurologických příznaků až po rychle se vyvíjející a oslabující. Onemocnění RS má 4 formy projevu, jež se u pacienta vyskytují. Tyto formy mohou mezi sebou přecházet a pacient jich tedy může prodělat více: relabující remitentní klinická fáze (RRMS), primární progresivní fáze (PPMS), sekundárně progresivní fáze (SPMS), progresivně relabující fáze (PRMS) [2].

RS obvykle začíná relabující remitentní klinickou fází (RRMS), které dominují zánětlivé příhody, a to jak na periférii, tak na CNS. U této fáze je úplná nebo částečná rekonvalescence. U většiny postižených jedinců se pak RRMS po letech vyvíjí v sekundární progresivní roztroušenou sklerózu (SPMS). Ta je charakterizována nevratnou akumulací neurologických postižení jako důsledek axonálního poranění a ztráty neuronů. Část pacientů s RS (až 15 %) také vstupuje přímo do progresivní fáze, a to ihned po klinickém nástupu, aniž by došlo k počátečním relapsům. Tomuto podtypu onemocnění se říká primární progresivní RS (PPMS) a je spojována s ireverzibilním a progresivním těžkým klinickým fenotypem [19].

Existuje velké množství příznaků roztroušené sklerózy s různou rozmanitostí, které se u tohoto závažného onemocnění vyskytují. U pacienta se totiž projeví příznaky podle místa, kde je lokalizovaná léze, např. léze nacházející se v mozgovém kmeni, která je schopna vyvolat víceložiskové postižení [7]. Neznamená to však, že všechny léze způsobují nějaké symptomy. Léze nalezené hlavně v bílé hmotě kolem komor zůstávají asymptomatické [20]. U roztroušené sklerózy dochází k poškození myelinu (ochranného obalu) neuronu a nervových vláken. Tím se narušuje přenos signálu mezi centrální nervovou soustavou (CNS), tedy mozkiem, míchou, a dalšími částmi těla a toto přerušení signálu je pak zodpovědné za vznik klinických příznaků (symptomů) RS. Následků roztroušené sklerózy je mnoho a nejedná se pouze o fyzické příznaky. Pacienti často omezují své každodenní aktivity, což může vést k omezení sociálních vztahů [19].

3.2.1 Primární klinické příznaky

Na přítomnost neurologického onemocnění jako je např. roztroušená skleróza velmi jasně ukazují primární příznaky. Mezi tyto symptomy patří mj. optická neuritida, porucha hybnosti a mozečkové poruchy [7]. Nervové dráhy, jejichž myelin je degradován, se nepředvídatelně liší u jednotlivých osob. Z tohoto důvodu u RS neexistuje jednotný klinický obraz. Přesto existují příznaky, které jsou pro nemoc charakteristické.

3.2.1.1 Klinicky izolovaný syndrom

Klinicky izolovaný syndrom (Clinically Isolated Syndrome, CIS) vystihuje první neurologickou epizodu trvající více než 24 hodin s pravděpodobným vývojem do klinicky definitivní RS způsobené např. zánětem či demyelinizací nervové tkáně [21]. Tyto neurologické epizody členíme na monofokální (jednožiskové) nebo multifokální (vícežiskové). U jednožiskových epizod se ložiska projeví jen v jednom místě centrální nervové soustavy, zatímco u vícežiskových epizod se projeví na různých místech. Pokud má pacient CIS, lze u něj zpozorovat optickou neuritidu nebo i vážnější příznak, jakým je mj. postižení krční míchy [22].

3.2.1.2 Postižení zraku

Postižení zrakových funkcí je u RS časté, nicméně málokdy vede k úplné trvalé slepotě. Mezi hlavní poruchy zraku u roztroušené sklerózy patří optická neuritida, nystagmus a diplopie [23]. Aby nebyla promeškána doba ke stanovení diagnózy, je nutné odeslat nemocného k neurologovi a provést vyšetření, mezi které patří např. magnetická rezonance mozku. Bylo zjištěno, že nejčastější a klinicky nejvýznamnější příčinou je autoimunitní zánět v podobě demyelinizace zrakového nervu [24]. Neurolog poté spolupracuje s oftalmologem, aby zahájily správnou léčbu [23].

- Optická neuritida

Jedná se o akutní zánětlivé onemocnění zrakového nervu, při kterém je klinickým projevem postižení zrakových funkcí. Tento symptom postihuje minimálně polovinu pacientů s RS [25] a vyskytuje se nejčastěji u populace ve věku 15 až 45 let. Projevuje se jako porucha zraku, tj. mlhavé vidění, výpadek zorného pole, změna barevného vidění a bolesti při pohybu oka [7]. Rozvoj obtíží trvá hodiny až dny, není tedy náhlý a málokdy dojde k úplné ztrátě zraku.

- Diplopie – dvojité vidění

Tento příznak je nejčastěji způsoben lézí v oblasti mozkového kmene, v místě, kde odstupují mozkové nervy zásobující oko-hybné svaly. Dvojité vidění je občas provázeno pocitem nejistoty při jeho náhlém vzniku. [26].

- Nystagmus

Jedná se výrazný klinický fenomén, při kterém označujeme mimovolní, konjugované, více či méně rytmicky se opakující pohyby očí, ze strany na stranu, shora dolů

či rotující [27]. Pacient je vnímá jako nepříjemné kmitání obrazu. Někdy si jich daný člověk nemusí být vědom, avšak okolí jejich přítomnost zaznamená. Díky tomuto projevu lze získat řadu informací významných pro typickou lokalizaci postižení [28].

3.2.1.3 Senzitivní poruchy

Senzitivní poruchy jsou velmi časté, a to i na začátku nemoci. Jedná se o pocity snížené, zvýšené nebo jiné citlivosti na různých částech těla, nacházející se u 80 % pacientů [29]. Zpravidla jde o mravenčení, změnu vnímání tepla, ale i nepříjemné vjemy jako pálení a bodání [30]. Pokud nejsou tyto pocity spojeny s útlakem periferního nervu, měly by být podezřelé z RS. Bohužel jsou často přehlédnuty a zanedbány a ke stanovení diagnózy nevedou [29].

3.2.1.4 Motorické poruchy – poruchy hybnosti

Vznik motorických příznaků je vždy prognosticky horším znamením než výskyt senzitivních poruch [7]. Nejčastěji se jedná o postižení hlavní hybné dráhy, která se projeví vznikem spastické parézy (obrna, kdy svaly postižené končetiny jsou zvýšeně napjaté) a zvýšeným svalovým napětím. Po odeznění tohoto akutního stavu může však přetrvávat větší vyčerpanost pacienta se slabostí v končetinách nebo napětím svalů. Toto napětí se spojuje s bolestí, křečemi či záškuby, a to na různé podněty [31]. U terminálních stádií RS je pohyblivost končetin značně omezena až ztracena. Bývá spojována s těžší poruchou citlivosti, která spolu s imobilizací pacienta vede k rozvoji proleženin a chorobnému stažení svalů, které jsou náročné na ošetřovatelskou péči [7].

3.2.1.5 Mozečkové poruchy – poruchy rovnováhy, třes

Velmi nepříznivým prognostickým faktorem je postižení mozečku, jehož objevení na počátku nemoci vede k rychlejší a závažnější invaliditě pacienta [7]. Mozeček reguluje jemné pohyby končetin i rovnováhu člověka. Kromě těchto regulací se stará o koordinaci pohybů, které jsou nutné i pro motorické činnosti jako jsou tvorba řeči a polykací akt [32]. Koordinace pohybů se může u pacienta s RS projevit jako ataxie (neschopnost trefit cíl) a mozečkový třes. Tato ataxie následně omezuje mj. pracovní výkon člověka a běžnou starost sama o sebe (schopnost obléci se, najíst, napít, vyčistit si zuby apod.) [7]. Závažnější postižení či atrofie mozečku pak přispívají ke kognitivním poruchám u roztroušené sklerózy

[32]. Neschopnost udržet trup vzpřímený během chůze a pohybů znemožňuje člověku běžné činnosti, chůzi, kvalitní sed a vede k častým pádům. Tato tendence k pádům vyvolává u pacienta pocit nejistoty ve vnitřních i vnějších prostorech [33].

3.2.2 Sekundární klinické příznaky

3.2.2.1 Únava

Únava se vyskytuje u lidí opětovaně, ale až 85 % pacientů s roztroušenou sklerózou si stěžuje na její výraznost, která nesouvisí s fyzickou námahou a je tedy považována za jeden ze tří nejzávažnějších vedlejších příznaků. Nadměrná únava významně narušuje kvalitu života a její příčina je dosud nejasná, ale spekuluje se o důvodech, jakými jsou prozánětlivé stavy CNS, poškození myelinu a ztráta nervových vláken [34]. Únavu ovlivňujeme několika faktory. Mezi tyto faktory řadíme lišící se závažnost únavy, její chronické trvání či vliv na vykonávání psychických i fyzických aktivit [3]. Stejně jako u zdravé populace se únava u RS zvyšuje při nadměrné zátěži (jak fyzické, tak psychické), při dlouhodobé nečinnosti, během dne a při pokleslé náladě. Snižuje se odpočinkem či spánkem [34].

U nemocných s RS se setkáme s tzv. normální únavou (vzniká jako reakce na přemáhání), neuromuskulární únavou, únavou doprovázející depresi a celkovou únavou. Tato celková únava se projevuje vyšší malátností a spavostí pacienta [3]. Každý typ únavy vzniká na základě specifických patofyziologických mechanismů a vyžaduje vhodný terapeutický přístup, který musí být komplexní a individuální. Cílem terapeutického přístupu k únavě pacienta s RS je redukce únavy či jejím odstraněním, a to pomocí farmakoterapie a změny denního režimu [34].

3.2.2.2 Bolest

Bolest je uváděna jako nejvíce obtěžující symptom nemocných s RS a dělíme ji na neuropatickou a nociceptivní. Neuropatická bolest je popisována u 55 % nemocných a souvisí s poruchou centrálních drah a je tedy častější než nociceptivní bolest např. muskuloskeletárního původu [35]. Bolest působí jako spouštěvý reflexní mechanismus a vyvolá vědomou odpověď ve formě obranného spasmu [3]. Jeho intenzita závisí na typu bolesti, a kde se nachází. Neuropatická bolest převážně postihuje dolní končetiny s dlouhotrvajícím charakterem, zatímco nociceptivní způsobují spíše bolest svalových

struktur jako např. sevření hrudníku způsobující bolest při dýchání [35]. Bolest se zvyšuje s věkem a délkou trvání onemocnění. Chceme-li ji léčit, buď léky či fyzioterapií, musíme brát v potaz i základní léčbu samotné RS a její možné interakce či nežádoucí účinky.

3.2.2.3 Sfinkterové poruchy

Sfinktery jsou svaly – svěrače, které ovládají vyprazdňování moči i stolice. Dráhy ovládající močení, svěrače a sexuální funkce jsou velmi dlouhé, a proto je možnost, že v průběhu těchto drah se vyskytnou demyelinizační zánětlivá ložiska RS [3]. Díky tomu je velká pravděpodobnost, že tyto poruchy mohou být u některých pacientů prvním příznakem onemocnění nebo i jediným. Proto je potřeba věnovat jim pozornost a navštívit urologa, který provede nezbytná vyšetření a navrhne léčbu [36]. Tyto poruchy postihují močové cesty a obtíže většinou začínají jako urgencye (pocit, že se pacient musí urgentně vymočit nebo dojde k pomočení). Dále může docházet k pocitu neúplného vymočení. Přetrvávající náplň močového měchýře ve skutečnosti snižuje jeho jímací schopnost a vede k častější potřebě močit [5]. Pozdní stádia choroby jsou často provázena močovou inkontinencí [36].

3.2.2.4 Psychické problémy a kognice

Někteří pacienti si po letech průběhu choroby stěžují na poruchy soustředění, zvláště při déletrvajících duševních výkonech. Někdy se objevuje náladovost, sklony k plačtivosti až skutečná deprese, která většinou pramení z pocitu bezmoci a nejisté budoucnosti, jak je tomu u všech chronických, a ne zcela léčitelných onemocnění [37].

Deprese postihuje až polovinu pacientů s RS. Při depresi je zhoršena spolupráce s ošetřujícím personálem, vůle pracovat na své psychické a fyzické kondici [37]. Depresi je třeba včas odhalit a léčit, protože sebevražednost je u pacientů s RS zvýšena až 7x. V průběhu choroby zvažuje sebevraždu až 25 % pacientů. Pokud ji realizuje, jde nejčastěji o sebevraždu bilanční [38]. Úzkost, která depresi doprovází, se vyskytuje asi u 36 % pacientů s RS, a i ta má patrný vliv na sebevražedné sklony nemocného a může ho tzv. „zahnat do kouta“ [37]. Deprese nemusí být vůbec závislá na fyzickém stavu pacienta, a přitom může výrazně poškozovat kvalitu života. Proto by nikdy neměla být podceňována a přehlížena.

Poruchy kognice jsou velmi běžné a nebývají zpočátku nápadné, a proto dříve unikaly pozornosti a bez specifických testů nejsou postřehnutelné [39]. Postižená je zejména rychlost zpracování informací, což vede ke zhoršení paměti a pozornosti. Kognitivní deficit

souvisí především s atrofií šedé hmoty, postihuje až 50 % pacientů a má zásadní vliv na pracovní výkonnost pacienta [40].

3.2.2.5 Vertigo

Vertigo neboli závrať je nespecifický příznak, který je způsoben celou řadou příčin a bývá nemocnými popisována jako pocit nejistoty v prostoru způsobený změnou polohy [41]. Závrať může doprovázet nevolnost, zvracení a tendence k pádům. Trvá několik sekund až pár dní, kdy po delší době výskytu tohoto symptomu je doporučena návštěva u lékaře. U intenzivnější či déle trvající závratě je vždy nezbytné neurologické vyšetření, a to v rámci diferenciální diagnostiky [7]. Důležitou roli v diagnostice vertiga hraje mj. i zobrazení magnetickou rezonancí dle zvážení stavu pacienta neurologem [41].

4. Faktory spolupodílející se na rozvoji onemocnění

4.1 Environmentální faktory

4.1.1 Virové infekce

Jsou považovány za nejdůležitější a často předchází začátek nebo další atace nemoci. Infekce virem spalniček nebo virem *Epsteina-Barrové* (EBV) může způsobit demyelinizaci a poškození nervů [42], a to díky aktivaci imunitního systému = počátek RS.

Virus *Epstein-Barrové* je neurotropní herpetický virus, který se reaktivuje se stresem. Vyskytuje se s vysokou prevalencí v běžné populaci [43] a byly prokázány protilátky proti EBV antigenu. Tento antigen EBV byl nalezen v mozkomíšním moku nemocných s RS společně s vyšším počet autoimunitních T-buněk schopných rozpoznat EBV ve srovnání s kontrolními. Bylo také zjištěno nízké riziko rozvoje RS u lidí, kteří nikdy neprodělali infekci EBV. Možný mechanismus ovlivnění rozvoje RS virem EBV není dosud objasněn [44]. Virus *Epstein-Barrové*, ale není jediný herpetický virus, který může stát za vznikem tohoto onemocnění. Dalšími příklady těchto virů jsou mj. *Cytomegalovirus* (CMV) a *Varicela zoster* (VZV). Existuje však celá řada dalších virů, vyskytují se běžně v populaci, které jsou možnými kandidáty pro rozvoj RS, ale jejich spojitost s tímto onemocněním je nejasná [42].

4.1.2 Sluneční záření a nedostatek vitamínu D

Vitamín D, společně s vitamíny A, E a K, patří do skupiny v tučích rozpustných steroidů. Jsou to látky nezbytné pro lidský život, které v lidském organismu splňují funkci katalyzátorů u biochemických reakcí a podílejí se na metabolismu bílkovin, tuků a cukrů. Náš lidský organismus je nedokáže, až na některé výjimky, vyrobit, a proto je musíme získávat prostřednictvím stravy. Při nedostatku vitamínů, tzv. avitaminóze, se mohou objevovat poruchy funkcí organismu nebo i vážná onemocnění. Hlavním přírodním zdrojem vitamínu je syntéza cholekalciferolu, a to pomocí chemické reakce, která závisí na jeho příjmu ze slunečního záření.

Hypotéza o souvislosti nedostatku vitamínu D s rizikem rozvoje RS v určité geografické oblasti je podložena narůstající prevalencí onemocnění se zvyšující se vzdáleností od rovníku [45]. Vitamín D je získávaný z potravy a ze slunečního záření, kdy jeho chronický nedostatek, zejména v zimních měsících, může zvýšit riziko rozvoje

některých chronických onemocnění, jako např. RS [46]. Tuto návaznost faktorů můžeme nazvat jako tzv. severojižní gradient, kdy hladina celkového vitamínu D v séru předpovídá aktivitu RS a progresi onemocnění [47]. Etiologie onemocnění není zcela přesně známa, nicméně negativní vliv nízké hladiny vitamínu D v séru na rozvoj i průběh onemocnění je dnes již nepochybný [45]. Více viz kapitola č. 7.

4.1.3 Stres

Významnou roli v aktivaci imunitního systému hraje zejména stres chronický a duševní, který je dalším rizikovým faktorem rozvoje a progresu RS. Průběh onemocnění kromě tohoto stresu zhoršuje i fyzická námaha [48]. Role stresu v rozvoji onemocnění není dosud podrobně prozkoumána, ale jsou určité názory, že napomáhá s porušením hematolikorové bariéry, následným průnikem T-lymfocytů do CNS a aktivací zánětu [7].

4.1.4 Sociální a kulturní faktory

Existuje řada teorií v souvislosti s RS a výživou, které nebyly dosud potvrzeny. Ve stravě jsou obsaženy živiny, jež mohou stav pacienta ovlivnit příznivě či nepříznivě [49]. Lidem s roztroušenou sklerózou se tedy doporučuje jíst potraviny s nízkým obsahem tuku a s vysokým obsahem vlákniny, s dostatkem ovoce a zeleniny. Další potraviny vhodné ke konzumaci jsou celozrnné výrobky, drůbež, ryby, ořechy a luštěniny [50]. Se stravou jako takovou souvisí různé diety, popsané v mnoha studiích, např. od kanadského neurologa Roye L. Swanka [49] a americké lékařky Terry Wahls [50]. Některé studie zjistily, že určité diety způsobují u pacientů lepší prognózu onemocnění [49]. Lidé, kteří žijí ve středomořské oblasti a trpí RS, konzumují převážně ryby, ovoce a zeleninu. Tento typ stravy je jedním z nejzdravějších a studie ukazují, že se jedná o kvalitní výživu napomáhající redukci zánětů u nemocných. Tyto studie však nepoukazují na relaci vztahu mezi RS a středomořskou stravou [50].

4.2 Genetické faktory

Imunitní systém reaguje na infekce a záněty organismu, při kterém mohou hrát roli genetické faktory. První genetické výzkumy vycházely z epidemiologických poznatků o familiárním výskytu RS, kdy nejčastěji postiženými jsou sourozenci od nemocných [51]. Pokud se onemocnění roztroušená skleróza vyskytuje v rodině, je riziko vzniku RS

u každého dalšího pokrevního příbuzného, který je nemocný vyšší než v běžné populaci. Rodinná anamnéza RS tak činní 15-20 % pacientů s RS [21]. Genetické predispozice mohou vysvětlit některé z epidemiologických rozdílů ve výskytu RS, jako je vysoký výskyt onemocnění u některých rodin, či snížení rizika v závislosti na genetické vzdálenosti. Bylo prokázáno, že dvojčata monozygotická nebo jednovaječná vykazují výrazně vyšší míru klinické (25-30 %) než dvojčata dizygotická (3-7 %) [52].

V posledních pár letech je větší zájem zjistit, jaký má genetika vliv na roztroušenou sklerózu, a hlavně její vznik. Vědci si myslí, že dědičnost způsobuje vznik onemocnění v kombinaci s environmentálními faktory [51]. Nejedná se tedy o klasickou monogenní dědičnost, ale multifaktoriální. Na spuštění autoimunitního procesu se pravděpodobně podílí velké množství genů, které podmiňují vysokou interindividuální variabilitu choroby [3].

Pokud chceme zjistit, jaký má však vliv dědičnost, musíme se zaměřit na její velmi specifickou a důležitou část – geny. Většina genů, které se uplatňují v imunitní odpovědi, jsou polymorfni. Podle některých studií existují v lidské genetické struktuře určité geny, které mohou zvyšovat riziko vzniku RS. Jako příklad můžeme uvést gen HLA-DRB1 na chromozomu 6, jenž je spoje s vyšším rizikem u určitých populací [51]. Byla také zjištěna asociace mezi alelou RS a HLA-DR2, která patří k hlavnímu komplexu histokompatibility (MHC) [53]. Byl vytvořen imunočip, který umožňuje identifikaci vzácných genových variant spojených s RS, které by mohly mít vysoký poměr pravděpodobnosti a dopad na onemocnění. Díky tomuto čipu jsme schopni zjistit genotyp u pacienta a následně charakterizovat fenotypové rozdíly spojené s variantami onemocnění [54].

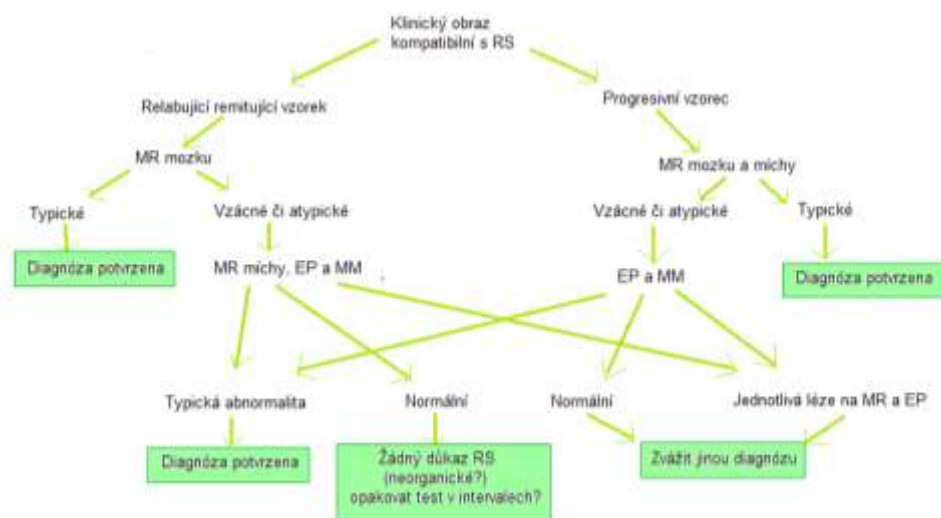
4.3 Hormonální faktory – pohlaví

Pohlavní hormony ovlivňují imunitní systém a na základě provedených studií byly zjištěny rozdíly v imunitních reakcích mezi muži a ženami [1]. Tyto hormony (estrogeny, progesteron a testosteron) mohou mít protizánětlivé účinky, které by napomáhaly vzniku RS [55]. I přes tyto informace je zde nedostatek důkazů prokazujících, že by se pohlavní hormony podílely na nástupu RS, a to jako samostatný rizikový faktor. Proto by se dalo naznačit, že pohlaví by mohlo přispívat k rozvoji RS pouze v kombinaci s dalšími rizikovými faktory [12].

5. Diagnostika onemocnění

Stanovení správné diagnózy a včasné zahájení léčby významně ovlivňuje další vývoj onemocnění, zejména oddálením ireverzibilních změn CNS [22]. Je celá řada diagnostických vyšetření, které vyžadují nezbytné klinické znalosti k vyloučení jiných neurologických onemocnění, než je RS (viz. Obr. 3). Mezi tyto metody patří mj. magnetické rezonance a vyšetření mozkomíšního moku.

S diagnózou také souvisí léčba, které bude podrobněji popsána v navazující kapitole 8. Při léčbě RS je důležitá intervence a potřeba individualizovat léčbu takovým způsobem, aby vhodně reagovala na úroveň a rozsah aktivity onemocnění u určitého pacienta. Tato léčba by také měla být určena pomocí včasné a přesné diagnózy [3], protože pozdní stanovení roztroušené sklerózy vede k prodlevě v zavedení léčby. Tato prodleva může negativně ovlivňovat průběh onemocnění a tím zhoršit prognózu RS, někdy dokonce vede k diagnóze jiného neurodegenerativního onemocnění [22]. V případě falešně pozitivní diagnózy vystavujeme pacienta rizikům spojených s nežádoucími účinky léků.



Obr. 3 Vyšetřovací algoritmus znázorňující fáze diagnózy roztroušené sklerózy (RS) vedoucí k potvrzené diagnóze. Mozkomíšní mok (MM); Evokované potenciály (EP); Magnetická rezonance (MR); Převzato a upraveno z [56].

5.1 *In vitro* diagnostika

Použití HEB (hematoencefalická bariéra) modelů *in vitro* může osvětlit mechanismy a určení počátečních spouštěčů pro vznik imunitní infiltrace, chybí však dostatečná literatura zahrnující tyto *in vitro* HEB modely [57]. Tato diagnostika slouží převážně ke zjištění genetických markerů nemoci a testování migrace imunitních buněk (T a B lymfocyty a NK buňky) [54]. Sleduje se také přítomnost prozánětlivých cytokinů, jako jsou např. TNF- α , IFN- γ a IL-6, sloužících k tvorbě zánětu v CNS. Záněty pak sledujeme pomocí magnetické rezonance ve formě lézí [57].

5.1.1 Vyšetření mozkomíšního moku

Vyšetření mozkomíšního moku (MM) patří k základním metodám stanovení, avšak nevede k definitivní diagnóze. Pokud se ale provede vyšetření společně s moderními zobrazovacími metodami a zejména s klinickým nálezem, tvoří nedílnou součást neurologické diagnostiky [12]. Mozkomíšní mok je čirá, bezbarvá tekutina a jak už z názvu napovídá, nalezneme ho v prostoru mozku a míchy a odebírá se nejčastěji lumbální punkcí. MM je zapotřebí co nejdříve dopravit do laboratoře, jinak dochází k postupnému rozpadu buněk, snižuje se koncentrace glukózy a zvyšuje se laktát [32]. Vyšetření mozkomíšního moku slouží např. ke stanovení IgG, IgA, IgM a albuminu v séru a moku s odhadem syntézy imunoglobulinů a stanovení poruchy hematolivorové bariéry. V případě roztroušené sklerózy zahrnuje analýza MM následující vyšetření: kvantitativní a kvalitativní cytologii, zhodnocení funkce hematolivorové bariéry, stanovení oligoklonálních IgG pásů, kvantitativní stanovení MRZ reakcí [12]. U RS je v MM větší množství proteinů a protilátek, které dávají pozitivitu vyšetření [58].

5.1.1.1 Intratekální syntéza

Jedná se o speciální biochemické vyšetření mozkomíšního moku, při kterém se zjišťuje hladina protilátek, přesněji imunoglobulinu třídy IgG pomocí imunochemické detekce [59]. Tyto protilátky se vyskytují i u pacientů s ostatními neurologickými postiženími, proto se provádí tzv. MRZ reakce též známá jako intratekální syntéza. Toto vyšetření zjišťuje přítomnost specifických IgG protilátek proti virům *Morbilli*, *Rubeola* a *Varicella zoster*, kdy je pozitivita výskytu protilátek brána jako diagnóza RS [60]. Tato pozitivita je zjištěna pomocí protilátkového indexu (AI) [59], který má hodnotu vyšší než

1,4; normální hodnoty AI jsou 0,7-1,3. Studie dokazují, že nad 90 % pacientů s RS má pozitivní přítomnost protilátek proti MRZ [60].

5.2 Zobrazovací metody *in vivo*

5.2.1 Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie (CT) vyšetření je speciální zobrazovací metoda, která byla poprvé představena před 30. lety a stále dochází k jejímu neustálému vývoji [61]. Tato metoda slouží k zobrazení různých částí lidského těla, kdy principem metody je snímání rentgenových paprsků prošlých tělem pacienta pomocí detektorů [62]. Díky tomu se dají přesně zobrazit různá akutní lebeční traumata, ale diagnostika měkkých tkání není tolik přesná. Proto se na tyto tkáně používá vyšetření magnetickou rezonancí [61].

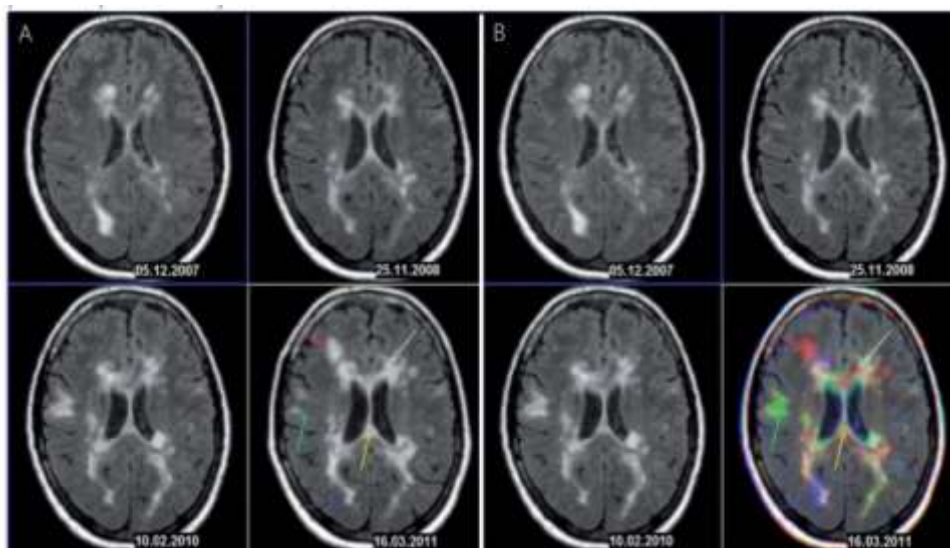
5.2.2 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR) je zobrazovací technika používaná především ve zdravotnictví k zobrazení vnitřních orgánů lidského těla a byla zavedena do klinické praxe počátkem 80. let. Pomocí MR je možné získat řezy určité oblasti těla, ty dále zpracovávat a spojovat až třeba k výslednému 3D obrazu požadovaného orgánu. Nová kritéria umožňují stanovit diagnózu RS již při 1. klinické atace [7]. Kritéria se vyvíjela s tím, jak se zdokonalovala technologie, aby se zpřesnily definice stanovení. Diagnostická stanovení se tedy staly jednoduššími, přístupnějšími a více použitelnými pro větší část populace při zachování vlastností jako jsou specifičnosti a citlivosti metod [63].

Magnetická rezonance využívá silné statické magnetické pole a elektromagnetické vlnění [63]. Tato diagnostická metoda má své klady a zápory. Nevýhodou vyšetření MR je určitá hlučnost zařízení, která je ale převážena mnoha výhodami MR, a to vůči ostatním zobrazovacím metodám v diagnostické radiologii jako je mj. CT vyšetření. K těmto výhodám patří např. větší přesnost při zobrazení většiny orgánů (důsledek rozdílné intenzity signálu u odlišných měkkých tkání) a nulová radiační zátěž (zobrazení probíhající bez možného škodlivého ionizujícího záření) [22].

Některé orgány jako nervy či mozková tkáň bylo možné neinvazivně zobrazovat až právě pomocí MR [63]. Díky rozsahu nastavení vyšetření lze dosáhnout rozlišení, které dalece přesahuje možnosti rentgenu či CT. Dalšího zlepšení dosáhneme podáním kontrastní látky (např. gadolinium vpichem do žíly) zvyšující přesnost diagnostiky. Právě díky této

kontrastní látce lze odhalit zánětlivé léze, které jsou důležitým ukazatelem diagnózy roztroušené sklerózy [64]. Tyto léze můžeme pomocí MR pozorovat jako drobná oválná ložiska s výraznou intenzitou signálu (viz. Obr. 4) [65].



Obr. 4 A) Skeny získané pomocí MR v rozmezí několika let; B) Barevná vizualizace nových lézí z posledního vyšetření pacienta. Červeně jsou zobrazeny nové léze, které vznikly od posledního vyšetření v roce 2010, zeleně jsou zmenšené léze a žlutě zvýrazněné nové léze, jež vznikly kdykoli mezi prvním a posledním vyšetřením během sledovaného období; Převzato z [63].

5.2.3 Funkční magnetická rezonance

Funkční magnetická rezonance (fMRI) je rutinní klinické vyšetření patřící mezi moderní zobrazovací metody sloužící k funkčnímu zobrazování mozku [66]. Rozvíjela se od 90. let minulého století. U roztroušené sklerózy jsou touto metodou prokazovány různá poškození mozkových sítí [67]. Provádí se na základě mozkové odezvy na určitý vnější či vnitřní podnět, kdy principem metody je změna poměru okysličeného a neokysličeného hemoglobinu (deoxyhemoglobin). Tento neokysličený hemoglobin má paramagnetické vlastnosti, které z něj tvoří přirozenou kontrastní látku [66]. Díky tomu se nemusí podávat pacientovi gadolinium jako u MR [64]. Deoxyhemoglobin nám následně zvýrazňuje magnetické pole v místě poškození a lékař může stanovit diagnózu [66].

5.2.4 Rohovková konfokální mikroskopie

Rohovková konfokální mikroskopie je rychlá, neinvazivní zobrazovací metoda, která umožňuje zobrazit *in vivo* nervová vlákna rohovky [68]. Tato zobrazení jsou zkoumána již více než 20 let a metodu lze využít při sledování postižení nervových vláken u řady neurologických onemocnění, zejména u skupiny chorob postihujících tzv. tenká nervová vlákna [69].

5.3 Možnosti vyšetření rovnováhy

Porucha rovnováhy je způsobena mozečkovými příhodami, které ovlivňují naši koordinaci [7]. Existuje však několik typů vyšetření, mezi něž patří přístrojové a subjektivní. V rámci klinických studií se u osob s RS k vyšetření rovnováhy nejčastěji používá standardizovaný test Berg Balance Scale, který byl původně vytvořen pro detekci poruch rovnováhy u starších pacientů, tedy pacientů nad 65 let [70]. Tento test však může být málo citlivý na mírné poruchy rovnováhy, které se mohou vyskytovat u pacientů s nižší hodnotou Expanded Disability Status Scale (EDSS). Pro detekci poruch rovnováhy u osob s EDSS <4 je vhodnější využít standardizovaný test Mini-BESTest, který zahrnuje náročnější balanční úkoly včetně chůze [71].

Bylo však vytvořeno i jednodušší a rychlejší klinické vyšetření Timed, Up and Go test (TUG), který lze provádět i v ordinaci praktického lékaře, a to vzhledem k menší prostorové náročnosti. Tento test se ukazuje také jako jednoduchý ukazatel rizika pádu u osob s RS [72].

5.4 Evokované potenciály

Evokované potenciály (EP) jsou elektrické odpovědi aktivity mozku vznikající v nervovém systému a dělí se na zrakové evokované potenciály (VEP), kmenové (BAEP), somatosenzorické (SEP) a motorické (MEP) [73]. Tyto potenciály zachycují odpověď na působení stimulu po definované nervové dráze [20] a nejvíce přispívající k diagnóze jsou z těchto potenciálů ty zrakové [56]. U roztroušené sklerózy má pacient poškozená nervová vlákna díky demyelinizaci, což vede ke zpomalení EP a diagnóze choroby. Zpomalení EP je ale i u ostatních neurodegenerativních onemocnění, proto vyšetření slouží spíše k navedení lékaře ke správné diagnóze s následným vyšetřením pomocí magnetické rezonance [73].

6. Terapie roztroušené sklerózy

Terapie RS zaznamenala v posledních letech výrazný pokrok [74]. O významu včasného zahájení terapie tohoto onemocnění pro další prognózu nemocného vypovídají dlouhodobá data [75]. I přes výrazný rozvoj vědy zůstává RS nadále nevléčitelnou chorobou, ale při včasné diagnostice a dostatečně razantní terapii (tzv. symptomatické léčbě) jsme v současnosti schopni výrazně snížit aktivitu onemocnění a zpomalit progresi neurologického deficitu. Proto je nezbytně nutná včasná diagnostika a časné podávání léků [3]. V posledních desetiletích vlivem nových vědeckých poznatků o patogenezi RS zaznamenal přístup k její terapii výrazné změny, což má za následek podstatné zlepšení prognózy onemocnění.

6.1 Biologická léčba (léčba modifikujících onemocnění)

Za poslední dekádu bylo objeveno a schváleno několik léčeb modifikujících onemocnění (DMT) zaměřujících se na zánět. Má se ale za to, že na neurodegeneraci, která je hlavním základním mechanismem progresu postižení u RS, mají DMT jen okrajový, pokud vůbec nějaký účinek [3]. Díky vysokému počtu dostupných DMT je léčba pacientů snazší [74]. V klinickém prostředí je k dispozici terapeutický přístup známý jako tzv. "eskalační" strategie spočívající v zahájení léčby DMT první linie a následné eskalaci na účinnější lék. Tento účinnější lék se podává, pokud se míra relapsu u pacienta nezměnila, a to ve srovnání s obdobím před léčbou. Ačkoli se jedná o rozumný přístup, načasování a povaha eskalace z méně účinných léků na účinnější léčbu může být z hlediska volby léčby náročná [3]. Léčba roztroušené sklerózy pomocí DMT léků se v ČR v posledních letech zvýšila. V období 2013-2016 zahájilo ročně léčbu přes 800 pacientů s RS, a to následkem dřívější diagnózy onemocnění. [76].

6.1.1 Alemtuzumab

K léčbě vysoce aktivní relabující-remitující roztroušené sklerózy se používá Alemtuzumab, humanizovaná monoklonální protilátka určená [77], která vazbou na povrchový znak CD52 cirkulujících B a T lymfocytů způsobí jejich cytolýzu. Alemtuzumab byl v roce 2013 v EU registrován jako infuzní lék [78], který je ale spojen se závažnými nežádoucími účinky souvisejícími s autoimunitou a infekcemi např.

glomerulonefritidou [14]. I přes tyto nežádoucí účinky je alemtuzumab vysoce účinný lék, který zejména svým silným a dlouho přetrvávajícím protizánětlivým mechanismem může navodit dlouhodobou klinickou stabilizaci, a to díky snížení počtu relapsů a ovlivnění zánětu [21]. Údaje z prodloužených klinických studií potvrzují jeho dlouhodobý účinek. Výhodou alemtuzumabu je také způsob podávání – 5 infuzí během 5 dnů na začátku léčby, další 3 infuze za rok s předpokladem účinnosti tohoto léčebného schématu po následujících 5 let [79].

6.1.2 Kladribin

Posledním lékem schváleným Evropskou regulační agenturou pro léčbu vysoce aktivní RS je kladribin [80]. Klinické studie s tímto lékem poskytly důkazy o jeho účinnosti při oddálení přechodu od první klinické demyelinizační příhody ke klinicky definitivní RS. Působí také na snižování počtu relapsů, riziko progresive invalidity a měřítko aktivity onemocnění u RRMS [74]. Pokud však efekt této indukční terapie srovnáme s alemtuzumabem, pozorujeme rozdíl v novotvorbě B-lymfocytů. Rozdíl mezi pacienty léčených kladribinem a alemtuzumabu je zásadní v tom, že u kladribinu nedochází k novotvorbě B-lymfocytů nad původní hodnoty jako u alemtuzumabu [81].

Mechanismus účinku je odvozen od pozorování deficitu enzymu adenosin deaminázy u těžkého kombinovaného imunodeficitu. Kladribin působí neúplnou depleci aktivovaných i klidových T-i B – lymfocytů pomocí apoptózy, která vytváří změnu funkce imunitního systému. Tato změna je dlouhodobá a doprovází ji trvalá redukce CD4 a CD8 T buněk [14]. Dostupnost perorálního kladribinu, což je vysoce účinný DMT, je různá. Bývá vyšší v zemích s vysokými příjmy než v zemích se středně nízkými příjmy, proto v současné době vyvstává otázka praktické dostupnosti pokračování v léčbě kladribinem v ČR [80]. Díky tomu se zamýšlí nad zavedením generických léků, což může vést k levnější léčbě RS.

6.1.3 Ofatumumab

Ofatumumab je plně humánní anti-CD20 monoklonální protilátka, zaměřená proti povrchovému CD20 znaku B-lymfocytů [82], sloužící k léčbě dospělých pacientů s relabující-remitující RS [83]. Lék prokázal vysokou účinnost a příznivý bezpečnostní profil bez nežádoucích účinků a představuje první B-buněčnou terapii ve formě podkožních injekcí pro domácí aplikaci. I přes všechny tyto dobré zprávy je zde stále jedna oblast, která je zatím

nejistá – gravidita pacientek, proto se musí vyčkat na ověření informací z dlouhodobých dat z těhotenských registrů, studií a také z klinické praxe [82].

6.2 Symptomatická léčba roztroušené sklerózy

Symptomatická léčba je zaměřena převážně na sekundární klinické příznaky, jako jsou např. únava a deprese; ale i některé symptomy primární [25]. Pacienti se domluví se svým lékařem, který léčebný přípravek je pro něj nejlepší a bude mít největší účinek k potlačení příznaků. Pokud člověk trpí depresí, jsou mu předepsána antidepresiva [38], u bolesti zase léky na bolest atd. V poslední době lékaři nabízí i možnost terapií, ať už se jedná o psychoterapii či fyzioterapii, jako možnost symptomatické léčby, které dřív nebyla tak dostupná, jako je dnes (viz. Tabulka) [3].

Tabulka 1. Symptomatické léčba u roztroušené sklerózy. Převzato a upraveno z [3]

Příznaky	Farmakologická léčba	Nefarmakologická léčba
Spasticita	Gabapentin (při křečích), Diazepam, Clonazepam (na noc), injekce fenolu	Cvičení, fyzioterapie, vodoléčba
Únava	Nejsou schváleny	Cvičení, kognitivně behaviorální terapie, řízení úspory energie
Bolest	Kapsaicinový krém při lokalizované bolesti, analgezie (bolest pohybového aparátu)	Fyzioterapie, chirurgická pomoc
Zhoršená pohyblivost	Fampridin	Cvičení, fyzioterapie
Dysfunkce močových cest	Oxybutynin, desmopresin ve spreji (ři nokturii), kanabinoidy	Stimulace tibiálního nervu a sakrální neuromodulace, katetr, chirurgický zákrok, když vše selže
Deprese	Amitriptyl, antidepresiva	Kognitivní a behaviorální terapie
Kognitivní porucha	Memantin	Kognitivní rehabilitace, behaviorální intervence, ergoterapie

6.3 Rehabilitační intervence

Nejčastěji se jedná o fyzioterapeutické intervence, balanční trénink, silový trénink, trénink chůze a využití virtuální reality nebo robotiky. Nejvíce efektivní jsou programy

zacílené na individuální obtíže na základě vyšetření rovnováhy, vedené buď individuální, nebo skupinovou formou. Pro dosažení dostatečného efektu však musí být balanční trénink dostatečně intenzivní [72].

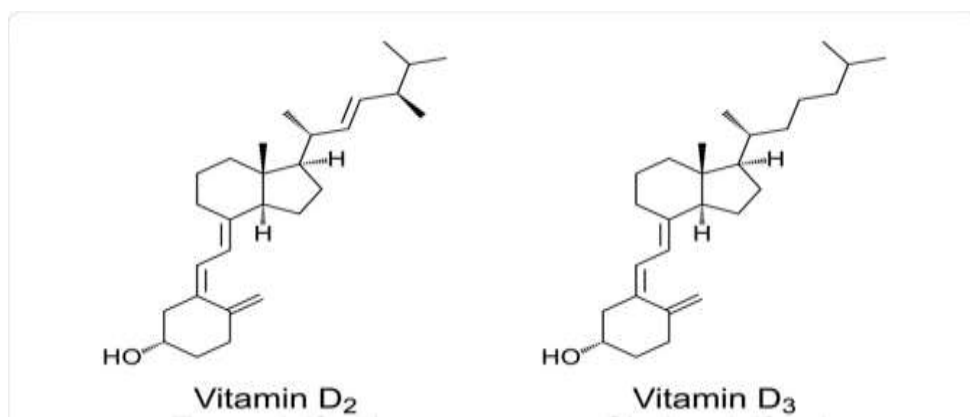
Chronické neurodegenerativní onemocnění RS je nejčastější příčinou invalidity mladých dospělých [7]. Vlivem různé lokalizace zánětlivých ložisek v CNS se RS projevuje různými symptomy (poruchy citlivosti, snížená svalová síla, spasticita, snížená propriocepce, poruchy zraku, únava a další). Všechny tyto symptomy se mohou podílet na poruchách rovnováhy u osob s RS [71]. Poruchy rovnováhy jsou u nich častým symptomem, který se objevuje již u pacientů s minimálním neurologickým deficitem [72]. Existuje velká řada studií zabývajících se léčbou balance, které došly k závěru, že nejčastější intervencí je individuální balanční trénink a různé typy klasického posilování (zaměřené hlavně na páteř). Toto nejsou však jediné formy cvičení, které jsou pacienti schopni provozovat, protože mezi ně patří i alternativní formy cvičení zaměřené na rovnováhu a další motorické funkce jako jsou jóga a tai-chi [71]. Nároky na rovnováhu se mění vlivem prostředí a vykonávané aktivity, což ovlivňuje i délku rehabilitace (pár dní až pár měsíců) a její intenzitu. Každý pacient si tedy může vybrat jedno či více typů cvičení podle své potřeby.

6.4 Vitamín D

Jako součást léčby někteří pacienti s roztroušenou sklerózou často používají doplňky stravy, či kompletně změní svůj jídelníček, aby získali správnou hladinu vitamínu D [4]. Pokud ještě není u osoby nemoc rozeběhnutá a existuje pouze predispozice, je tato metoda léčby brána jako prevence onemocnění. Dávka suplementu vitamínu D (viz. Tabulka 2) je u každého pacienta různá a musí být naordinována lékařem v závislosti jak na jeho celkovém zdravotním stavu, tak na etnické příslušnosti, tělesné hmotnosti a typu vitamínu D (viz. Obr. 5), který člověku chybí. Protože je vitamín D závislý hlavně na slunečním záření, a to vzdáleností od rovníku klesá, byly v některých státech obohaceny určité potraviny o tento vitamín. V ČR se jedná o výživu pro malé děti [15].

Tabulka 2: Suplementační doporučené dávky vitamínu D; Převzato z [15]

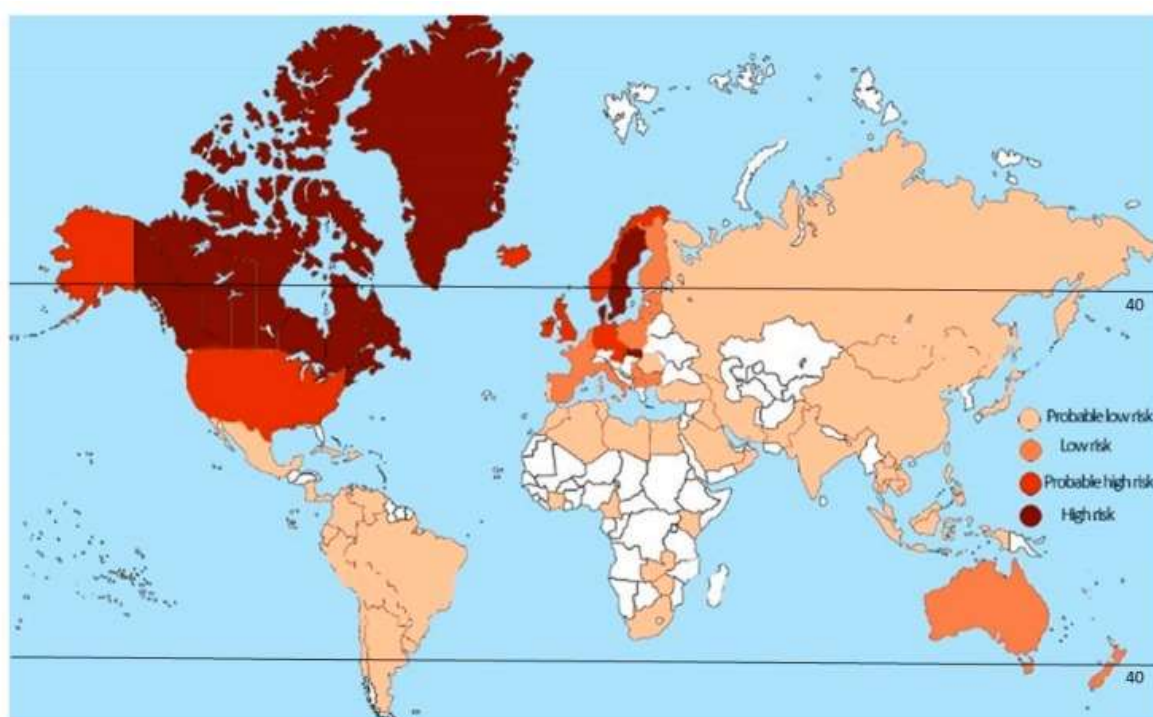
	Doporučená denní dávka vitamínu D (IU)	Denní dávka preparátu Vigantol* (počet kapek)	Optimální hladina vitamínu D v séru nmol/l (ng/l)	Maximální bezpečná denní dávka (IU)
kojenec (0–1 rok)	400	1	>50 (20)	1 000
dítě 1–9 let	600	1–2	>50 (20)	2 000
9–17 let	600–1 000	2	>50 (20)	4 000
≥ 18 let	2 000–3 000	4–6	75–125 (30–50)	není přesně stanoveno
gravidní	4 000	8	100–125 (40–50)	není přesně stanoveno



Obr. 5 Chemická struktura vitamínu D₂ (ergokalciferol) a D₃ (cholecalciferol); Převzato z [84].

7. Environmentální faktory ovlivňující výskyt roztroušené sklerózy

Roztroušená skleróza je, jak bylo zmíněno již výše, závažné onemocnění, které se vyskytuje celosvětově. Riziko výskytu RS je různé a souvisí hlavně i s vitamínem D. To znamená, že větší výskyt pacientů bude spíše tam, kde není dostatek vitamínu D ze slunečního záření. Když známe tuto informaci je evidentní, že riziko roztroušené sklerózy stoupá se vzdáleností od rovníku (viz. Obr. 6) [15]. I přes tuto informaci o vzdálenosti víme, že výskyt RS závisí i na ostatních rizikových faktorech [85].



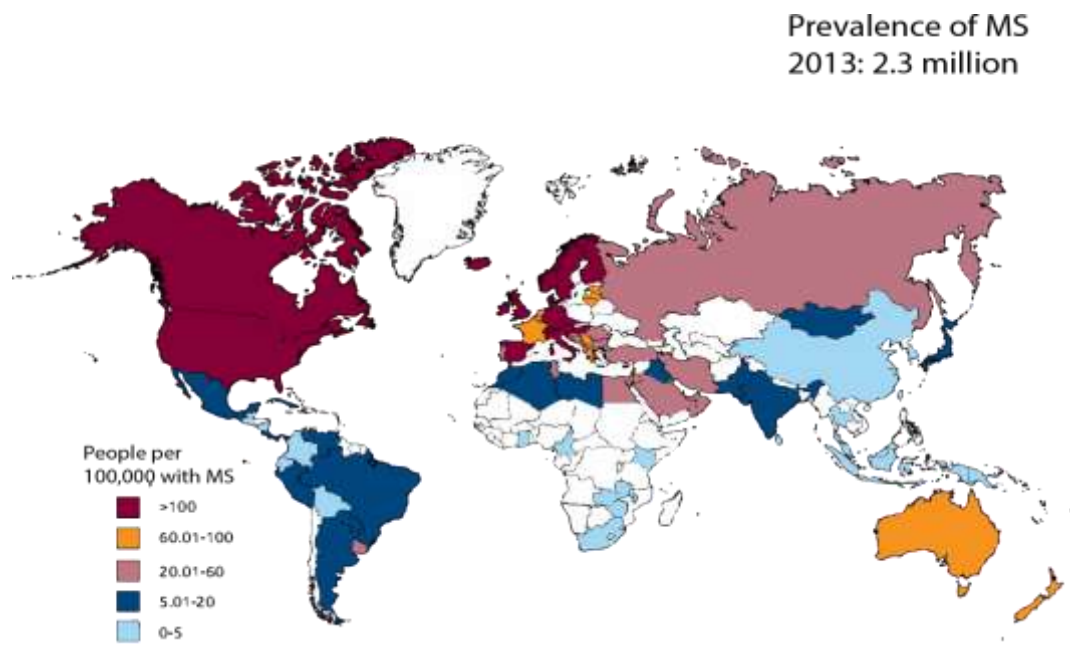
Obr. 6 Mapa světa znázorňující, že riziko RS vzrůstá se vzdáleností od rovníku:

Pravděpodobné nízké riziko (Probable low risk); Nízké riziko (Low risk); Pravděpodobné vysoké riziko (Probable high risk); Vysoké riziko (High risk); Převzato a upraveno z [86].

7.1 Epidemiologie roztroušené sklerózy z globálního hlediska

Odhaduje se, že ve světě je dnes přibližně 2,3 milionu lidí s RS. Tato nemoc se objevuje častěji u žen než u mužů, a to většinou jako RRMS [1]. Také je častěji zjištěna v časně dospělosti nebo už i v dětství. Většina pacientů, u nichž se RS projeví až v pozdějším věku, je od počátku spíše progresivní [2]. Na epidemiologii má i vliv zeměpisná poloha. Ačkoli se globální výskyt RS zvyšuje se vzdáleností od rovníku, existují výjimky z

tohoto zobecnění, a přestože je RS častá v oblastech obývaných lidmi ze severní Evropy, je tento efekt modifikován místem, kde tito jedinci žili v raném věku (viz. Obr. 75) [3].



Obr. 7 Prevalence roztroušené sklerózy ve světě za rok 2013; Převzato z [87].

7.2 Evropa

7.2.1 Výskyt, incidence a prevalence v Evropě

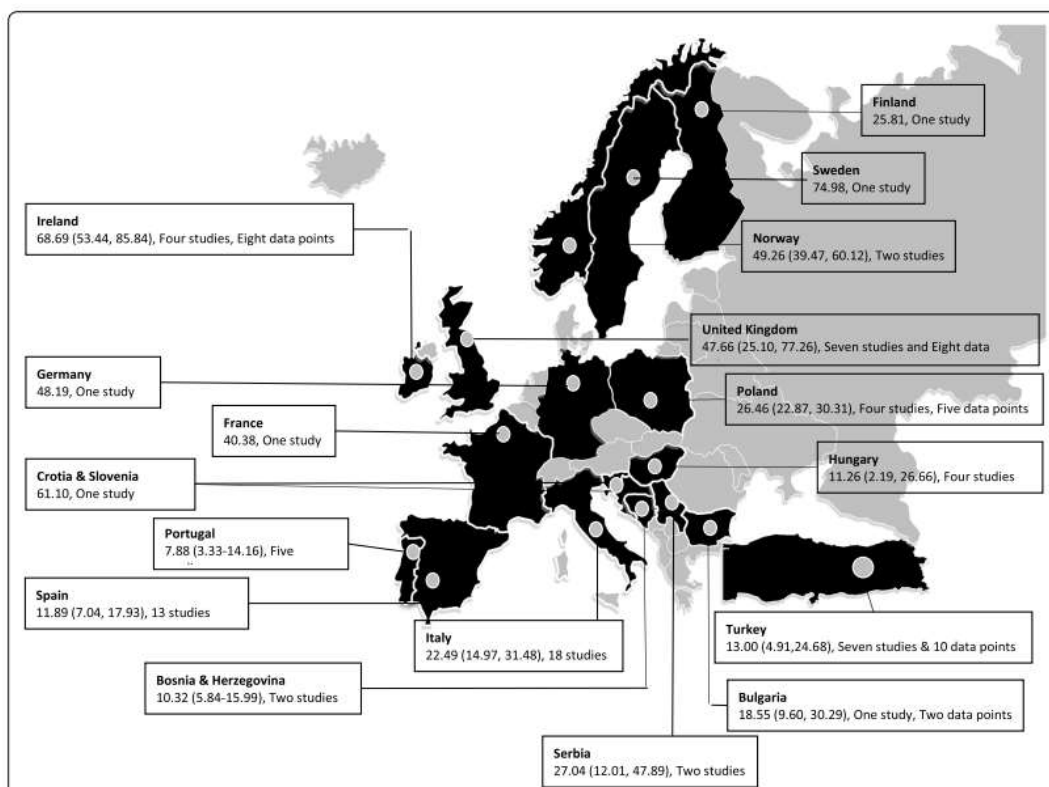
Srovnání výskytu a prevalence v různých populacích podporují hodnocení relativního příspěvku genetického a environmentálního faktoru v etiologii RS [3]. RS je celosvětově uznávána, nicméně výskyt je hlášen sazbou (podíl nových případů během definované doby období) a prevalencí (podíl obyvatel, který má onemocnění ve stanoveném čase nebo během něj), které se liší mezi regiony a populacemi. Evropa je považována za oblast s vysokou prevalencí RS, obsahující více než polovinu celosvětové populace lidí trpících RS. Přesto zůstává velká nejistota ohledně toho, jak se riziko RS mezi evropskou populací liší [88].

Jak už bylo zmíněno dříve, v Evropě trpí roztroušenou sklerózou více než 700 000 lidí. To znamená, že více než 1 milion lidí je postiženo touto nemocí prostřednictvím jejich role pečovatелů a rodinných příslušníků [3]. Vzhledem ke svému relevantnímu dopadu si RS zaslouží pozornost epidemiologů, klinických lékařů, psychologů, sociálních vědců a dalších vědců. Zvážení úrovně poskytované pomoci, přístupu k rehabilitačním centrům a

dostupnosti farmakologické léčby, zejména inovativních terapií, odhaluje, jak v Evropě stále existují obrovské rozdíly [6].

Odhady prevalence a incidence byly v novějších studiích obvykle vyšší především v severovýchodních zemích. Až na vzácné výjimky byly odhady prevalence a incidence vyšší u žen, a to s poměrem až 3:1. Evropa je tedy považována za oblast s vysokou prevalencí RS obsahující více než polovinu celosvětové populace lidí s diagnózou roztroušenou sklerózou [15]. Byly provedeny podrobné studie, kde se shromažďovaly informace z celé Evropy, o tom, co je více hlášeno. V Evropě bylo provedeno 123 studií. Prevalence byla hlášena častěji a její odhady činí 113 studií, zatímco incidenci uvádělo 74 studií. V celé Evropě a v průběhu času se odhady prevalence značně lišily. V některých studiích provedených v 80. letech minulého století byly zaznamenány odhady nižší než $\leq 20/100\ 000$ [89].

Průměrný poměr prevalence výskytu RS se v Evropě pohyboval mezi 108.25/100 000 obyvatel v roce 2013 a 142.81/100 000 obyvatel v roce 2020 [90]. Z těchto hodnot lze usoudit, že prevalence onemocnění během let vzrostla. Odhadovaná prevalence SPMS a kvalita studií se velmi lišila (viz. Obr. 6) [89].



Obr. 6 Prevalence sekundárně progresivní roztroušené sklerózy (SPMS) v Evropě na 100 000 obyvatel z roku 2020. Převzato z [89].

7.2.2 Evropská platforma pro roztroušenou sklerózu

Evropská platforma pro roztroušenou sklerózu (EMSP) je organizace národního sdružení pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) ve 34 evropských zemích a byla založena v roce 1989. Je to vznešená organizace, která je zaměřena na to, aby se změnily životy jedinců s RS v Evropě a jejich širší podpůrné sítě, včetně lékařů, neurologů, sester a pečovatелů [91]. Jejím cílem je zlepšit kvalitu života jedinců s RS a informovat společnost o výzvách života s touto chronickou a oslabující nemocí (viz. Tabulka 3).

Tabulka 3: Mise Evropské platformy pro roztroušenou sklerózu (EMSP); převzato a upraveno z [91]

ADVOKACIE	ZNALOSTI A ODBORNOST	VÝZKUM
Zajistěte, aby byl rozpoznán hlas a vliv lidí s RS. Kampaň za rovnoprávnost přístupu k vysoce kvalitnímu zacházení, službám a zaměstnání v celé Evropě	Sdílejte a propagujte osvědčené postupy založené na důkazech. Podporovat účinnou spolupráci mezi lidmi postiženými roztroušenou sklerózou, zdravotnickými pracovníky, osobami s rozhodovací pravomocí v oblasti politiky a výzkumnými pracovníky.	Povzbuzovat a podporovat vysoce kvalitní výzkum členských států a mezinárodní spolupráci. Podporovat shromažďování, sdružování a vyhledávání základních údajů o RS v celé Evropě.
Zlepšení kvality života více než 600 000 lidí s RS v celé Evropě		
↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓
Evropský sběr údajů RS pro výzkum a lepší výsledky: EUREMS	Srovnávací přehled národní situace v 38 evropských zemích: MS Barometr	Online vzdělávání podporující klíčovou roli evropských zdravotních sester pro RS: MS Nurse PRO
Osvědčené postupy a konsensuální dokumenty v RS: Evropský kodex osvědčených postupů u RS	Multimediální kampaň na zvýšení povědomí o dopadu RS: Under Pressure (Pod tlakem)	Zlepšení přístupu k zaměstnání pro mladé lidi s RS: Believe and Achieve (Věřte a dosáhněte)

7.3 Latinská Amerika

Výzkumy výskytu roztroušené sklerózy (RS) po celém světě přinesly důležitá vodítka o souhře mezi genetickou vnímavostí a faktory životního prostředí. Vzhledem k tomu, že Brazílie je obrovská země položená na mnoha zeměpisných šířkách, jež se nachází v oblasti rovníku a obývaná obyvatelstvem s odlišným etnickým zázemím, dalo by se předpokládat, že četnost etnik se v různých regionech liší [92]. Před nástupem diagnostických kritérií pro roztroušenou sklerózu (MS), bylo oznámeno, že prevalence RS

v Mexiku byla „jedna z nejnižších na světě“ (1.6/100 000). Geopolitické hranice Latinské Ameriky sahají od jižní hranice Spojených států s Mexikem až k Patagonii v Jižní Americe, proto je prevalence populace s roztroušenou sklerózou různá s údaji 5-25/100,000 [93].

V Brazílii se provádělo několik výzkumů, kdy nejvíce informací máme z města s názvem, Belo Horizonte. Prevalence RS v tomto městě je podobná prevalenci v São Paulu a Botucatu, dvou dalších městech na jihovýchodě Brazílie s podobným etnickým původem [94]. Zájem o studium MS v Brazílii v posledních několika letech výrazně vzrostl. Přesto se většina výzkumů zaměřila na klinický popis kohort nemocnic nebo MS Centers v různých částech země. Dosud byly totiž publikovány pouze tři práce o prevalenci MS v dobře definovaných geografických oblastech Brazílie [92]. V Brazílii, přesněji ve městě Belo Horizonte se prováděl výzkum s lidmi trpícími roztroušenou sklerózou. Přihlásilo se okolo 500 pacientů různých etnických skupin. Bylo zapsáno, že věk při nástupu onemocnění byl v rozmezí od 4 do 63 let a u zhruba dvou třetin pacientů, tedy jejich převážné části, byl věk mezi 20 a 39 lety. Závěrem výzkumu vznikl názor, že výskyt prevalence byl o 3,5x vyšší u žen než u mužů. Výskyt se hodnotil i z pohledu etnického a bylo zjištěno, roztroušená skleróza se vyskytuje třikrát a čtyřikrát častěji u bílých než u mulat (rasová klasifikace odkazující na lidi smíšeného afrického a evropského původu) a černých obyvatel. Z celkového počtu účastníků byla zjištěna procentuální populace pacientů s určitou fází onemocnění. V Belo Horizonte výrazně převažoval výskyt relabující-remitující RS a to s 63,81 % nemocnými [94].

7.4 Japonsko

Japonsko je oproti Evropě či USA pouze malá část pevniny, ale i přesto je zde značný počet pacientů s RS. Výsledky japonského průzkumu rovněž odhalily silnou negativní korelaci mezi symptomy RS a kvalitou života související se zdravím, která byla měřena pomocí Functional Assessment of MS, japonské verze Nottingham Adjustment Scale a EuroQol 5D [95]. Významným rizikovým faktorem v této zemi je převážně ten sociální, zaměřený hlavně na stravu, která se v posledních letech neuvěřitelně změnila. Hlavní potravinou je v této oblasti rýže, která pravděpodobně ovlivňuje rozvoj roztroušené sklerózy. Bylo totiž dokázáno, že v určitých částech Japonska, kde je rýže hlavní potravinou, je nízká prevalence. To dosvědčil i fakt, že se prevalence zvýšila, a to při menší konzumaci této potraviny a její náhradou za větší konzumaci masa [96]. Pokud se zaměříme ještě na

kvalitu života, zjistíme, že ženy s roztroušenou sklerózou mají v Japonsku těžší život. Přes 50 % nemá požadované vzdělání, 40 % je nezaměstnaných a 45 % z nich má Národní zdravotní pojištění [95]. Kvůli tomuto jsou ženy v Japonsku často doma se sníženým příjmem a některé tak získávají špatné návyky. Jako tyto návyky lze klasifikovat konzumaci alkoholu či kouření. Když porovnáme Japonsko oproti Evropě, je prevalence v této zemi nižší, byla dokonce úplně nejnižší. V současnosti je prevalence pro onemocnění v Japonsku 7,7/100 000 obyvatel [96].

7.5 Austrálie a Nový Zéland

U tohoto kontinentu existuje více možných faktorů, které by mohly přispět k nárůstu prevalence [97].

- Skutečný nárůst frekvence onemocnění
- Zlepšení diagnostiky – nástup zobrazování magnetickou rezonancí a nová diagnostická kritéria vedoucí k dřívější diagnóze.
- Všeobecné zlepšování zdravotnických služeb a možnost příznivých léčebných účinků.

V Austrálii je důležité brát také v potaz etnické skupiny, kterých je zde mnoho. Největší etnickou příslušnost zastávají Evropané (78 %) následně domorodí Māori (14 %) a menší populace obyvatel Tichomoří, Asie atd. V roce 2006 byla provedena studie NZ National MS Prevalence Study (NZNMSPS), která uváděla prevalenci 73,1/100 000 populace, s 3x vyšší prevalencí na jihu než na severu. Původní populace NZ Māori měla podstatně nižší prevalenci MS s mírou 24,2/100 000 obyvatel [98].

Dalším významným zjištěním bylo, že i přes zvýšení celkové prevalence v průběhu několika desetiletí byl poměr pohlaví mezi ženami a muži a latitudinální gradient v prevalenci RS v tomto období v podstatě konstantní [98]. Mezi navrhované mechanismy pro vyšší prevalenci onemocnění v jižnějších zeměpisných šířkách patří [98]:

- Větší genetická vnímavost v jižní populaci, z níž velká část pochází ze Skotska a Britských ostrovů a která rovněž vykazuje vysokou prevalenci RS;
- Menší populace Māori se sníženou genetickou vnímavostí k onemocnění
- Nižší expozice okolnímu zimnímu UV záření s následnými sníženými hladinami vitamínu D (Austrálie je vzhledem k rovníku polohově vzdálenější)
- Zvýšená citlivost k virové infekci *Epstein-Barrové*.

7.6 Blízky východ (Saúdská Arábie)

Geografické rozložení pacientů s RS bylo předmětem mnoha studií na celém světě. Nedávné systematické recenze na prevalenci RS v různých regionech světa ilustrují měnící se epidemiologii onemocnění a poukazují na genetické a environmentální rozdíly mezi těmito komunitami. V tomto ohledu by mohly být obzvláště důležité zprávy z regionů, kterým chybí dostatečné epidemiologické studie [99].

Prevalence a incidence MS není v mnoha zemích severní Afriky a Blízkého východu dobře dokázána. Přestože většina odhadů prevalence je odvozena od jednotlivých nemocničních center v rámci země, nedávný pokrok v registrech RS umožní celostátní studie [99]. Prevalence v této oblasti (Saúdské Arábii) kromě té celkové obsahuje i tu u menších pacientů, tedy dětí. Současná prevalence RS mezi dětskou saúdskou populací byla 2,73/100 000 [100] a celková prevalence byla odhadována na 11,80/100 000 obyvatel [101]. U obyvatel Saúdské Arábie byla i předpokládána prevalence, ta byla odhadována na 61,95/100 000, což oproti celkové je značný rozdíl [101].

V souvislosti s genetikou hlásí blízkovýchodní populace a populace dálného východu vyšší prevalenci autozomálně recesivních onemocnění. Tyto komunity mají vyšší množství sňatků vedoucí k založení nových rodin [99]. Podobně jako v rodinné anamnéze byla ve studii provedené v roce 2010 v Saúdské Arábii hlášena rodičovská příbuznost u 37 % pacientů s RS, na rozdíl od zjištění naší současné studie, kde 31 % pacientů s RS hlásilo rodičovskou příbuznost. Řada nedávných studií v regionu uváděla podobná zjištění o nízké prevalenci familiární roztroušené sklerózy [100].

Nakonec ze studií, prováděných v této oblasti, byla zjištěna vyšší prevalence roztroušené sklerózy v západní oblasti, kdy následovala nižší prevalence ve střední, východní, severní, a nakonec jižní oblasti. Všechny faktory, včetně různých environmentálních rizikových faktorů, které byly hlášeny jako spojené s vyšší prevalencí RS v Saúdské Arábii, by měly být zváženy při hlášení zvyšující se prevalence RS [102].

7.7 Severské oblasti

Tyto oblasti se nacházejí daleko od rovníku, což ovlivňuje prevalenci roztroušené sklerózy a její výskyt v těchto státech, který může být závislý na vitamínu D a slunečním záření [15]. V zeměpisných šířkách větších než 52° není v polovině roku (od října do března)

dostatečné množství UV záření pro kožní syntézu vitamínu D a tím je větší riziko onemocnění [47]. V těchto oblastech je také velká migrace obyvatel, což ovlivňuje výskyt RS a kvůli tomu bylo provedeno mnoho studií, které poskytly přiměřeně konzistentní výsledky, jež naznačují rozdíl v riziku RS v důsledku migrace a mezi generacemi. I když je však prevalence nemoci dobrým epidemiologickým nástrojem při měření zátěže nemocí, nemusí být nutně nejlepším nástrojem pro posouzení rizika onemocnění v důsledku migrace. Také vzhledem k tomu, že muži byli v předchozím přezkumu upozorněni, mohou být studie o migrantech vystaveny poměrně vysokému riziku předpojatosti při výběru, protože migranti jsou zřídka vhodnými zástupci obyvatelstva země původu [103]. Zatímco komplexní pokrytí tohoto systematického přezkumu je považováno za silnou stránku, měla by být zmíněna i některá omezení. Například u pěti ze šesti populačních studií týkajících se vitamínu D a rizika RS v dospělosti pocházelo ze severských zemí s vysokou migrací, a proto generalizace na jiné populace různého etnického původu a umístění nemusela být možná [4]. Prevalence RS v těchto severských zemích je vyšší než v ostatních částech Evropy a podle studií ji má Švédsko nejvyšší. Švédská populace činí přibližně 9 miliónu lidí, kdy prevalence RS je 189/100 000 obyvatel [104].

7.8 Srovnání výskytu roztroušené sklerózy na podkladě aktuálních dat

Roztroušená skleróza se vyskytuje celosvětově a trpí jí milióny lidí. Z mnohých studií, jež byly provedeny, je zřejmé, že prevalence onemocnění se v různých částech světa odlišuje, neboť je ovlivněna různými rizikovými faktory [85].

V některých státech/kontinentech je riziko rozvoje RS závislé na množství UV záření a vitamínu D. Tato korelace faktorů v souvislosti se vzdáleností od rovníku je známá jako tzv. severojižní gradient. Vitamín D byl dle studií považován jako jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů v severských oblastech [47], zatímco v oblastech kolem rovníku důležitost vitamínu D klesá a je zde nahrazen spíše faktory genetickými [100]. Existuje souvislost mezi genetickými faktory a migrací obyvatel spojená s etnickými skupinami, protože předkové současných obyvatel Latinské Ameriky, Austrálie či Nového Zélandu migrovali z Evropy, a tak osoby nakažené RS měli vliv na dědičný rozvoj onemocnění dnešní populace [93]. Rozvoj roztroušené sklerózy je též závislý na sociálních faktorech. V Japonsku se např. jedná o významný faktor výskytu RS, který je převážně ovlivněn špatným způsobem stravování a rychlým životním stylem [97]. Podobný životní styl lze

pozorovat i u Evropských států, ale sociální rizikový faktor nemá takový vliv jako množství slunečního záření produkující vitamín D.

Při porovnání prevalence RS různých států/kontinentů, které byly zmíněny v této práci, můžeme říci, že nejnižších hodnot prevalence dosáhlo Japonsko s přibližnou prevalencí 7,7/100 000 obyvatel [97], zatímco nejvyšší prevalenci měl severský stát Švédsko s prevalencí 189/100 000 obyvatel [104]. Ze studií vyšlo najevo, že incidence i prevalence roztroušené sklerózy se zvýšily z důvodu vyšší dostupnosti diagnostiky onemocnění a lze usoudit, že i nadále poroste, a to jako následek rychlého rozvoje medicíny a nových objevů v tomto odvětví.

8. Závěr

Existuje mnoho výzkumů zabývajících se různými rizikovými faktory, které výrazně ovlivňují rozvoj roztroušené sklerózy. Ze studií vyplývá, že faktory podílející se na rozvoji RS mohou být specifické pro určité oblasti naší planety, ale faktory se také navzájem prolínají. Data ze studií potvrdila vyšší výskyt pacientů trpících RS oblastech severněji od rovníku, ale také i v oblastech, kdy bychom výskyt RS očekávali v menší míře. Za tento zvýšený výskyt je zodpovědné již zmíněné prolínání způsobené mj. migrací.

Migrace pacientů s RS má za následek přenos onemocnění do ostatních částí světa s lišícím se rizikovým faktorem. To znamená, že v oblastech, kde je prevalence onemocnění nižší např. vlivem vzdálenosti od rovníku či kulturními faktory, je vyšší prevalence výskytu RS vyvolaná genetickými faktory.

Rozlišení prevalence RS se vzdáleností od rovníku zpravidla stoupá v závislosti se snižování slunečního záření podporující tvorbu vitamínu D. V severských oblastech je velmi důležitou součástí terapie vitamínem D v podobě suplementů. Celkově však diagnostika a terapie v těchto státech, stejně jako v Asii, bývá dostupnější a podporovaná různými organizacemi zaměřenými na RS. V méně vyspělých státech Afriky je naopak dostupnost zdravotní péče nižší, což má za následek nedostačující diagnostiku onemocnění. Přesto pacientů trpících RS se zde vyskytuje více než je dosud známo.

Ze studií bylo zjištěno, že prevalence roztroušené sklerózy neustále roste. Data z výzkumů potvrzují, že je růst onemocnění podmíněn jak faktory prostředí, tak i lepší diagnostikou, které se neustále vyvíjí. V současnosti existuje lepší léčba RS, než tomu bylo před několika lety. I přes tento pokrok v léčbě RS můžeme očekávat vyšší prevalenci onemocnění, způsobenou dřívější diagnostikou pacientů.

9. Použitá literatura

- [1] LIU R., DU S., ZHAO L., et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. 2022, 13, doi:10.3389/fimmu.2022.996469
- [2] KLINEOVA S, LUBLIN FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9):a028928. doi: 10.1101/cshperspect.a028928
- [3] THOMPSON A. J., BARANZINI S. E., GEURTS J., et al.: Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2018, 391(10130), 1622-1636 doi:10.1016/S0140-6736(18)30481-1
- [4] ISMAILOVA K, POUDEL P, PARLESÁK A, et al.: Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis-A systematic review, meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Aug 27;14(8):e0221645. doi: 10.1371/journal.pone.0221645
- [5] KOBELT G., THOMPSON A., BERG J., et al.; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017;23(8):1123-1136. doi: 10.1177/1352458517694432
- [6] GITTO L.: Living with Multiple Sclerosis in Europe: Pharmacological Treatments, Cost of Illness, and Health-Related Quality of Life Across Countries. *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. Codon Publications, 2017, Chapter 2. doi:10.15586/codon.multiplesclerosis.2017.ch2 PMID: 29261261
- [7] SLÁDKOVÁ V.: Diagnostika roztroušené sklerózy, typické klinické příznaky. *Medicina pro praxi*. 2015, 12(5), 236-242
- [8] COMPSTON A.: *The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis*. 1988, 51(10), 1249-1252 doi:10.1136/jnnp.51.10.1249
- [9] DUFEK M.: Co je nového v terapii roztroušené sklerózy interferonem beta v České republice?. *Neurologie pro praxi*. 2011, 12(1), 28-32
- [10] SARKAR, T., LIEBERTH, K., PAVLOU, A. et al.: An organic artificial spiking neuron for in situ neuromorphic sensing and biointerfacing. *Nat Electron* 5, 774–783 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41928-022-00859-y>
- [11] FIALOVÁ L., BARTOŠ A. a ŠVARCOVÁ J.: Lehké řetězce neurofilament v séru a mozkomíšním moku a stav hematolikvorové bariéry u vybraných neurologických onemocnění. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2018, 81/114(2), 185-192 doi:10.14735/amcsnn2018185
- [12] BEDNÁŘOVÁ J. a ADAM P.: Likvorový profil u roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Neurologie pro praxi*. 2002, (5), 249-251
- [13] MAPUNDA J.A., TIBAR H., REGRAGUI W. a ENGELHARDT B.: How Does the Immune System Enter the Brain?. *Frontiers in Immunology*. 2022, 13, doi:10.3389/fimmu.2022.805657
- [14] BARAC I.S., V., COZMA A. a PROCOPCIUC L.M.: Multiple sclerosis – behind the immunity curtains. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2020, 83/116(4), 368-374 doi:10.14735/amcsnn2020368

- [15] JAIN, R.W., YONG, V.W.: B cells in central nervous system disease: diversity, locations and pathophysiology. *Nat Rev Immunol* **22**, 2022; 513–524. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00652-6>
- [16] LUBETZKI C, STANKOFF B.; Demyelination in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:89-99. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00004-2
- [17] VANCHILINGAM, Somesh. Nerve Damage Treatment. *Dr.Vanchilingam Hospital*. Dostupné z: <https://www.dranchilingamhospital.com/multiple-sclerosis>
- [18] KREJSEK J., KOPECKÝ O. a TALÁB R.: Imunopatogeneze roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*. 2002, (5), 236-243
- [19] BARAC I. S., VACARAS V., COZMA A. a PROCOPCIUC L. M.: Multiple sclerosis – behind the immunity curtains. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2020, 83/116(4), 368-374 doi:10.14735/amcsnn2020368
- [20] GARG N. a SMITH T. W.: An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*. 2015, 5(9) doi:10.1002/brb3.362
- [21] VALIŠ M. a PAVELEK Z.: Základní diagnostika a léčba roztroušené sklerózy. *Medicína pro praxi*. 2015, 12(2), 77-82
- [22] PÍŤHA J.: Chyby a omyly v diagnostice roztroušené sklerózy. *Medicína pro praxi*. 2015, (3)
- [23] JEŘÁBEK J.: Vestibulární a okulomotorické poruchy u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Neurologie pro praxi*. 2016, 17(3), 100-103 doi:10.36290/neu.2016.034
- [24] YABANOGLU D, TOPCU-YILMAZ P, IRKEC M, et al.: Multiple Sclerosis: What Methods are Available for the Assessment of Subclinical Visual System Damage? *Neuroophthalmology*. 2022; 46(6):359-366. doi: 10.1080/01658107.2022.2066699
- [25] AMPAPOVÁ M. a AMPAPA R.: Optická neuritida a roztroušená skleróza. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2013, 27(2), 75-79
- [26] OSTRÝ S.: Jak postupovat u pacienta s diplopií. *Neurologie pro praxi*. 2020, 21(1), 75-78 doi:10.36290/neu.2020.032
- [27] Hoff JM, Dhayalan M, Midelfart A, Tharaldsen AR, Bø L. Visual dysfunction in multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019 Aug 2;139(11). English, Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.18.0786. PMID: 31429247
- [28] ČERNÝ R. a JEŘÁBEK J.: Analýza a diferenciální diagnostika nystagmu v klinické praxi. *Neurologie pro praxi*. 2007, (6), 340-343
- [29] CHRISTOGIANNI A, BIBB R, DAVIS SL, et al.: Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature (Austin)*. 2018 5;5(3):208-223. doi: 10.1080/23328940.2018.1475831
- [30] CHRISTOGIANNI A, BIBB R, FILTNESS A, FILINGERI D. A patient-centred evaluation of phantom skin wetness as a sensory symptom in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 58:103459. doi: 10.1016/j.msard.2021.103459
- [31] GHOSH R, ROY D, DUBEY S, et al.: Movement Disorders in Multiple Sclerosis: An Update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2022; 12:14. doi: 10.5334/tohm.671

- [32] GOMES HR. Cerebrospinal fluid analysis: current diagnostic methods in central nervous system infectious diseases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022; 80(5 Suppl 1):290-295. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S114
- [33] GUNN H, STEVENS KN, CREANOR S, et al.: Balance Right in Multiple Sclerosis (BRiMS): a feasibility randomised controlled trial of a falls prevention programme. *Pilot Feasibility Stud.* 2021; 7(1):2. doi: 10.1186/s40814-020-00732-9
- [34] VALIŠ M., PAVELEK Z. a MASOPUST J.: Únava u roztroušené sklerózy a možnosti jejího ovlivnění. *Medicína pro praxi.* 2016, (2), 75–78
- [35] VACHOVÁ M.: Bolest u roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi.* 2020, 21(5), 369-371 doi:10.36290/neu.2020.114
- [36] RYŠÁNKOVÁ M.: Sfinkterové poruchy u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Medicína pro praxi.* 2017, (4), 50-55
- [37] MACHOVÁ Š. a KADLECOVÁ E.: Psychické příznaky u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Psychiatrie pro praxi.* 2018, 19(3), 106-110 doi:10.36290/psy.2018.022
- [38] HAVRDOVÁ E. a ČECHOVÁ Z.: Roztroušená skleróza a deprese *Psychiatrie pro praxi.* 2005, (5), 226-228
- [39] TAYLOR K. L., SIMPSON S., JELINEK G. A., et al.: Longitudinal Associations of Modifiable Lifestyle Factors With Positive Depression-Screen Over 2.5-Years in an International Cohort of People Living With Multiple Sclerosis. *Frontiers in Psychiatry.* 2018, 9 doi:10.3389/fpsy.2018.00526
- [40] NYTROVÁ P., BLAHOVÁ DUŠÁNKOVÁ J. a NAWKA A.: Neuropsychiatrické poruchy u roztroušené sklerózy. *Medicína pro praxi.* 2017, (2), 37-45
- [41] DOUGHERTY JM, CARNEY M, HOHMAN MH, EMMADY PD. Vestibular Dysfunction. 2023 Mar 1. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.* PMID: 32644352.
- [42] TARLINTON R. E., MARTYNOVA E., RIZVANOV A. A., et al.: Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses.* 2020; 12(6):643. doi: 10.3390/v12060643
- [43] BJORNEVIK K, CORTESE M., HEALY B. C., et al.: Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022, 375(6578), 296-301 doi:10.1126/science.abj8222
- [44] SOLDAN SS, LIEBERMAN PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Jan;21(1):51-64. doi: 10.1038/s41579-022-00770-5
- [45] BAECHER-ALLAN C., KASKOW B. J. a WEINER H. L.: Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018, 97(4), 742-768 doi:10.1016/j.neuron.2018.01.021
- [46] KRASULOVÁ E.: Vitamin D a roztroušená skleróza. *Neurologie pro praxi.* 2017, 18(3), 174-178 doi:10.36290/neu.2019.037
- [47] MARTENS P., GYSEMANS C., VERSTUYF A. a MATHIEU C.: Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients.* 2020, 12(5) doi:10.3390/nu12051248

- [48] HOLLEN C., NEILSON L. E., BARAJAS R. F. Jr, et al.: Oxidative stress in multiple sclerosis-Emerging imaging techniques. *Front Neurol.* 2023; 13:1025659. doi: 10.3389/fneur.2022.1025659
- [49] JELINEK G. A., DE LIVERA A. M., MARCK C. H., et al.: Associations of Lifestyle, Medication, and Socio-Demographic Factors with Disability in People with Multiple Sclerosis: An International Cross-Sectional Study. *PLOS ONE.* 2016, 11(8) doi:10.1371/journal.pone.0161701
- [50] VODEHNALOVÁ K., KUBALA HAVRDOVÁ E. a HORÁKOVÁ D.. Dietní přístupy specifické pro pacienty s roztroušenou sklerózou. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.* 2023, 86/119(1) doi:10.48095/cccsnn202325
- [51] SAWCER S., FRANKLIN R. J. M., BAN M.: Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* 2014; 13(7):700-9. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70041-9
- [52] PATSOPOULOS N.A.: Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8(7):a028951. doi: 10.1101/cshperspect.a028951
- [53] ANDRIJAUSKIS D., BALNYTE R., KETURKAITE I. a VAITKUS A.: Clinical and diagnostic features of patients with familial multiple sclerosis. *Medical Hypotheses.* 2019, 131 doi:10.1016/j.mehy.2019.109310
- [54] AXISA P. P., HAFLER D. A.: Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Curr Opin Neurol.* 2016; 29(3):345-53. doi: 10.1097/WCO.0000000000000319
- [55] MILLER D. H, FAZEKAS F., MONTALBAN X., et al. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2014, 20(5), 527-536 doi:10.1177/1352458513519840
- [56] PALACE J.: Making the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71 Suppl 2(Suppl 2):ii3-8. doi: 10.1136/jnnp.71.suppl_2.ii3
- [57] WILLIAMS-MEDINA A., DEBLOCK M, JANIGRO D.: *In vitro* Models of the Blood-Brain Barrier: Tools in Translational Medicine. *Front Med Technol.* 2021;2:623950. doi: 10.3389/fmedt.2020.623950
- [58] DEISENHAMMER F, ZETTERBERG H, FITZNER B, ZETTL UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019 12;10:726. doi: 10.3389/fimmu.2019.00726
- [59] BONNAN M. Intrathecal IgG synthesis: a resistant and valuable target for future multiple sclerosis treatments. *Mult Scler Int.* 2015;2015:296184. doi: 10.1155/2015/296184
- [60] BEDNÁŘOVÁ J. a ŠTOURÁČ P.: Intratekální syntéza specifických antivirových protilátek u atakovitého a primárně chronickoprogresivního průběhu roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi.* 2009, (5), 297-299
- [61] GARVEY CJ, HANLON R.: Computed tomography in clinical practice. *BMJ.* 2002; 324(7345):1077-80. doi: 10.1136/bmj.324.7345
- [62] SO A, NICOLAOU S.: Spectral Computed Tomography: Fundamental Principles and Recent Developments. *Korean J Radiol.* 2021; 22(1):86-96. doi: 10.3348/kjr.2020.0144

- [63] HORÁKOVÁ D. a VANĚČKOVÁ M.: Význam magnetické rezonance ve sledování aktivity roztroušené sklerózy – pohled klinického neurologa. *Neurologie pro praxi*. 2012, 2012, (6), 320-324
- [64] BENEDICT R.H.B., AMATO M.P., DELUCA J. a GEURTS J.J.G.: Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology*. 2020, 19(10), 860-871 doi:10.1016/S1474-4422(20)30277-5
- [65] VANĚČKOVÁ M., MARTINOKOVÁ A., TUPÝ R., et al.: Spektrum MR nálezů progresivní multifokální leukoencefalopatie u kohorty pacientů s roztroušenou sklerózou v ČR. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2019, 82/115(4), 381-390 doi:10.14735/amcsnn2019381
- [66] CHLEBUS P., MIKL M., BRÁZDIL M. a KRUPA P.: Funkční magnetická rezonance – úvod do problematiky. *Neurologie pro praxi*. 2005, 133-139
- [67] HLUŠTÍK, P., HORÁK D., HERZIG R. a KAŇOVSKÝ P.: Funkční zobrazování mozku pomocí magnetické rezonance v neurologii. *Neurologie pro praxi*. 2008, 9(2), 83-86
- [68] DERICIOĞLU V, AKKAYA TURHAN S, ERDEM HE, et al.: In Vivo Corneal Confocal Microscopy in Multiple Sclerosis: Can it Differentiate Disease Relapse in Multiple Sclerosis? *Am J Ophthalmol*. 2023; 250:138-148. doi: 10.1016/j.ajo.2023.01.015
- [69] ŠTORM J., ČESKÁ BURDOVÁ M., POTOČKOVÁ V., et al.: Využití rohovkové konfokální mikroskopie u neurologických onemocnění. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2021, 84/117(4) doi:10.48095/cccsnn2021341
- [70] Miranda-Cantellops N, Tiu TK. Berg Balance Testing. 2023 Feb 17. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–*. PMID: 34662032.
- [71] NOVOTNÁ K., MENKYOVÁ I. a JANATOVÁ M.: Poruchy rovnováhy u osob s roztroušenou sklerózou a možnosti rehabilitační terapie – aktuální poznatky kontrolovaných klinických studií. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2022, 85/118(2) doi:10.48095/cccsnn2022110
- [72] HAO Z, ZHANG X, CHEN P. Effects of Different Exercise Therapies on Balance Function and Functional Walking Ability in Multiple Sclerosis Disease Patients-A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(12):7175. doi: 10.3390/ijerph19127175
- [73] ŠTĚTKÁŘOVÁ I.: Evokované potenciály. *Neurologie pro praxi*. 21(4), 268-274
- [74] RIVERA V. M.: Biosimilar Drugs for Multiple Sclerosis: An Unmet International Need or a Regulatory Risk? *Neurology and Therapy*. 2019, 8(2), 177-184 doi:10.1007/s40120-019-0145-0
- [75] PÍŤHA J.: Biologická léčba roztroušené sklerózy. *Medicína pro praxi*. 2012, 9(4), 189-193
- [76] HORAKOVA D, ROCKOVA P, JIRCIKOVA J, et al.: Initiation of first disease-modifying treatment for multiple sclerosis patients in the Czech republic from 2013 to 2016: Data from the national registry ReMuS. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 35:196-202. doi: 10.1016/j.msard.2019.08.003

- [77] HALUSKOVÁ S., PAVELEK Z. a VALIŠ M.: Alemtuzumab a léčba roztroušené sklerózy v současné klinické praxi. *Neurologie pro praxi*. 2019, 20(5), 395-398 doi:10.36290/neu.2019.147
- [78] DUFEK M.: Léčba roztroušené sklerózy v České republice – možnosti a realita. *Neurologie pro praxi*. 2014, 15(1), 31-35
- [79] MELUZÍNOVÁ E.: Alemtuzumab v léčbě roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*. 2015, 16(4), 237-240
- [80] HORÁKOVÁ D., VACHOVÁ M., TVAROH A., et al: Perorální kladribin v léčbě roztroušené sklerózy – data z celostátního registru ReMuS®. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2021, 84/117(6) doi:10.48095/cccsnn2021555
- [81] KUBALA HAVRDOVÁ E.: Kladribin – mechanismus účinku. *Neurologie pro praxi*. 2017, 18(Suppl.F), 5-8 doi:10.36290/neu.2017.122
- [82] VALIŠ M. a HALÚSKOVÁ S.: Ofatumumab – nová možnost vysoce účinné terapie relabujících forem roztroušené sklerózy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2021, 84/117(5): doi:10.48095/cccsnn2021436
- [83] PIŤHA J.: Léčba cílená na B lymfocyty – významný pokrok v léčbě roztroušené sklerózy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2018, 81/114(4), 395-402 doi:10.14735/amcsnn2018395
- [84] Chemická struktura vitamínu D. In: *NEWS Medical Life Sciences: Vitamin D Biochemistry*. 2001; <https://www.news-medical.net/health/Vitamin-D-Biochemistry.aspx>
- [85] ALFREDSSON L. a OLSSON T.: Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2019, 9(4) doi:10.1101/cshperspect.a028944
- [86] TARLINTON RE, KHAIBULLIN T, GRANATOV E, et al.:The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(2):303. doi: 10.3390/ijms20020303
- [87] Prevalence roztroušené sklerózy. In: *MS International Federation*. 2013. Dostupné z: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
- [88] KINGWELL E., MARRIOTT J.J., JETTÉ N, et al.: Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13:128. doi: 10.1186/1471-2377-13-128
- [89] VASANTHAPRASAD V, KHURANA V, VADAPALLE S, et al.: Systematic literature review and meta-analysis of the prevalence of secondary progressive multiple sclerosis in the USA, Europe, Canada, Australia, and Brazil. *BMC Neurol*. 2022; 22(1):301. doi: 10.1186/s12883-022-02820-0
- [90] WALTON C, KING R, RECHTMAN L, et al.: Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020; 26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841
- [91] ROGAN E.: Activities of the European Multiple Sclerosis Platform. *European Neurology*. 2014, 72(Suppl. 1), 43-46 doi:10.1159/000367641

- [92] RIVERA VM, MEDINA MT, DURON RM, MACIAS MA.: Multiple sclerosis care in Latin America. *Neurology*. 2014; 82(18):1660-1. doi: 10.1212/WNL.0000000000000376
- [93] BRUM DG, LUIZON MR, SANTOS AC, LANA-PEIXOTO MA, et al.: European ancestry predominates in neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients from Brazil. *PLoS One*. 2013; 8(3):e58925 doi: 10.1371/journal.pone.0058925
- [94] LANA-PEIXOTO MA, FROTA ER, CAMPOS GB, MONTEIRO LP; Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70(2):102-7. doi: 10.1590/s0004-282x2012000200006
- [95] YAMABE K, DIBONAVENTURA MD, PASHOS CL.: Health-related outcomes, health care resource utilization, and costs of multiple sclerosis in Japan compared with US and five EU countries. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2019; 11:61-71. doi: 10.2147/CEOR.S179903
- [96] SAKODA A, MATSUSHITA T, NAKAMURA Y, et al.: Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 38:101872. doi: 10.1016/j.msard.2019.101872
- [97] NILSAGÅRD Y, GUNN H, FREEMAN J, et al.: Falls in people with MS--an individual data meta-analysis from studies from Australia, Sweden, United Kingdom and the United States. *Mult Scler*. 2015; 21(1):92-100. doi: 10.1177/1352458514538884
- [98] ALLA S, PEARSON J, DEBERNARD L, et al.: The increasing prevalence of multiple sclerosis in New Zealand. *Neuroepidemiology*. 2014; 42(3):154-60. doi: 10.1159/000358174
- [99] HEYDARPOUR P, KHOSHKISH S, ABTAHI S, et al.: Multiple Sclerosis Epidemiology in Middle East and North Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2015; 44(4):232-44. doi: 10.1159/000431042
- [100] ALJUMAH M, BUNYAN R, AL OTAIBI H, et al.: Rising prevalence of multiple sclerosis in Saudi Arabia, a descriptive study. *BMC Neurol*. 2020; 20(1):49. doi: 10.1186/s12883-020-1629-3
- [101] ALJUMAH M, OTAIBI HA, AL TOWAJRI G, et al.: Familial aggregation of multiple sclerosis: Results from the national registry of the disease in Saudi Arabia. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 Oct 12;6(4):2055217320960499. doi: 10.1177/2055217320960499
- [102] BUNYAN R, AL TOWAJRI G, AL OTAIBI H, et al.: Prevalence of Pediatric Onset Multiple Sclerosis in Saudi Arabia. *Mult Scler Int*. 2021; 2021:4226141. doi: 10.1155/2021/4226141
- [103] WESTERLIND Inger, BOSTRÖM H., STAWIARZ L., et al.. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014, 20(12), 1578-1583 doi:10.1177/1352458514530021
- [104] AHLGREN C, ODE'N A, LYCKE J High Nationwide Incidence of Multiple Sclerosis in Sweden. *PLoS ONE* 2014; 9(9): e108599. doi:10.1371/journal.pone. 0108599