

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA A JINÁ DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ

Diagnostika, léčba, diferenciální diagnostika

Yvonne Benešová



Brno 2014

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA A JINÁ DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ

Diagnostika, léčba, diferenciální diagnostika

MUDr. Yvonne Benešová, Ph.D.

Tiskový výstup publikace vydané na portálu LF MU
<http://portal.med.muni.cz/clanek-617-roztrousena-skleroza-diagnostika-lecba-diferencialni-diagnostika.html>

Brno 2014



OBSAH

ÚVOD	5
DIAGNOSTIKA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY	6
1. Klinická diagnóza	6
2. Diagnostická kritéria roztroušené sklerózy	10
3. Magnetická rezonance	11
T2 obraz	11
FLAIR	12
T1 obraz	13
Spinální léze	15
Optický nerv	15
Šedá hmota	16
Mozková atrofie	16
Novější metody zobrazení	17
4. Vyšetření mozkomíšního moku	18
Typický likvorologický nález u roztroušené sklerózy	19
MRZ reakce	20
5. Evokované potenciály	20
Zrakové evokované potenciály	20
Sluchové kmenové evokované potenciály	21
Somatosenzorické evokované potenciály	22
Motorické evokované potenciály	23
6. Oftalmologické vyšetření	24
Optická koherentní tomografie	24
LÉČBA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY	25
Léčba akutní ataky	25
Imunomodulační léčba	25
1. Léky první volby	25
Disease Modifying Drugs (DMD)	25
Neutralizační protilátky	26
Glatiramer acetát	26

2. Léky druhé volby	26
Natalizumab (Tysabri®)	26
Fingolimod (Gilenya®)	28
Mitoxantron (MTX)	29
3. Nová generace imunomodulační a imunosupresivní léčby	30
4. Neuroprotektce	33
5. Symptomatická léčba	33
6. Limitace současné léčby	33
7. Léčba roztroušené sklerózy v těhotenství	34
DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY	36
VARIANTY ZÁNĚTLIVÝCH DEMYELINIZAČNÍCH ONEMOCNĚNÍ	39
1. Marburgova akutní roztroušená skleróza	39
2. Koncentrická skleróza	39
3. Akutní diseminovaná encefalomyelitida	40
4. Tumoriformní roztroušená skleróza	41
5. Neuromyelitis optica	41
Diagnostická kritéria	42
Epidemiologie a patofyziologie	42
Zobrazovací metody a laboratorní vyšetření	43
Průběh onemocnění	44
Léčba	44
ZDROJE OBRÁZKŮ	45
LITERATURA	46
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	56

ÚVOD

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické, zánětlivé, demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému (CNS) postihující mozek, míchu a optické nervy. Poprvé byla popsána již v roce 1868 Jean-Martin Charcotem v patologických studiích pod názvem *sclérose en plaques*. Typickou známkou RS je opakující se demyelinizace CNS, diseminovaná v prostoru a čase.

V současnosti postihuje celosvětově asi 2,5 miliónu lidí a je hlavní příčinou neurologické invalidity mladých dospělých osob. Navíc incidence a prevalence této choroby v posledních letech stále mírně stoupá.

V posledních desetiletích došlo na základě intenzivního výzkumu k výraznému posunu v diagnostice a léčbě tohoto invalidizujícího onemocnění.

Původní diagnostická kritéria se opírala především o klinický obraz a vyšetření mozkomíšního moku. Další vývoj laboratorních a zejména zobrazovacích metod významně napomáhá diagnostikovat onemocnění již ve velmi časném stádiu a podstatně se uplatňuje také v diferenciální diagnostice. Magnetická rezonance (MR) a její pokročilé metody zobrazení, například magnetizační transfer, difuzně vážený obraz, spektroskopie, funkční MR, pulzní sekvence, relaxometrie a další umožňují hodnotit stupeň poškození tkáně, její reparaci, mozkovou atrofii a také účinnost imunomodulační terapie.

Cílem práce, která vychází z nejnovějších vědeckých poznatků, je shrnutí současných vědomostí, které se týkají diagnostiky, diferenciální diagnostiky a léčby této choroby. Vývoj nové, ještě účinnější, specifické farmakoterapie může podstatně zlepšit prognózu tohoto závažného onemocnění.

DIAGNOSTIKA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

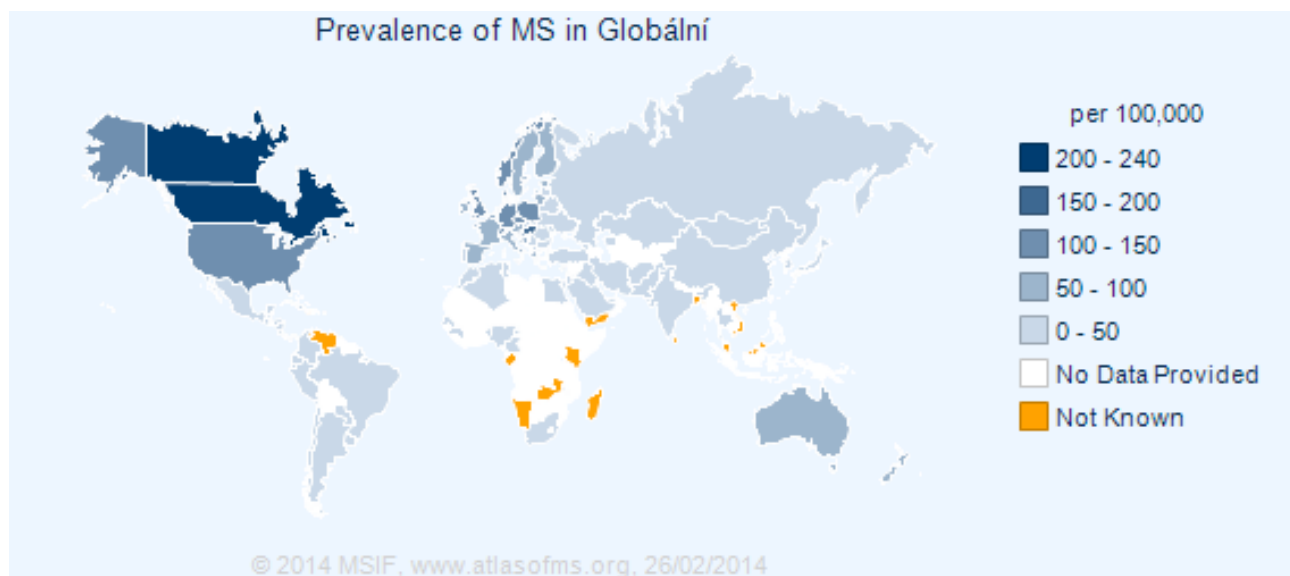
1. KLINICKÁ DIAGNÓZA

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické, zánětlivé, autoagresivní, demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Dochází ke ztrátě myelinu v zánětlivých ložiscích bílé hmoty CNS a současně již od počátku i k axonálnímu poškození (Zoukos, 2004; Hartung et al., 2004).

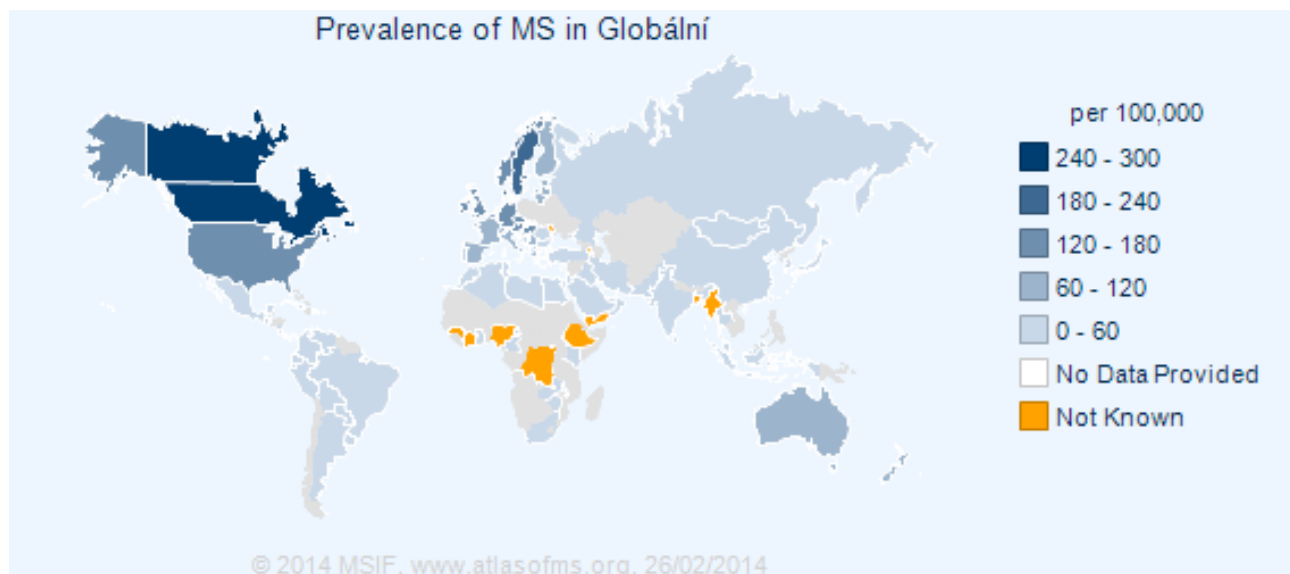
Poprvé byla popsána jako samostatná choroba již v roce 1868 francouzským neurologem Jean-Martin Charcotem (1825–1893). Po shrnutí dřívějších nálezů a doplnění svých vlastních klinických a patologických pozorování Charcot nemoc nazval sclérose en plaques. Před Charcotem popsali mnoho klinických detailů onemocnění britský profesor patologie Robert Carswell (1793–1857) a francouzský profesor anatomické patologie Jean Cruveilhier (1791–1873).

RS se zpravidla rozvíjí mezi 20.–40. rokem života, zřídka se onemocnění klinicky manifestuje již v dětství nebo po 60. roce věku. Jedná se o onemocnění společensky a zdravotnicky velmi závažné, neboť patří mezi nejčastější příčiny chronické invalidity mladých lidí. Postihuje častěji ženy, ve srovnání s muži v rozmezí 1,5–2,5× a tento nepoměr se v posledních letech dále zvyšuje.

Odhaduje se, že postihuje více než 2,5 miliónu lidí na světě, navíc jeho incidence a prevalence v posledních letech stále mírně stoupá (Obr. 1a, b). Frekvence výskytu nemoci se liší u jednotlivých etnik, největší vnímavost má indoevropská rasa, černá rasa poloviční a orientální nejnižší. Prevalence onemocnění se zvyšuje se vzdáleností od rovníku, v České republice je vysoká, činí přibližně 150/100 tis. obyvatel (Havrdová, 2002). Na severu Spojených států amerických (USA), v Kanadě a severní Evropě činí až 300/100 tis. obyvatel. Na jihu USA, jihu Evropy činí okolo 80/100 tis., v Austrálii 90/100 tis. a na Středním východě 4–39/100 tis. obyvatel (Vachová, 2012). Mezi oblasti nízkého rizika s prevalencí do 20/100 tis. obyvatel řadíme Latinskou Ameriku, nejnižší riziko s prevalencí 5/100 tis. pak vidíme v Asii a Africe (Obr. 1).



Obr. 1a World Health Organisation, Multiple sclerosis International Federation [on-line]. Atlas Multiple sclerosis resources in the world 2008. Available from: <http://www.atlasofms.org/>



Obr. 1b World Health Organisation, Multiple sclerosis International Federation [on-line]. Atlas Multiple sclerosis resources in the world 2013. Available from: <http://www.atlasofms.org/>

KLINICKÁ MANIFESTACE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

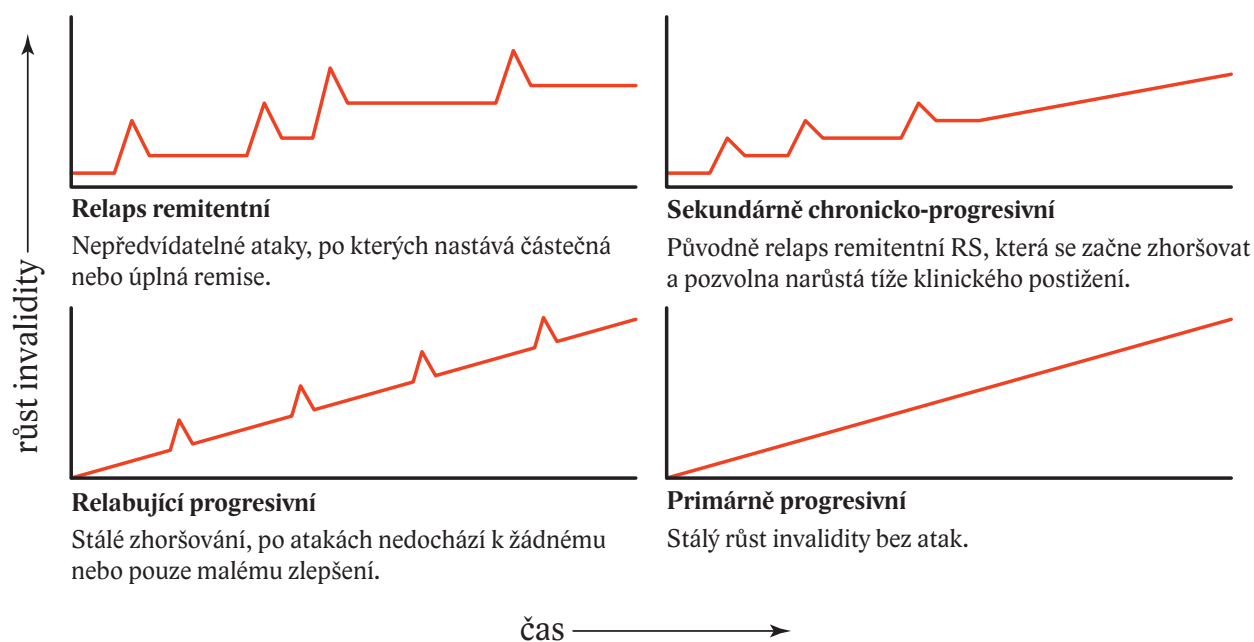
Podle průběhu lze onemocnění rozdělit na několik forem (Obr. 2). Onemocnění se nejčastěji klinicky manifestuje akutně vzniklým komplexem neurologických příznaků, který je způsoben vzplanutím zánětu v CNS. Jedná se o tzv. ataku, neboli relaps, který je definován vznikem nových nebo zhoršením stávajících symptomů, trvajících 24 hodin a více, bez současného infekčního onemocnění či teploty. Po několika týdnech, většinou čtyřech až šesti dochází ke zlepšení klinického stavu. Může být úplné, většinou však po atace přetrvává určitý stupeň neurologického postižení. Po proběhlé atace následuje různě dlouhé období remise bez nových klinických příznaků, které může trvat i několik let (McDonald et al., 2001). První ataku onemocnění nazýváme klinicky izolovaný syndrom (CIS). Při rozvoji další ataky dojde ke konverzi do klinicky jisté RS- CDMS. Mc Donaldova kritéria definují další podmínky, které umožňují stanovení diagnózy RS již po první atace klinických příznaků v případě, že jsou splněna kritéria paraklinická (abnormity specifické pro RS na MR či výsledky analýzy mozkomíšního moku). Nejčastěji choroba probíhá jako **relaps-remitentní RS** (RR RS), která se vyskytuje asi v 85 % (Achiron, 2004). Je charakterizována střídáním klinických atak, po kterých následuje různě dlouhé období remise. V období mezi atakami neurologický deficit nenarůstá. V ložisku zánětu dochází k postižení myelinu a v různé míře i k postižení nervových vláken – axonů. Ve chvíli, kdy dojde k vyčerpání rezervní kapacity CNS, dochází k nevratnému neurologickému postižení. Choroba proto u velké části RRRS pacientů přechází během 10–15 let do **sekundárně chronicko-progresivní formy** (SP RS) s inkompletní úzdavou po každém relapsu a pozvolna narůstá tíže klinického postižení a invalidita (Obr. 3).

Velmi častým prvním příznakem onemocnění je optická neuritida. Jedná se většinou o monokulární postižení vizu. Pacient udává mlhavé vidění nebo i ztrátu zraku, bolest za očním bulbem a při pohybech bulbu a výpadky zorného pole. Dochází také k častému postižení ostatních hlavových nervů. Při postižení okohybných nervů si nemocný stěžuje na diplopii, setkáváme se také s periferní parézou lícního nervu, internukleární oftalmoplegií či neuralgií trigeminu. Mezi další časté symptomy řadíme brnění, pálení a poruchu citlivosti, mohou být přítomny různé stupně centrálních paréz, klinicky se manifestující jako hemiparézy či spastické paraparézy. Při postižení mozečku vážne koordinace pohybů, bývá přítomna skandovaná řeč, objevuje se intenční tremor, což brání pacientovi vykonávat jemnější pohyby. Poškození vývojově starších částí mozečku vede k pocitu nejistoty v prostoru a vrávorání při chůzi, což v některých případech neumož-

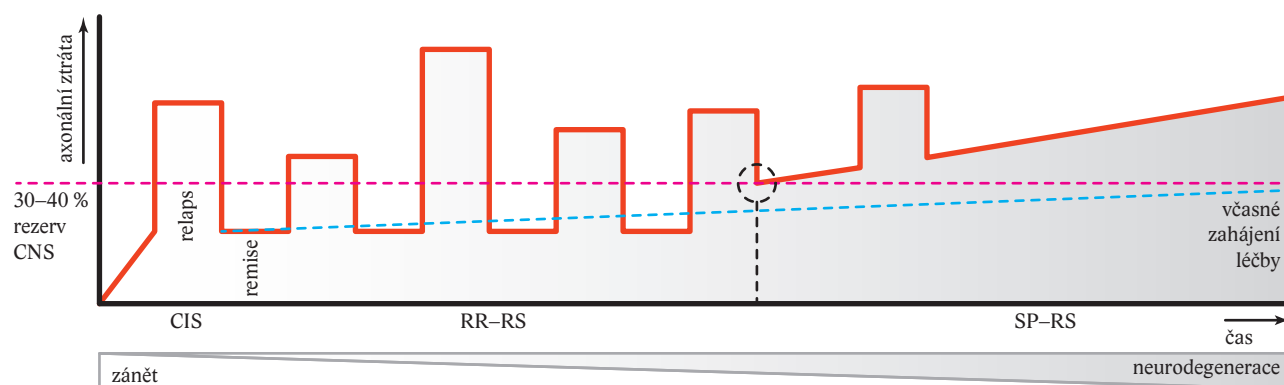
ňuje chůzi ani s oporou holí i při nepřítomnosti paréz. Pokud se plaka vyskytne v podkorové oblasti, může navodit také epileptický paroxysmus. Velmi obtěžující jsou také poruchy sfinkterových funkcí. Setkáváme se zejména s poruchou močení – imperativní mikcí, retencí nebo inkontinencí a jejich kombinacemi. Asi 60 % mužů trpí v průběhu RS erektilní dysfunkcí. Dalším příznakem, který velmi limituje průchodnost a později i schopnost sebeobsluhy nemocných je patologická únava, která je přítomna asi u 85 % pacientů. Může být přechodná, provázející ataku onemocnění, vyskytuje se však i dlouhodobá únava. K těmto projevům se přidávají psychické problémy (deprese, rozmrzelost, výkyvy nálad, celková emoční labilita, méně často euforie), poruchy soustředění a paměti (Hartung et al., 2004).

Zhruba u 10 % pacientů dochází od počátku choroby k pozvolnému, kumulativnímu zhoršování stavu bez atak, jedná se o **primárně progresivní RS** (PP RS) (Achiron, 2004). Asi u 3 % pacientů může mít choroba velmi agresivní průběh s těžkými atakami neurologické symptomatologie s nedostatečnou úpravou a rychlým rozvojem neurologického deficitu, hovoříme o **relabující progresivní RS**. Zřídka může onemocnění probíhat benigně a ani po mnoha letech nedochází k rozvoji atak či nárůstu invalidity. V současné době však neexistují žádné biomarkery, které by umožnily tento průběh prospektivně stanovit.

Nejvíce používanou škálou objektivního hodnocení klinického stavu je Kurtzkeho stupnice postižení (Expanded Disability Status Scale), známá též jako EDSS či Kurtzkeho škála (Kurtzke, 1983). Kvantifikuje tíži postižení těchto funkčních systémů: zraku, motoriky, kmenových, mozečkových, senzitivních funkcí, sfinkterů a zahrnuje také orientační hodnocení kognitivního postižení a únavy.



Obr. 2 Formy roztroušené sklerózy

**Obr. 3** Průběh roztroušené sklerózy

2. DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Do roku 2001 byla používána v diagnostice RS Poserova a pozdější Schumacherova kritéria. Po zavedení magnetické rezonance (MR) do praxe byla definována kritéria McDonaldova (McDonald et al., 2001). Byla vytvořena v roce 2001 na základě doporučení mezinárodního konsenzu ve spolupráci s americkou National Multiple Sclerosis Society (NMSS). Využívají pokroku v technikách MR a ulehčují diagnostiku RS. McDonaldova kritéria byla revidována v roce 2005 a 2010 (Polman et al., 2005; Polman et al., 2011), (Tab. 1). Pomocí MR lze hodnotit diseminaci onemocnění v prostoru a čase. Longitudinální sledování MR nálezů umožňuje průkaz nových, subklinických lézí i při absenci klinické ataky a tím splnění diagnostických kritérií diseminace v prostoru či čase (Tab. 2). Význam MR však nelze nadhodnotit, diagnostika musí být komplexní a založena na hodnocení klinického stavu, historie onemocnění, zobrazovacím vyšetření, vyšetření evokovaných potenciálů (EP), mozkomíšního moku a dalších. Nález svědčící pro demyelinizaci může být totiž v některých případech prokázán na MR i bez přítomnosti klinických známek choroby, tj. přítomnosti relapsů nebo progresivního neurologického postižení. Další pomocná vyšetření, např. EP nebo vyšetření mozkomíšního moku poskytují podrobnější informace o probíhajícím zánětlivém procesu v CNS. Stávající kritéria však neumožňují stanovit diagnózu v případě, že se jedná o pravděpodobné onemocnění. Longitudinální studie, které by sledovaly vývoj nemoci u tohoto typu pacientů nebyly dosud provedeny.

Tab. 1 Diagnostická kritéria roztroušené sklerózy: revidovaná McDonaldova diagnostická kritéria z roku 2010

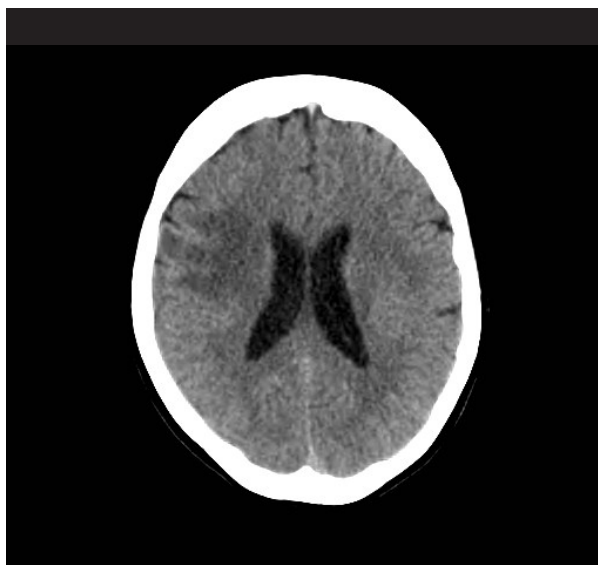
Klinická kritéria (ataky)	Objektivní (léze)	Další údaje potřebné ke stanovení DG
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí nebo objektivní klinický průkaz 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky	Žádné. Klinická symptomatika stačí; další doklady jsou žádoucí, musí být v souladu s RS
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru); nebo další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS
1	Objektivní klinický průkaz ≥ 2 lézí	DIT (diseminace v čase); nebo druhá klinická ataka
1	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS (diseminace v prostoru); nebo další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS a zároveň DIT (diseminace v čase); nebo druhá klinická ataka
0 (progrese od počátku)	Rok progrese nemoci (retrospektivně nebo prospektivně) a nejméně dvě následující kritéria: DIS (diseminace v prostoru) v mozku prokázána pomocí ≥ 1 T2 léze v periventrikulární, juxtakortikální nebo infratentoriální oblasti; DIS v míše prokázána pomocí ≥ 2 T2 lézí; nebo pozitivní CSF (likvor)	

Tab. 2 Revidovaná McDonaldova diagnostická kritéria (2010)

MR kritéria diseminace v prostoru	
Průkaz diseminace lézí v prostoru (DIS)	≥ 1 T2 léze nejméně ve dvou ze čtyř oblastí CNS; periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální nebo míšní. Pro demonstraci diseminace v prostoru není nutné, aby některá z lézí vychytávala gadolinium. Jestliže má pacient klinicky kmenový nebo míšní syndrom, symptomatické léze se nezapočítávají do počtu lézí.
Průkaz diseminace lézí v čase (DIT)	Nová T2 a/nebo gadolinium vychytávající léze na další MRI oproti prvnímu MRI skenu bez ohledu na načasování prvního skenu nebo současná přítomnost asymptomatických gadolinium vychytávajících lézí a nevychytávajících lézí v jakoukoli dobu.

3. MAGNETICKÁ REZONANCE

První vyšetřovací metodou, schopnou prokázat demyelinizační ložiska byla počítačová (computerová) tomografie (CT). Senzitivita této metody je však velmi nízká, zobrazují se pouze RS léze s těžkou destrukcí tkáně jako hypodenzní ložiska (Obr. 4).



Obr. 4 Pacientka s atakou RS. Na akutním CT vyšetření je patrna hypodenzita vpravo fronto-temporálně.

Nejsenzitivnější metodou v diagnostice RS je MR.

Základní protokol v diagnostice RS zahrnuje: T2 obraz, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), nativní T1 obraz a T1 po podání kontrastní látky. Postkontrastní T1 obraz umožňuje detekovat porušenou hematoencefalickou bariéru (HEB), což vypovídá o aktivitě choroby. Použití tohoto protokolu umožňuje a) diagnostiku RS b) vyloučení jiných onemocnění c) objektivně měřit změny v průběhu onemocnění, případně monitorovat efekt léčby.

T2 OBRAZ

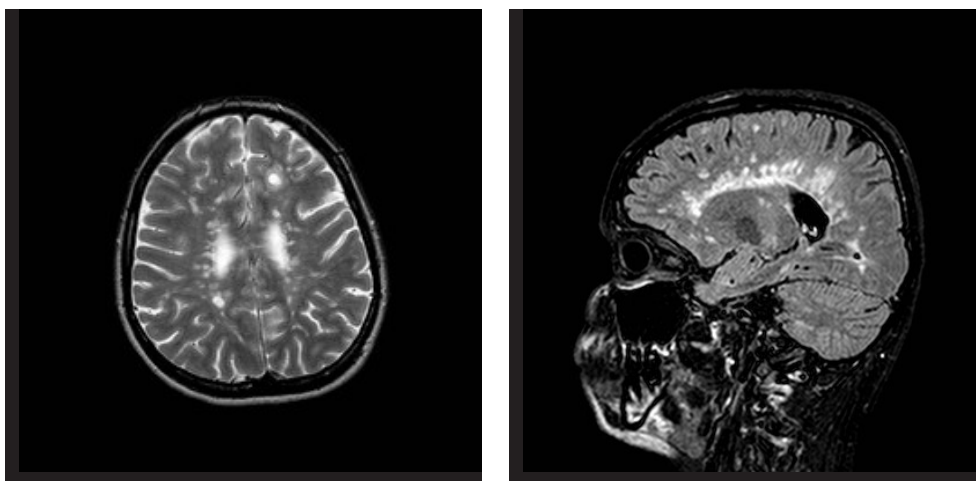
Je charakterizován dlouhým časem echa a dlouhým repetičním časem. Zánět a demyelinizace v CNS naznačuje prodloužení repetičního času a echa v T2 obraze a dochází ke zvýšení intenzity signálu (Fox et al., 2011). Plaky mají zvýšenou intenzitu signálu v T2 obraze (Obr. 5a, 6a, 9e, 10e).

Typické RS léze mají kruhový nebo ovoidní tvar a jejich velikost kolísá nejčastěji od 5 do 10 milimetrů. Pokud velikost přesáhne 1 cm, hovoříme o tumoriformní place (Obr. 8). Ložiska se mohou vyskytnout kdekoliv v mozku a/nebo míše, hlavní predilekční lokalizací je periventrikulární oblast, corpus callosum a juxtakortikální oblast. Léze corpus callosum se typicky šíří radiálně od povrchu komor a nazývají se Dawsonovy prsty (Obr. 5b). V hluboké bílé mozkové hmotě se také často vyskytují hyperintenzní ložiska, která však nejsou pro RS specifická. Infratentoriální léze mohou být přítomny v oblasti mozečku, pontu, mezencefalu či prodloužené míše (Obr. 7). Zřídka může být postižena také hluboká šedá hmota, např. bazální ganglia nebo thalamus. V okolí akutních T2 hyperintenzních lézí může být přítomen edém, který se zobrazuje jako halo. Edém postupem času vymizí a většina ložisek dosáhne své konečné velikosti do šesti měsíců (Fox et al., 2011; Vaněčková et al., 2008).

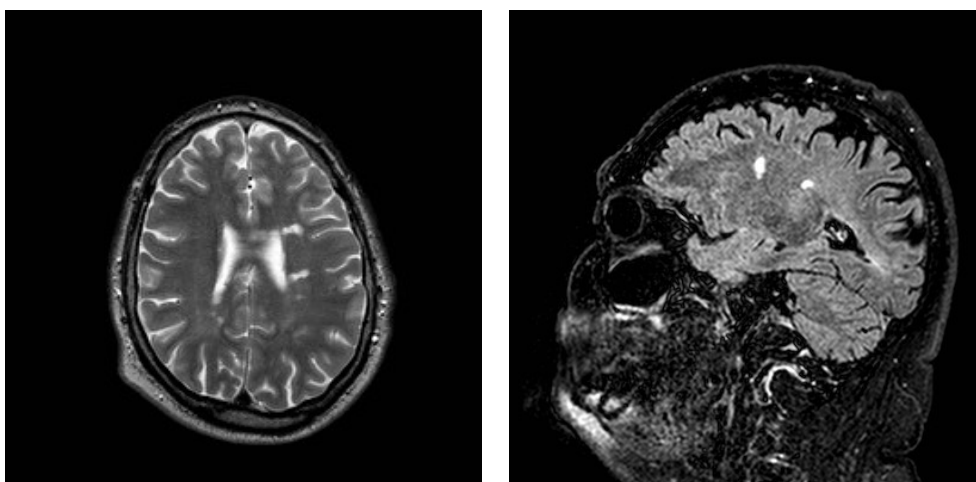
Zejména u starších nemocných a pacientů s vaskulárními riziky nebo migrénou také často prokazujeme nespecifická, T2 hyperintenzní ložiska v hluboké bílé hmotě. Tito nemocní s negativní anamnézou svědčící pro RS, hlubokými T2 lézemi bílé hmoty, které šetří periventrikulární, subkortikální oblast a oblast zadní jámy či vyskytující se paraventrikulárně, musí být dále podrobně diferenciatně diagnosticky došetřeni (Fox et al., 2011).

FLAIR

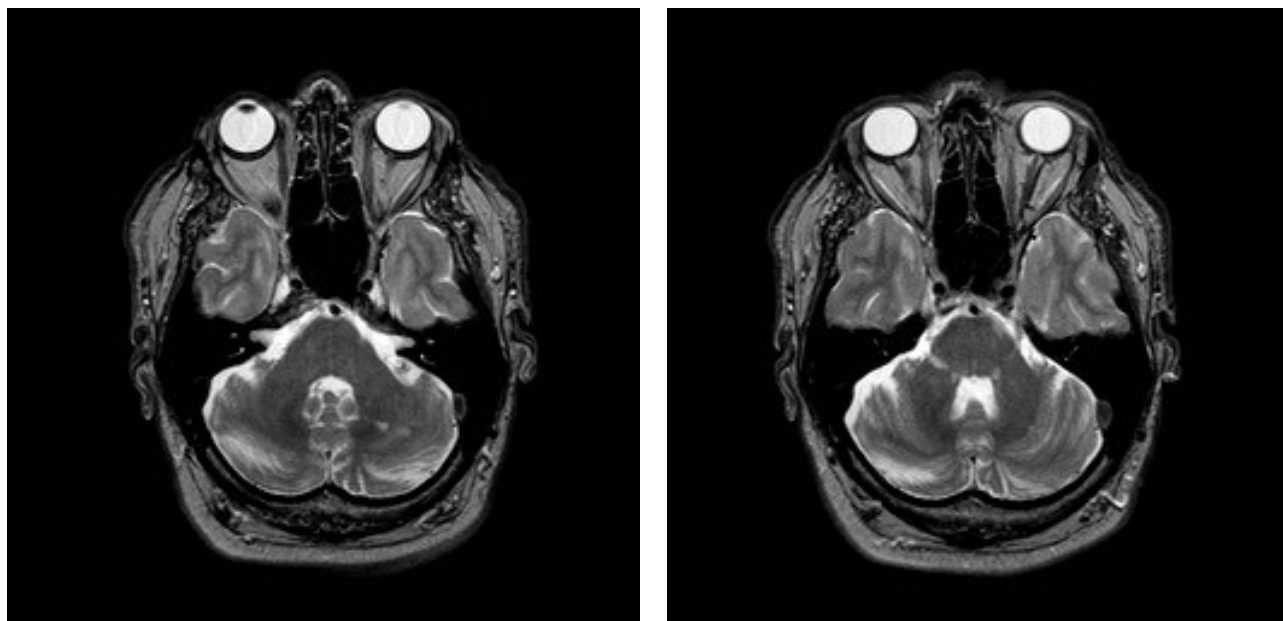
Jedná se o techniku, pomocí které se eliminuje signál likvoru a umožňuje lepší rozlišení mezi RS lézí a mozkomíšním mokem (Obr. 5b, 6b, 9f, 12b). Přínosná je zejména 3D FLAIR sekvence. Mezi další pulzní sekvence řadíme turbo spin-echo a double-inversion recovery (DIR). Tato sekvence využívá dva odlišné inverzní pulzy, potlačující nejen signál likvoru ale i bílé hmoty, což umožňuje vynikající odlišení šedé a bílé hmoty. Zřetelnou výhodou FLAIR a DIR sekvencí je tedy potlačení signálu mozkomíšního moku, což umožní lepší zobrazení zejména periventrikulárních a subkortikálních lézí. Nevýhodou FLAIR je snížená rozlišovací schopnost u lézí lokalizovaných v kmeni a mozečku (Bakshi et al., 2001).



Obr. 5 Mladá pacientka (22 let) s pokročilým demyelinizačním postižením s typickým obrazem mnohočetných periventrikulárních ložisek.
a) T2 obraz, b) Flair-Dawsonovy prsty



Obr. 6 Pacient s typickou lokalizací ložisek supratentoriálně – periventrikulárně.
a) T2 obraz, b) Flair



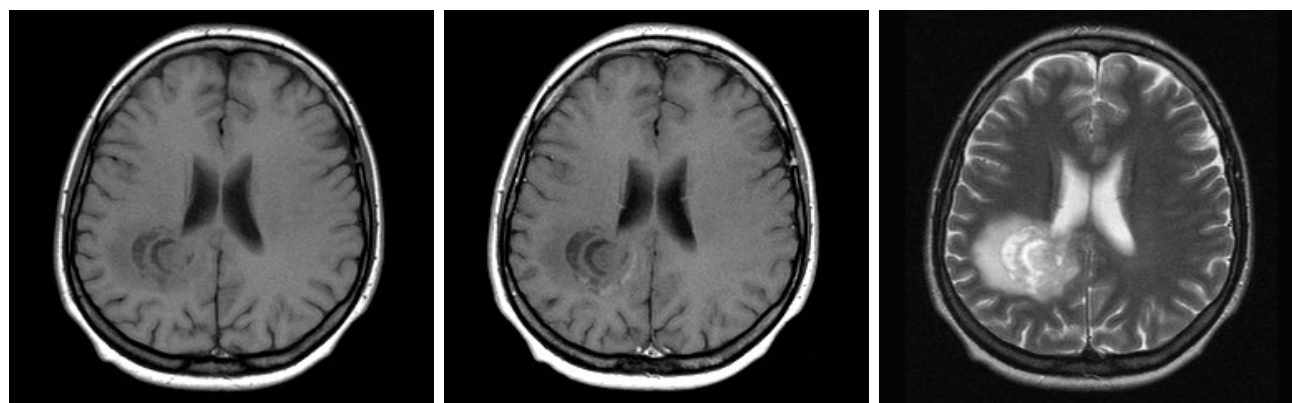
Obr. 7 Pacient s typickou lokalizací ložisek v zadní jámě lební (T2 obraz).

T1 OBRAZ

T1 dutiny jsou abnormálně hyposignální ložiska, která vznikají na podkladě výrazné tkáňové destrukce, axonální ztráty a demyelinizace (Obr. 8a; 9a, b; 10a, b). Nazývají se také T1 černé díry, jejichž množství u jednotlivých pacientů kolísá. Vyskytují se zřídka v zadní jámě nebo míše. Patologické studie prokazují vyšší korelaci s prokázanou demyelinizací a axonální ztrátou než u T2 lézí (Fisher et al., 2007).

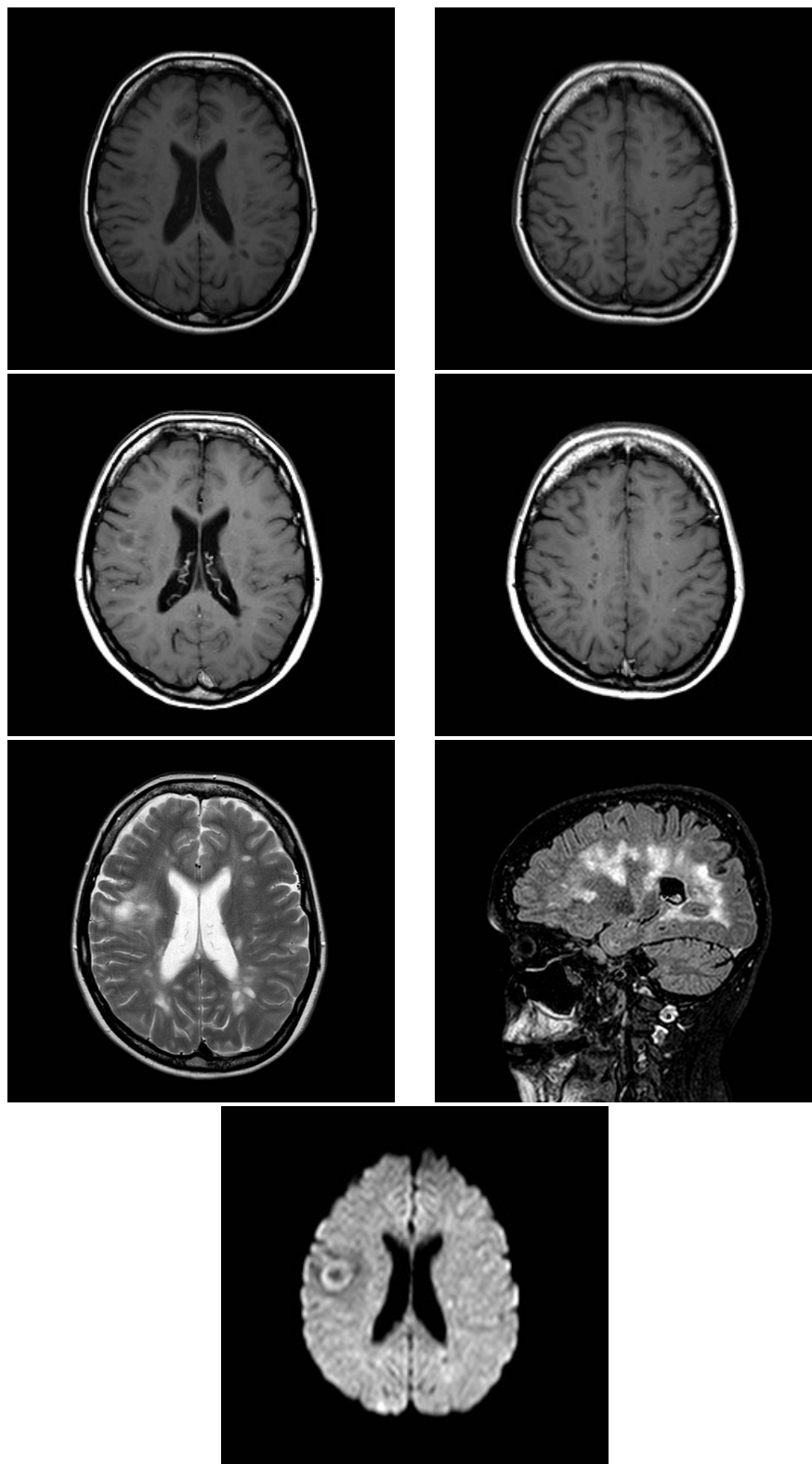
T1 OBRAZ PO PODÁNÍ KONTRASTNÍ LÁTKY

Po podání kontrastní látky – gadolinia se zobrazují oblasti velmi aktivního zánětu, kde dochází k porušení HEB (Miller et al., 1993), tzv. enhancement (Obr. 8b; 9c, d; 10c, d). Jeho tvar může být prstenčitý, nodulární či heterogenní. Prstenčitý bývá obvykle přítomen u reaktivace staré léze. Všechny T2 léze se většinou sytí při svém rozvoji, což přetrvává několik dní nebo týdnů, pouze u 5 % pacientů tři a více měsíců. Léze sytící se po podání gadolinia nejsou většinou zachyceny na rutinním MR. Senzitivitu detekce těchto lézí může zvýšit vyšší dávka gadolinia či pozdější vyšetření po aplikaci kontrastu – např. 15 minut a více nebo kombinací se sekvencí magnetizačního transferu (Silver et al., 2001). Vývoj sytící se léze do T1 léze je spojen s výraznější progresí nemoci (van Waesberghe et al., 1999).



Obr. 8 Tumoriformní plaka RS vpravo periventrikulárně. Patrné je jemné postkontrastní syčení v dorsomediální části obvodu ložiska (T1 po aplikaci kontrastní látky). V okolní bílé hmotě je přítomen edém (T2 obraz).

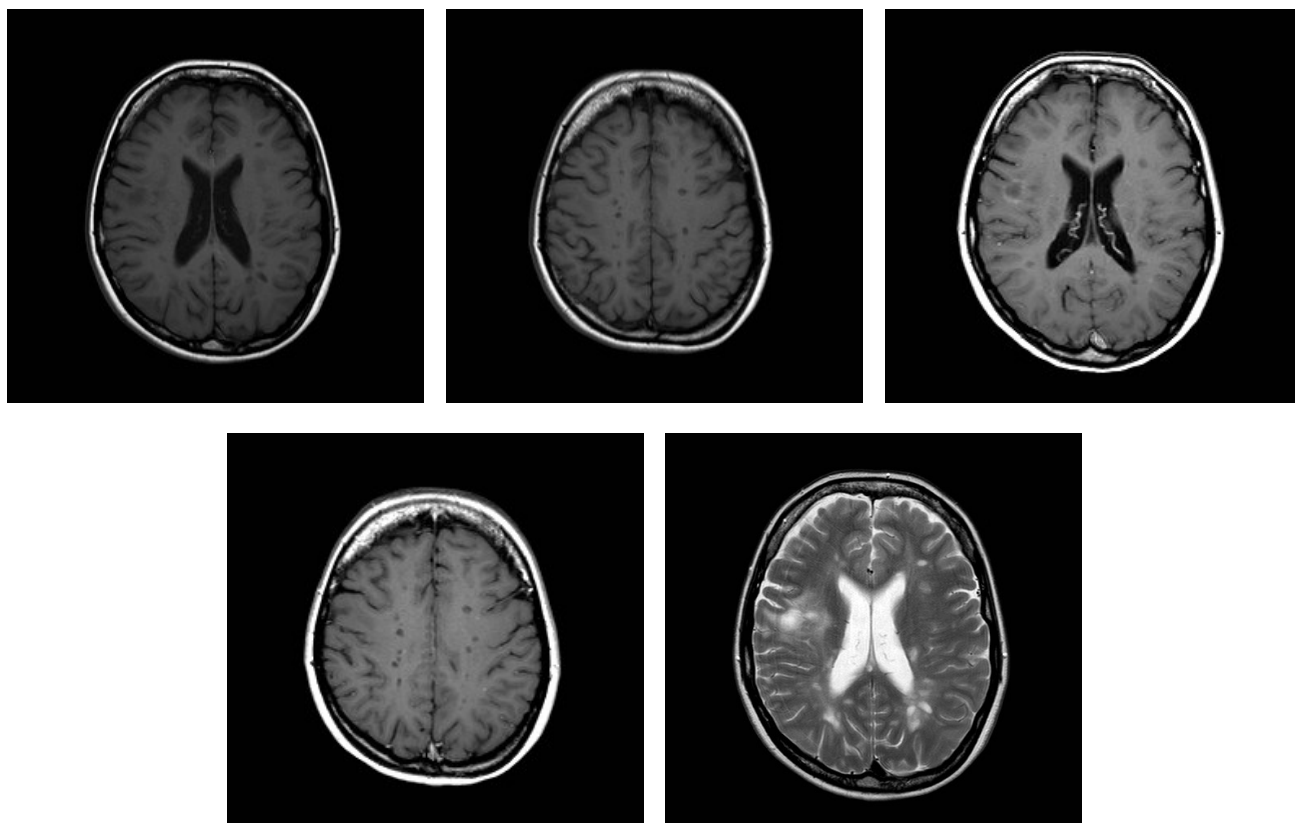
a) T1 obraz, b) T1 obraz po aplikaci kontrastní látky, c) T2 obraz



Obr. 9 Pacientka s akutní atakou RS. MR vyšetření s nálezem prstenčitého ložiska akutní demyelinizační plaky s typickým postkontrastním sycením v podobě neúplného prstence (a, c, e). V DWI obraze má tato léze omezenou difuzi (DWI). Kromě této léze jsou patrna mnohočetná ložiska periventrikulárně (FLAIR-f). Některé z těchto lézí mají nativně T1 hypointenzní korelát (b), jiné se postkontrastně sytí při aktivitě demyelinizačního onemocnění (d).

V DWI obraze má tato léze omezenou difuzi (g).

- a) T1 obraz, b) T1 obraz, c) T1 obraz po podání kontrastní látky,
d) T1 obraz po podání kontrastní látky, e) T2 obraz, f) Flair, g) DWI



Obr. 10 Na kontrolním MR vyšetření s odstupem 19 dní je patrna celková regrese nálezu – v okolí největšího ložiska je menší zóna edému (e), prstenčité sycení zde je méně výrazné (c). Stejně tak došlo k regresi sycení drobnějších lézí v centrum semiovale (d).

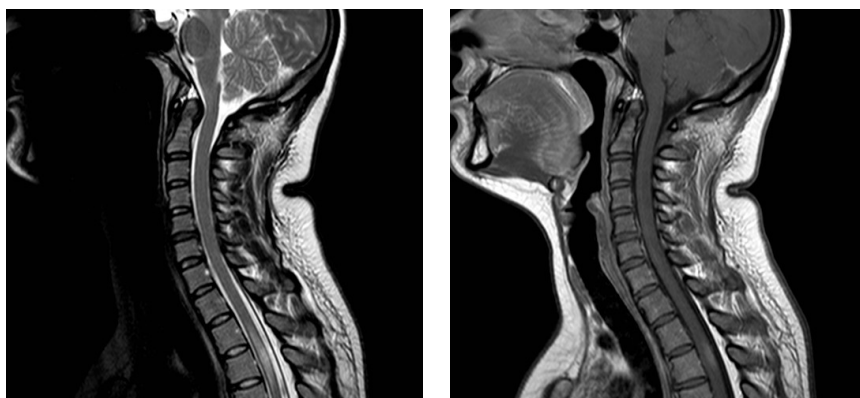
a) T1 obraz, b) T1 obraz, c) T1 obraz po podání kontrastní látky,
d) T1 obraz po podání kontrastní látky, e) T2 obraz

SPINÁLNÍ LÉZE

U RS dochází k častému poškození míchy (Obr. 11). Demyelinizační léze mají v T2 zobrazení také typický kruhový nebo ovoidní tvar jako v mozku a jsou většinou omezeny na 1–2 míšní segmenty. Plaky jsou nejčastěji lokalizovány v krčním úseku. Míšní léze bývají většinou jednostranné, lokalizované v postranních nebo zadních částech míchy a v 80 % postihují méně než polovinu příčného řezu. Oblast aktivního zánětu a sekundárního poškození HEB se také zobrazuje podáním kontrastní látky jako tzv. sytící se léze. Zánětlivý edém může vést k rozvoji krátkodobé míšní expanze. Konvenční T2 obrazy však mají nízkou senzitivitu pro odlišení RS lézi od normální míšní tkáně. V histopatologických nálezech míchy ve studiích post mortem byl prokázán signifikantně větší rozsah demyelinizace než na korespondující MR (Berges et al., 2002). Senzitivitu detekce demyelinizačních míšních lézí lze zvýšit použitím přístrojů o vyšší intenzitě magnetického pole, tj. 1.5 Tesla a více, sagitální pulzní sekvence- short tau inversion recovery (STIR), axiální T2 pulzní sekvence a zobrazením pomocí protonové denzity.

OPTICKÝ NERV

RS léze, které postihují oční nerv nebývají průkazné na konvenčních T2 nebo FLAIR MR zobrazeních, neboť signál okolního tuku převyšuje signál očního nervu. Použitím pulzní sekvence STIR lze signál retrobulbárního tuku suprimovat (Hickman, 2007).



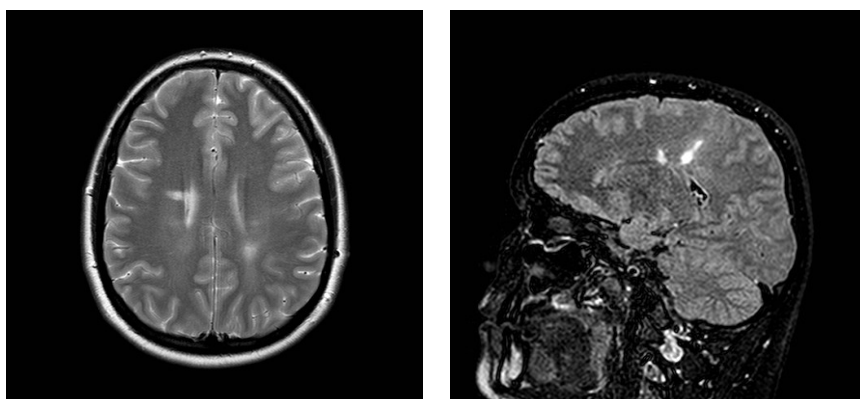
Obr. 11 Pacientka s RS s patologickým, naznačeně expansivním míšním ložiskem v etáži Th2–4, které se sytí po aplikaci kontrastní látky.
a) T2 obraz, b) T1 obraz po aplikaci kontrastní látky

ŠEDÁ HMOTA

RS postihuje nejen bílou, ale také šedou hmotu, ve které lze prokázat demyelinizaci a atrofii (Kutzelnigg et al., 2005). Pomocí standardního MR protokolu se však kortikální léze nezobrazí. V současné době probíhají studie zaměřené na zlepšení průkazu a kvantifikaci kortikálních lézí a atrofie. Mezi novější zobrazovací techniky, pomocí kterých lze část kortikálních lézí vizualizovat řadíme např. DIR.

MOZKOVÁ ATROFIE

Častým nálezem, se kterým se u RS setkáváme je mozková, míšní atrofie a atrofie optického nervu (Obr. 12). V důsledku mozkové atrofie dochází k rozšíření třetí komory, postranních komor a rozšíření kortikálních sulků. Může být přítomna již v nejčasnějších stádiích onemocnění. Stupeň mozkové a míšní atrofie lze kvantitativně a v reprodukovatelné míře měřit pomocí specializovaných programů. Byla prokázána korelace atrofie s tzv. black holes (Paolillo et al., 2000), odráží stupeň klinického postižení (Rudick et al., 2000) a predikuje pozdější invaliditu (Fisher et al., 2002; Horáková et al., 2009; Vaněčková et al., 2009). Řada studií potvrzuje, že současná imunomodulační léčba zpomaluje progresi atrofie v čase a potvrzuje její přínos z dlouhodobého hlediska (Filippi et al., 2004).



Obr. 12 Mladá pacientka (22 let) s pokročilým demyelinizačním postižením. Jsou patrné známky atrofie – vzhledem k věku větší šíře komor na axiálních T2 skenech a gracilita kalózního tělesa na FLAIR.
a) Axiální T2 obraz, b) Flair

NOVĚJŠÍ METODY ZOBRAZENÍ

MAGNETIZAČNÍ TRANSFER (MTR)

Umožňuje senzitivní měření tkáňového poškození a může hodnotit stupeň demyelinizace, remyelinizace a axonální ztráty nejen u ložisek patrných v T2 obraze, ale i u normálně vypadající bílé i šedé mozkové hmoty (NAWM a NATB).

MAGNETICKÁ REZONANČNÍ SPEKTROSKOPIE (MRS)

Umožňuje kvantitativní měření některých metabolitů, např. N-acetyl aspartátu (NAA), glutaminu, cholinu, glutamátu a dalších. Tyto látky jsou podstatné v základním energetickém metabolismu, jako neurotransmitery, stavební materiál buněčných membrán či jako antioxidanty. Spolehlivé kvantitativní údaje mohou přispět k výzkumu patofyziologie a etiologie závažných, např. neurologických, psychiatrických nebo onkologických chorob a ke zlepšení jejich diagnostiky.

MRS může poskytnout kvantitativní informaci o aktivním zánětlivém procesu a axonálním poškození. NAA je přítomen v axonech a neuronech, jeho zvýšení koreluje s axonální ztrátou, poškozením nebo dysfunkcí. V počáteční fázi vývoje RS nemusí MR prokázat žádné změny v bílé hmotě mozkové. Na rozdíl od toho v MR spektrech mohou být se značným předstihem viditelné zřetelné změny koncentrací zejména NAA (zvětšování koncentrace jako odraz destrukce nebo ztráty funkčnosti axonů), myo-inositolu a celkového cholinu (zvětšování koncentrace jako odraz zánětu anebo demyelinizace). Ztráty neuronů způsobují pokles koncentrace glutamátu a glutaminu (Starčuk et al., 2005).

U nádorů, například astrocytomů naopak nacházíme pokles hladiny NAA v důsledku náhrady zdravých neuronů infiltrujícími nádorovými buňkami. Koncentrace cholinu u low-grade astrocytomů se zvyšuje hlavně v důsledku probíhající syntézy buněčných membrán a nárůstu počtu buněk (Starčuk et al., 2005).

DIFFUSION-TENSOR IMAGING (DTI)

Toto zobrazení umožňuje stanovit směr difuze vody v CNS a přesněji zobrazit patologické procesy v bílé hmotě. Trakty bílé hmoty za normálních okolností vykazují vysoký stupeň anizotropie, která se při demyelinizaci snižuje (Obr. 9g) (Keřkovský et al., 2012).

DIFUZNĚ VÁŽENÝ OBRAZ (DWI)

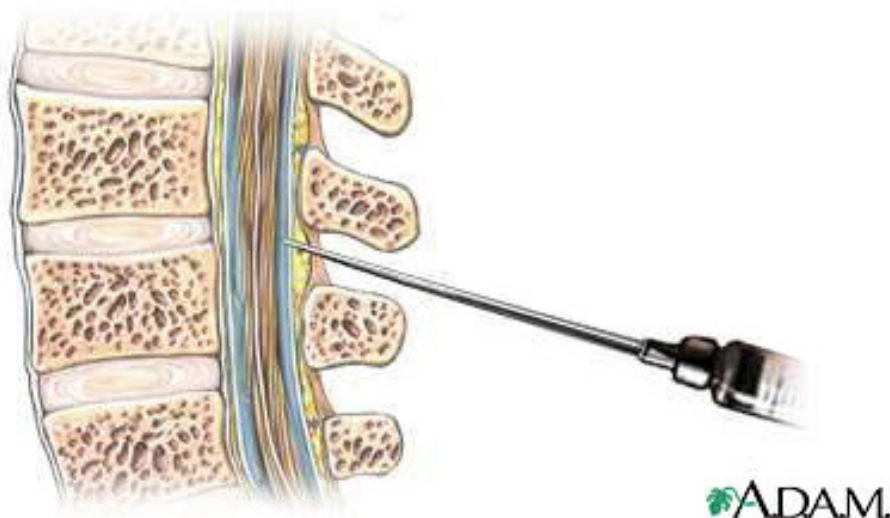
Toto zobrazení nás informuje o změněné integritě tkáně, o ztrátě tkáňové anizotropie. Hodnota difuzního koeficientu ukazuje celkovou difuzivitu vody ve tkáních bez směrové závislosti. Patologické procesy, jejichž výsledkem je pokles restričních bariér, mohou způsobit vzestup koeficientu. Použití DWI umožňuje posouzení difuze vody v demyelinizačních placích, je přínosné v určování stáří plaků a v diferenciální diagnostice.

ZOBRAZENÍ FUNKČNÍ MAGNETICKOU REZONANCÍ (fMRI)

Tato metoda je založena na měření stupně okysličení krve (blood oxygen level dependent-BOLD) v závislosti na změně krevního průtoku mozku při jeho aktivaci. Funkční MR je schopna vizualizovat adaptační mechanismy mozku na ireverzibilní poškození tkáně a axonální ztrátu.

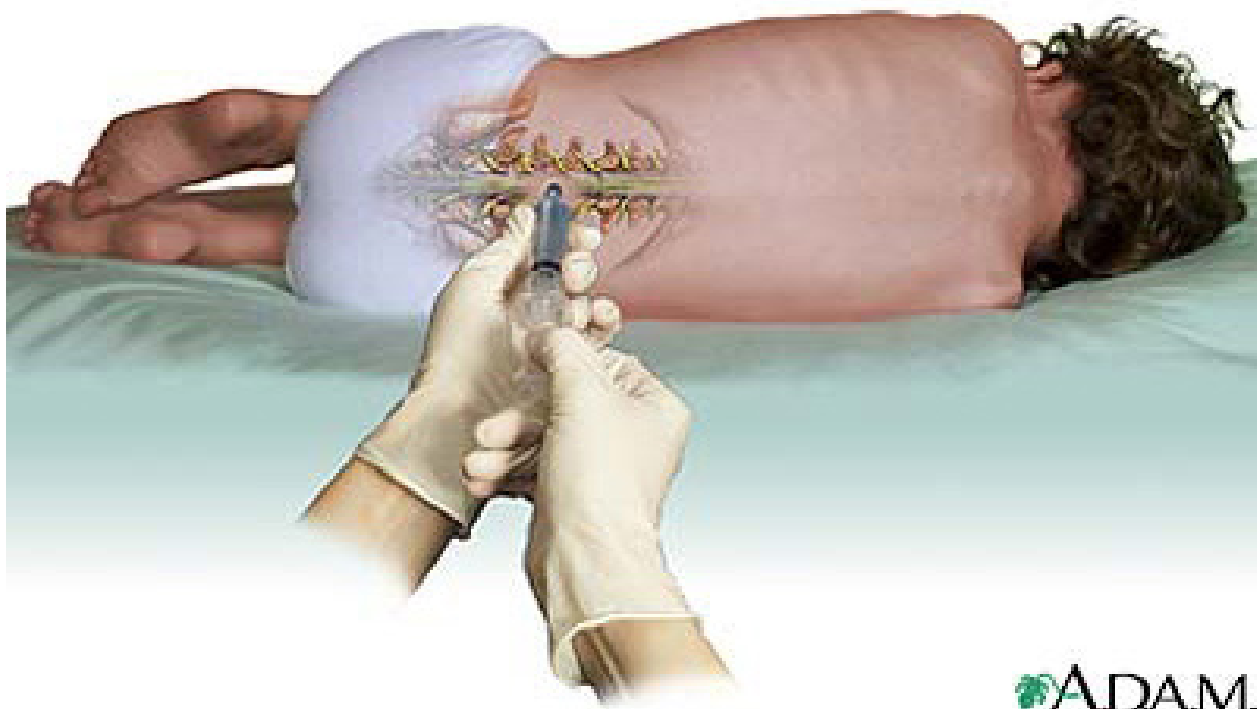
4. VYŠETŘENÍ MOZKOMÍŠNÍHO MOKU

Toto vyšetření informuje o imunologické povaze dějů v CNS a významně napomáhá v diferenciální diagnostice. Odběr mozkomíšního moku provádíme lumbální punkcí atraumatickou jehlou, která výrazně snižuje riziko postpunkčních obtíží pacienta (Obr. 13, 14).



Obr. 13 Lumbální punkce.

Odběr mozkomíšního moku se obvykle provádí u ležícího pacienta v poloze na boku, nebo u sedícího nemocného pomocí speciální dlouhé jehly, která se zavádí do meziobratlového prostoru L4/5 (nebo L3/4 či L5/S1).

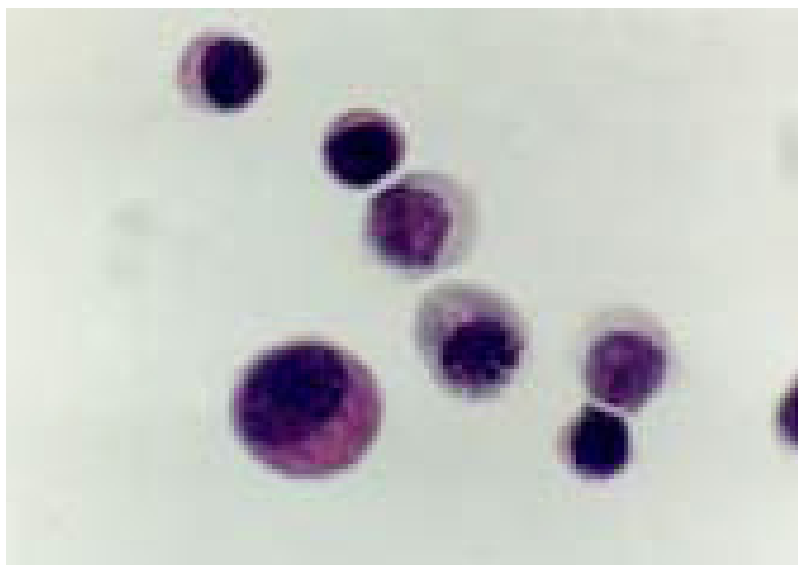


Obr. 14 Lumbální punkce.

TYPICKÝ LIKVOROLOGICKÝ NÁLEZ U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

1. Nacházíme mononukleární (lymfocytární 60 % či monocytární) pleiocytózu nejčastěji do 50/3 elementů, zcela vzácně nad 100/3 elementů.

Pro RS je charakteristická přítomnost plazmocytů a aktivovaných B-lymfocytů, zpravidla nepřesahující 5 % (Obr. 15).



Obr. 15 Cytologický nálezu u sclerosis multiplex – lymfocytární pleocytóza s přítomností plazmocytů morfologicky charakterizovaných zhrubělým chromatinem, perinukleárním projasněním a bazofilní cytoplazmou.

2. Funkce HEB je obvykle normální nebo pouze lehce porušena.
Při porušení HEB v akutním stadiu je typická vyšší hladina bílkoviny (zřídka více než 1 g/l), zejména albuminu v likvoru.
3. V kterémkoliv stadiu nemoci můžeme nalézt zvýšenou hodnotu intratekální (pocházející z kompartmentu CNS) produkci imunoglobulinů (Ig).
U diagnózy sclerosis multiplex je frekvence výskytu intratekální syntézy jednotlivých tříd imunoglobulinů následující: kvantitativně IgG (72 %) > IgM (20 %) > IgA (8 %).

Metoda izoelektrické fokuzace stanovuje oligoklonální (OP) IgG pásy v séru a likvoru a umožňuje kvalitativní vyjádření intratekální IgG syntézy. Většinou se nacházejí v alkalické oblasti elektroforetického pole. Rozlišujeme pět vzorců OP pásů při párové analýze séra a likvoru:

typ 1: normální likvor,

typ 2: oligoklonální IgG pásy pouze v likvoru,

typ 3: oligoklonální IgG pásy v likvoru a navíc identické pásy v likvoru a séru,

typ 4: identické oligoklonální IgG pásy v likvoru a séru,

typ 5: monoklonální pásy v likvoru a séru.

U RS se nejčastěji vyskytuje typ 2, méně často typ 3. Musí být přítomny alespoň 2 OP pásy v likvoru v alkalické oblasti, které nejsou přítomny v séru. Senzitivita intratekálního stanovení IgG OP pásů činí 95 %. Jejich přítomnost však není pro sclerosis multiplex specifická, specifita činí asi 85–90 %. Může být pozitivní také u jiných autoimunitních onemocnění, infekčních procesů či neuroboreliózy. U neuroboreliózy nacházíme pozitivitu IgG OP až v 70 %. Zde ovšem bývá přítomna smíšená pleocytóza 10–1000 leukocytů/mm³, zejména lymfocytů a plazmatických buněk, zvýšení bílkoviny, je dominantní IgM intratekální syntéza a pozitivní specifická protilátková syntéza (Myglanda et al., 2010, Zettl and Tumani, 2005).

MRZ REAKCE

Jedná se o intrathekální syntézu specifických antivirových protilátek třídy IgG proti jednomu, dvěma nebo třem následujícím neurotropním virům: spalničky (morbili-M), zarděnky (rubeola-R) a plané neštovice (varicella zoster-Z).

Intrathekální syntéza specifických protilátek je vyjádřena matematicky tzv. specifickým protilátkovým indexem – AI (antibody index), který určuje patologickou, intrathekálně syntetizovanou frakci specifických protilátek v likvoru. Frekvence a velikost protilátkových indexů narůstá se zvyšující se celkovou intrathekální IgG syntézou. Referenční rozmezí AI = 0,7–1,3. Hodnoty AI > 1,4 jsou patologické, indikují intrathekální syntézu specifických protilátek. Senzitivita MRZ u RS činí 84–92 %, specifita 84–94 %.

Zavedení specifické MRZ reakce do likvorologické diagnostiky umožňuje detekovat chronická autoimunitní onemocnění CNS, hlavně RS již v době prvních klinických příznaků. MRZ reakce svou specificitou doplňuje vysoce senzitivní, avšak méně specifické stanovení OP IgG pásů, a tím výrazně rozšiřuje diferenciální diagnostické možnosti likvorové analýzy (Bednářová et al., 2002).

5. EVOKOVANÉ POTENCIÁLY

EP nemají takový přínos pro diagnostiku jako MR a vyšetření mozkomíšního moku, jsou však důležitým doplňujícím vyšetřením zvláště v diferenciálně diagnosticky obtížnějších a netypických případech.

Evokovaný potenciál je bioelektrické zpracování a odpověď mozku na zevní senzorický podnět nebo stimulaci motorického kortexu. EP umožňují objektivizovat klinické postižení, detekovat subklinickou lézi a také monitorovat funkční stav vyšetřeného systému v čase.

V diagnostice RS používáme evokované potenciály vyvolané těmito podněty:

1. somatosenzorickými → somatosenzorické EP,
2. motorickými → motorické EP,
3. zrakovými → vizuální EP,
4. sluchovými (kmenové) → brainstem auditory EP.

ZRAKOVÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY – VISUAL EVOKED POTENTIALS (VEP)

Jsou nejpřínosnější z hlediska průkazu víceložiskového postižení. Průkaz jednostranné poruchy demyelinizačního typu v prechiasmatickém úseku odpovídá retrobulbární neuritidě. Toto ložisko je lokalizováno mimo bílou hmotu mozku, kterou objektivizujeme ostatními vyšetřovacími metodami.

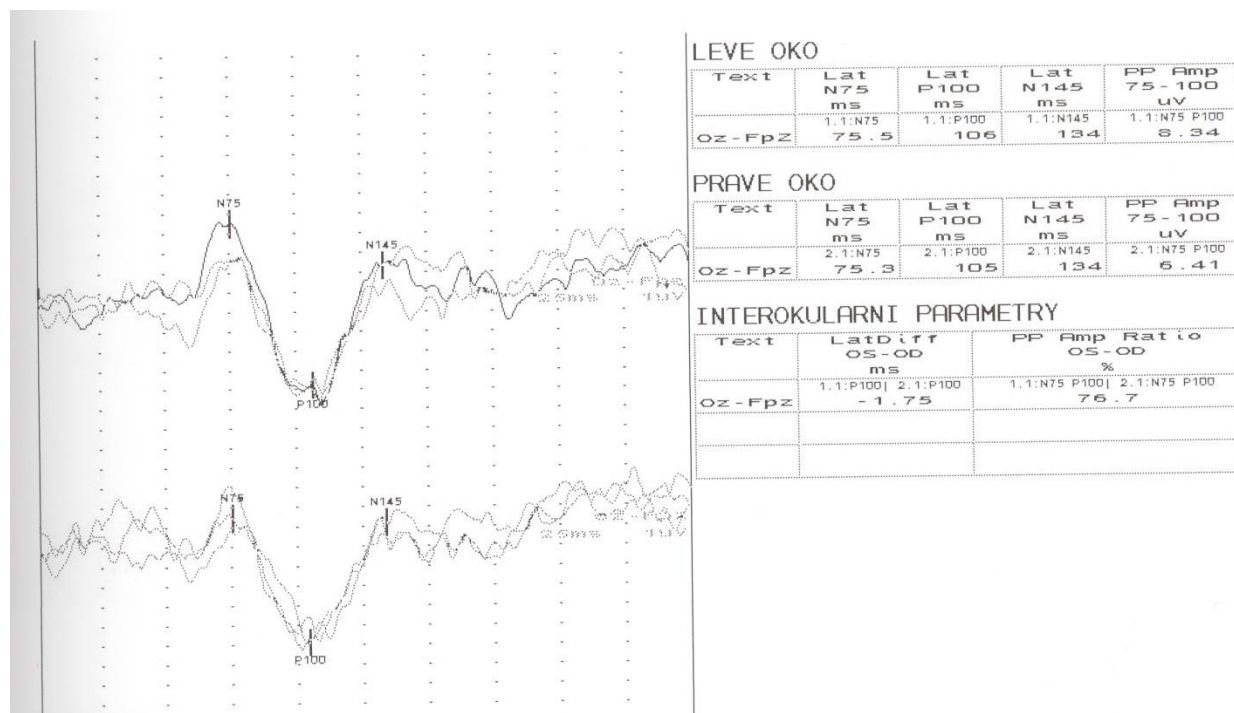
VEP jsou generovány ve zrakovém okcipitálním kortexu. K získání reprodukovatelné odpovědi je nutné zprůměrnit asi 64–128 odpovědí. Charakter podnětu má vliv na to, která část zrakového systému bude podrážděna a jaká bude senzitivita použitého testu.

Užívané podněty:

- a) Flash VEP – stimulace pomocí záblesků.
- b) Strukturovaný podnět („pattern reversal“) – černo-bílá šachovnice s rytmickým zvratem políček černých v bílé a naopak. Závisí na zrakové ostrosti.
- c) Pohybové VEP je omezeno na specializované laboratoře a je relativně nezávislé na zrakové ostrosti.

Při stimulaci jednoho oka je nad okcipitálním kortexem, obvykle elektrodou Oz snímán trifázický komplex s dominující pozitivní vlnou. Její latence je asi 100 ms, proto ji nazýváme vlnou P100. Je generována zejména v okcipitálním zrakovém kortexu a získaná stimulací celého zorného pole (full field VEP). Vzniká prostorovou sumací odpovědí získaných z obou polovin zorného pole (pravé a levé half-field) (Obr. 16).

Abnormní VEP nejčastěji nacházíme u optické neuritidy, tumorů, atrofie optiku a korové slepoty. Typickým patologickým nálezem u retrobulbární neuritidy je prodloužená latence vlny P100 u demyelinizační léze, u axonálního poškození dochází ke snížení amplitudy, resp. k jejich kombinaci.



Obr. 16 Normální full-field VEP.

SLUCHOVÉ KMENOVÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY – BRAINSTEM AUDITORY EVOKED POTENTIALS (BAEP)

Jsou generovány ve sluchovém nervu a mozgovém kmeni jako odpověď na sluchový podnět – kliknutí. Během vyšetření je druhé ucho blokováno tzv. „bílým šumem“ aby se zabránilo jeho stimulaci kostním vedením.

Normální BAEP je tvořen sérií pozitivních vln s latencí do 10 ms, označovaných římskými čísly (Obr. 17):

- vlna I – odpovídá vlně N1 elektrokocholeogramu a je generována distální částí sluchového nervu,
- vlna II – vzniká v proximální části kochleárního nervu, včetně kmenové části,
- vlna III – vzniká v dolní části pontu,
- vlny IV a V – vznikají v horním pontu a mesencefalu.

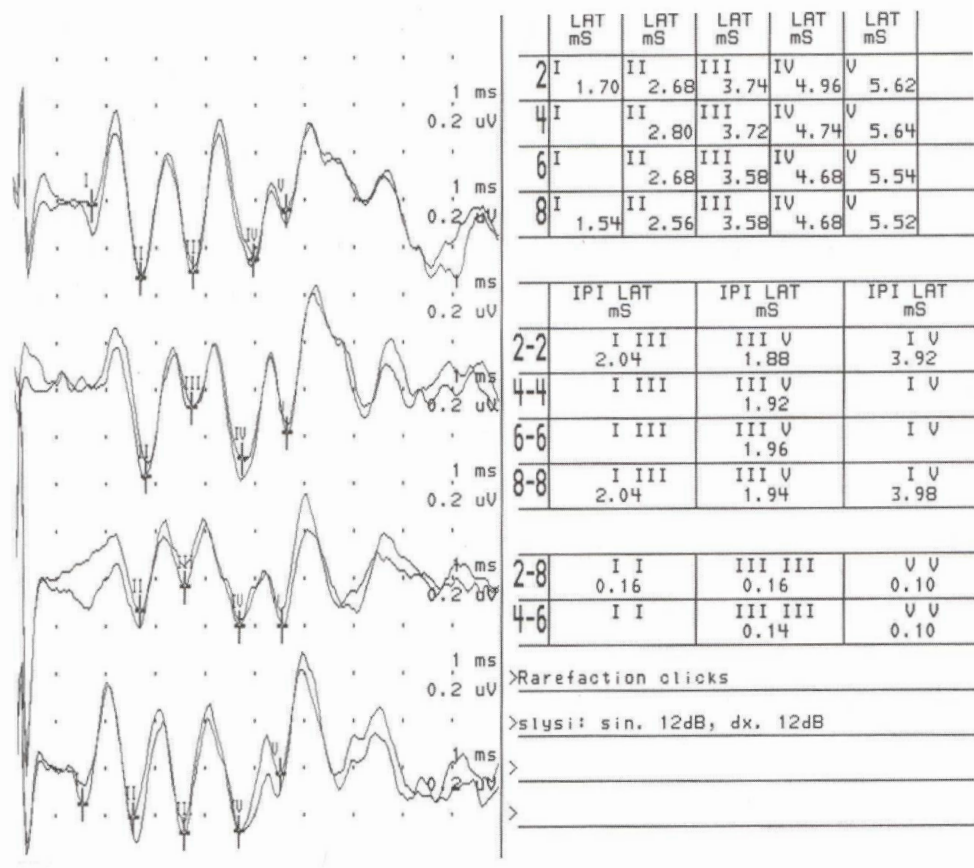
Snímání je prováděno z vertexu a processus mastoideus, ipsilaterálního/kontralaterálního ušního lalůčku. Intenzita stimulace ovlivňuje latenci a amplitudu. Amplitudy jednotlivých vln jsou velmi nízké, k získání reprodukovatelné odpovědi je nutné zprůměrnit asi 1000–2000 odpovědí. Latence jsou méně variabilní než amplitudy.

Klinické použití

Jsou vysoce senzitivní v diferenciaci poruch sluchu. Používají se pro diagnostiku:

- a) Převodní (prekochleární) poruchy, kochleární léze, retrokochleární (neurinom n. VIII). Senzitivita činí až 90%.
- b) Hodnocení centrální (kmenové) léze sluchové dráhy: leukodystrofie, mozkové gliomy.
- c) V průběhu peroperační monitorace hodnotí funkci mozkového kmene a n. VIII při operacích v zadní jámě lební (tumory v oblasti koutu mostomozečkového, poranění mozkového kmene).

Výtěžnost vyšetření BAEP pro diagnózu RS je menší než VEP. U pacientů bez klinicky manifestní léze mozkového kmene mohou abnormní BAEP odhalit subklinické ložisko a prokázat diseminaci v prostoru.



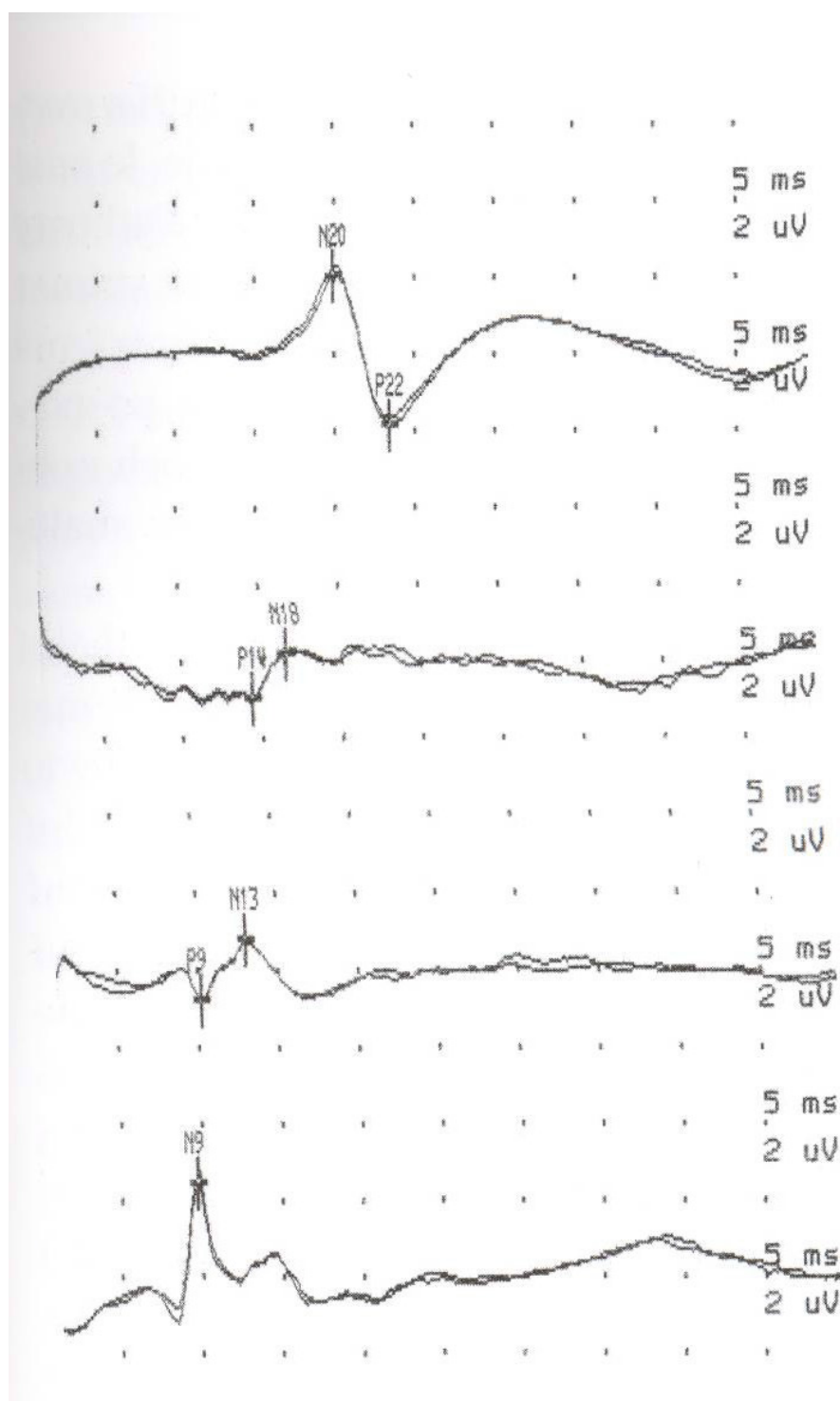
Obr. 17 Normální BAEP.

SOMATOSENZORICKÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY (SEP)

Podrážděním senzitivních receptorů nebo vláken lze vyvolat odpověď v aferentní somatosenzitivní dráze sérii potenciálů generovaných ve smíšeném nervu, plexu, míše, mozkovém kmeni či kortexu. K získání reprodukovatelné odpovědi je nutné zprůměrnit asi 1000–2000 odpovědí. Lze použít různé stimulační techniky: elektrické stimuly s krátkou latencí, stimulaci receptorů laserem, stimulaci mechanoreceptorů krátkým proudem vzduchu „air-puffs“.

SEP se využívá k doplnění diagnostiky postižení periferní části nervového systému, zejména plexů a kořenů; detekci míšních, mozkových lézí a onemocnění postihujících centrální myelin (degenerativní, demyelinizační).

V diagnostice RS se používá vyšetření SEP n. medianus (Obr. 18) a SEP n. tibialis. Pro demyelinizační postižení je typická porucha vedení v centrálním úseku drah, což se nejčastěji projevuje prodloužením latence centrálního vedení.



Obr. 18 Normální SEP n. medianus.

MOTORICKÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY (MEP)

Testují funkční integritu motorických drah. Princip je založen na elektrické nebo magnetické stimulaci motorického kortexu. Motorická odpověď je registrována ze svalu jako u kondukčních studií. K získání re-produkovatelné odpovědi je nutné zprůměrnit 1–2 stimuly.

Nejčastěji u RS prokazujeme prodloužení centrálního motorického kondukčního času, méně často dochází k poklesu amplitudy a jeho disperzi.

6. OFTALMOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Následkem proběhlé neuritidy dojde k porušení vrstvy nervových vláken, projevující se atrofií či nablednutím papily. **Atrofie papily** může pomoci odhalit i zánět optického nervu, který proběhl v minulosti asymptomaticky.

U optické neuritidy dochází k výpadkům zorného pole. Nejdéle přetrvává postižení v zorném poli v místě léze, zatímco výpadky způsobené pouze okolním edémem se upravují v řádu dnů. Fáze zlepšování zraku trvá týdny až měsíce. Hodnocení výpadku perimetru u optické neuritidy je důležité pro sledování vývoje v čase a po léčbě. Posledním parametrem, který se při úpravě zraku normalizuje, je kontrastní citlivost.

OPTICKÁ KOHERENTNÍ TOMOGRAFIE

Optical coherence tomography (OCT) je nekontaktní a neinvazivní tomografická zobrazovací a diagnostická metoda, která v extrémně vysoké kvalitě mikrometrového rozlišení zobrazuje snímky biologické tkáně v jejich transverzálním průřezu. Na rozdíl od ostatních optických metod používá OCT infračervené záření, které je schopno pronikat do hloubky 1–3 mm a má vyšší rozlišovací schopnost. Pomocí této metody lze zjistit stav vrstvy nervových vláken na sítnici. K tomuto účelu se používá axonální neurologický program. Jedná se o optický řez vrstvami sítnice kolem zrakového terče s temporální částí uprostřed grafického znázornění, kde typicky dochází k redukci vrstvy zrakových vláken. OCT může velmi přesně odrážet míru neurodegenerace.

LÉČBA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

LÉČBA AKUTNÍ ATAKY

Lékem první volby jsou vysokodávkované kortikosteroidy. Je indikováno podání methylprednisolonu (Solu-Medrol) v celkové dávce 3–5 gramů, podáváme 1 gram intravenózně denně (EFNS Guidelines). Je prokázáno významné utlumení zánětlivého procesu a zkrácení expozice mediátorům zánětu methylprednisolonom v akutní atace. Ovlivnění aktivity zánětu vede sekundárně ke snížení rizika ireverzibilního axonálního poškození (Fisher et al., 2000). Proto je nutné terapii relapsu zahájit co nejdříve po rozvoji klinických příznaků.

U nemocných s intolerancí methylprednisolonu či nemožností intravenózní aplikace lze také podat steroidy perorálně. Byl prokázán srovnatelný efekt perorálního podání vysoké dávky Prednisonu či Medrolu oproti placebo (Alam et al., 1993; Metz et al., 1999).

IMUNOMODULAČNÍ LÉČBA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

1. LÉKY PRVNÍ VOLBY

DISEASE MODIFYING DRUGS (DMD)

Interferony beta a glatiramer acetát jsou v současné době schváleny Food and Drug Administration (FDA) pro dlouhodobou léčbu, modifikující průběh onemocnění u RR RS nebo po prodělaném CIS. Řadíme je mezi léky první volby. Jedná se o interferon beta-1b (Betaferon®, Extavia®), interferon beta-1a (Rebif® 22, 44, Avonex®) a glatiramer acetát (Copaxone®) (Tab. 3). Uvedené preparáty snižují frekvenci a závažnost atak o 30–40 % ve srovnání s placebem, ovlivňují progresi onemocnění a zpomalují rozvoj nových lézí na MR u RRRS. Pozitivní efekt těchto léků je umožněn díky jejich imunomodulačním, zejména protizánětlivým vlastnostem.

Interferony řadíme mezi cytokiny, které jsou produkovány imunitními buňkami a inhibují virovou replikaci. Původně byly vyvinuty k ovlivnění předpokládané virové aktivace nemoci. V léčbě RS používáme interferon beta. Jedná se o multifunkční cytokin, který má komplexní imunomodulační efekt. Velmi důležité jsou zejména jeho protizánětlivé vlastnosti. Snižuje aktivaci a průnik aktivovaných T-lymfocytů do CNS, produkci prozánětlivých cytokinů, naopak zvyšuje tvorbu protizánětlivých cytokinů, integritu HEB a ovlivňuje funkci regulačních T-lymfocytů (Mendes et al., 2011). Interferony mají velmi dobrý bezpečnostní profil. I dlouhodobá, až 16letá terapie je bezpečná a velmi dobře tolerovaná. Léčba může být spojena s rizikem poškození jaterních funkcí, leukopenií, poškozením štítné žlázy nebo rozvojem, případně zhoršením depresivního syndromu. Z tohoto důvodu musí být pacienti pravidelně sledováni. Je monitorován krevní obraz a sérové hladiny jaterních enzymů v tříměsíčních intervalech. K závažnějšímu poškození většinou nedochází. Pokud se vyskytne, je nutné terapii přerušit. Tolerance léčby je limitována také rozvojem chřipkových příznaků a častou injekční aplikací, spojenou s bolestí v místě vpichu či lokálními reakcemi. Chřipkové příznaky, tzv. flu-like syndrom se velmi často vyvíjejí za několik hodin po aplikaci interferonu beta. Jsou dobře ovlivnitelné současným podáním paracetamolu nebo nesteroidních antirevmatik. U většiny nemocných se v průběhu léčby jejich intenzita snižuje, případně vymizí.

Interferon beta-1a je produkován savčími buňkami, zatímco interferon beta-1b je produkován modifikovanými bakteriemi *Escherichia coli*.

NEUTRALIZAČNÍ PROTILÁTKY

Jako u všech terapeutických proteinů, existuje možnost imunogenity. Klinická data nasvědčují tomu, že po 24 až 48 měsících léčby interferony se mohou vytvořit sérové neutralizační protilátky proti interferonu, jejichž hladina kolísá a asi u 50 % pacientů dochází opět ke konverzi na negativní stav. Jejich přítomnost zeslabuje farmakodynamickou odpověď na interferon. Ačkoli klinický význam tvorby protilátek ještě nebyl zcela objasněn, pokud pacient klinicky nedostatečně odpovídá na léčbu a má stabilní, vysoké titry neutralizačních protilátek, lékař by měl znovu vyhodnotit přínos pokračující terapie.

GLATIRAMER ACETÁT

Jedná se o syntetický kopolymer složený z kyseliny L-glutamové, L-lysinu, L-alaninu a L-tyrosinu v nahodilém pořadí. Mechanismus účinku pravděpodobně souvisí se stejným zastoupením aminových kyselin v glatiramer acetátu (GA) jako v myelinovém bazickém proteinu. Ovlivňuje hlavní histokompatibilní komplex II. třídy, modifikuje funkci T-buněk a indukuje tzv. bystander supresi. Dochází ke snížení produkce prozánětlivých a zvýšení produkce protizánětlivých cytokinů. Je aplikován podkožně, denně v dávce 20 mg. Desetiletá data ukazují, že i dlouhodobá léčba je bezpečná. Na rozdíl od interferonu beta neovlivňuje jaterní funkce, léčba nevede k leukopenii, tyreopatii, depresím a nevyskytují se ani flu-like reakce. Terapie může být spojena s větší bolestivostí v místě vpichu, kožními reakcemi a rozvojem lipoatrofie. U malého procenta nemocných může dojít k rozvoji histaminové reakce, která je charakterizována úzkostí, pocitem stažení hrudníku, dyspnoí, zrudnutím a palpitací. Tento stav nelze předvídat a může se objevit kdykoli v průběhu terapie.

Léčbu interferony nebo GA je nutné zahájit co nejdříve již po první klinické atace. Jeho včasné podání odhaluje rozvoj druhé ataky a přechod onemocnění do CDMS. Toto potvrzují studie **CHAMPS**, **ETOMS**, **BENEFIT**, **PreCISe** (Jacobs et al., 2000; Comi et al., 2001; Kappos et al., 2007; Comi et al., 2009). V uvedených studiích byl potvrzen rozdíl v konverzi do CDMS v rozmezí od 10–18 % ve srovnání s placebem (Tab. 4). Terapeutický přínos léčby přetrvává mnoho let a jeví se dokonce vyšší, než bylo prokázáno v klíčových klinických studiích. Dlouhodobé, 16leté sledování nemocných léčených interferonem beta-1b prokazuje, že ve skupině pacientů léčených vysokými dávkami interferonu beta-1b došlo k významné, 60–70% redukci rizika dosažení EDSS 6, upoutání na invalidní vozík nebo přechodu do sekundární progresy. Významným prediktivním faktorem je vstupní tíže postižení hodnocená EDSS a délka onemocnění. Nemocní profitují z včasného zahájení terapie, odpovídají na léčbu hůře, pokud byla zahájena v pokročilejším stadiu nemoci (Goodin et al., 2012).

2. LÉKY DRUHÉ VOLBY

Určitá část pacientů, léčená léky první volby vykazuje nedostatečnou terapeutickou odpověď. V tomto případě je indikována eskalace léčby na léky druhé linie, mezi které řadíme natalizumab, fingolimod a mitoxantron.

NATALIZUMAB (TYSABRI®)

V první linii je indikován v léčbě těžké atakovité formy s rychle narůstajícím neurologickým deficitem. Většinou je podáván jako lék druhé volby u pacientů, u kterých přetrvává vysoká aktivita onemocnění i přes léčbu interferonem beta či GA nebo nemocným, kteří imunomodulační léčbu I. volby netolerují. Je podáván v monoterapii.

Jedná se o monoklonální protilátku, která se váže na 4 podjednotku integrinu pozdního antigenu 4 (VLA-4). Tato adhezivní molekula se nachází na povrchu leukocytů – T-lymfocytů, B-lymfocytů, makro-

Tab. 3 Disease Modifying Drugs první volby

Léčivo	Podání	Dávka	Frekvence	Obchodní název
Interferon beta-1a	s.c.	22 µg, 44 µg	3× týdně	REBIF® 22, 44
Interferon beta-1b	s.c.	250 µg	obden	BETAFERON® EXTAVIA®
Interferon beta-1a	i.m.	30 µg	1× týdně	AVONEX®
Glatiramer acetát	s.c.	20 mg	denně	COPAXONE®

Tab. 4 Klinické studie provedené u CIS s evidencí stupně A

Název studie	Skupiny pacientů	Riziko konverze po dvou letech	
ETOMS (2001)	154 interferon beta-1a, 22 µg s.c.	Interferon beta-1a	35 %
	154 placebo	Placebo	45 %
CHAMPS (2000)	193 interferon beta-1a, 30 µg i.m.	Interferon beta-1a	21 %
	190 placebo	Placebo	39 %
BENEFIT (2006)	292 interferon beta-1b, 250 µg s.c.	Interferon beta-1b	28 %
	176 placebo	Placebo	45 %
PreCISe (2009)	243 GA 20 mg s.c.	Glatiramer acetát	25 %
	238 placebo	Placebo	43 %

fágů a eosinofilů. Blokuje interakci VLA-4 s jeho receptorem, vaskulární adhezivní molekulou (VCAM) exprimovanou na povrchu vaskulárních endoteliálních buněk. Natalizumab (NTZ) brání migraci bílých krvinek přes HEB do CNS. Snižuje frekvenci relapsů, tzv. relaps rate (RR) až o 68 %, zpomaluje progresi disability a výrazně redukuje aktivitu na MR mozku až o 90 %. Velmi vysoká účinnost tohoto léku byla prokázána ve dvou velkých klinických studiích **AFFIRM** a **SENTINEL** (Polman et al., 2006; Rudick et al., 2006). Do dvouleté studie **AFFIRM** bylo zahrnuto 942 pacientů s RRRS. Jednalo se o III. fázi randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie. Byla prokázána vysoká klinická i radiologická účinnost. Došlo k redukcí RR rate o 68 % v léčené skupině ($P < 0,001$) a bylo prokázáno snížení T2 hyperintenzních a sytičích se lézí gadolinem na MR ve srovnání s placebem ($P < 0,001$).

Ve dvouleté, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii **SENTINEL** u 1171 pacientů s RRRS byla porovnávána bezpečnost a účinnost kombinované terapie natalizumabu a interferonu beta-1a v dávce 30 µg 1× týdně ve srovnání s interferonem beta-1a 30 µg aplikovaného 1× týdně v monoterapii. Opět bylo prokázáno signifikantní snížení ročního RR u kombinované terapie ve srovnání s interferonem beta-1a (0,34 vs. 0,75) a snížení progresse onemocnění za dva roky ($P = 0,02$). Došlo také k signifikantnímu snížení T2 hyperintenzních a gadolinium enhancujících lézí oproti interferonu beta-1a ($P < 0,001$). Tato vysoce účinná léčba je bohužel spojena s rizikem rozvoje progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Studie musela být předčasně ukončena vzhledem k rozvoji dvou případů PML u pacientů léčených NTZ.

V roce 2004 byla terapie NTZ schválena FDA v USA, ale vzhledem k rozvoji PML u dvou RS pacientů, kteří byli léčeni kombinovanou léčbou NTZ a interferonem beta-1a ve studii **SENTINEL** a u jednoho nemocného s Crohnovou chorobou, bylo jeho podávání pozastaveno. V roce 2006 byl opět FDA schválen v monoterapii u RRRS v USA i Evropě. Nebylo prokázáno, zda kombinovaná imunosuprese zvyšuje riziko rozvoje PML, neboť další případy onemocnění se vyskytly také u pacientů léčených monoterapií. Příčina rozvoje této závažné oportunní infekce není známa, souvisí pravděpodobně s tím, že léčba NTZ změní imunosurveillanci CNS. Bylo prokázáno, že léčba navodí dlouhodobou supresi CD4⁺, CD8⁺ T-lymfocytů, CD19⁺ B-lymfocytů a CD138⁺ plazmatických buněk v likvoru ve srovnání s RS pacienty, kteří nebyli NTZ léčeni.

Snížení přetrvávalo šest měsíců po ukončení terapie NTZ (Stuve et al., 2006; Stuve et al., 2009). V současné době jsou známy rizikové faktory, které umožňují stanovit míru rizika rozvoje PML. Patří sem délka terapie, zejména období delší než dva roky; druhým známým rizikovým faktorem je předchozí léčba imunosupresiv – azathioprinem, cyklofosfamidem či mitoxantronem. Třetím rizikovým faktorem je přítomnost protilátek proti John Cunningham viru (JCV) v séru, detekovaných metodou ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) (Tab. 5). Novější metodou ELISA, tzv. stratify JCV lze přítomnost protilátek stanovit kvantitativně. JCV řadíme mezi lidské polyoma viry, jeho seroprevalence se v populaci pohybuje kolem 70–90 %. K primoinfekci dochází většinou v dětství nebo mládí a virus perzistuje celoživotně v ledvinách, mozku, B-lymfocytech, plicích či slezině. Stává se patogenním pouze při oslabení imunitního systému a může vést k rozvoji PML. Primárně je postižena oligodendroglie a astrocyty. Prognóza onemocnění je závažná, 21 % pacientů s výskytem PML zemřelo, 40 % pacientů zůstalo postiženo těžce, u 50 % došlo ke středně těžkému neurologickému postižení a u 10 % k lehkému postižení (Štourač, 2012). Velmi důležitou roli hraje také MR, která může prokázat počínající PML již v preklinickém stádiu (Wattjes et al., 2014; Wattjes et al., 2013). Mezi další možné komplikace léčby řadíme infuzní reakci, která se může vyskytnout až u 1 % pacientů. Terapie může až u 6 % nemocných navodit produkci neutralizačních protilátek, které snižují její účinnost. U progresivní RS nebyl NTZ testován v klinických studiích.

Tab. 5 Riziko rozvoje PML v závislosti na délce léčby, předchozí imunosupresivní terapii a přítomnosti protilátek proti JC viru

Riziko rozvoje PML	Délka léčby	Imunosupresivní terapie	Anti-JCV protilátky
< 1/1000	1–24 měsíců	–	–
2/1000	1–24 měsíců	+	+
4/1000	25–48 měsíců	–	–
11/1000	25–48 měsíců	+	+

FINGOLIMOD (GILENYA®)

Jedná se o syntetický analog myriocinu, odvozeného z houby *Isaria Sinclairii*. Váže se na čtyři z pěti podtříd sfingosin-1 fosfátových receptorů (S1P1, S1P3, S1P4, S1P5) v lidském organismu. Tyto receptory se vyskytují v lymfocytech, CNS, endoteliálních buňkách, převodním systému srdce, cévách a hladké svalovině bronchů. Fingolimod ovlivňuje cirkulaci lymfocytů, neurogenezu, neurální buněčné funkce, vazoregulaci a srdeční rytmus. Receptor S1P1 odpovídá za imunomodulační efekt Fingolimodu. Po vazbě na receptory S1P1 na povrchu lymfocytů dochází k jejich snížené expresi a způsobuje reverzibilní zadržení části CD4⁺ a CD8⁺ T lymfocytů v lymfatických uzlinách. Tím je omezena jejich recirkulace, vstup do CNS a autoimunitní odpověď vedoucí k centrálnímu zánětu je redukována. Působení fingolimodu je reverzibilní, recirkulace lymfocytů je po přerušení léčby možná a nedochází k definitivnímu úbytku lymfocytů, čímž se preparát odlišuje od jiných imunosupresivních léků (Zapletalová, 2011). Proniká přes HEB, za kterou může vykazovat i neuroprotektivní účinky (FREEDOMS).

Je indikován v monoterapii jako DMD u vysoce aktivní RR RS u pacientů, u kterých přetrvává vysoká aktivita onemocnění i přes terapii interferony či GA nebo u rychle progredující, závažné RR RS. Jeho účinnost byla potvrzena v klinických studiích. Ve III. fázi dvouleté, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii **FREEDOMS** (A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis) u 1272 pacientů s RRRS byla podávána Gilenya v dávce 1,25 mg, 0,5mg nebo placebo 1× denně. Po dvou letech došlo k signifikantnímu snížení ročního RR o 54 %, stupně atrofie mozku o 38 % a ke zpomalení progresu disability měřené EDSS o 30–37 % oproti placebu (Kappos et al., 2010). V jednoleté, randomizované, dvojité zaslepené, aktivní léčbou interferonem beta-1a kontrolované studii **TRANSFORMS** (Oral fingoli-

mod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis) u 1292 pacientů s RRRS byla podávána GILENYA 1× denně v dávce 1,25 mg, 0,5 mg nebo interferon beta-1a i.m. v dávce 30 µg 1× týdně. GILENYA ve vysoké i nízké dávce významně snížila roční RR ve srovnání s interferonem beta-1a (0,20; 0,16 vs. 0,33), došlo k signifikantnímu snížení počtu nových sytících se lézí gadoliniem a aktivních T2 lézí a signifikantnímu snížení stupně atrofie mozku (−0,3 % vs. −0,5 %) ve srovnání s INF beta-1a (Cohen et al., 2010; Cohen et al., 2013).

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří bradyarytmie – atrioventrikulární blokáda I.–III. stupně, zejména po prvním podání léku. Proto musí být u všech pacientů před a 6 hodin po podání první dávky přípravku Gilenya monitorováno EKG a měřen krevní tlak. Léčba může navodit lymfopenii a elevaci jaterních transamináz, proto musí být v pravidelných tříměsíčních intervalech kontrolován krevní obraz, zejména absolutní počet lymfocytů a jaterní testy. Mezi další nežádoucí účinky řadíme makulární edém, který byl hlášen u 0,4 % nemocných léčených fingolimodem. Problémem je i riziko hypertrofie bronchiálního svalstva, byla popsána i nadměrné vazokonstrikce cév a výskyt melanomů.

Mohou se vyskytnout také oportunní infekce, zejména herpetické. U nemocných, kteří neprodělali varicellu zoster je potřeba před zahájením léčby provést vakcinaci. Lék může vést k malformacím plodu, proto se doporučuje plánování gravidity nejdříve 3 měsíce po posledním užití léku.

MITOXANTRON (MTX)

Jedná se o chemoterapeutikum, které interakcí s DNA inhibuje aktivitu topoisomerase II. Má silné imunosupresivní účinky vzhledem k cytopatickému vlivu na dělicí se buňky. Inhibuje aktivaci a proliferaci T-lymfocytů, proliferaci B-lymfocytů, snižuje produkci protilátek a inaktivuje makrofágy. Byla prokázána účinnost mitoxantronu u RR RS a SP RS, jeho podání redukuje disabilitu a počet relapsů ve srovnání s placebem (Hartung et al., 2002). Léčba však může být spojena s mnoha nežádoucími účinky. Mezi nejzávažnější řadíme kardiotoxicitu a riziko rozvoje leukémie, které činí až 0,25 %. Z tohoto důvodu nesmí celková kumulativní dávka léku překročit 140 mg/m². Před zahájením léčby musí být nemocní komplexně vyšetřeni. Měla by být provedena tato vyšetření: krevní obraz, jaterní testy, echokardiografické vyšetření a onkologický screening. Vzhledem k vysoké toxicitě je léčba indikovaná především pro stabilizaci rychle progredující, refrakterní RS a také jako lék druhé volby u nemocných léčených interferony nebo GA, u kterých přesto přetrvává vysoká aktivita onemocnění a dochází ke klinické progresi. Je známo několik schémat aplikace (Le Page et al., 2011), lék je většinou podáván v měsíčních intervalech po dobu šesti měsíců nebo v tříměsíčních intervalech.

SOUČASNÁ LÉČBA A JEJÍ OPTIMALIZACE

Byla provedena řada srovnávacích lékových studií, týkajících se účinnosti a compliance jednotlivých DMD preparátů. Některé z nich však byly kritizovány pro určité metodické nedostatky. Pouze komparativní head-to-head studie, srovnávající jednotlivé léky (Avonex, Rebif, Betaferon, Copaxone, Tysabri, Gilenya, Mitoxantron) mohou prokázat jejich účinnost. Srovnávací head-to-head studie (**INCOMIN, EVIDENCE**) prokazují vyšší účinnost frekventnějšího podání a vyšší dávky subkutánně aplikovaného interferonu beta-1b, resp. interferonu beta-1a ve srovnání s interferonem beta-1a podávaným intramuskulárně jedenkrát týdně (Durelli et al., 2002; Panitch et al., 2002). Dlouhodobý vliv na průběh onemocnění však může být ovlivněn také tvorbou neutralizačních protilátek. Byly provedeny také dvě rozsáhlé srovnávací studie frekventního podávání vysoké dávky interferonů s GA. Ve studii **REGARD** (Mikol et al., 2008) byl srovnáván efekt léčby s Rebifem, ve studii **BEYOND** (O'Connor et al., 2009) s Betaferonem v jednoduché a dvojité dávce. V obou studiích nebyl prokázán signifikantní rozdíl v klinické ani radiologické účinnosti, oba interferony byly účinnější pouze při hodnocení některých parametrů onemocnění na MR.

V poslední rozsáhlé srovnávací studii, publikované v roce 2013, byla analyzována data vycházející z těchto mezinárodních databází (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane MS Group Trials Register a Food and Drug Administration reports). Bylo zpracováno 44 studií u 17041 nemocných s RRRS nebo progresivní RS do roku 2010, léčených interferony, GA, natalizumabem, mitoxantronem, methotrexátem, cyclofosfamidem, azathioprinem, imunoglobuliny a dlouhodobou léčbou kortikoidy. Medián délky terapie činil 24 měsíců. Z výsledků vyplynulo, že léčba natalizumabem, interferony ve vysoké dávce, glatiramer acetátem a mitoxantronem vede k redukci frekvence relapsů a zpomalení progresu disability. Nejvyšší účinnost byla prokázána u natalizumabu a interferonu beta-1a, podávaného subkutánně ve vysoké dávce (Filippini et al., 2013). Léčba Fingolimodem do této studie zahrnuta nebyla.

PROGRESIVNÍ FORMY RS

Bylo prokázáno, že interferon beta-1b redukuje RR a disabilitu u RR RS pacientů, kteří přechází do SP RS, avšak v sekundární progresi již efekt potvrzen nebyl. Také MTX je účinný pouze u nemocných RR RS nebo SP RS s relapsy. U nemocných v sekundární progresi, u kterých již není přítomna aktivita zánětlivého procesu nebo u primárně progresivní RS dosud bohužel nebyla vyvinuta účinná ani slibná terapie.

3. NOVÁ GENERACE IMUNOMODULAČNÍ A IMUNOSUPRESIVNÍ LÉČBY

PERORÁLNÍ LÉČIVA

DIMETHYL FUMARATE (BG-12)

BG-12 je perorální fumarát, který byl schválen v léčbě psoriázy již v roce 1994 v Německu. Bylo zjištěno, že má protizánětlivý a neuroprotektivní efekt u RS, navozuje posun od Th1 k Th2 imunitní odpovědi a aktivuje transkripční faktor NRf2, který je součástí neuroprotektivních mechanismů a chrání neurony před oxidativním stresem. BG-12 podporuje udržení myelinové integrity a inhibuje zánětlivé procesy v CNS. Výsledky III. fáze dvouleté, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studie u pacientů s RR RS **DEFINE** (Determination of the efficacy and safety of oral fumarate in relapsing remitting MS) prokazují signifikantní snížení relapsů, ročního RR o 50 % a snížení progresu disability o 38 % (Gold et al., 2012; Bar-Or et al., 2013). Ve studii **CONFIRM** (Comparator and oral fumarate in MS) byla srovnávána účinnost BG-12 a GA. Byl prokázán podobný klinický efekt jako ve studii **DEFINE**, došlo také signifikantnímu snížení počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí o 70 % a hypointenzních T1 lézí o 40 % na MR ve srovnání s placebem (Fox et al., 2012). Mezi nejčastější nežádoucí účinky terapie patří zarudnutí, gastrointestinální obtíže a elevace jaterních transamináz. Byly popsány také arytmie, palpitace či infarkt myokardu. Tato terapie je novou slibnou perorální léčbou pro nemocné s RRRS (Havrdová et al., 2013).

LAQUINIMOD

V letech 1990 byla prokázána účinnost roquinimexu u pacientů s RS. Vzhledem k závažným nežádoucím účinkům, zejména rozvoji perikarditis a infarktu myokardu byla fáze III studie zastavena. Následně byl vyvinut syntetický derivát laquinimod, který byl úspěšně testován u experimentální autoimunitní encefalomyelitis (EAE). V těchto experimentálních studiích došlo k redukci tíže onemocnění a axonálního poškození. Zvyšuje sekreci IL4 a IL10 a snižuje produkci IL17. Ve fázi III klinické studie **ALLEGRO** (Comi et al., 2012) bylo prokázáno signifikantní snížení ročního RR ve srovnání s placebem, počtu nových T2 a T1 lézí na MR mozku a menší mozková atrofie u nemocných léčených dávkou 0,6 mg denně. V pokračující studii, která trvala 36 měsíců, byl srovnáván efekt laquinimodu, interferonu beta-1a v dávce 30 µg 1× týdně a placebo. Opět bylo prokázáno signifikantní snížení ročního RR ve srovnání s placebem, snížení progresu disability i mozkové atrofie u nemocných léčených laquinimodem (Comi et al., 2012). Nyní probíhá studie **CONCERTO**, srovnávající účinnost dávky 0,6 mg laquinimidu s dávkou 1,2 mg denně. Mezi nejčastější

nežádoucí účinky řadíme elevaci jaterních enzymů, zejména alaninaminotransferázy, anemii, zvýšení fibrinogenu a riziko trombóz, bolesti břicha, zad, kašel, respirační infekce, bolesti hlavy, asthenie, arthralgie či průjem. V současné době je laquinimod posuzován Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) jako další kandidátní lék v terapii RR RS.

TERIFLUNOMIDE

Teriflunomide je aktivní metabolit leflunomidu, který byl FDA schválen v terapii revmatoidní arthritidy již v roce 1998. Má cytostatický efekt, inhibuje proliferaci lymfocytů interakcí s DNA replikací. V experimentálních modelech EAE bylo prokázáno také snížení produkce interferonu gamma či zvýšení sekrece protizánětlivých cytokinů, například IL10. Ve III. fázi dvouleté, placebem kontrolované klinické studie s teriflunomidem **TEMSO**, podávaným perorálně pacientům s RR RS, SP RS a progredující-relabující RS byl prokázán signifikantní klinický i radiologický efekt (O'Connor et al., 2011). V průběhu studie byl zjištěn častější výskyt hypertenze, kožních reakcí a pyelonefritidy u nemocných léčených teriflunomidem. Ostatní nežádoucí účinky se vyskytly v obou skupinách se stejnou frekvencí. Jednalo se zejména o nauzeu, průjem, elevaci alaninaminotransferázy, alopecii, bolesti zad či neoplasmata. U RS pacientů se nevyskytly závažné oportunní infekce, například PML. Ve III. fázi klinické studie **TOWER** (Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis), srovnávající dávku 7 mg a 14 mg teriflunomidu s placebem byl prokázán lepší klinický efekt vyšší dávky s obdobnou frekvencí nežádoucích účinků, jako v předchozích studiích (Confavreux et al., 2014).

CLADRIBINE

Tento lék je užíván více než 10 let v léčbě vlasatobuněčné leukemie. Jedná se o purinový nukleosidový analog rezistentní vůči účinku adenosindeaminázy a navozuje apoptózu lymfocytů. Bylo zjištěno, že při perorálním podání má asi 50 % biologickou dostupnost. Ve III fázi klinické studie **CLARITY** u RRRS byl Cladribine podáván v cyklech po dobu dvou let, denně jedna tableta 5 dní a tyto pulsy se opakovaly 2–4× ročně (Giovannoni et al., 2010). Byla potvrzena redukce ročního RR proti placebu. Byl také testován v malých studiích u progresivní RS pouze s částečným efektem. Nejčastějším vedlejším účinkem léčby byla lymfopenie, dále respirační infekty, únavnost či deprese. Vzhledem k tomu, že imunosupresivní efekt je ireverzibilní, nebyl FDA schválen v terapii RS.

VITAMIN D

Dvě rozsáhlé epidemiologické studie prokazují, že deficit vitamínu D je rizikovým faktorem rozvoje RS (Munger et al., 2004; Munger et al., 2006). V současné době však nejsou provedeny lékové studie, hodnotící tlumivý efekt suplementace vitamínem D u pacientů v RS. Relativním komplikujícím faktorem jsou různé formy a dávky vitamínu D, které jsou dostupné.

Biologické účinky vitamínu D a jeho imunologický efekt jsou komplexní. Vitamin D3 (cholecalciferol) je produkován v kůži po aktivaci cholesterolu nebo přijímán potravou. Po vstupu do krve je metabolizován v játrech na 25-(OH)D3 a poté v ledvinách transformován na aktivní formu 1,25(OH)2D3, známý jako kalcitrol. Vazbou na receptor vitamínu D je ovlivněna transkripce mnoha genů, což má prolongovaný imunologický efekt.

Malá studie s kalcitrolem v dávce 2,5 micro/den u 15 pacientů s RRRS, trvající 12 měsíců prokázala, že došlo k 25% redukci RR a že tato dávka je bezpečná (Wingerchuk et al., 2005). Optimální terapeutická dávka vitamínu D dosud není upřesněna, ale bylo zjištěno, že ani suplementace 800 IU denně není dostatečná.

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

ALEMTUZUMAB

Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku zaměřenou proti povrchovému znaku CD52 T-lymfocytů, B-lymfocytů, natural killer buněk a monocytů. Byl schválen v léčbě chronické lymfatické leukemie. Je podáván intravenózní infuzí. Po podání protilátky dochází k rychlému úbytku monocytů a B-lymfocytů, trvajícím asi tři měsíce a T-lymfocytů v délce trvání až 61 měsíců. Výsledky III. fáze dvou klinických studií, srovnávajících efekt interferonu beta-1a v dávce 44 µg s.c. 3× týdně a alemtuzumabu u pacientů s RR RS prokazují vyšší účinnost alemtuzumabu. Došlo k signifikantnímu snížení frekvence RR, počtu nových a sytících se lézí na MR mozku a snížení progresu invalidity ve srovnání s interferonem beta-1a. Léčba alemtuzumabem byla spojena se zvýšeným rizikem infuzní reakce, rozvoje leukopenie, anemie, respiračních infekcí a sekundárních autoimunit. Jde zejména o autoimunitní thyreoiditis (20–30 %), idiopatickou trombocytopenickou purpuru a Goodpastureův syndrom (Klotz et al., 2013).

DACLIZUMAB

Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku, která se váže na povrchový znak CD25 IL2 receptoru aktivovaných T-lymfocytů, blokující jejich růst. V roce 2006 byl prokázán pozitivní vliv daclizumabu na pozvolné snížení cirkulujících CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocytů a zvýšení počtu NK buněk, jež sehrávají významnou roli v regulaci funkcí imunitního systému (Bielekova et al., 2006). Ve studii **SELECT** (Gold et al., 2013), do které byli zařazeni pacienti s RRRS byl srovnáván efekt subkutánně podávaného Daclizumabu v dávce 150 mg nebo 300 mg s placebem po dobu 52 týdnů. Došlo k signifikantnímu snížení ročního RR v obou léčených skupinách (54 % a 50 %) ve srovnání s placebem. Léčba však byla spojena s vyšším rizikem infekcí 2 % vs. 0 %, kožními reakcemi 1 % vs. 0 % či elevací jaterních transamináz.

V retrospektivní analýze Borges (Borges et al., 2013) potvrdil efekt Daclizumabu na stupeň mozkové atrofie ve srovnání s terapií interferony. V současné době probíhá III. fáze klinické studie, srovnávající efekt Daclizumabu u nemocných s RR RS v dávce 150 mg s.c. měsíčně s interferonem beta-1a intramuskulárně jedenkrát týdně.

OCRELIZUMAB

Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku proti CD20 antigenu, který je exprimován na povrchu prekursorů a zralých B-lymfocytů. Mechanismus účinku je obdobný jako u Rituximabu a vede k zániku zralých B-lymfocytů se zachováním populace kmenových, pro-B a plazmatických buněk. Ve II. fázi dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, trvající 24 měsíců byl testován efekt a bezpečnost dvou dávek Ocrelizumabu – nízké dávky 600 mg, vysoké dávky 2000 mg a srovnáván s léčbou interferonem beta-1a jedenkrát týdně nebo placebem (Kappos et al., 2011). Bylo prokázáno signifikantní snížení ($P < 0,0001$) počtu gadolinium enhancujících T1 lézí na MR ve srovnání s placebem u obou skupin léčených Ocrelizumabem. Došlo také k signifikantnímu snížení ročního RR ve skupině léčené nízkou i vysokou dávkou Orelizumabu (0,18 resp. 0,22). Léčba byla spojena s infuzní reakcí až u 44 % pacientů léčených vysokou dávkou Ocrelizumabu. Nebyly popsány oportunní infekce, závažné infekce se vyskytly ve stejné frekvenci u pacientů léčených ocrelizumabem i placebové skupině. V současné době probíhá III. fáze multicentrické studie u pacientů RR RS a také PP RS.

4. NEUROPROTEKCE

Je testováno několik léků s potenciálním neuroprotektivním účinkem. Jedná se o látky, které ovlivňují natriové kanály. Při demyelinizačním postižení se jejich počet a distribuce významně mění. V experimentálních zvířecích modelech bylo zjištěno, že abnormní transport sodíku vede ke zvýšenému axonálnímu poškození. Podání blokátorů natriových kanálů u EAE vedlo ke zlepšení klinického stavu a axonálního postižení. V současnosti probíhají studie s lamotriginem, topiramatem a fenytoinem u RR RS.

5. SYMPTOMATICKÁ LÉČBA

Častým doprovodným příznakem nemoci je spasticita, způsobná postižením pyramidové dráhy. K ovlivnění spasticity se podávají myorelaxantia, efektivní může být lokální podání botulotoxinu, případně zavedení baklofenové pumpy.

Prvním schváleným lékem, který zlepšuje chůzi pacientů s RS je fampridin – Fampyra®. Zlepšuje přenos vzruchu na demyelinizovaných nervových vláknech blokadí draslíkových kanálů. Užívá se 1 tableta 2× denně, může vést ke zlepšení kvality a zvýšení rychlosti chůze zhruba o 25 %. Lék je většinou dobře tolerován. Mezi další symptomatické léky, které by mohly ovlivnit spasticitu řadíme kanabinoidy – Sativex.

Dalším symptomem výrazně ovlivňujícím kvalitu života nemocných jsou sfinkterové obtíže. Ve spolupráci s urology jsou nemocní léčeni na základě urodynamického vyšetření anticholinergiky. Pokud je zjištěno reziduum v močovém měchýři, je nezřídka nutná intermitentní self-katetrizace. V léčbě depresí a anxiety se podávají preparáty ze skupiny SSRI, které nemají tlumivý účinek. Dalším příznakem bývají bolesti, které ovlivňujeme také antineuralgiky. Mezi podpůrné léky řadíme vitamíny, k ovlivnění únavového syndromu či viróz případně nasazujeme amantadin. Ve stadiu chronické progresive onemocnění je velmi prospěšná a považována za dlouhodobá, systematická rehabilitační léčba a balneoterapie.

6. LIMITACE SOUČASNÉ LÉČBY

Bylo prokázáno, že DMD terapie ovlivní onemocnění ve fázi RR RS nebo po prodělaném CIS nejen z krátkodobého, ale také dlouhodobého hlediska. Ve studii BENEFIT s INF beta-1b (Betaferon®) byl prokázán podstatný, dlouhodobý efekt 16leté léčby. Bylo zjištěno, že došlo k 60–70% zlepšení kvality života pacienta bez dosažení těžké invalidity (EDSS 6), upoutání na invalidní vozík či přechodu onemocnění do sekundární progresive (Goodin et al., 2012).

Vzhledem k nežádoucím účinkům léčby, mezi které řadíme lokální reakce po aplikaci interferonů a GA či bezpečnostnímu profilu léků druhé volby (NTZ, Gilenya, MTX), jsou potřebné další výzkumné studie, zaměřené na vývoj ještě účinnější, lépe tolerované, jednodušší aplikovatelné a bezpečnější medikace. Neméně důležité je rozšíření stávajících klinických studií a vývoj nových léků zaměřených na neuroprotektci a remyelizaci, umožňujících ovlivnění primárně progresivní RS či onemocnění v sekundárně chronicko-progresivním stadiu.

Závěr

V současné době máme v léčbě RS řadu terapeutických možností. Tyto léky však mají zejména efekt protizánětlivý. Kauzální terapie RS dosud nebyla zjištěna. Naším zásadním cílem proto zůstává včasná diagnostika RS, co nejčasnější zahájení léčby a tím prevence rozvoje neurodegenerativního procesu a invalidity nemocných.

7. LÉČBA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY V TĚHOTENSTVÍ

DISEASE-MODIFYING TERAPIE A TĚHOTENSTVÍ

Podle současných platných standardů pro léčbu RS – Guidelines FDA, schválených National Multiple Sclerosis Society, není DMD léčba těhotným a kojícím ženám doporučena (NMSS 2002).

Dostupné údaje naznačují, že může existovat zvýšené riziko samovolného potratu. Ženy v reprodukčním věku by měly být o tomto potenciálním riziku informovány a měly by používat účinnou antikoncepci. Zahájení i pokračování DMD léčby během těhotenství je kontraindikováno. Pacientky plánující těhotenství by měly být upozorněny na toto nebezpečí a je zapotřebí zvážit přerušení léčby. U nemocných s vysokou četností relapsů před zahájením léčby je třeba posoudit riziko těžkého relapsu po vysazení DMD proti možnému zvýšenému riziku spontánního potratu. Možné ponechání terapie NTZ, GA či interferony až do ověření gravidity podporují výsledky současných klinických studií. V roce 2012 byla provedena rozsáhlá retrospektivní metaanalýza dat 15 klinických studií, do kterých bylo zahrnuto 893 gravidních žen, z toho 761 léčených interferonem beta, 97 GA a 35 NTZ (Lu et al., 2012). Nebyla prokázána nižší porodní váha, předčasné porody, kongenitální malformace či spontánní potraty v souvislosti s léčbou GA. U NTZ nebylo prokázáno riziko nižší porodní váhy či předčasného porodu. V další, nepublikované retrospektivní studii s NTZ, do které bylo zahrnuto 377 pacientek, které otěhotněly během podávání NTZ, nebyla prokázána teratogenita ani předčasné porody či nižší porodní váha novorozenců (Cristiano et al., 2013). U interferonu beta bylo prokázáno riziko snížené porodní váhy a riziko předčasného porodu (Lu et al., 2012), v další rozsáhlé retrospektivní studii vyšší riziko spontánních potratů, malformací či vývojových abnormit prokázáno nebylo (Amato et al., 2010).

Pokud se týká fingolimodu, jeho podání v graviditě je spojeno s rizikem kongenitálních anomálií a spontánních potratů, proto se doporučuje jeho vysazení dva měsíce před plánovaným početím. Také podávání MTX je v graviditě kontraindikováno.

STEROIDY A TĚHOTENSTVÍ

Syntetické glukokortikoidy, např. methylprednisolon, prednison nebo dexamethazon mohou být podávány pouze ve druhém a třetím trimestru, v prvním trimestru jsou zakázány, neboť v tomto období probíhá organogeneze. Jejich chronické podávání není doporučeno kojícím ženám, neboť jsou secernovány do mateřského mléka a mohou ovlivnit růst dítěte, poškodit kostní hustotu a navodit sekundární hyperparathyroidismus. Při relapsu lze kojící matce steroidy podat při správném načasování kojení, neboť bylo prokázáno, že hladina steroidů významně klesá za 4–6 hodin po podání na 1–2% (Greenberger et al., 1993; Petri, 2003).

POROD A ANESTEZIE

Způsob vedení porodu nemá vliv na další průběh onemocnění (Flachenecker et Hartung, 1995). Některé studie však prokazují, že spinální anestezie zvyšuje frekvenci relapsů po porodu (Bamford et al., 1978; Ste-nuit et al., 1968), naopak v evropské studii **PRIMS** (Pregnancy-Related Relapses in MS), vliv epidurální anestezie na RR potvrzen nebyl (Confavreux et al., 2006).

POPORODNÍ TERAPIE

Asi u 30–40 % žen dojde po porodu k rozvoji ataky. Bylo provedeno několik studií s malým počtem pacientek, které prokázaly efekt profylaktické terapie intravenózními imunoglobuliny (IVIG) v poporodním období. Ve studii, do které bylo zařazeno 12 pacientek léčených IVIG po porodu, se u žádné z nich nerozvinula ataka (Achiron et al., 1996). V další studii, do které bylo zařazeno 50 těhotných žen s RR RS, byl podáván IVIG 24 hodin po porodu v dávce 60 g nebo 10 g a následně byly léčeny půl roku dávkou 10 g měsíčně (Haas, 2000). Došlo ke snížení poporodní frekvence relapsů o 60 % ve srovnání se studií **PRIMS**. Další studie

však efekt léčby IVIG u RS neprokázaly. Na základě již citované metaanalýzy 17041 nemocných s RS, srovnávající efekt léčby interferony, GA, NTZ, MTX, methotrexátem, cyclofosfamidem, azathioprinem, IVIG a kortikoidy nebyla efektivita IVIG u pacientů s RR RS prokázána (Filippini et al., 2013). Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem nelze tedy aplikaci IVIG po porodu paušálně doporučit.

Imunomodulační terapii opět zahajujeme co nejdříve po porodu. Před nasazením DMD by měly ženy ukončit kojení, neboť v současné době nemáme k dispozici dostatek informací o průniku interferonů či GA do mateřského mléka (Pisacane et al., 1994). Jsou dostupná pouze data, týkající se léčby maligního melanomu IFN- α u mladé, kojící ženy. Bylo zjištěno, že do mléka neproniká v signifikantním množství, jeho hladiny byly jen minimálně zvýšené ve srovnání s kontrolou (Kumar et al., 2000). Nicméně, vzhledem k potenciálním závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí by na základě konsensu FDA kojícím pacientkám neměla být DMD léčba podávána.

Na základě dostupných informací není jednoznačné, zda kojení ovlivňuje průběh RS. Původní závěry PRIMS studie sice poukazují na jeho protektivní vliv, dvouletá data však tento efekt nepotvrdila (Confavreux et al., 2006).

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

V rámci diferenciální diagnózy je nutné odlišit např. sarkoidózu, Sjögrenův syndrom, systémový lupus (SLE) či primární CNS vaskulitidu (Tab. 6). MR obraz může být necharakteristický, proto musí být nálezy všech vyšetření a klinický obraz vždy korelovány navzájem. Jsou přítomny další příznaky nemoci, např. plicní symptomy u sarkoidózy, jiné orgánové postižení a kožní změny u SLE. Podobný klinický projev se může objevit i u pacientů s infekčním, neoplastickým, kongenitálním, metabolickým či cévním onemocněním.

V Tab. 7 jsou uvedeny tzv. red flags zpochybňující diagnózu RS, které jsou zařazeny v mezinárodním konsensu diferenciální diagnostiky RS z roku 2008. Tak např. až u 50 % pacientů s primárním Sjögrenovým syndromem se nacházejí vícečetné léze v oblasti bílé hmoty na MR mozku.

V klinické praxi se setkáváme také s nespecifickým radiologickým nálezem, kdy prokazujeme přítomnost pouze několika lézí lokalizovaných periventrikulárně, subkortikálně či v zadní jámě. K potvrzení nebo vyloučení diagnózy je nutný jednak klinický obraz a provedení dalších doplňujících pomocných vyšetření, zejména vyšetření mozkomíšního moku, evokovaných potenciálů, hematologické vyšetření, atd.

V praxi se setkáváme také s opačnou situací. Pacienti, u kterých je RS nakonec prokázána, jsou dlouhodobě sledováni a léčeni pro jiné diagnózy. U těchto nemocných ztrácíme čas pro včasné zahájení účinné terapie. Nejčastěji se jedná o tzv. neuroboreliózu, u které však nacházíme odlišné nálezy v likvoru – viz kapitola vyšetření mozkomíšního moku.

Další choroby se RS podobají, např. neuromyelitis optica, optikospinální forma RS či akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM). Tyto nemoci se liší patofyziologicky, způsobem léčby i prognózou.

Tab. 6 Diferenciální diagnóza RS dle magnetické rezonance

Akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM)
Vaskulitida
Behcetova choroba
Sjögrenův syndrom
Sarkoidóza
CADASIL
Binswangerova nemoc
Migrenózní infarkty
Multiinfarktová encefalopatie
Progresivní multifokální encefalopatie (PML)
Dědičné leukoencefalopatie
Lymfom CNS
Lymeská borelióza
Infekce HTLV-1
Lupus erythematosus – CNS
Mitochondriální encefalopatie
Antifosfolipidový syndrom
Metastázy

Tab. 7 Varovné symptomy nebo nálezy, které by měly vést k pátrání po jiné nozologické jednotce

Symptom nebo nález	Nutno vyloučit
Kostní léze	Hisliocytóza
Postižení plic	Sarkoidóza, lymfomatoidní granulomatóza
Mnohočetné neuropatie mozkových nervů nebo polyradikulopatie	Chronická meningitida včetně sarkoidózy a TBC, lymeská borrelióza
Periferní neuropatie	Deficit vitamínu B12, adrenoleukodystrofie, metachromatická leukodystrofie, lymeská borrelióza
Šlachová xantomala	Cerebrotendinózní xantomatóza
Trombóza mozkového splavu	Behceova choroba, vaskulitidy, chronická meningitida, antifosfolipidový nebo antikardiolipinový syndrom
Kardiální onemocnění	Mnohočetné cerebrální infarkty, mozkové abscesy s endokarditidou, pravolevý srdeční zkrat
Myopatie	Mitochondriální encefalomyopatie (např. MELAS), Sjögrenův syndrom
Postižení ledvin	Vaskulitidy, SLE (systémový lupus erythematosus), Fabryho nemoc
Kortikální infarkty	Embolizace, trombocytopenická purpura, vaskulitida
Hemoragie/mikrohemoragie	Amyloidní angiopatie, moya-moya, CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), vaskulitidy
Meningeální enhancement na MR	Chronická meningitida, sarkoidóza, lymfomatóza, vaskulitidy CNS
Extrapyramidové příznaky	Wilsonova choroba, multisystémová atrofie, Whippleova choroba
Livedo reticularis	Antifosfolipidový syndrom, SLE, Sneddonův syndrom
Retinopatie	Mitochondriální encefalomyopatie, Susacův syndrom a další vaskulitidy (retinální infarkty), neuronální ceroidlipofuscinóza
Kalcifikace na CT	Cysliceróza, toxoplazmóza, mitochondriální poruchy
Diabetes insipidus	Sarkoidóza, histiocytóza, neuromyelitis optica (NMO)
Zvýšená sérová koncentrace laktátu	Mitochondriální poruchy
Selektivní postižení předního temporálního a dolní frontálního laloku na MR	CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)
Hematologické poruchy	Trombocytopenická purpura, deficit vitamínu B12, Wilsonova choroba (hemolytická anémie), deficit mědi
Lakunární infarkty	Hypertenze, CADASIL, Susacův syndrom
Perzistující enhancement gadolinia a pozvolna se zvětšující léze na MR	Lymfom, gliom, vaskulitida, sarkoidóza
Vředová choroba	Behcetova choroba
Myorytmie	Whippleova choroba
Hypothalamické postižení	NMO, sarkoidóza, histiocytóza
Rekurentní spontánní aborty nebo trombotické příhody	Antifosfolipidový syndrom, trombocytopenická purpura, metastázující karcinom s hyperkoagulačním stavem
Simultánní enhancement všech lézí na MR	Vaskulitida, lymfom, sarkoidóza
Kožní exantém	SLE, lymeská borrelióza, fibromyalgie
Amyotrofie	ALS, syringomyelie, polyradikulopatie
Bolest hlavy nebo meningismus	Trombóza venózního sinu, chronická meningitida, lymfom nebo gliom, vaskulitida, SLE

Tab. 7 (pokračování)

Symptom nebo nález	Nutno vyloučit
Hyperintenzity pulvinaru v T1	Fabryho nemoc, hepatální encefalopatie, otrava manganem
Perzistující monofokální příznaky	Strukturální léze (např. Chiariho malformace), mozkový nádor
Velké a infiltrující kmenové léze	Behcetova choroba, gliom pontu
Predominance lézí v kortikální/ subkortikální oblasti	Embolizační infarkty, vaskulitida, PML
Tečkovitý enhancement v parenchymu na MR	Sarkoidóza, vaskulitida
Symetrické léze na MR	Leukodystrofie
Fulminantní průběh	ADEM, lymfom, trombocytopenická purpura
Ztráta sluchu	Susacův syndrom, tumor, vertebrobasilární infarkt
Progresivní ataxie bez jiných příznaků	Multisystémová atrofie, hereditární spinocerebellární ataxie, paraneoplastický cerebellární syndrom
Kompletní prstenčitý enhancement	Absces, gliom, metastázy
Hyperintenzity na T2 v bazálních gangliích thalamu a hypothalamu	Behcetova choroba, mitochondriální encefalomyopatie, Susacův syndrom, ADEM
Léze na hranicích šedé a bílé hmoty	Hypoxicko-ischemické léze, vaskulitidy, SLE

VARIANTY ZÁNĚTLIVÝCH DEMYELINIZAČNÍCH ONEMOCNĚNÍ

MONOFÁZICKÉ MULTIFOKÁLNÍ DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ

Zahrnuje Marburgovu akutní roztroušenou sklerózu, koncentrickou sklerózu Balóova a různé formy perivenózní encefalomyelitis, včetně ADEM.

1. MARBURGOVA AKUTNÍ ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

Marburgova roztroušená skleróza – jedná se o akutní, monofázické demyelinizační onemocnění, které rychle progreduje a obvykle vede k úmrtí postižením funkce mozkového kmene při jeho herniaci. Poprvé byla choroba popsána Otto Marburgem v roce 1906 u 30leté ženy, u které se vyvinula akutní cefalea, zvracení, levostranná hemiparéza a postižení chůze. Stav se velmi rychle zhoršoval a vedl k úmrtí za 26 dní od prvních příznaků nemoci (Marburg O., 1906). Charakteristické jsou rozsáhlé, destruktivní plaký. Nacházíme buď jednotlivé, velké léze nebo mnohočetné splývající malé léze, které poškozují bílou hmotu, mohou postihnout také mozkový kmen, míchu nebo optický nerv. Na MR může být atypické, nepravidelné, místy až prstenčité postkontrastní syčení. V mozkomíšním moku je přítomna pleocytóza většinou bez průkazu oligoklonálních pásmů.

Biopsie prokazuje edém mozku, unkální a cerebellární herniaci a četné demyelinizační plaký. Léze se vyskytují v bílé hmotě zejména periventrikulárně, v tegmentu a v oblasti mozečkových pedunklů. Jen zřídka nacházíme koncentrický, demyelinizační vzorec, který původně popsal Marburg. V jednotlivých lézích dochází ke ztrátě myelinu s relativním uchováním axonů. Je přítomno velké množství makrofágů, degradačních produktů myelinu, perivaskulární lymfocytární a plazmatické buněčné infiltráty. U nemocného, který zemřel do 6 týdnů od stanovení diagnózy byla v patologické studii nalezena nezralá forma myelinového bazického proteinu (Wood et al., 1996). Novější imunopatologické studie předpokládají, že proces je navozen protilátkami, zejména IgG a aktivovaným komplementem (Genain et al., 1999).

Jsou popsány také ojedinělé případy polyfázického průběhu Marburgovy choroby, v tomto případě však není jednoduchá diferenciální diagnostika a její odlišení od RS. Marburgova choroba je refrakterní na léčbu kortikoidy, byl popsán efekt plazmaferézy a MTX (Jeffery et al., 2004).

2. KONCENTRICKÁ SKLERÓZA – BALÓ'S CONCENTRIC SCLEROSIS

Koncentrická skleróza Balóova (BCS), kterou popsal asi o dvacet let později Baló (Baló J, 1928), je charakterizovaná patologickým nálezem velkých lézí s koncentrickým vzorcem poškozených a zachovalých vrstev myelinu (Lucchinetti et al., 2005). Je většinou spojována s akutním, těžkým klinickým průběhem, podobným Marburgově RS, ale jsou známy i případy, kdy pacienti s touto nemocí přežili nebo došlo ke spontánní remisi.

Na MR byla poprvé popsána v roce 1988 (Gharagozloo et al., 1994). Charakteristickým MR nálezem v T2 obrazech je střídání hyperintenzních prstenců, které odpovídají destruovanému myelinu s normálně vyhlížející bílou hmotou. Demyelinizované lamely jsou v T1 obrazech hypointenzní. Tyto léze odpovídají histopatologickému vzorci III, nacházíme apoptózu oligodendrocytů bez přítomnosti depozit imunoglobulinů nebo aktivovaného komplementu.

Patofyziologie koncentrické demyelinizace je nejasná. Imunopatologické nálezy 14 pacientů s BCS ukazují, že v aktivních demyelinizačních lézích dochází k hypoxickému tkáňovému poškození se zvýšenou expresí syntázy oxidu dusnatého v makrofázích a mikroglii (Stadelmann et al., 2005). Je pravděpodobné, že počáteční zánětlivá reakce je způsobena zvýšenou lokální produkcí látek vyvolávajících hypoxii, která navodí následnou demyelinizaci a destrukci axonů. Těžké a rychle progredující léze přesahují zdravé okraje a vytváří se další vrstvy demyelinizace. Tento proces se opakuje a dochází k rozvoji typického koncentrického, kruhového vzorce.

3. AKUTNÍ DISEMINOVANÁ ENCEFALOMYELITIDA (ADEM)

Termín ADEM zahrnuje několik monofázických klinických syndromů, jejichž společným patologickým podkladem je perivenózní demyelinizace. Radíme sem idiopatickou ADEM, postinfekční, postvakcinační a akutní hemoragickou leukoencefalomyelitidu (Wingerchuk DM, 2003). Roční incidence onemocnění činí 8/1 mil.

V současné době nemáme k dispozici validní diagnostická kritéria, neboť široké spektrum klinických a radiologických nálezů u ADEM a jejich překrývání s RS neumožňuje přesnější diagnostiku a vývoj biomarkerů.

Ačkoli se může vyskytnout v každém věku, častěji postihuje malé děti, zejména kojence a mladé lidi. Do klinického obrazu patří fokální nebo multifokální neurologické symptomy a akutní meningoencefalitický syndrom (Murthy et al., 2002). Mezi frekventní příznaky onemocnění řadíme pyramidové postižení, ataxii, kraniální neuropatii nebo optické neuritidy, častěji oboustranné. Naopak míšní postižení, afázie a abnormní pohyby se vyskytují zřídka. V důsledku meningoencefalitidy dochází k poruše vědomí, která může progredovat až do kómatu, bývá provázena bolestí hlavy, teplotou a epileptickými záchvaty. Klinický stav po prodělané ADEM je velmi variabilní. Často přetrvává závažné neurologické postižení – motorické dysfunkce, kognitivní, zrakové postižení a porucha chování, spánku. Mohou se rozvinout i psychózy. Fulminantní ADEM může způsobit otok a překrvení, vedoucí k herniaci. Mortalita onemocnění činí asi 5 %.

U dětí většinou předchází rozvoji ADEM febrilní onemocnění; např. exantémové (spalničky, zarděnky, příušnice, plané neštovice), bakteriální (*Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospiróza*, beta-hemolytický streptokok) nebo vakcinace. Riziko rozvoje ADEM po očkování je nízká, proti spalničkám činí asi 1–2/1 mil. Předchozí specifická příčina však není nezbytná pro stanovení diagnózy. Infekční etiologie potvrzena nebyla, neboť virus, antigen nebo nukleová kyselina viru nebyly prokázány v postižené nervové tkáni. Latentní interval mezi infekcí nebo imunizací a počátkem onemocnění a přítomnost patologických nálezů podobných EAE podporuje autoimunitní etiologii. Autoimunita může být spuštěna např. mechanismem molekulárních mimiker, bystander aktivací nebo rozšířením epitopu. Diagnostika ADEM tedy zůstává primárně klinická.

V mozkomíšním moku je obvykle přítomna lymfocytární pleocytóza, nacházíme až několik set buněk a zvýšenou celkovou bílkovinu. Frekvence přítomnosti OP pásů je nízká, u dětí činí 3–29 %, u dospělých je výskyt častější (Schwarz et al., 2001; Tenenbaum et al., 2002).

Na MR prokazujeme již v časném stadiu přítomnost velkých, symetrických, multifokálních, primárně subkortikálních lézí bílé hmoty, které se sytí po podání gadolinia. Po odeznění ADEM je její rozlišení od MS na základě MR zobrazení většinou velmi obtížné.

Histopatologické nálezy u ADEM se podstatně liší od RS. Je charakteristický perivenózní, rukávový vzorec demyelinizace s reaktivními infiltráty mikrogliie (Prineas et al., 2002). Zevně od Virchow-Robinových prostorů nacházíme lymfocyty a menší množství neutrofilů, cévní stěny jsou infiltrovány zánětlivými buňkami a je přítomen perivaskulární edém či petechiální hemoragie. Axony jsou relativně ušetřeny, při poškození jsou klikaté a zduřelé. Mohou být přítomné úzké zóny subpiální demyelinizace v páteřní míše a mozgovém kmeni.

ADEM jako monofázické onemocnění je obecně akceptováno, bylo však popsáno několik kazuistik relabující nebo rekurentní formy onemocnění. Tenenbaum v longitudinální studii popsala bifázický průběh onemocnění u 10 % nemocných. Relapsy se vyvinuly za 2 měsíce až 8 let po vzniku ADEM. Všichni nemocní měli negativní OP v mozkomíšním moku (Tenenbaum et al., 2002). Cohen zjistil, že se relapsy vyvinuly ve stejné lokalizaci u šesti z devíti recidiv. U některých byly přítomny velké, tumoriformní léze, většinou odpovídající na léčbu kortikoidy (Cohen et al., 2001).

Akutní hemoragická leukoencefalitida je těžkou, hyperakutní, často smrtelnou formou ADEM. Je charakterizována zejména neutrofilními infiltráty a perikapilárním prstencem krvácení okolo nekrotických venul. Hemoragické léze nemusí být průkazné na MR.

Dosud nebyla provedena klinická léčebná studie u ADEM. Většina dětí je léčena empiricky jako infekční meningoencefalitida a následně vysokými dávkami kortikoidů (Straub et al., 1997). V terapii byla použita také plazmaferéza, léčba imunoglobuliny či hypotermie (Wingerchuk DM, 2003). U monofázického onemocnění je velmi důležitá diferenciální diagnóza, neboť ADEM nevyžaduje dlouhodobou léčbu, zatímco klinicky izolovaný syndrom ano.

4. TUMORIFORMNÍ ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

Tumoriformní RS – jde o deskriptivní klinickou diagnózu. Jedná se o mnohočetné nebo ojedinělé velké mozkové léze s mass efektem, které se podobají neoplazmatu (McAdam et al., 2002). Na MR mají na rozdíl od tumorů nebo abscesů malý mass efekt nebo edém, otevřený prstenec syčení po podání gadolinia a dochází k rychlejší regresi po léčbě. Pro stanovení diagnózy je důležitá jednak klinická anamnéza, vyšetření mozkomíšního moku, spolehlivou zobrazovací metodou je také MRS, která umožňuje odlišení od tumorů, například astrocytomů (Bulík et al., 2013). Nejpresnější metodou je biopsie, které by měla předcházet empirická kortikosteroidní terapie. Pokud není léčba kortikoidy účinná, může být přínosná plazmaferéza, zejména u pacientů s humorálně navozenými patologickými změnami (Keegan et al., 2005). Přirozený vývoj nemoci je variabilní, neboť tumoriformní léze se mohou vyskytnout i v souvislosti s typickou RS. Klinický průběh u solitární tumoriformní léze může zůstat monofázický i několik let.

5. NEUROMYELITIS OPTICA

Neuromyelitis optica (NMO), známá také jako Devicova choroba či Devicův syndrom je autoimunitní zánětlivé onemocnění, které postihuje zejména optický nerv a míchu s relativním ušetřením mozku. Pojmenována byla po francouzském neurologovi Eugene Devicovi, který ji v 19. století poprvé popsal. Může probíhat buď monofázicky nebo jako relabující-remitentní optická neuritis (ON), myelitis, nebo relabující postižení očního nervu a míchy (Wingerchuk et al., 1999; Wingerchuk et al., 2003).

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

Tato kritéria mají 90% senzitivitu a 90% specifitu v rámci diferenciální diagnostiky a odlišení od RS. Významným přínosem pro diagnostiku RS je stanovení NMO-IgG autoprotištětek, které jsou pro NMO vysoce specifické. Cílovým antigenem těchto autoprotištětek je astrocytový vodní kanál – aquaporin-4.

Tab. 8 Diagnostická kritéria pro Neuromyelitis Optica

Optická neuritida	
Akutní myelitida	
+ nejméně dvě podporující známky ze tří	
	Sousedící míšní léze přesahující nejméně tři obratlové segmenty
	MR nález mozku, který nesplňuje kritéria pro RS
	Pozitivita NMO-IgG

Ataky retrobulbární neuritidy jsou většinou těžké, mohou být jedno nebo oboustranné. Nejméně 20 % pacientů prodělá oboustrannou souběžnou ON.

V časném stádiu onemocnění může být přítomno pouze asymptomatické poškození očního nervu, které je průkazné vyšetřením zrakových evokovaných potenciálů. První ataka ON může být spojena s rizikem slepoty bez zachování světlocitu, ale u většiny pacientů dojde ke zlepšení vizu, zejména pokud je průběh monofázický.

Akutní ataky myelitidy vedou ke kompletní transversální lézi míšní, dochází k těžké, oboustranné, často symetrické, motorické, senzitivní a sfinkterové dysfunkci, rozvíjející se několik hodin nebo dní. Na MR jsou u těchto atak často přítomné souvislé hyperintenzní léze přesahující tři míšní obratlové segmenty charakteru transversální myelitidy. Ataky myelitidy u NMO jsou většinou těžší než míšní ataky u RS, často vedou k paraplegii nebo kvadruplegii a jsou provázeny L'hermiteovým příznakem, paroxysmálními tonickými spasmy a radikulární bolestí. U většiny pacientů dojde ke zlepšení, často inkompletnímu. Akutní cervikální myelitida může probíhat vzestupně a ojediněle vést až k respiračnímu selhání a smrti.

EPIDEMIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE NMO

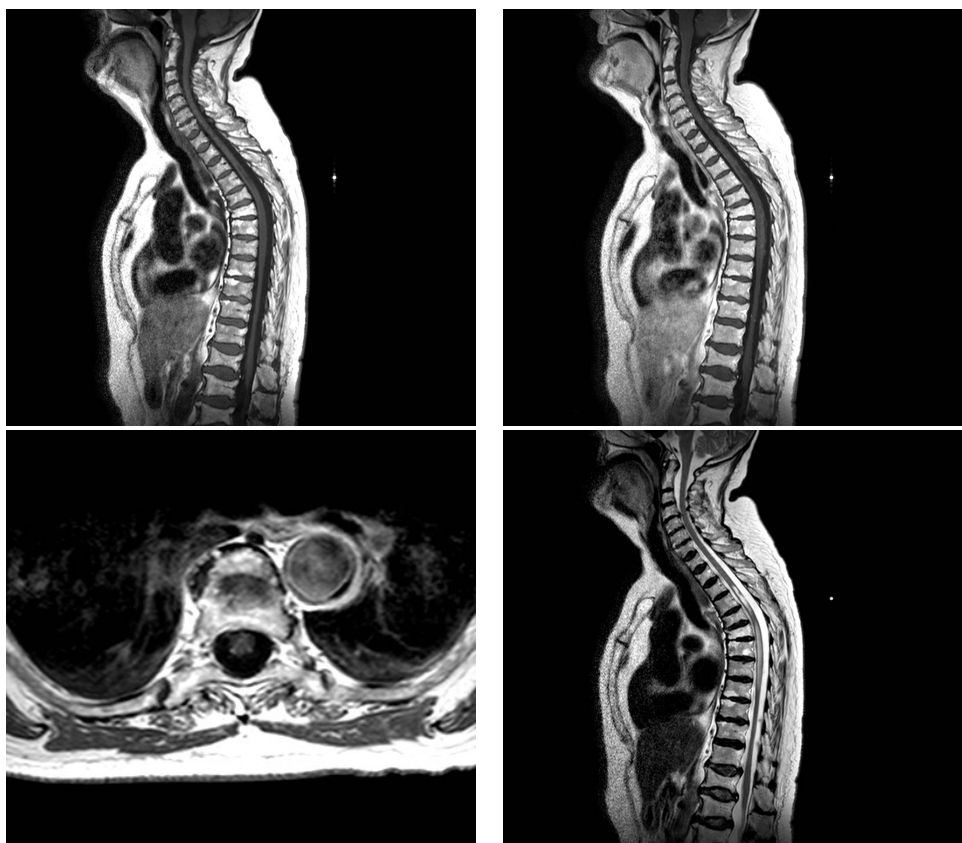
Incidence a prevalence NMO není přesně známa. V indoevropské populaci se vyskytuje méně než ve 2 % demyelinizačních onemocnění CNS. Mnohem vyšší zastoupení NMO je v Japonsku a u ostatních Asiatů (více než 30 % tzv. opticko-spinálních RS), Afričanů, Hispánů a severoamerických Indiánů (Wingerchuk DM 2007; Wingerchuk DM 1999). Úloha genetiky v etiopatogenezi NMO není dosud objasněna. V Japonsku byla nalezena asociace s alelou HLA-DPB1*0501, asociace s alelou HLA-DRB1*1501 prokázána nebyla (Yamasaki et al., 1999). Zvyšuje se počet případů familiárního výskytu, zahrnující i soubor jednovaječných dvojčat s podobným věkem rozvoje onemocnění.

NMO je demyelinizační onemocnění, ale v lézích optického nervu či spinální míše nacházíme těžké zánětlivé infiltráty, často obsahující neutrofile, eosinofile, depozita imunoglobulinů a aktivovaný komplement. Tyto nálezy podporují primární imunitní humorální mechanismus nemoci (Lucchinetti et al., 2002). Předpokládá se, že po navázání NMO-IgG protišťtek na cílový antigen – aquaporin-4 dojde k aktivaci komplementu v zánětlivých NMO lézích (Hinson et al., 2007). Aquaporin-4 je transmembránový protein, který reguluje přestup vody přes buněčnou membránu u některých typů mozkových buněk. Tyto tzv. vodní kanály jsou koncentrovány v astrocytech endotelu mozkových mikrokapiál, hypothalamu a Purkyňových buňkách mozečku, nejsou přítomny v neuronech, oligodendrocytech ani mikroglii. Hrají významnou roli

v kontrolním mechanismu cytotoxického edému a pravděpodobně spouští komplementem navozenou kaskádu zánětlivého procesu, která zahrnuje také demyelinizaci, neboť aquaporin je lokalizován blízko Ranvierových zářezů (Hinson et al., 2007).

ZOBRAZOVACÍ METODY A LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

MR vyšetření míchy prokazuje splývající, longitudinální, extenzivní, centrální léze postihující tři nebo více míšních segmentů, které se vyvinou v průběhu akutní myelitidy (Wingerchuk DM 1999; de Seze et al., 2002), (Obr. 19). Mícha je většinou rozšířená, zduřelá a může být přítomno postkontrastní sycení. Léze optického nervu nemusí být detekovatelné standardními MR technikami. Pokud jsou přítomny, nelze je rozoznat od RS. Nález na MR mozku je většinou normální, nebo mohou být přítomny pouze nespecifické léze bílé hmoty, které nesplňují diagnostická kritéria RS. U některých pacientů s relabující chorobou se mohou léze v bílé hmotě v průběhu času kumulovat, zůstávají však většinou nespecifické a nesplňují kritéria RS (de Seze et al., 2002). V současné době jsou popsány MR nálezy u 60 pacientů, z nichž 70 % bylo NMO pozitivních (Pittock et al., 2006). U 50 % nemocných byly přítomny léze na MR, z nichž pouze asi 10 % nálezů splňovalo Barkhofova kritéria RS. Asi u 10 % pacientů byly léze uloženy periaquaduktálně, v thalamu či hypothalamu, a to v místě průkazu vysoké denzity aquaporinu-4 (Pittock et al., 2006).



Obr. 19 Pacientka s neuromyelitis optica (Morbus Devic). Patrné je postižení Th míchy s plošným zvýšením intenzity signálu v T2 obraze v rozsahu Th4–9. Na postkontrastním zobrazení je patrné lehké vysycení v dorzální části míchy v rozsahu Th6–8.
a) T1 obraz, b) T1 obraz po aplikaci kontrastní látky,
c) T1 obraz, transversální řez, d) T2 obraz

Analýza mozkomíšního moku prokázala asi u jedné třetiny pacientů pleocytózu s více než 50 leukocyty/l a přítomnost neutrofilů. Takový nález velmi zřídka nacházíme u typické RS. Oligoklonální pásy jsou u NMO přítomny asi v 20–40 % (Wingerchuk DM 1999; de Seze et al., 2002).

Významným pokrokem v diagnostice NMO je stanovení NMO-IgG nebo AQP4-IgG sérových protilátek. Senzitivita testu činí 73 % a specifita 91 % (Winderchug et al. 2006; Lennon et al. 2004). Jejich pozitivita má také prognostický význam, zdají se být i nadějným markerem pro monitoraci průběhu choroby a úspěšnosti léčby. Bylo prokázáno, že se asi u poloviny NMO-IgG seropozitivních pacientů s prvním příznakem myelitidy vyvine v průběhu následujícího roku rekurentní myelitida nebo optická neuritida, naproti tomu žádný seronegativní pacient neprodělal relaps (Weinschenker et al., 2006). Jeví se také, že se titry NMO-IgG zvyšují v průběhu atak a mohly by být přínosné v monitoraci léčby.

PRŮBĚH ONEMOCNĚNÍ

Monofazický průběh se vyskytuje pouze asi u 20 % onemocnění NMO. Klinicky se manifestuje buď jednostrannou nebo oboustrannou ON či izolovanou atakou myelitidy a v průběhu několika dalších let nedochází k exacerbací choroby. Většina pacientů má relabující průběh onemocnění s atakami, který se většinou ustálí během tří let. Frekvence atak je různá, remise mohou trvat několik měsíců až let. Klinický obraz relabující NMO se významně liší od RS. U více než 50 % nemocných dojde do pěti let od začátku onemocnění k trvalému a těžkému poškození vizu minimálně jednostranně a neschopnosti chůze. Doba přežití je limitována respiračním selháním či imobilizací (Winderchug et al., 2007).

LÉČBA NMO

Léčba je založena na klinických zkušenostech, neboť současné době nejsou k dispozici výsledky randomizovaných klinických studií (Winderchug DM, 2008). V léčbě relapsů optické neuritidy nebo myelitidy jsou účinné kortikoidy ve vysokých dávkách – methylprednisolon intravenózně v dávce 1000 mg/den po dobu pěti dní nebo odpovídající dávka kortikoidů. U těžkých atak, refrakterních na léčbu steroidy se doporučuje plazmaferéza. Prognóza je příznivější u mužů, důležitou roli hraje včasné zahájení léčby. U nemocných s relabující NMO narůstá postižení v důsledku atak, sekundární progresi onemocnění je málo častá. Proto musí být kladen důraz na včasnou terapii exacerbací onemocnění, což může vést k významnému zlepšení přirozeného průběhu nemoci. Imunomodulační léčba interferony nebo glatirameracetátem není efektivní, naopak může průběh onemocnění zhoršit (Warabi et al., 2007). Standardem je imunosupresivní léčba. Byl popsán efekt léčbou azathioprinem, mykofenolát mofetilem, mitoxantronem, methotrexátem, IVIG, cyklofosfamidem (Weinstock-Guttman et al., 2006) či rituximabem. Terapie rituximabem (anti-CD20 monoklonální protilátka) se jeví jako velmi nadějná (Jacob et al., 2008).

Závěr

Varianty zánětlivých demyelinizačních onemocnění CNS jsou diagnostikovány na základě klinického obrazu, nálezů na zobrazovacích vyšetřeních, hodnocením tíže a průběhu onemocnění, případně jejich tendencí k relapsu. K upřesnění diagnózy je také přínosné provedení biopsie a histopatologické vyšetření. Výzkum etiopatogeneze, zjištění podílu genetických a environmentálních faktorů, patofyziologie a nalezení biomarkerů umožní lépe objasnit vztah těchto nemocí k RS a vyvinout specifickou, účinnou farmakoterapii.

ZDROJE OBRÁZKŮ

Obr. 4–12

MR a CT snímky poskytl MUDr. Miloš Keřkovský, Ph.D., Radiologická klinika FN Brno.

Obr. 13, 14

A.D.A.M., Inc. is accredited by URAC, also known as the American Accreditation HealthCare Commission (www.urac.org).

Obr. 15

Adam et al., 2009

Obr. 16, 17, 18

Ambler, Z. et al.: Klinická neurologie, Triton, 2008

LITERATURA

Zoukos Y. Disease-modifying treatments: mode of action. *J. Neurol.* 2004; 251: V/19–V/24.

Hartung HP. Pathogenesis of multiple sclerosis: status of research. *Wien Med Wochenschr.* 1996; 146: 520–7.

Havrdová E. Roztroušená skleróza. Triton, 2002.

Vachová M. Epidemie roztroušené sklerózy ve světě? *Cesk Slov Neurol N.* 2012; 75/108: 701–6.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol* 2001; 50: 121–7.

Achiron A. Predicting the course of relapsing-remitting MS using longitudinal disability curves. *J Neurol* 2004; 251: 65–8.

Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *J Neurol* 2004; 251: 12–9.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–52.

Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol.* 2005; 58: 840–6. Review.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69: 292–302.

Fox RJ, Beall E, Bhattacharyya P, Chen JT, Sakaie K. Advanced MRI in multiple sclerosis: current status and future challenges. *Neurol Clin.* 2011; 29: 357–80.

Vaněčková M, Seidl Z. Roztroušená skleróza mozkomíni a magnetická rezonance: současnost a nové trendy. *Cesk Slov Neurol N.* 2008; 71/104: 664–72.

Bakshi R, Ariyaratana S, Benedict RH, Jacobs L. Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging detects cortical and juxtacortical multiple sclerosis lesions. *Arch Neurol* 2001; 58: 742–8.

Fisher E, Chang A, Fox RJ, Tkach JA, Svarovsky T, Nakamura K, Rudick RA, Trapp BD. Imaging correlates of axonal swelling in chronic multiple sclerosis brains. *Ann Neurol.* 2007; 62: 219–28.

van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R, Lycklama à Nijeholt GJ, van der Valk P, Polman CH, Thompson AJ, Barkhof F. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol*. 1999; 46: 747–54.

Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain*. 1993; 116: 1077–94.

Silver NC, Good CD, Sormani MP, MacManus DG, Thompson AJ, Filippi M, Miller DH. A modified protocol to improve the detection of enhancing brain and spinal cord lesions in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001; 248: 215–24.

Bergers E, Bot JC, van der Valk P, Castelijns JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Kamphorst W, Polman CH, Blezer EL, Nicolay K, Ravid R, Barkhof F. Diffuse signal abnormalities in the spinal cord in multiple sclerosis: direct postmortem in situ magnetic resonance imaging correlated with in vitro high-resolution magnetic resonance imaging and histopathology. *Ann Neurol*. 2002; 51: 652–6.

Hickman SJ. Optic nerve imaging in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007; 17: 42S–45S.

Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2705–12.

Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, Giugni E, Mainero C, Giuliani S, Tomassini V, Millefiorini E, Bastianello S. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with 'black holes', disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci*. 2000; 174: 85–91.

Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Duda JT, Simon J. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a. *Mult Scler*. 2000; 6: 365–72.

Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, Miller D, Weinstock-Guttman B, Mass MK, Dougherty DS, Simonian NA. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 2002; 59: 1412–20.

Horáková D, Dwyer MG, Havrdová E, Cox JL, Doležal O, Bergsland N, Rimeš B, Seidl Z, Vaněčková M, Zivadinov R. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *J Neurol Sci*. 2009; 282:112–9.

Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J, Havrdová E, Horáková D, Doležal O, Burgetová A, Mašek M. Patients' stratification and correlation of brain magnetic resonance imaging parameters with disability progression in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2009; 61: 278–84.

Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, Comi G. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 1489–96.

Starčuk Z, Krupa P, Starčuk Z, Horký J. 1H in vivo MR spektroskopie v klinické neurologii. *Neurol. pro praxi*, 2005; 6: 133–9.

Keřkovský M, Bednařík J, Dušek L, Šprláková-Puková A, Urbánek I, Mechl M, Válek V, Kadaňka Z. Magnetic resonance diffusion tensor imaging in patients with cervical spondylotic spinal cord compression: correlations between clinical and electrophysiological findings. *Spine* 2012 1; 37: 48–56.

Myglanda A., Ljøstada U, Fingerled V, Rupprechte T, Schmutzhard E, Steinerg I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 8–16.

Zetl U, Tumani H. Multiple sclerosis and cerebrospinal fluid. Blackwell Publishing; 2005.

Adam P, Sobek O, Doležil D, Kelbich P, Koudelková M, Kasík J, Hajduková L, Hybeřlová M, Adam D. Speciální likvorologie: Diagnostické možnosti cytologie mozkomíšního moku. Návrh klasifikace cytologických nálezů, klinický přínos a meze používaných metodik. *Labor Aktuell Czech* 2009; 3: 9–14.

Bednářová J, Adam P. Likvorový profil u roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Neurol. pro praxi*, 2002; 5: 249–51.

Ambler Z, Bednařík J, Růžička E et al. *Klinická neurologie*. Triton, 2008.

Fisher E, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Miller D, Weinstock-Guttman B, Mass MK, Dougherty DS, Simonian NA. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2000; 6: 373–7.

Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/ remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 1998; 352: 1498–504.

Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56: 1219–220.

Metz LM, Sabuda D, Hilsden RJ et al. Gastric tolerance of high-dose pulse oral prednisone in Multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 44: 2289–2294.

Mendes A, Sá MJ. Classical immunomodulatory therapy in multiple sclerosis: how it acts, how it works. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011; 69: 536–43.

Goodin DS, Traboulsee A, Knappertz V, Reder AT, Li D, Langdon D, Wolf C, Beckmann K, Konieczny A, Ebers GC; 16-Year Long Term Follow-up Study Investigators. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83: 282–7.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandroock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343: 898–904.

Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeldrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 2001; 357: 1576–82.

Comi G, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, Filippi M, Hartung HP, Hommes OR, Seeltrayers P, Soelberg-Sorensen P. Early treatment of multiple sclerosis with Rebif (recombinant human interferon beta): design of the study. *Mult Scler*. 1995; 1 Suppl 1: S24–7.

Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radü EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007; 370: 389–97.

Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radü EW, Metz C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C; BENEFIT Study Group. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 987–97.

Edan G, Kappos L, Montalbán X, Polman CH, Freedman MS, Hartung HP, Miller D, Barkhof F, Herrmann J, Lanius V, Stemper B, Pohl C, Sandbrink R, Pleimes D; for the BENEFIT Study Group. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov 11. Epub ahead of print.

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalbán X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 1503–11.

Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Leocani L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalbán X, Myhr KM, Preziosa P, Ravnborg M, Rieckmann P, Rocca MA, Wynn D, Young C, Filippi M. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2013; 19: 1074–83.

Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M; Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002 27; 359: 1453–60.

Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinshenker B; EVIDENCE Study Group. Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy; University of British Columbia MS/MRI Research Group. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002; 59: 1496–506.

Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD008933.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 899–910.

Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 911–23.

Stuve O, Marra CM, Jerome KR, Cook L, Cravens PD, Cepok S, Frohman EM, Phillips JT, Arendt G, Hemmer B, Monson NL, Racke MK. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol*. 2006; 59: 743–747.

Stuve O, Cravens PD, Frohman EM, Phillips JT, Remington GM, von Geldern G, Cepok S, Singh MP, Tervaert JW, De Baets M, MacManus D, Miller DH, Radü EW, Cameron EM, Monson NL, Zhang S, Kim R, Hemmer B, Racke MK. Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology*. 2009; 72: 396–401.

Štourač P. Imunomodulační léčba roztroušené sklerózy mozkomíšní v klinických a zobrazovacích parametrech. *Cesk Slov Neurol N*. 2012; 75: 404–10.

Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, de Vos M, Sanchez E, Snaebjornsson P, Cadavid D, Barkhof F. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler*. 2013; 19:1826–40.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014 Apr 16. [Epub ahead of print]

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 387–401.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 402–15.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Eckert B, Häring DA, Francis G. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol*. 2013; 260: 2023–32.

Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, Pelletier J, Stites T, Wu S, Holdbrook F, Zhang-Auberson L, Francis G, Cohen JA; TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 520–9.

Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–25.

Le Page E, Leray E, Edan G; French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler*. 2011; 17: 867–75.

Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag B; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 903–14.

O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T; BEYOND Study Group, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Kappos L, Jeffery D, Comi G. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 889–97.

Klotz L, Meuth SG, Kieseier B, Wiendl H. Alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of two randomized controlled phase III studies. *Nervenarzt*. 2013 Jun 23. [Epub ahead of print]

Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1098–107.

Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, O'Gorman J, Stephan M, Dawson KT. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1098–107.

Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1087–97.

Havrdová E, Hutchinson M, Kurukulasuriya NC, Raghupathi K, Sweetser MT, Dawson KT, Gold R. Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of DEFINE and CONFIRM Evaluation of: Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098–107; and Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14: 2145–56.

Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, Filippi M, ALLEGRO Study Group. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1000–9.

Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca M., et al. (2012b). Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical effects at 36 months in the open-label extension phase of the ALLEGRO study. *Mult Scler* 18: P560.

Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ, CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 416–26.

O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1293–303.

Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay JL, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L; for the TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Jan 22. pii: S1474–4422 [Epub ahead of print]

Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scrivner S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, McFarland H, Henkart PA, Martin R. Regulatory CD56 (bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2Ralpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103: 5941–6.

Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, Stefoski D, Robinson R, Riester K, Rana J, Elkins J, O'Neill G; SELECT study investigators. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 381: 2167–75.

Borges IT, Shea CD, Ohayon J, Jones BC, Stone RD, Ostuni J, Shiee N, McFarland H, Bielekova B, Reich DS. The effect of daclizumab on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2013; 2: 133–140.

Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011; 378: 1779–87.

Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP, Kremenchutzky M, Ebers GC. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1294–6.

Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006; 296: 2832–8.

Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 62: 60–5.

NMSS Expert Opinion Paper. Disease management consensus paper, National Multiple Sclerosis Society, 2002, [http:// www.nationalmssociety. org/pdf/forpros/Exp-Consensus.pdf](http://www.nationalmssociety.org/pdf/forpros/Exp-Consensus.pdf)

Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. *Neurology*. 2012; 79:1130–5.

Cristiano LM et.al. Evaluation of Pregnancy Outcomes from the Tysabri (Natalizumab) Pregnancy Exposure Registry. *AAN* 2013; P02 127.

Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, Moiola L, Patti F, La Mantia L, Mancardi GL, Solaro C, Tola MR, Pozzilli C, De Giglio L, Totaro R, Lugaresi A, Di Tommaso V, Paolicelli D, Marrosu MG, Comi G, Pellegrini F, Trojano M; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- exposure in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 75: 1794–802.

Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, Atkinson AJ Jr. Pharmacokinetics of Prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53: 324–8

- Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity*. 2003; 36: 51–6
- Flachenecker P, Hartung HP. Multiple sclerosis and pregnancy. Overview and status of European multi-center PRIMS study. *Nervenarzt* 1995, 66: 97–104.
- Stenuit J, Marchand P. Suquelae of spinal anesthesia. *Acta Neurol Psychiatry Belg* 1968, 68: 626–35.
- Bamford C, Sibley W, Laguna J. Anesthesia in Multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1978, 5: 41–4.
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): two-year results. *Neurology* 2006, 56: A 197.
- Achiron A, Rotstein Z, Noy S, Maschiasch S, Dulitzky M, Achiron R. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 1996, 243: 25–8.
- Haas J. High dose IVIG in postpartum period for prevention of exacerbations in MS. *Mult Scler* 2000, 6 (Suppl 2): S 18–20, discussion 33.
- Pisacane A, Impagliazzo N, Russo M, Valiani R, et al. Breast feeding and multiple sclerosis. *Br Med J* 1994, 308: 1411–12.
- Kumar AR, Hale TW, Mock RE. Transfer of interferon a into human breast milk. *J Hum Lact* 2000, 16: 226–28.
- Marburg O. Die sogenannte akute multiple Sklerose (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans). *Jb Neurol Psychiatr* 1906; 27: 213–312.
- Wood DD, Bilbao JM, O'Connors P, Moscarello MA. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. *Ann Neurol*. 1996; 40: 18–24.
- Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med*. 1999; 5: 170–5.
- Jeffery DR, Lefkowitz DS, Crittenden JP. Treatment of Marburg variant multiple sclerosis with mitoxantrone. *J Neuroimaging*. 2004; 14: 58–62.
- Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2005; 23: 77–105.
- Baló J. Encephalitis periaxialis concentrica. *Arch Neurol Psychiatr* 1928; 19: 242–64.
- Gharagozloo AM, Poe LB, Collins GH. Antemortem diagnosis of Baló concentric sclerosis: correlative MR imaging and pathologic features. *Radiology* 1999; 191: 817–9.
- Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, Guseo A, Lucchinetti CF, Leel-Ossy L, Ordinario AT, Brück W, Lassmann H. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. *Brain*. 2005; 128: 979–87.

Wingerchuk DM. Postinfectious encephalomyelitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003; 3: 256–64.

Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics.* 2002; 110: e21.

Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology.* 2001; 56: 1313–8.

Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology.* 2002; 59: 1224–31.

Prineas JW, McDonald, WI and Franklin, RJM. Demyelinating diseases. In: Graham DI and Lantos PL, eds. *Greenfield's Neuropathology* 7th ed. London: Arnold 2002; 471–535.

Cohen O, Steiner-Birmanns B, Biran I, Abramsky O, Honigman S, Steiner I. Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis at the previously affected brain site. *Arch Neurol.* 2001; 58: 797–801.

Straub J, Chofflon M, Delavelle J. Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: a successful recovery. *Neurology.* 1997; 49: 1145–1147.

Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology.* 2003; 60: 848–53.

McAdam LC, Blaser SI, Banwell BL. Pediatric tumefactive demyelination: case series and review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2002; 26: 18–25.

Bulík M, Jančálek R, Vaniček J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115: 146–53.

Keegan M, König F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, Panitch H, Lassmann H, Weinshenker B, Rodriguez M, Parisi J, Lucchinetti CF. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet.* 2005; 366: 579–82.

Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999; 53: 1107–14.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 805–15.

Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Kawano Y, Ohyagi Y, Yamada T, Mihara F, Ito H, Nishimura Y, Kira J. HLA-DPB1*0501-associated optico-spinal multiple sclerosis: clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. *Brain.* 1999; 122: 1689–96.

Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, Trebst C, Weinshenker B, Wingerchuk D, Parisi JE, Lassmann H. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain.* 2002; 125: 1450–61.

- Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Roemer SF, Fryer JP, Kryzer TJ, Lennon VA. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007; 69: 2221–31.
- de Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, Gauthier JY, Montagne C, Mounier-Vehier F, Verier A, Pruvot JP, Hache JC, Vermersch P. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci*. 2002; 197: 57–61.
- Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006; 63: 390–6.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66: 1485–9.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106–12.
- Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007; 68: 603–5.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol*. 2008; 10: 55–66.
- Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci*. 2007; 252: 57–61.
- Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, Napoli SQ, Sharma J, Feichter J, Bakshi R. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol*. 2006; 63: 957–63.
- Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, Wingerchuk DM, Boggild M, Constantinescu CS, Miller A, De Angelis T, Matiello M, Cree BA. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*. 2008; 65: 1443–8.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ADEM	akutní diseminovaná encefalomyelitida
AI	antibody index
BAEP	kmenové sluchové evokované potenciály
BG-12	dimethyl fumarate
BSC	koncentrická skleróza Balóova
CDMS	klinicky jistá RS
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Cholekarciferol	vitamin D3
CIS	klinicky izolovaný syndrom
CNS	centrální nervový systém
CT	computerová tomografie
DIS	diseminace v prostoru
DIT	diseminace v čase
DIR	double-inversion recovery
DMD	lék modifikující onemocnění
DTI	diffusion-tensor imaging
DWI	difúzně vážený obraz
EAE	experimentální autoimunitní encefalomyelitida
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EP	evokované potenciály
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EP	evokované potenciály
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
fMRI	zobrazení funkční magnetickou rezonancí
GA	glatiramer acetát
HEB	hematoencefalická bariéra
HLA	lidské leukocytární antigeny
IL	interleukin
IVIG	intravenózní imunoglobuliny
JCV	John Cunningham virus
MEP	motorické evokované potenciály
MR	magnetická rezonance
MRS	magnetická rezonanční spektroskopie
MRZ	morbili-M, rubeola-R, varicella zoster-Z
MTR	magnetization transfer ratio
MTX	mitoxantron
NAA	N-acetyl aspartát
NATB	normálně vypadající šedá mozková hmota
NAWM	normálně vypadající bílá mozková hmota
NMO	neuromyelitis optica
NMSS	National Multiple Sclerosis Society
NTZ	natalizumab
OCT	optická koherentní tomografie
ON	optická neuritis

OP	oligoklonální IgG pásy
PML	progresivní multifokální leukoencefalopatie
PP RS	primárně progresivní roztroušená skleróza
RR RS	relaps-remitentní roztroušená skleróza
RS	roztroušená skleróza
RR	relaps rate
S1P	sfingosin-1 fosfátové receptory
SEP	somatosenzorické evokované potenciály
SLE	systémový lupus erythematoses
SP RS	sekundárně progresivní roztroušená skleróza
STIR	short tau inversion recovery
USA	Spojené státy americké
VEP	zrakové evokované potenciály

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA A JINÁ DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ

Diagnostika, léčba, diferenciální diagnostika

MUDr. Yvonne Benešová, Ph.D.

Sazba: Radim Šustr, Lenka Šnajdrová (Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita)

