

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Zdravotně sociální fakulta

Epidemiologie roztroušené sklerózy mozkomíšní

Diplomová práce

Vedoucí práce

MUDr. Vladimír PRÍKAZSKÝ, CSc.

Vypracoval

Bc. Pavel FOŠUM

Dne 23. května 2010

ABSTRAKT

Epidemiology of multiple sclerosis

There are approximately 2.5 million cases of multiple sclerosis [MS] in the world. Each year, around 10,000 new cases of MS are diagnosed. There are approximately 0.1% in the Czech Republic and that means that there are approximately 15,000 people with this disease. Multiple sclerosis is a progressive neurological inflammatory disease of the central nervous system in pathogenesis. The auto-immune mechanisms are applied; both affect the myelin and damaged axons. This damage is responsible for the permanent disability of MS.

The main objective of this thesis was to use quantitative research to describe the occurrence of MS in the Regions of South Bohemia and Ústí, and within objective to estimate the true prevalence of multiple sclerosis in the South and the Ústí Regions.

MUDr. Příkazský and I used the method of descriptive epidemiological studies on the technique of data collection, as well as the analysis and the comparison of two sources using the double-capture method. As a research area, we used a set of patients with multiple sclerosis. The data were gathered in two regions of the Czech Republic: Ústí nad Labem Region and South Bohemia. We investigated the number of patients from neurologists and MS centers in both regions. There is also the data on health insurance included with the Ústí Region in this research.

According to the data, we estimated the prevalence of neurologists in South Bohemia to be 79.20 per 100,000 people. The MS Center at the hospital in Ceske Budejovice has registered 512 patients: 388 women and 124 men. The values of the MS Centre in Ceske Budejovice received from the neurologists are a total of 882 patients, which is a prevalence of 138.6 patients per 100,000 of the population. Regarding the Ústí Region, the prevalence reported by neurologists is 208.2 per 100 000 people. The MS Center at the hospital in Teplice, has registered 1139 sick 730 women and 409 men. According to health insurance data in their database, of 1187 people listed with a diagnosis of G.35, 333 are men and 854 are women. This represents an estimate of the prevalence 305/100000 of the people who are registered in the NGA. We calculated the

prevalence of illnesses from those sources in both of these regions is higher than the general estimates.

When comparing the data source of health insurance and the model file from the MS center of Ústí Region, we calculated the overall sensitivity of 91.7% within a health insurance group. The calculation of the estimated prevalence has been reached by using the method of double-capture of those sources that provided an estimate of 2,681 patients in the Usti Region.

The models of this data are mainly demonstrated as a possible approach to the estimate of the prevalence of this chronic disease in the case of multiple sclerosis. The information has been obtained from the collection of data. The results of this study can be used by other workers who have the same objective as this study.

Keywords: Multiple sclerosis, prevalence, attack, geographical factors

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma Epidemiologie roztroušené sklerózy mozkomíšní, vypracoval samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že jsem v souladu s § 47b zákona 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své diplomové práce, a to v nezkrácené podobě / v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Zdravotně sociální fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách.

V Českých Budějovicích dne 23. května 2010



Pavel Fošum

*Mé nesmírné **poděkování** patří MUDr. Vladimíru Príkazskému, CSc. za neocenitelné rady, věnovaný čas, věcné korekce, předané vědomosti a zkušenosti.*

Mnohokrát děkuji také MUDr. Martě Vachové a velkému množství pracovníků v oblasti neurologie za pomoc při získávání potřebných dat.

OBSAH

ÚVOD.....	9
1. SOUČASNÝ STAV.....	11
1.1 Etymologie a definice roztroušené sklerózy	11
1.2 Historie roztroušené sklerózy mozkomíšní.....	12
1.3 Etiologie a patogeneze roztroušené sklerózy	13
1.3.1 Zvířecí model.....	13
1.3.2 Roztroušená skleróza u člověka.....	14
1.4 Epidemiologie roztroušené sklerózy.....	18
1.4.1 Rasové faktory epidemiologie roztroušené sklerózy	18
1.4.2 Geografické faktory epidemiologie roztroušené sklerózy	19
1.4.3 Faktory prostředí epidemiologie roztroušené sklerózy	23
1.4.4 Genetické faktory epidemiologie roztroušené sklerózy.....	25
1.5 Klinický obraz onemocnění	27
1.5.1 Počátek nemoci.....	29
1.5.2 Nejčastější iniciační symptomy RS	30
1.6 Průběh roztroušené sklerózy	36
1.7 Typy RS	37
1.7.1 Remitentní – relabující RS	37
1.7.2 Sekundárně chronicko progresivní RS.....	38
1.7.3 Primárně chronická progresivní RS	39
1.7.4 Relabující – progresivní RS.....	39
1.7.5 Klinicky izolovaný syndrom	40
1.8 Prognóza roztroušené sklerózy.....	40

1.9 Komplikace roztroušené sklerózy	42
1.10 Roztroušení skleróza trochu jinak	42
1.11 Diagnostika roztroušené sklerózy.....	44
1.11.1 Magnetická rezonance.....	46
1.11.2 Vyšetření mozkomíšního moku	48
1.11.3 Evokované potenciály	50
1.11.4 Oftalmologické vyšetření	51
1.11.5 EDSS	53
1.12 Terapie roztroušené sklerózy.....	54
1.12.1 Léčba ataky roztroušené sklerózy	55
1.12.2 Dlouhodobá léčba v remitentním stadiu.....	55
1.12.3 Léčba klinicky izolovaného syndromu	57
1.12.4 Léčba chronické progresse.....	57
1.12.5 Léčba primární progresse.....	58
1.12.6 Léčba maligní roztroušené sklerózy	58
1.12.7 Symptomatická terapie.....	58
1.12.8 Alternativní terapie	59
1.13 MS organizace	59
2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY	60
3. METODIKA	61
4. VÝSLEDKY	66
4.1 Jihočeský kraj	66
4.2 Ústecký kraj.....	69
4.2.2 Základní charakteristika osob s RS v Ústeckém kraji.....	74

4.2.3 Klinické formy RS	76
4.2.4 Vstup do systému zdravotní pojišťovny.....	78
4.2.5 Diagnostické údaje zkoumaného souboru zdravotní pojišťovny.....	82
4.2.6 Ataky ve zkoumaném souboru	93
4.2.7 Terapie RS ve zkoumaném souboru	96
4.2.8 Rizikový faktor roztroušené sklerózy	99
4.3 Česká republika	101
4.4 Výpočet prevalence pomocí metody capture and recapture	103
5. DISKUSE.....	108
6. ZÁVĚR	120
7. POUŽITÉ ZDROJE.....	122
8. KLÍČOVÁ SLOVA.....	130
9. SEZNAM PŘÍLOH	131

ÚVOD

Řecký lékař Hippokratés z Kótu (Ἱπποκράτης), označován otcem medicíny, již v pátém století před naším letopočtem položil základní kámen medicíny, jako vědního oboru. Rozvoj prostředí a lidské společnosti po mnoha generací umožnil vývoj velkého množství mikroorganismů a jiných nox, které byly a jsou schopni vyvolat onemocnění. Jsou choroby, které se dají považovat za starší než lidstvo samo, jako je kupříkladu tuberkulóza, kde se historie začala psát zhruba před 2,8 milióny let. Mnohá onemocnění, prakticky jejich původci byli vymýceni, někteří dokonce eradikováni, ale mnohé trápí lidstvo i nadále.

Dle dochovaných písemností historie roztroušené sklerózy mozkomíšní začala vznikat v rozmezí 13. a 14. století (1293 – 1323), kde se Islandská sága sv. Thorlákura zmiňuje o ženě vikingského původu jménem Hala. Tato žena trpěla přechodnými poruchami vidění, až slepotou a poruchou řeči, které ustupovaly díky obětem a modlení.

V 19. století Augustus Frederick d'Esté, šestý syn Jiřího III., krále anglického a hannoverského, bratranec královny Viktorie, si začal ve svém mládí psát deník. V něm můžeme najít detailní popis, jak ve 28 letech roku 1822 prodělal spalničky, a následně se mu začala vyvíjet zcela neznámá choroba. Choroba se projevovala přechodným zhoršováním zraku, následně celkovou slabostí a dolní končetiny měl zcela necitlivé. Po několika letech Augustus Frederick popsal do svého deníku bolest při močení, neobvyklé bolesti a brnění v podbřišku. Poznámky psané počátkem roku 1848 jsou prakticky nečitelné z důvodu urputného třesu horních končetin. Tento třes se vyvinul až v ochrnutí obou horních končetin a následnému úmrtí. Deník Augusta Fredericka d'Esté je jedním z prvních podrobných záznamů o dynamice roztroušené sklerózy mozkomíšní [RS].

Téměř 160-ti letá historie onemocnění RS přinesla mnoho překotných, někdy až „šarlatánských“ terapeutických metod. V letech 1920 až 1940 bylo vyzkoušené více než 30 druhů různých léčebných postupů. Například odstraňování mandlí, ozařování RTG zařízením, psychiatrická léčba, zvyšování krevního průtoku aj. Velký krok v diagnostice

způsobil objev computerové tomografie v 60. letech 20. století a v 80. letech 20. století uvedení magnetic resonance imaging do klinické praxe.

Patologické mechanismy onemocnění jsou známé, ale dá se jen odhadovat, co je přesnou příčinou počátku sklerotického třesku. Tato myšlenka patří lékaři Petru Lenskému, který valnou většinu svého života věnoval otázce onemocnění roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Onemocnění, které má i přes jeho 160-ti letou historii stále velké množství otazníků a otázek.

Tato diplomová práce se zabývá otázkou roztroušené sklerózy mozkomíšní z epidemiologického hlediska. Naším cílem je zjištění co nejpřesnější hladiny prevalence roztroušené sklerózy mozkomíšní v Jihočeském a Ústeckém kraji České republiky. Prevalence roztroušené sklerózy je aktuálně v České republice pouze odhadována z důvodu neexistence funkčního registru. Ve světě se vyskytuje přibližně 2,5 miliónu případů onemocnění RS. Každý týden je nově diagnostikováno 200 případů onemocnění RS. V České republice je dle odhadů přibližně 15 000 pacientů s touto chorobou.

Jak uvádí Puglatti ve své studii *The worldwide prevalence of multiple sclerosis*, získání dat o prevalenci je náročný úkol. Jedná se zejména o uskutečňování statistických odpočtů ze studií provedených v 70. letech 20. století.

Bc. Pavel Fošum, student Zdravotně sociální fakulty Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích, MUDr. Vladimír Příkazský, CSc., epidemiolog European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, MUDr. Marta Vachová, lékařka neurologického oddělení Nemocnice Teplice, MUDr. Libuše Lhotáková z Ambulance pro demyelinizační onemocnění Nemocnice České Budějovice, doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc., vedoucí MS Centra Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, neurologové v Jihočeském a Ústeckém kraji a mnoho dalších osob. Všichni tito věnovali své maximální úsilí pro vznik této práce. Slova doktora Maura Pugliattiho se nám při vývoji práce potvrdila. Toto je náš první výstup z prováděné studie.

„Všecko má mrzuté vrásky, vše mračí se ze vzdoru, a kdyby nebylo lásky, kde našel bys oporu!?“ (LENSKÝ, 1996)

Christian Johann Heinrich Heine (1797-1856), německý lyrik, samozvaný Lazar s „černou paní“

1. SOUČASNÝ STAV

1.1 ETYMOLOGIE A DEFINICE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA (Sclerosis multiplex- latinsky, Πολλλαπλή σκλήρυνση – řecky, Multiple sclerosis- anglicky).

„Roztroušená skleróza [RS] je nervové onemocnění centrálního nervového systému [CNS], v jehož patogenezi se uplatňují autoimunitní mechanismy a při němž dochází jednak k poškození myelinu, jednak k poškození axonů. Ztráta je odpovědná za trvalou invaliditu u RS“ (HAVRDOVÁ, 2009).

Z výčtu možných definic jsme vybrali definice dle Vágnerové. Roztroušená skleróza je progredující zánětlivé onemocnění CNS, které vede k rozpadu myelinových obalů nervových vláken, viz (VÁGNEROVÁ, 2004) „U roztroušené sklerózy dochází z nejasných příčin k tvorbě zánětlivých demyelinizačních ložisek (tzv. plak) kolem drobných cév v bílé hmotě centrální nervové soustavy, které mohou mít velikost od 1 milimetru až do několika centimetrů. V důsledku zánětlivých změn dochází k rozpadu myelinové pochvy v místě plaky, a tím k poruše vedení vzruchů obnaženým nervovým vláknem. Po několika týdnech, když zánětlivá reakce odezní, může být myelin dotvořen, ale jen v případě, že nebyly zničeny buňky oligodendrocyty, které ho jako jediné v těle vytvářejí. Bylo zjištěno, že v akutních zánětlivých ložiscích dochází také k trhání nervových vláken, což ve svém důsledku znamená při jejich velké ztrátě i poškození funkce“ (HAVRDOVÁ, 2006).

1.2 HISTORIE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ

Jednou z prvních zmínek o příznacích podmiňující onemocnění roztroušená skleróza nás zavádějí do Nizozemí ve 14. století ke svaté Lidwině ze Schiedamu. Projevovaly se u ní stavy extáze, které jsou dnes připisovány onemocnění RS, viz (LENSKÝ, 1996).

O nozologickou formulaci se zasloužil neurolog z pařížské Hôpital Salpêtrière- profesor Jean Martin Charcot (1825- 1893). RS definoval jako „sclérose en plaques“, tento termín a označení ložiska jako plaka se od roku 1868 uznává dodnes“ (LENSKÝ, 1996) (HOLLAND, 2006). Charcot a Vulpian popsali charakteristické příznaky a průběh onemocnění, viz (LENSKÝ, 1978). Charcot a jeho žáci si všimli regionální odlišnosti, vyšší incidence onemocnění u žen, viz (LENSKÝ, 1996). Charcotovi pacienti byli vážně nemocní, jejich příznaky zahrnovaly intenční třes, zadržávání řeči a nystagmus, viz (BURNFIELD, 1998).

Téměř 150-ti letá historie onemocnění RS přinesla mnoho překotných, někdy až „šarlatánských“ diagnostických a terapeutických metod. V letech 1920 až 1940 bylo vyzkoušeno více než 30 druhů různých léčebných postupů. Například odstraňování mandlí, ozařování RTG zářením, psychiatrická léčba, zvyšování krevního průtoku aj. Velký krok v diagnostice způsobil objev computerové tomografie [CT] v 60. letech 20. století a v 80. letech 20. století uvedení magnetic resonance imaging [MRI] do klinické praxe, viz (HAVRDOVÁ, 2006). V historii panovala domněnka, že onemocnění způsobuje studenomilný vir, který se mnohdy podobá poliomyelitidě. Okolnosti nasvědčovaly tomu, že vir bude patřit do skupiny paramyxovirů, viz (JEDLIČKA, 1991). Vědci měli tezi, že onemocnění může způsobovat i tuberkulózní bacil, viz (LENSKÝ, 1973). V Československé socialistické republice roku 1959 bylo pozitivně vyšetřeno na roztroušenou sklerózu 1104 pacientů (447 mužů a 657 žen). Jak uvádí Schmidt v knize Multiple Sklerose výskyt RS byl v ČSSR koncem 50. let 20. století k 7000 nemocných, viz (SCHMIDT, 1979).

1.3 ETIOLOGIE A PATOGENEZE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Do dnešní doby je známo mnoho patogenetických mechanismů, které se podílejí na vzniku a udržování choroby. Většina těchto poznatků pochází ze zvířecích modelů onemocnění, které byly následně potvrzeny u člověka, viz (HAVRDOVÁ, 2002).

1.3.1 ZVÍŘECÍ MODEL

Základním zvířecím modelem RS je experimentální alergická encefalomyelitida [EAE]. Toto onemocnění lze vyvolat několika způsoby, viz (HAVRDOVÁ, 2002). „Do vnímavého jedince je aplikován antigen: homogenizát míchy nebo jednotlivé komponenty myelinu (myelinový bazický protein [MBP], proteolipid protein [PLP], myelinový asociovaný glykoprotein [MAG] myelinový oligodendrocytární glykoprotein [MOG], α B-kryštalín aj.)“ (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2009). Antigen je vychytáván v lymfatických buňkách, kde se začnou množit specifické T lymfocyty (TCR, T cell receptor), mající T buněčný receptor, který je schopen antigen rozpoznat. Po namnožení specifické T buňky vyhledávají cílový antigen, přestoupí hematoencefalickou bariéru a vyvolají perivaskulární zánět v CNS. V CNS se setkávají s myelinem, na který jsou senzibilizovány, a způsobí ložiskový rozpad- demyelinizaci, viz (LENSKÝ, 1978) (HAVRDOVÁ, 2002). „Onemocnění je možné vyvolat také přímým přenesením specifických T buněk vnímavému zvířeti nebo zprostředkovat protilátkami, které se proti myelinovým komponentám vytváří jako projev spolupráce T a B buněk, jenž se u zvířete klinicky projevuje různě těžkými parézami. Onemocnění lze modelovat i jako chronicky relabující, tady připomínající i klinicky RS. Po první atace choroby jsou aktivovány buňky imunitního systému, které se nazývají supresory a které mají za úkol nedopustit, aby se něco takového opakovalo. Čím méně funkčně zdatné jsou tyto T lymfocyty, tím snáze se na aktivační podnět objeví další ataka“ (HAVRDOVÁ, 2002).

1.3.2 ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA U ČLOVĚKA

Aplikace poznatků získaných ze zvířecích studií u EAE na lidskou roztroušenou sklerózu je zejména v počátku obtížná. Prvotně není znám antigen, jenž onemocnění způsobuje, také není známo, kdy došlo ke stimulaci buněk imunitního systému, viz (HAVRDOVÁ, 2002).

Během vývoje individua se vyvíjí T lymfocyty se všemi představitelnými typy specifických rozpoznávacích receptorů. Tyto lymfocyty procházejí thymem, kde se setkávají se všemi tolerantními antigeny. Ty, které jsou schopné rozpoznat jejich povrchové molekuly a zahájit likvidační útok, tedy velmi agresivně reagovat s vlastní tkání, jsou likvidovány. Tuto klonální delecii nepodstoupí všechny agresivní lymfocyty. Lymfocyty s nedostatečnou agresivitou jsou stále schopny se pomnožit po velmi silném aktivačním podnětu nebo opakovaném stimulu, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2009). „Tato aktivace autoagresivních T lymfocytů specifických pro antigeny CNS se předpokládá na periférii. Imunitní systém se může s antigeny CNS (předpokládají se některé sekvence MBP, PLP, MOG, α B- krystalin aj.) setkat především v hlubokých krčních uzlinách“ (HAVRDOVÁ, 2009). Teoreticky by první aktivace klonů neměla zajistit dostatečné pomnožení lymfocytů k zahájení imunitní reakce, aby došlo k poškození cílové tkáně. Při druhém podnětu většinou dochází k pomnožení specifických lymfocytů a k jejich proliferaci a přesunu do cílové tkáně a inicializaci zánětlivého ložiska. Při porušení bariéry v místě vstupu a produkce mediátorů zánětu vede k vyplavování nespecifických zánětlivých buněk do místa léze, viz (HAVRDOVÁ, 2009). V ložisku dochází z rozpadu myelinu a ztrátě axonů. Myelin, dle prof. Čiháka je lipoproteinový komplex složený z řady koncentrických vrstev, v nichž se vrstvička lipidů střídá s vrstvičkou proteinů, prakticky se jedná o modifikovanou buněčnou membránu. Myelinová pochva vzniká mnohočetným spirálním obtáčením plasmatických membrán Schwannovy buňky nebo výběžku buňky oligodendroglie kolem úseku axonu, viz (ČIHÁK, 2000). Myelinová pochva funguje jako izolant. Čím je vlákno silnější, tím jsou myelinové segmenty mezi zářezy delší.

Porucha myelinu se označuje jako demyelinizace, viz (ZIKA, 2009) (VOKURKA, 2000).

V zánětlivém ložisku dochází k rozpadu myelinu a ztrátě axonů. Roku 1997 se díky biopsii mozku podařilo zjistit, že v akutním zánětlivém ložisku jsou axony různě roztrhány. U některých nemocných je transekovaných vláken jen 200/mm³, u jiných 11000/mm³. Myelin je opsonizován protilátkami, je ničen makrofágy a jejich toxickými produkty. V případě, že se sníží zánětlivé aktivity, dojde k reparaci myelinu díky aktivitě zbylých oligodendrocytů, které obnovují svou integritu a tím i tvorbu myelinu za přítomnosti prekurzorů oligodendrocytů, viz (HAVRDOVÁ, 2009) (HAVRDOVÁ, 2002).

„Ničení vlastních nervových vláken v lézi je nejzávažnějším dějem při RS a není zcela známo, kolika mechanismy probíhá. Obnažené akutně demyelinizované vlákno ztrácí schopnost vedení elektrického impulsu a začíná na svém povrchu exprimovat MHC molekuly I. třídy. Tím se stane viditelným pro CD8+ lymfocyty (nacházejí se ve velké míře v akutní lézi), kterou jsou vyplacením perforinů schopny vlákno přerušit“ (HAVRDOVÁ, 2009). Při demyelinizaci se nervové vlákno snaží obnovit vedení vzruchu zvýšením hustoty natriových kanálů. Zvýšení influxu natria vede k vyčerpání energetických rezerv. Při jeho odstraňování selže možnost uspokojovat energetické potřeby i kalciové pumpy. Iontová homeostáza je pro funkčnost neuronů nezbytná, kalcium zprostředkovává řadu intracelulárních dějů, nadbytečná akumulace však může vést k neurodegeneraci. Za normálních okolností je natrium z buněk odčerpáváno Na/K pumpou. Kalcium, které se dostalo do neuronu během depolarizace, je odstraňováno kalciovou pumpou, eventuálně Na/Ca pumpou. Další mechanismus pro vzrůst množství kalciových iontů je selhání Na/Ca výměnné pumpy, které se normálně účastní odstraňování kalcia z buňky. Při nadbytku natria v buňce se může transport obrátit. Zvýšení kalcia v nervovém vláknu vede k aktivaci kalcium-dependentních proteáz a proteinových fosfatáz, důsledkem je defosforylace neurofilament, tím destabilizace cytoskeletu a zvýšená vulnerabilita jeho proteinů vůči degradaci proteázami, viz (HAVRDOVÁ, 2009) (NEČAS, 2005)

„Jedním z mechanismů axonální ztráty v pozdějších stádiích choroby je energetická náročnost vedení vzruchu chronicky demyelinizovaným nervovým vláknem. Takové vlákno musí v demyelinizovaném úseku přestěhovat iontové kanály z Ranvierových zářezů podél obnaženého vlákna a exprimovat kromě toho kanály další. Jedná se o narušení tzv. kondukčním blokem. Jak bylo uvedeno, tento energeticky náročný proces vlákno vyčerpává. Dalším možným mechanismem je excitotoxické poškození vlákna nadbytkem glutamátu, který není v místě zánětu a poškození oligodendrocytů efektivně odklizen ze synapsí. Studie předpokládající magnetickorezonanční spektroskopii [MRS] jasně ukázaly, že axonální ztráta je u RS již časnou událostí, ne záležitostí chronicko-prograsivního stadia choroby, jak se dříve domnívalo. Ztráta axonů koreluje s vývojem kognitivního deficitu a rozhoduje o trvalé invaliditě nemocného“ (HAVRDOVÁ, 2009) (HAVRDOVÁ, 2002).

„Akutní ložisko se zřejmě připravuje dlouhou dobu, měsíce před porušením hematoencefalické bariéry, kdy pozorujeme vychytávání gadolinia na magnetické rezonanci [MRI] a klinické příznaky (v případě, že je ložisko v místě klinicky významné dráhy). Během několika týdnů zánětlivá aktivita v ložisku klesá a udržuje se dlouhodobě na jeho okraji. Může znovu vzplanout ve stejném nebo jiném místě CNS. Zánětlivá aktivita na začátku choroby koreluje s pozdějším vývojem invalidity u daného individua. Ztráta myelinu, který se po opakovaném poškození již není schopen obnovovat, a ztráta axonů vede k vývoji atrofie CNS u pacientů s RS“ (HAVRDOVÁ, 2009). Dlouhou dobu se předpokládalo, že akutní ložisko není schopno přestoupit hematoencefalickou membránu. Panoval názor, že v CNS neprobíhá imunitní surveillance. Ale dnes se ví, že aktivovaný T lymfocyt, který produkuje protizánětlivé cytokiny je schopen díky vlivu struktury bariéru přestoupit. Dokáže i šířit elektrické napětí endoteliální buňky. Na druhé straně bariéry produkuje aktivovaná T buňka své protizánětlivé cytokiny, které jednak přitahují další buňky krevní soustavy. Tyto buňky způsobují vazodilataci a edém. Porušená bariéra v ložisku zánětu je tímto viditelná pro MRI, při použití gadolinia. V ložisku zánětu se vyskytují T buňky, makrofágy a B buňky, jež se mění na plazmatické buňky, protilátky, komplement a další možné mediátory zánětu, viz (HAVRDOVÁ, 2002).

V chronické fázi nemoci se uplatňují především degenerativní pochody. Zánětlivé děje jsou spouštěcím mechanismem zřejmě jen z části, degenerace probíhá i nezávisle na zánětu. Případný zánět postihuje přiléhající kortex s tvorbou malobuněčných lézí, jež nejeví známky edému. Toto může v dalších fázích onemocnění vysvětlit řadu příznaků. I zánět mění svůj charakter. V meningách se vytvářejí shluky B lymfocytů a plasmatických buněk a jejich produktů (cytokiny) jsou pro udržování zánětu v chronicko-progresivní fázi zásadní, viz (HAVRDOVÁ, 2009). Cytokiny jsou látky imunitního systému, které se produkují po stimulaci některé látky, které opět aktivují další buňky. Označují se jako interleukiny, jejich molekulová hmotnost je mezi 20 000 až 80 000 kDa. Může se jednat například o chemotaktické aktivity- interleukin-8, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, obecně působí jako chemotaxe granulocytů, monocytů a T-buněk. Dále by se například mohlo jednat o interferony, kde jejich cytokiny jsou interferon- α , β a γ , které obecně působí jako aktivátor makrofágů, zvyšují expresi MHC a mají antivirové působení. Cytokiny jsou převážně produkovány makrofágy, buňkami CD4 a buňkami NK, mohou být v malém množství secernovány jako intercelulární signální látky, které pomocí odpovídajících receptorů stimulují imunitní odpověď, viz (FÖLSCH, 2003).

Určitá vnímavost vůči nemoci může být určena i geneticky. V rodinách pacientů je pozorována vyšší prevalence RS, ale i ostatních autoimunit. Zřejmě se zde dědí určité nastavení imunitního systému a schopnost na určité podněty aktivovat autoagresivní lymfocyty. Předpokládá se, že tuto dědičnou schopnost vnímá dvacet genů, které zřejmě nejsou totožné v různých populačních celcích. Samotné genetické pozadí však k rozvoji onemocnění nestačí. Ovlivňuje ho mnoho zevních faktorů. Za nejdůležitější se dnes považují infekce. Ty mnohdy spouštějí nejen ataku nemoci, ale i projev prvních příznaků, které je často ovlivňovány předchozí infekcí, většinou virovou. Dalším faktory mohou být stres, především chronický, který mění nastavení hypothalamo-hypofýzo-adrenální osy viz (HAVRDOVÁ, 2009).

1.4 EPIDEMIOLOGIE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Ve světě se vyskytuje přibližně 2,5 miliónu případů onemocnění RS, ze 400 000 tisíc na území Spojených států amerických. Každý týden je nově diagnostikováno 200 případů onemocnění RS, viz (FILIPPI, 2008). „RS se vyskytuje přibližně u 0,1% populace“ (VÁGNEROVÁ, 2004). V České republice je dle odhadů přibližně 15 000 pacientů s touto chorobou, viz (JAKLOVÁ, 2009).

Roztroušená skleróza mozkomíšní se ve světě nevyskytuje rovnoměrně. První případy onemocnění jsou doloženy ve Francii a Německu, později v Anglii. Tímto vznikl dojem, že se onemocnění šíří ve smyslu epidemie do ostatních zemí střední a severní Evropy, které byly kolonizovány Evropany. Také se hovoří o nemoci vikingské expanze, viz (LENSKÝ, 1996).

Přímé zjišťování incidence a prevalence u RS není specifické. Potvrzení diagnózy není vždy možné během prvních příznaků. Může vzniknout i zdržení mezi prvními symptomy onemocnění a potvrzením diagnózy. Přesné údaje incidence a prevalence se musí opírat o časnou diagnostiku. Určitá vyspělost diagnostické techniky v zemi může ovlivnit statistické údaje v zemi. Údaje o prevalenci mění i porodnost a věkové rozložení obyvatel v dané oblasti.

Puglatti ve své studii *The worldwide prevalence of multiple sclerosis*, udává, že získání dat o prevalenci je náročný úkol. Spíše se uskutečňují statistické odpočty ze studiích provedených v 70. letech 20. století, viz (PUGLIATTI, 2002).

1.4.1 RASOVÉ FAKTORY EPIDEMIOLOGIE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Roztroušená skleróza je jednou z nejběžnějších disabilit neurologické příčiny u mladých dospělých. Počátek onemocnění je nejčastěji mezi 20. a 40. rokem života, velmi zřídka je RS diagnostikována před 10. rokem věku a po 60. roku života, viz (HAVRDOVÁ, 2002). Předpokládá se, že onemocnění začíná kolem 15. roku života. Ale neexistují prediktivní biomarkery a onemocnění lze diagnostikovat po první atace, resp. prvních

dvou atakách. Z těchto důvodů jsou pacienti většinou diagnostikováni mezi 20. a 30. rokem života, viz (JAKLOVÁ, 2009).

Vyšší výskyt onemocnění je u žen v poměru přibližně 2:1, jak uvádí doc. Havrdová, viz (HAVRDOVÁ, 2009). Whishaw uvádí poměr výskyt ženy, muži 3:2, viz (WHISHAW, 1999), tento poměr zastává i Burnfield, viz (BURNFIELD, 1998). Řasová uvádí, že v ČR je přibližně 10 000 nemocných, Tichý odhaduje, že 60% z tohoto údaje jsou ženy, viz (TICHÝ, 2002) (ADAMČOVÁ, 2005) (ŘASOVÁ, 2007). Havrdová uvádí u případů s časným a pozdním začátkem poměr žen vůči mužům 3:1 a 2,4:1. Důvodem tohoto posunu je zřejmě hormonální změna v pubertě a menopauze. Předpokládá se, že u pohlavních hormonů je schopnost ovlivňovat imunitní reakce. U žen je obecně počátek choroby o rok až dva dřívější, viz (HAVRDOVÁ, 2002). Na území provincie Bajo Aragón ve Španělsku v letech 1994 až 2002 byla vyšší prevalence u žen. Ve věkové skupině 50-59 let je prevalence stejná u žen i mužů. V následujících věkových skupinách převažuje prevalence muži přibližně 80/100 000 obyvatel, ženy přibližně 50/100 000 obyvatel. V těchto věkových skupinách je prevalence vyšší u mužů, viz (MODREGO, 2003).

Opět absolutně neplatí, že severní Evropa a následně osídlené země Evropy mají nejvyšší prevalenci RS, existují však i výjimky. „Mezi bílými obyvateli Jižní Afriky je RS relativně řídká (13/100 000 obyvatel), mezi původním africkým obyvatelstvem je prevalence ještě nižší- 4/100 000 obyvatel. Stejně tak je tomu u bílých osadníků Queenslandu, Austrálie a jižních států USA. Znamená to tedy opět, že rasová vnímavost není jediným faktorem, rozhodujícím a vzniku choroby“ (HAVRDOVÁ, 2006).

1.4.2 GEOGRAFICKÉ FAKTORY EPIDEMIOLOGIE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Roztroušená skleróza mozkomíšní se vyznačuje velmi významnou geografii. Výskyt onemocnění se zvyšuje se vzdáleností od rovníku. Mezi 30. stupněm severní a jižní zeměpisné šířky, tedy v tropickém a subtropickém pásmu, se RS vyskytuje poměrně

vzácně. Mezi maximální riziko Lenský zahrnuje západní a jižní Kanadu, severní část Spojených států amerických, Velkou Británii, Skandinávii, část Francie, Nizozemí, Belgie, Německo, Švýcarsko, Polsko a též Českou republiku, viz (LENSKÝ, 1996). Epidemiologické studie ukázaly výskyt onemocnění převážně v mírném zeměpisném pásmu na západní polokouli (JEDLIČKA, 1981). „Pokud bychom chtěli vymezit demarkační linii, oddělující výskyt velmi vysoký od středně a méně častého, probíhala by v USA přibližně s 37. rovnoběžkou (spojnice San Francisco – St. Lois – Washington). V Evropě se 46. rovnoběžkou (tedy Ženeva – Záhřeb – Oděsa). Globálně možno říci, že RS ubývá směrem od pólů k rovníku, na naší polokouli směrem k jihu“ (LENSKÝ, 1996). Tento gradient nemá absolutní platnost, kupříkladu prevalence v Rochesteru v Minnesotě je čtyřikrát vyšší než v Newfoundlandu, který má vyšší zeměpisnou šířku. Geografický faktor může ovlivnit i specifické etnikum v oblasti s rasově homogenní populací. Jako příklad bych mohl uvést prevalenci RS na Maltě (4/100 000 obyvatel) a Sicílii (53/100 000 obyvatel), viz (HAVRDOVÁ, 2006) (LENSKÝ, 1996). Ostrovy Malta a Sicílie jsou od sebe vzdáleni 100 km. Leží na 36° a 37° severní šířky, viz (RYBOVÁ, 2008). Etnický původ obyvatelstva je zcela odlišný. Obyvatelstvo Malty je převážně maurského původu, viz (HAVRDOVÁ, 2006).

Existují zprávy o výskytu připomínající epidemii RS v izolovaných oblastech, pro kterou výskyt roztroušené sklerózy není typický. Většinou se jedná o souvislost s pobytem vojenských oddílů ze zemí s vysokou prevalencí, viz (HAVRDOVÁ, 2002). Nejznámější je případ Faerských ostrovů po druhé světové válce, (mezi lety 1943 – 1973). Údajně před rokem 1943 na území Faerských ostrovů nebyla RS diagnostikována. Náhlé tři vlny výskytu RS se dávají do spojitosti s pobytem britských vojáků na ostrovem v letech 1940 – 1945, viz (HAVRDOVÁ, 2006).

Jak už bylo uvedeno, prevalence RS je nejvyšší v severní Evropě a v zemích, které byly osídleny evropskými vystěhovalci- tedy v severních státech USA, v Austrálii a Novém Zélandě, viz (HAVRDOVÁ, 2006).

V Anglii a Walesu se prevalence vyskytuje v rozmezí od 74 do 112/100 000 obyvatel, údaje v rozmezí za posledních 15 let zpět, viz (PUGLIATTI, 2002). V letech 1951-1954 byla prevalence v jižní části ostrova - Spojená království Velké Británie a Severního

Irska 66,7/100 000 obyvatel, viz (SCHMIDT, 1979). V roce 1988 na dané oblasti byla prevalence 120/100 000 obyvatel, viz (POZZILLI, 2002). Roku 1998 byla prevalence RS v Británii 60/100 000, viz (BURNFIELD, 1998). Roku 2004 US Census Bureau činil statistický odhad 86101 případů RS, ve výše uvedené lokalitě, viz (Bureau, 2004). Osoby, které žijí na ostrovech Orkney nebo Shetland patřící Skotsku, mají mnohem větší riziko onemocnění RS. Větším rizikem se označující i osoby ze severní Anglie. Tato rizikovost se může spojovat s invazí Vikingů, viz (BURNFIELD, 1998).

Ve skandinávských zemích kolem roku 1983 byla prevalence RS v rozmezí 21 -132/100 000 obyvatel, viz (PUGLIATTI, 2002). V roce 1999 Havrdová udává průměr prevalence 130/100 000 obyvatel, viz (HAVRDOVÁ, 2006). Úmrtnost v 60. letech 20. století se průměrně pohybovala kolem 1/100 000 obyvatel, viz (SCHMIDT, 1979).

V roce 1964 bylo na území Československé socialistické republiky 1104 onemocnění (447 mužů a 657 žen), viz (HENNER, 1964) (SCHMIDT, 1979). V Kladnu, kde roku 1964 bylo 227 000 obyvatel, činila prevalence 73/100 000 obyvatel. V Praze byla prevalence 90/100 000 obyvatel s celkovým počtem obyvatel 947 000. Severní Čechy měly průměrnou prevalenci 75/100 000 obyvatel a jižní Čechy přibližně 70/100 000, viz (SCHMIDT, 1979). V České socialistické republice, součástí federativní Československé socialistické republiky byla prevalence 71/100 000 obyvatel v roce 1984 a 89/100 000 v roce 1992, viz (PUGLIATTI, 2002). Jak vidíme z historických statistických údajů, Česká republika byla zatížena vysokou nemocností RS.

Během let 1970 až 1978 vznikalo ve Vráži u Písku sanatorium pro nemocné s RS. Velké množství pacientů v léčebně nabídlo možnost odhadu geografické distribuce v naší republice. Odhad největší hustoty výskytu RS byla na úrovni mezi Sokolovem a Děčínem s maximem v pánevních okresních jednotkách Teplice, Most a Chomutov. Severočeský kraj převyšoval průměr ČR 1,8 krát, oblast Teplice tento průměr překračovala 2,6 krát. Ale nesmí se opomenout, že tyto údaje vycházely z jednostranného zdroje, viz (LENSKÝ, 1996). Dle Lenského profesor Jedlička roku 1986 rovněž prokázal nejvyšší prevalenci v dnešním Ústeckém kraji a regionu Teplice, Most, Chomutov, Louny a Ústí nad Labem, viz (LENSKÝ, 1996). Důvodem tohoto

nadprůměrného výskytu onemocnění v severních Čechách jsou nejvíce umocňující exhaláty, nepříznivá meteorologicko-klimatická situace a demografické vlivy. Zde je příkladově vidět konflikt mezi prostředím a populací, jenž je názorně vidět i na populaci Malty, viz (LENSKÝ, 1996) (HAVRDOVÁ, 2006).

V polovině osmdesátých let se ve Vráži léčila dcera Čechojihoameričana. Narodila se a žila v ekvádorském Quitu, z rovníkové oblasti, kde RS není běžná. Forma RS byla navíc velmi těžká. Právě tato dívka jezdila s rodinou v letních měsících do Spojených států Amerických. Prokázalo se, že právě ona byla jednou z 37 exotických „tropických“ RS v roce 1981, popsaných Sheramatou právě na ostrově Key West, kde byl v letech 1977 až 1983 hromadný výskyt RS. Událost se přičítala k destabilizujícímu proudu přistěhovalců, návštěvnosti, ale také i průmyslové produkci methylované rtuti, viz (LENSKÝ, 1996).

„Pozoruhodné jsou příkré lokální rozdíly. Například v dolním povodí Rhôny bylo v severním Montélimaru zaznamenáno 8 krát více případů RS než v 50 kilometrů jižněji vzdáleném Avignonu. Podobně se liší švýcarský Luzern a Bellinzona (vzdálenost 100 km)“ (LENSKÝ, 1996). Prevalence RS ve Francii v 70. a 80. letech 20. století se pohybovala v rozmezí 28 až 58 případů na 100 000 obyvatel, viz (PUGLIATTI, 2002).

V historii se vyskytla i místa připomínající epidemiologické ohnisko. Jednalo se například souostroví Orknejí a Shetland v roce 1974. Dále se jednalo o Švédsko, města Göteborg, Uppsala, Finsko, město Vaasa, dále o Polsko (Lešno, Gniezno), o severní část Chorvatska (Gorski Kotar), viz (LENSKÝ, 1996).

Jsou místa, kde RS není typickým onemocněním, jedná se zejména o Čínu, Japonsko. Onemocnění se vůbec nevyskytuje u kmene Bantuů, Eskymáků a domorodých severoamerických Indiánů, dále u Laponců, Jakutů a Maorů, viz (BURNFIELD, 1998) (HAVRDOVÁ, 2006) (LENSKÝ, 1996).

Vše se komplikuje migrací, generačním vývojem populace. „ Studie ukázaly, že pokud někdo emigruje z Anglie do Jižní Ameriky před patnáctým rokem života, riziko onemocnění RS je mnohem menší, než kdyby zůstal v Anglii. Na druhé straně, jestliže někdo emigruje po patnáctém roce věku, odnáší si s sebou i zvýšené riziko onemocnění RS“ (BURNFIELD, 1998). Potvrzení tzv. migrační studie lze prokázat i na příkladu,

kdy evropští přistěhovalci v Jihoafrické republice mají 10 x vyšší nemocnost než původní domorodci. Cizinci z Evropy onemocní na území Izraele 8 x častěji než původní obyvatelstvo, pokud by se jednalo o obyvatelstvo ze střední nebo severní Evropy, onemocní imigranti 12 x častěji než původní izraelské obyvatelstvo, viz (LENSKÝ, 1996). Migrační studie se dá prokázat i u vojenských veteránů z US, kteří působili na území Aljašky v roce 1960 a 1994. Myslelo se, že Aljaška je riziková oblast pro onemocnění RS. Studie publikována roku 2009 Kurtzke tuto hypotézu vyvrátila. Vystěhování z rizikové oblasti US na Aljašku sníží riziko vzniku onemocnění RS, viz (KURTZKE, 2009)

1.4.3 FAKTORY PROSTŘEDÍ EPIDEMIOLOGIE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

V Asii se častěji vyskytuje forma RS neuromyelitis optika, označována jako NMO či Devicova choroba. V rovníkové Africe se RS téměř nevyskytuje (přesná epidemiologická data neexistují), u Afroameričanů, či Afroameričanů smíšených s indoevropskou populací, je výskyt vyšší. Výskyt onemocnění v rovníkové oblasti a následný nárůst onemocnění ve vztahu se vzdáleností od rovníkové oblasti se dává do souvislosti se slunečním svitem, vesměs s vitamínem D v imunitním systému, viz (HAVRDOVÁ, 2009). Problematikou nedostatku vitamínu D se zabývá i studie doktora Charlese Pierrota-Deseillinga z Hôpital de la Salpêtrière, Paris. Došel k závěru, že podání séra vitamínu D při hypovitaminóze vitamínu D pozitivně ovlivní výskyt relapsů onemocnění, viz (PIERROT-DESEILLIGNY, 2009). Výsledky této studie bychom mohli podložit i výsledky mladých amerických vojáků, kde při podání dávky vitamínu D v rozmezí 99 a 152 nmol/l mělo pozitivnější účinky na snížení relapsů než u dávky v mezích 15 a 63 nmol/l vitamínu D, viz (ASCHERIO, 2007). Pozitivní účinky při hypovitaminóze vitamínu D a onemocnění RS podložily i výsledky studie z roku 1986, kde byla u 10 pacientů podávána jako terapie po dobu dvou let dávka 5 000 IU/d vitamínu D. Po dvou letech se u těchto klientů snížily relapsy o 60%, viz (GOLDBERG, 1986). Tato studie neměla kontrolní soubor, ale tímto jsme chtěli nastínit, že již v roce

1986 bylo známo, že hladina vitamínu D má při onemocnění RS velice důležitý význam. V historii se v rámci vitamínoterapie užívaly i dávky vitamínu skupiny B, zejména B₁, B₆, B₁₂, viz (JEDLIČKA, 1991). V našich podmínkách se nedostatek vitamínu D vyskytuje v důsledku špatného příjmu potravy a v zimních měsících. Spekulativní jsou faktory týkající se potravy obecně (změna poměru ω -3 a ω -6 nenasycených mastných kyselin v potravě za posledních 200 let, přítomnost chemikálií, které jsou součástí technologického zpracování především masa) aj., viz (HAVRDOVÁ, 2009).

Dalším faktorem prostředí je kouření. Jak uvádí Havrdová, RS se dvakrát častěji vyskytuje u kuřáků než nekuřáků. Kouřením se v organismu zvyšuje obsah jedovatých volných radikálů, problematika kouření je i jednou z otázek v našem sběrovém formuláři, viz (HAVRDOVÁ, 2002).

Stres může být vyvolavatelem onemocnění i ataky, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (DUŠÁKOVÁ, 2004) (KRAFT, 2000). Pro imunitní systém je velmi rizikový dlouhodobý stres. Dlouhodobým stresem jsou adaptační schopnosti organismu vyčerpávány. Podnětem stresové reakce organismu může být psychický, fyzický infekční stresový podnět. Otázka RS, kde je vyvolavatelem infekce, je velice diskutabilní s mnoha studiemi a je stále otevřena. Bylo dokázáno, že zvýšení urbanizace, ekonomická a sociologická úroveň jedince zvýší riziko vzniku onemocnění. Toto prokázala studie probíhající na území Velké Británie, viz (MATTHEWS, 1993) (HAVRDOVÁ, 2002).

Mezi faktory prostředí bychom mohli zařadit velice důležitou a světově rozšířenou expozici rtuti. Zjistilo se, že roztroušená skleróza má možná vztah s expozicí rtuti ze zubního amalgámu či prostředí. Byla prokázána časová souvislost mezi zavedením amalgámu do běžné praxe a zvyšujícím se výskytem roztroušené sklerózy v populaci. Zubní amalgám se ve velkém začal užívat ve 30. letech 19. století. Jak už bylo uvedeno, roztroušená skleróza jako nozologická jednotka byla definována Charcotem roku 1868. První popis tohoto onemocnění pochází z roku 1838. Jako jedna z možných patofyziologických souvislostí mezi expozití rtuti a RS se uvádí tlumivý vliv rtuti na

supresorový typ T lymfocytů CD8+. Asociace mezi incidencí RS a expozicí amalgámu není definitivně potvrzena, viz (URBAN, 2006).

Problémem a spojením se vznikem onemocnění může být i očkování proti klíšťové encefalitidě, FSME a TicoVac vakcínou. Hirte, uvádí, že v Německu se vyskytla u pěti očkovaných osob vakcínou FSME nežádoucí reakce ve stylu onemocnění RS. Toto bylo dokumentováno i v Rakousku roku 1995 u jednoho případu, viz (HIRTE, 2002). Jako velmi vzácnou nežádoucí reakci (1 ze 10 000 aplikovaných dávek) očkovací injekční suspenze Twinrix Adult od firmy GSK se vyskytuje roztroušená skleróza. Tuto informaci uvádí příbalový leták léku, viz (Agency, 2006).

1.4.4 GENETICKÉ FAKTORY EPIDEMIOLOGIE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Již v 19. století se vyskytly zmínky o rodinách, kde se RS vyskytla u více než jednoho člena. Do roku 1950, dle Havrdové, bylo identifikováno 85 těchto rodinných případů. Z rodokmene je zřejmé, že RS nezastává klasické mendelovské zákony dědičnosti. Nejčastěji jsou postiženi dva sourozenci, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2006). Absolutní riziko vzniku onemocnění prvního stupně u rodinných příslušníků je 2 až 5 %, záleží na přesném stupni příbuznosti. V obecné populaci je riziko existence onemocnění 0,1%. Rozmanité druhy genů jsou jednoznačně zapojovány do rizika onemocnění, viz (NOORT, 1999). Tento názor zastává i doc. Havrdová: „Riziko postižení kteréhokoli z příbuzných je nižší než 10 %, což vylučuje možnost, že za vnímavost vůči RS je zodpovědný jen jeden gen“ (HAVRDOVÁ, 2002). Všechny 19 genů, v roce 2002 známých, dle Havrdové, jsou recesivní. U žádného známého zvířete se onemocnění obdobné RS nevyskytuje samo od sebe, bez zevní stimulace. Experimentální alergickou encefalomyelitidou [EAE] se očkují pokusná zvířata k objasnění patologických pochodů RS. U těchto zvířecích modelů se ukazuje, že vnímavost vůči autoimunitním chorobám je stanovena řadou genů, které spolu koexistují a reagují na určitém stupni vývoje autoimunitního procesu a za určitého vlivu prostředí, viz (HAVRDOVÁ, 2006). Je jasné, že RS je autoimunitní, autoagresivní onemocnění. Je známo, že řízení imunitních reakcí v organismu je dáno geneticky. „U člověka se vyskytují úseky genetických kódů, které představují zvýšenou

pravděpodobnost vadné řídicí funkce imunitního systému“ (HAVRDOVÁ, 2006). Pozornost se soustředí na geny kódující součásti trimolekulárního komplexu (molekuly MHC II. třídy, T buněčný receptor a antigen), které aktivují T buňky, viz (HAVRDOVÁ, 2002). Geny pro molekuly hlavního histokompatibilního systému jsou nejlépe prozkoumané. Komplex genů tvoří dva molekulové typy tkáňové slučitelnosti. Molekuly I. třídy (A, B a C), vyskytující se na povrchu všech somatických buněk imunitního systému. Na povrchu buněk imunitního systému jsou také molekuly MHC II. třídy (DP, DQ a DR), za určitých podmínek se tyto molekuly exprimovat i na některých jiných buňkách. Molekuly druhé třídy jsou velmi variabilní, liší se strukturou a sekvencemi DNA. Některé se sdružují s vnímavostí pro určité choroby. Vnímavost severoevropské populace s onemocněním RS je spojena s antigeny MHC I. třídy A3 a B7, silnější se vazba s antigeny II. třídy s D2, DQW1 a DQB1. Nejedná se o univerzální vztahy, u jiných populací se vyskytují na jiných alelách. Dá se tedy stanovit hypotéza, že tyto alely jsou známkou vyššího rizika RS, viz (HAVRDOVÁ, 2002). Pravděpodobnost, že onemocnění bude u nositelů genu pro alelu $\epsilon 4$ apolipoproteinu E, je vysoká, viz (HAVRDOVÁ, 2004). Dalšími kandidáty vnímavosti pro RS mohou být geny kódující polymorfni řetězce α a β receptory T buňky. Existují domněnky, že některé kombinace genů vytvářejí schopnost variabilních úseků rozpoznat myelinové antigeny. Další teorií mohou být geny vnímavosti pro myelinový bazický protein. Geny pro variabilní část molekuly imunoglobulinů a geny pro protizánětlivé cytokiny řídicí imunitní reakci, viz (HAVRDOVÁ, 2002).

První příznaky vlastního onemocnění RS se mohou vyskytnout i po porodu a to v prvních měsících. Těhotenství a porod je fyziologický proces, ale pro organismus ženy a imunitní systém velice náročný stav. Imunitní systém těhotné ženy by bez úpravy v těhotenství mohl plod označit jako cizorodé těleso, toto by vedlo k fatálnímu stavu u plodu. Po vyloučení plodu dochází k rychlému přesunu k původnímu stavu. Zahajuje se laktanční systém, jenž je zajišťován prolaktinem. Nastává stresující období pro matku. Prolaktin je schopen aktivovat lymfocyty, které agresivně útočí proti vlastní tkáni. Autoagresivní stav může být spojen i s nízkou hladinou estrogenu, progesteronu či testosteronu, viz (HAVRDOVÁ, 2004). Od roku 1952 zákon absolutně indikoval umělé

ukončení těhotenství u žen s RS a to ze zdravotních důvodů, viz (LENSKÝ, 1996). Docentka Havrdová v informační brožurce Jak aktivně žít s RS těhotenství nezatrácuje. Z důvodu některých terapeutik je nutné těhotenství naplánovat. Pokud se za rok vyskytnou dvě a více atak, těhotenství se nedoporučuje. Je nutné, aby zdravotní stav byl stabilizován. Po vlastním porodu se očekává vyšší aktivita onemocnění, viz (HAVRDOVÁ, 2007). Na území Německa proběhla studie, kde z 220 porodů u RS+ matek bylo do vzorku vzato 17 porodů. Dvě děti v průběhu těhotenství v 9. a 20. týdnu zemřely. U zbývajících těhotenství ženy dosáhly porodu. Rodičky rodily průměrně ve 39,5. týdnu těhotenství. Průměrná porodní hmotnost a délka u živě narozených byla 3 321 g a 51,3 cm. Limitem studie může být malý rozsah vzorku, viz (HELLWIG, 2009).

Riziko onemocnění RS v závislosti na rodinném výskytu:

- není-li v rodině nikdo s RS - 1 : 1000
- má-li matka RS, dítě-děvče - 1:50
- má-li otec RS, dítě -chlapec -1:100
- má-li pokrevní příbuzný RS-1:20 až 1:50
- má-li nejednovaječné dvojče RS - jako u ostatních sourozenců
- má-li jednovaječné dvojče RS- 1:3 (ŠÁCHA, 2005).

1.5 KLINICKÝ OBRAZ ONEMOCNĚNÍ

Datum prvního příznaku onemocnění RS může být pro nemocného mnohdy nepamatovatelným údajem. Jednotlivé příznaky jsou mnohdy bagatelizovány či přičteny jiných patologiím. Může se stát, že klinické příznaky onemocnění se projeví nenápadně, plíživě či nepozorovaně. Jak uvádí Lenský: „Otto Marburg, autor znamenité monografie z roku 1936, představuje RS jako proces prchavý, kolísavý, jako stálou houpačku-jednou dole, podruhé nahoře. Je klasické a typické pro RS, že její průběh nemusí být ani typický, ani klasický. Sotva které neurologické onemocnění má podobné bohatství forem, projevů a průběhu jako RS“ (LENSKÝ, 1996). Burnfield, který je sám nemocen RS, uvedl, že průběh nemoci lze charakterizovat obdobími zhoršování a zlepšování

zdravotního stavu, viz (BURNFIELD, 1998). V období zhoršování zdravotního stavu se užívají pojmy- relaps, ataka, exacerbace. Je nesmírně nutné tyto termíny definovat, už jen pro myšlenku Lenského. „Již od počátku může RS udeřit progresivně. I ve stádiu progresu mohou být ještě exacerbace, stejně jako může dojít k dlouhé remisi i samovolné významné remisi“ (LENSKÝ, 1996).

ATAKA- jedná se o prudký záchvat nemoci, francouzsky attaque je útok, viz (VOKURKA, 2008). Ataka se projevuje novými nebo zhoršením existujících neurologických příznaků, které trvají alespoň 24 hodin (nesmí být spojena s horečnatým onemocněním, tzv. Uhthoffův fenomén). Ataku také specifikuje časový interval, který je ≥ 30 dnů od začátku předchozích atak. Mezi ataky se také neřadí jednotlivé paroxyzmální epizody, kupř. tonické spasmy, viz (HAVRDOVÁ, 2009) (BERLIT, 2007).

PLAKY jsou ložiska demyelinizace různé velikosti od milimetru po několik centimetrů v průměru. Charakteristická barva je šedá, žlutavá až růžová. Plaky jsou tužší konzistence. V mozku se většinou lokalizují v blízkost komor a cest, které rozvádějí mozkomíšni mok, časté jsou také v mozkovém kmeni, míše. Plaky se ve větší míře vyskytují při atakách a progresi nemoci, viz (LENSKÝ, 1996).

EXACERBACE je nové vzplanutí chronické nemoci s novými příznaky či zhoršením stávajících, které nejsou dostatečně zhojeny nebo jejíž příčina trvá. Může k ní vést jiné onemocnění, nedostatečná léčba či její vysazení, dále působení zevních či vnitřních faktorů vč. psychických. Symptomy přetrvávají alespoň 24 hodin. U RS jsou obvykle spojené se zánětem a mozkové či míšní demyelinizace, viz (ZIKA, 2009) (VOKURKA, 2007). U RS se dle Lenského odhaduje tato vleklá progresu asi u pětiny všech skleróz již s chronickou podobou vývoje a po dvaceti letech již u poloviny nemocných, viz (LENSKÝ, 1996).

PROGRESE je dynamika nemoci, kdy dochází k trvalému zhoršování zdravotního stavu a neurologického nálezu, trvající 3 až 6 měsíců, viz (HAVRDOVÁ, 2009).

RELAPSEM se rozumí opětovné objevení příznaků nemoci, viz (VOKURKA, 2007).

Období, kdy se člověk s onemocněním cítí relativně dobře, se označuje jako remise, což je vymizení příznaků a projevů onemocnění, nikoliv nemoci samé, viz (VOKURKA, 2007).

1.5.1 POČÁTEK NEMOCI

Počátek vlastní nemoci obvykle začíná s jedním symptomem či směsicí příznaků. Může se jednat kupříkladu o optickou neuritidu (zamlžené vidění, bolest při pohybu bulbu, výpadek zorného pole, porucha barevného vidění), dále poruchu citlivosti (hypestezie, parestezie, hyperstezie bez typické periferní distribuce), viz (BURNFIELD, 1998) (HAVRDOVÁ, 2009). Jak bylo uvedeno, nejčastěji se vyskytují poruchy hybnosti a to přibližně z 50% všech případů, poruchy citlivosti v 15%, potíže se zrakem z 25%, viz (LENSKÝ, 1996). Tyto příznaky mohou být bagatelizovány či připisovány jinému onemocnění. V dané době, kdy se tyto příznaky objeví, není možné stanovit diagnózu. Jakmile se objeví další symptomy v čase, mohou se dát do spojitosti s RS a případně pevně stanovit diagnózu.

Dle statistických údajů po první atace z 90% nastává spontánní zlepšení, po druhé již ze 78% dochází ke zlepšení zdravotního stavu. U 25% nemocných se další ataka opakuje do jednoho roku, do dvou let u 50% nemocných. Během pěti let se ataka opakuje u 75% nemocných. U RS zákonitosti neplatí. Ale určitá přímá úměra zde je. „Čím kratší a čím méně výraznější je ataka, tím bývá i delší remise a samozřejmě naopak“ (LENSKÝ, 1996).

Většina lidí trpící roztroušenou sklerózou má relapsy a remise. Ale část lidí se pozvolna stává postiženými, aniž by měla remise. Jako příklad bych mohl uvést nemocného Jamesona, kterému byla diagnostikována progresivní RS. Nemá žádné remise, v jeho organismu jsou postiženy hlavně končetiny, močový měchýř a také má sexuální dysfunkci, viz (BURNFIELD, 1998).

Jak bylo uvedeno v kapitole 1.4 Epidemiologie roztroušené sklerózy vlastní úmrtnost na RS není vysoká. Lidé s RS většinou ani na samotné neurologické postižení nezemřou. Pacienti mohou zemřít na komplikace spojené s RS, kupříkladu infekce dýchacích či

močových cest. Ohrožení ve starším věku chorobami ve stylu akutní srdeční infarkt či rakovina je obdobná jako u seniora bez onemocnění RS, viz (BURNFIELD, 1998).

Klinický projev ložisek RS je závislý na její lokalizaci v mozkové tkáni- v bílé hmotě či míše. Porucha se projeví na dané nervové dráze, jejíž byl myelin zánětlivým procesem narušen. V mozkové tkáni jsou nervové dráhy seskupeny i na malém prostoru, proto i malé zánětlivé ložisko dokáže vyvolat různorodé příznaky. Jako příklad bychom mohli uvést prodlouženou míchu, zde i při malém ložisku vznikají výrazné klinické příznaky. Naopak i větší ložisko zánětu v okolí postranních komor se klinicky projevit nemusí. Některé oblasti bílé hmoty bývají častěji postiženy- optické nervy, mícha a mozkový kmen, viz (HAVRDOVÁ, 2006) (HAVRDOVÁ, 2002).

1.5.2 NEJČASTĚJŠÍ INICIÁLNÍ SYMPTOMY RS

OPTICKÁ NEURITIDA postihuje zrakový nerv, jeden či oba. Pacient udává zamlžené vidění až možnou ztrátu zraku, výpadky zorného pole, snížení barevného vidění, bolestivost bulbů při pohybu. Potíže je možné diagnostikovat při vyšetření v akutní fázi na perimetru, na očním pozadí může být viditelný edém očního nervu, ale oční pozadí může být zcela fyziologické. Optická neuritida se může upravit bez následků, ale také s možností až slepoty. Potíže často recidivují, viz (HAVRDOVÁ, 2002). „U pacientů, kteří prodělali optickou neuritidu a již měli známky vícečetného postižení bílé hmoty mozku na magnetické rezonanci, je další vývoj směrem ke klinické RS velmi pravděpodobný“ (HAVRDOVÁ, 2002). Dle Havrdové existuje určitý počet lidí, u kterých nemusí dojít k rozvoji příznaků RS po zánětu očního nervu, viz (HAVRDOVÁ, 2006). Zpočátku nemoci se neuritida vyskytuje u 33 % nemocných, za celý průběh onemocnění u 62 %, viz (GESENHUES, 2006).

PARESTEZIE. Jedná se o poruchu drah, jenž přivádění informace do centrální nervové soustavy [CNS]. Projevuje jako nepříjemný pocit mravenčení, píchání, pálení s možnou poruchou citlivosti v jakékoliv části organismu, viz (HAVRDOVÁ, 2006). Burnfiel udává bodavou a vystřelující bolest kupříkladu do tváře, viz (BURNFIELD, 1998). Dochází k poruchám chůze, rozpoznání předmětů bez zraku, od mírné neobratnosti až

úplnou ztrátu volního pohybu. Tyto potíže se mohou projevit až po delší fyzické zátěži, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2006). Obecně se jedná o velmi frekventované, ale též bagatelizované příznaky.

Po delší chůzi může mít nemocný i pocit tíhy a tuhosti končetin. Nemocný proto musí vynaložit více energie k ohybu končetin. Tento jev bychom mohli nazvat SPASTICITA, viz (HAVRDOVÁ, 2006). „Spasticita je definována jako porucha svalového tonu způsobená zvýšením tonických napínavých reflexů, které jsou závislé na rychlosti pasivního protažení svalu. Čím rychleji je proveden pasivní napínavý pohyb, tím mohutnější je odpor kladený příslušnými svalovými segmenty. Příčinou zvýšení reflexů je abnormální zpracování proprioceptických informací v míšních strukturách. Když sval pomalu natahujeme, jeho napětí vzrůstá úměrně rychlosti natažení a úhlu. Dosáhneme-li odporu určité výše, náhle ustává a tonus klesá – objevuje se tzv. fenomén sklapovacího nože. Tento fenomén se při lehčích formách spasticity nevyskytuje“ (ŘASOVÁ, 2007). Dle Burnfielda je spasticita u RS běžná a pokud není spojena s bolestivostí, křečemi není potřeba zvláštní terapie, viz (BURNFIELD, 1998). V letech 2004 a 2005 Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta prováděla studii pod názvem: Psychosociální aspekty nemocných s roztroušenou sklerózou. Zkoumající vzorek činil 42 respondentů. Jedna otázka studie se zabývala fyzickou limitací na základě vlastního onemocnění RS. Šesti (15%) respondentů vadila nemožnost provádět různé aktivity. Deset nemocných (24%) považuje za největší problém výskyt atak, jejich fyzická aktivita mimo atak není snížena. Jedenáct (26%) nemocných je spokojeno se svou stávající fyzickou samostatností. Nepříznivý stav, který kompenzují jinými fyzickými činnostmi. Tento stav se vyskytuje u 15 respondentů, tedy u 35% z celého souboru, viz (FRANCOVÁ, 2005).

MOTORICKÉ SYMPTOMY jsou různé stupně paréz, které mohou být centrální, doprovázené spasticitou a postihující dolní končetiny. Jedná se o monoparézy, hemiparézy a paraparézy. Zpočátku nemoci může dojít k vymizení potíží, ale častá jsou následná rezidua, nejprve ve formě tzv. spastických fenoménů průběhu pyramidy. Objektivně se nachází zejména u centrálních paréz s ložisky v průběhu pyramidové

dráhy. Dochází k vyššímu svalovému tonu, zvýšení šlacho-okosticových reflexů a pyramidových iritačních jevů. Pacient udává slabosti v dolních končetinách a to zejména při zdolávání schodů, viz (HAVRDOVÁ, 2006).

POSTIŽENÍM MOZKOVÝCH NERVŮ může vzniknout internukleární oftalmoplegie, poruchy optomotoriky včetně nystagmu. Disociovaný nystagmus je pro RS běžný, jen málokdy se vyskytuje u jiných kmenových lézí, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2009). Při postižení odstupů V. mozkového nervu z mozkového kmene se zánětlivým infiltrátem relativně často vzniká neuralgie nervu trigeminu, jelikož při odstupů nervu se zde nachází centrální myelin, viz (HAVRDOVÁ, 2009). Je nutné zdůraznit, že postižení nevzniká z postižení periferních nervů samotných, ale z drah, které přivádějí impulzy k jádru mozkového nervu. Obrna lícního nervu způsobuje parézu v oblasti postranního smíšeného systému. Může způsobit dysartrii, která v posledním stádiu může být spojena i s poruchou polykání. Postižení při paréze se mohou projevit i na patře v dutině ústní, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2006).

U MOZEČKOVÝCH PORUCH vázne koordinace pohybů, plynulost pohybů a vyskytuje se iritační třes. Třes nemocného omezuje při běžných denních činnostech, jako je příjem stravy, tekutin, viz (HAVRDOVÁ, 2006). „Amplituda třesu je větší při pohybu, kde je koordinován pohyb oka a ruky v porovnání s pohyby vykonávanými za stálé fixace na cíl. Proto se doporučuje fixovat předmět zrakem před zahájením pohybu a pomalé provádění pohybu. Amplituda třesu se zhoršuje s mírou stresu“ (ŘASOVÁ, 2007). Poškození částí mozečku se projevuje i pocitem nejistoty v prostoru a vrávoráním. Poruchy pohybu se spojují s poruchami rovnováhy, viz (HAVRDOVÁ, 2006). Burnfield udává jako rizikové chování chůze či stoj se zavřenýma očima. Takto probíhá i vyšetření u neurologa, jedná se o tzv. Rombergův příznak, viz (BURNFIELD, 1998). Mozečkové příznaky se zpočátku onemocnění vyskytují u 24 % nemocných, ve vlastním průběhu onemocnění u 79 % pacientů, viz (GESENHUES, 2006).

S PORUCHAMI MOČENÍ se u RS setkáváme ve třech formách. U tzv. hyperreflexie musculus detrussor, sval močového měchýře zabezpečuje jímání a vyprazdňování moči. Na základě neurogenního poškození drah dochází k předčasnému stahu a nucení nemocného k močení. U tzv. areflexie musculus detrussor se močový měchýř nevyprazdňuje zcela, po vymočení zůstává reziduum moči v močovém měchýři. Třetí formou je kombinace poruchy vyprazdňování měchýře s poruchou uvolňování svěrače. U této dyssynergie mezi močovým měchýřem a svěračem dochází k opakovanému vyprazdňování, ale svěrač se neuvolní. Projevuje se to častým nucením a pocitem rezidua v močovém měchýři, viz (ŘASOVÁ, 2007). Vlastní centra pro řízení močení jsou ve vyšších centrech v mediální oblasti čelních laloků, mozkovém kmeni a z mozkového kmene vycházejí dráhy až do konce míchy. Přecházejí do periferních nervů, které zásobují určené orgány. Čím delší je nervová dráha, tím je větší riziko mnohočetného postižením zánětlivými ložisky v průběhu nemoci. Proto často bývá souvislost s postižení dolních končetin a sfinkterových funkcí, viz (HAVRDOVÁ, 2009) (HAVRDOVÁ, 2006) (HAVRDOVÁ, 2002). Přibližně 75 % pacientů trpí některou formou vyprazdňování moče. Poruchy nemocný nemusí ani pociťovat vzhledem k poruchám citlivosti. Obtížné a deprimující pro nemocného může být i noční inkontinence, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2006).

PORUCHA VYPRAZDŇOVÁNÍ se nejčastěji vyskytuje ve formě zácpy a inkontinence stolice a to u 60 % nemocných s RS. K zácpě může docházet při potížích v drahách, jenž zásobují, při snížení pohybu nemocného, snížení tonusu břišního lisu a nedostatečné citlivosti střeva, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2006) (BURNFIELD, 1998).

VERTIGO je nejčastější kmenová porucha, doprovázena nauzeou, je zhoršen pohyb v prostoru. Objevují se příznaky skutečné závratí, točení hlavy, pocit nejistoty v prostoru, viz (HAVRDOVÁ, 2002).

SEXUÁLNÍ PORUCHY u mužů se vyskytují v 60 až 75 % případů, u žen přibližně v 50%. U žen se nejčastěji jedná o spasticitu adduktorů, hyperstézii genitálu a neschopnost dosáhnout orgasmus. Sexuální poruchy u žen jsou méně popsány.

U mužů je problematická erekce a předčasná ejakulace, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2006). „Míšní jádra ovládající erekci jsou umístěna v šedé hmotě míšních segmentů Th10 – L2 a S2 – S4. Parasympatická inervace ze sakrální oblasti je hlavním efektozem erekce, sympatická vlákna z oblasti Th12 – L2 se podílejí hlavně na erekci, která je odpovědí na psychogenní stimuly. Spolu s axony jader pro močový měchýř a rektum vytváření sakrální axony sakrální viscerální eferentní vlákna. Většina těchto vláken se spojují se sympatickými vlákny a tvoří pánevní plexus“ (HAVRDOVÁ, 2002). Sexuální potíže mohou být zdrojem frustrace a neshod v rodině, viz (HAVRDOVÁ, 2006).

DEPRESE se dle Havrdové vyskytuje až u poloviny nemocných, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2009). Dle Řasové přibližně u 30 % pacientů, viz (ŘASOVÁ, 2007). Ve studii, která proběhla v roce 2002 na území Spolkové republiky Německo ve více než 100 MS centrech byla frekvence výskytu deprese u 36,4% nemocných. Výskyt do dvou let registrace v MS centru u 23,6% registrovaných, do 15 let u 38% nemocných, viz (STUKE, 2009). Ve valné většině se jedná o reakci na chronické onemocnění, vedlejší účinek terapie. Vyskytuje se v období relapsu, ale i nezávisle. „Předpokládá se vliv zánětu na serotonergní transmissi a samotná přítomnost zánětlivých cytokinů (především tumor necrotizing factoru alfa – TNF α , produktu aktivovaných makrofágů) se zdá být depresogenní“ (HAVRDOVÁ, 2009). Deprese u nemocných RS má odlišný charakter. Je v ní méně sebekriticizmu, více hněvu a podrážděnosti. Suicidální chování u RS pacientů se vyskytuje ve 2 až 3 %, v běžné populaci pod 1 %.

Euforie je dnes u RS méně častá než deprese. Nachází se většinou u chronicky nemocných s chronicko-progresivním průběhem, s těžkou invaliditou a kognitivními poruchami. Studie prokázaly rozšíření komor a ložiska ve frontálních lalocích a limbickém systému, viz (HAVRDOVÁ, 2002).

U KOGNITIVNÍCH PORUCH se jedná o poruchy paměťových funkcí, soustředění, pozornosti, plánování, organizace, orientace v prostoru a komunikace. Problém může způsobit ložisko zánětu s produkcí prozánětlivých cytokinů v čelních a spánkových

lalicích mozku a drahách, kde ubývá axonů, jenž spojují obě hemisféry, zejména je zde narušena neurotransmise, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2009) (ŘASOVÁ, 2007) (HAVRDOVÁ, 2006).

PAROXYSMÁLNÍ SYMPTOMY, décharge électrique neboli Lhermittův příznak. Jedná se o pocit, jako by při předklonu hlavy projel organismem elektrický proud. Toto je způsobeno útlakem ložiska v krční míše, viz (HAVRDOVÁ, 2002).

„Uhthoffův fenomén je zhoršení existujících nebo již vymizelých příznaků (především mlhavé vidění) fyzickou námahou. Tonické záchvaty postihují jako bolestivá křeč poruchy vědomí většinou svaly poloviny těla, mají krátké trvání a objevují se několikrát denně. Epileptické záchvaty, nejčastěji jacksonské motorické záchvaty, méně generalizované záchvaty typu grand mal se u pacientů s RS mohou vyskytnout, nejčastěji v souvislosti s vývojem plak v podkorové oblasti. Neuralgie trigeminu je relativně častou obtíží pacientů s RS. Některé pacienty obtěžují krátkodobé paroxysmy dysartrie často spojené s ataxií. Patogeneze těchto záchvatovitých poruch se vysvětluje efaptickým šířením vzruchu, tedy přeskočením vzruchu v demyelinizované oblasti na jiné vlákno. Obtíže jsou často spuštěny pohybem“ (HAVRDOVÁ, 2002).

ÚNAVA je nejčastější problém osob s RS. Až 85% nemocných trpí v průběhu nemoci patologickou únavou. Vlastní únava může být spojena s atakou, jindy může být dlouhodobá. Únava může být spojena se sníženou kapacitou demyelinizovaných vláken vést vzruch, dále nadprodukce interferonu- γ , časté virové infekce (i inaparentní). Únavu mohou způsobit i protizánětlivé faktory interleukin-1 a interleukin-6. Z imunologického hlediska únava u RS může způsobit i vliv protizánětlivých cytokinů na indukci pomalých spánkových vln. Neuroendokrinní faktory jako abnormality v hypotalamo-hypofyzární ose může také způsobit únava. Únavu také způsobuje narušená psychofyzilogická odpověď, dysfunkce v centrálním a periferním motoneuronu. Na únavě se může podílet i bolest a sfinkterové poruchy. Vlastní únava bychom mohli rozdělit na fyziologickou (vznikající jako reakce na vyšší fyzickou zátěž), neurogenní (způsobují ji poruchy v nervovém vedení, reaguje na odpočinek), únava projevující se jako malátnost, spavost a únava doprovázející depresi. U 20% nemocných s únavou se

těž diagnostikuje i deprese. Únavu za nejtěžší symptom považuje 1/4 nemocných. 3/4 pacientů únavu považují za jeden ze tří nejinvalidizujících příznaků své nemoci, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2009) (HAVRDOVÁ, 2006) (ŘASOVÁ, 2007). Dle Řasové neexistuje objektivní faktor, podle kterého by se v klinické praxi únava sledovala. Existuje pilotní projekt s určením vztahu mezi srdeční variabilitou a únavou, viz (ŘASOVÁ, 2007).

Pro RS jsou běžní i příznaky studených nohou způsobené sníženou pohyblivostí či zhoršeným krevním oběhem. Dále se také mohou vyskytovat oteklé kotníky, viz (BURNFIELD, 1998).

Příznaky RS se dají rozdělit do dvou skupin. Primární příznaky vznikají na základě poškození myelinu, reakce na terapii je vysoká. U sekundárních příznaků se jedná o komplikace způsobené primárními symptomy. Kupříkladu dysfunkce močového měchýře vede k zánětu močových cest, při paralýze hrozí riziko proleženin. Zvýšená únava, snížená koordinace může vést k deformaci a ochabnutí svalů. Příznaky bychom mohli rozdělit i na běžné (únava, sexuální dysfunkce, bolest, deprese, porucha citlivosti a rovnováhy) a méně běžné příznaky (porucha řeči, dýchání, polykací potíže, bolestivost hlavy aj.), viz (Society, 1999).

1.6 PRŮBĚH ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Obecně bychom mohli průběh rozdělit na benigní, maligní a střed mezi benigní a maligní formou.

U benigní formy RS svého nositele razantně a akutně klinicky nepoškodila a to až do jeho smrti. Není zde nesčetný počet atak. Porušená citlivosti či slabosti mohou být jedním z příznaků. Výskyt optické neuritidy a parestézií začátkem nemoci je prognostické znamení pro benigní průběh onemocnění. Benigní forma se vyskytuje přibližně u 20 % pacientů. Maligní forma může invalidizovat nemocného během krátké doby. Je méně častá než benigní forma RS. U maligní formy se ve velké míře vyskytují ataky, které klinicky ovlivňují organismus. Vlivy, které ovlivňující průběh onemocnění nejsou zcela specifikovány. Zvratné změny klinického stavu může ovlivnit prodělaná

infekce, dlouhotrvající stres, nástup menopauzy, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (BURNFIELD, 1998) (HAVRDOVÁ, 2006).

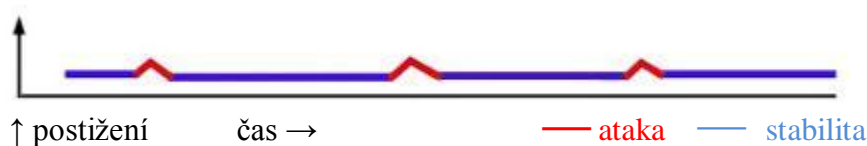
Jako příklad benigní formy RS Lenský uvádí pacientku Boženku, jenž je chronicky známa svými příznaky. V roce 1996 měla pacienta již 39 let diagnostikovanou RS. Do sanatoria ve Vráži jezdila téměř každý rok. Její příznaky nebyly závažné a byly spojeny spíše se stářím (bolestivost kloubů, únava, snížená koordinace pohybů), proto se u ní opakované provádělo utvrzovací vyšetření, viz (LENSKÝ, 1996).

1.7 TYPY RS

Klinicky bychom mohli RS rozdělit na průběh:

1.7.1 REMITENTNÍ – RELABUJÍCÍ RS

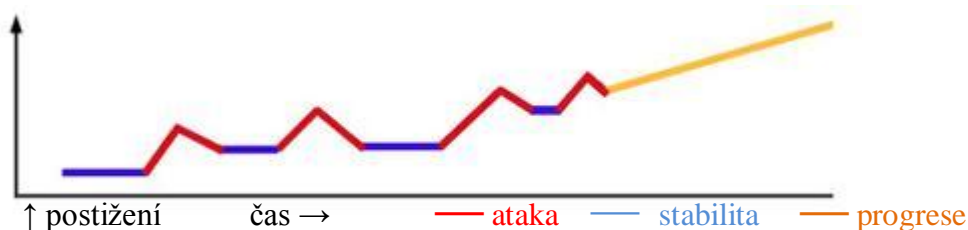
REMITENTNÍ – RELABUJÍCÍ je nejčastější forma RS, vyskytuje se u 85 % nemocných RS. Toto období může být několik let dlouhé, je charakteristické relapsy, kdy dochází ke zhoršování neurologických obtíží, které mohou trvat několik týdnů až měsíců. Většina nemocných prodávajících tyto obtíže necítí potřebu navštívit lékaře, což komplikuje diagnostiku nemoci. Organismus je v této fázi většinou schopný ztrátu myelinu opravit pomocí zmnožením sodíkových kanálů. Remyelinizace nemůže nastat v místě probíhajícího zánětu. Remitentní – relabující stádium a jeho ataky zanechávají patologické neurologické nálezy nebo invaliditu, ale také se mohou zcela upravit ad integrum, jak bylo uvedeno výše. Velká kanadská studie říká, čím je četnější počet atak na počátku nemoci, tím větší je pravděpodobnost k vyvinutí trvalého neurologického postižení. Tato studie probíhala po dobu 25 let a pacienti nebyli dlouhodobě léčeni, při akutní atace dostali jen krátkou kúru kortikoidů. Druhá klinická ataka může být klinicky vzdálena řadu let. Nejčastěji přechází v chronickou progresi po 5 až 20 letech. Toto stádium dobře reaguje na farmakologickou terapii, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2006) (HAVRDOVÁ, 2009) (MLČOCH, 2008).



Graf č. 1/1 **Remitentní- relabující RS**
Zdroj: (ROSE, 2000)

1.7.2 SEKUNDÁRNĚ CHRONICKO PROGRESIVNÍ RS

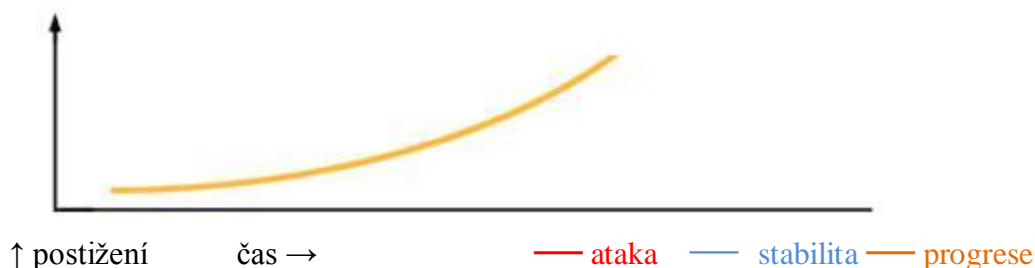
SEKUNDÁRNĚ CHRONICKO PROGRESIVNÍ stádium volně přechází z fáze remitentní-relabující a to po několika letech (nejedná se o pravidlo). Aktivita zánětů se snižuje, převažují degenerativní pochody v CNS. Ataky nejsou již tolik nápadné, dochází k pozvolnému nárůstu invalidity, která může nemocného výrazně ovlivnit, záleží na druhu postižené mozkové funkce. Přechod do chronicity je dán vyčerpáním možností reparačních mechanismů. Další následující zánětlivý proces způsobuje ireverzibilní následky. Dle Kurtzkeho škály většina pacientů v sekundárně chronicko progresivní fázi se zařazuje do stupně 4 až 5. Toto stádium méně reaguje na farmakologickou léčbu. Záleží i na určitém postoji nemocného k jeho zdravotnímu stavu, nutné je dodržování určité životosprávy, tělesného cvičení, viz (MLČOCH, 2008) (HAVRDOVÁ, 2009) (HAVRDOVÁ, 2002).



Graf č. 1/2 **Sekundárně chronicko progresivní RS**
Zdroj: (ROSE, 2000)

1.7.3 PRIMÁRNĚ CHRONICKÁ PROGRESIVNÍ RS

PRIMÁRNĚ CHRONICKÁ PROGRESIVNÍ fáze se obvykle vyskytuje u nemocných středního věku, mezi 40. a 50. rokem života a častěji u mužů, celkově se vyskytuje v rozmezí 10 až 15 %. Gesenhues udává výskyt této fáze až 20 %. Pro toto stádium je typické vymizení atak, ale opět dochází k pozvolnému nárůstu invalidity, většinou ve formě spastických paréz dolního končetin. Fáze je těžko ovlivnitelná farmaky, protizánětlivé léky u této formy moc nezabírají, jelikož dochází k velkému úbytku oligodendrocytů a větší přítomnosti degenerativních změn na nervových strukturách, viz (HAVRDOVÁ, 2009) (MLČOCH, 2008) (HORÁKOVÁ, 2008) (GESENHUES, 2006).

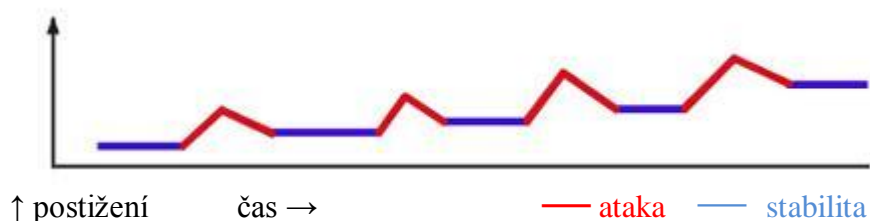


Graf č. 1/3 **Primárně chronická progresivní RS**

Zdroj: (ROSE, 2000)

1.7.4 RELABUJÍCÍ – PROGRESIVNÍ RS

RELABUJÍCÍ – PROGRESIVNÍ fáze je velmi vzácná. Po přicházejících atakách z valné většiny dochází k ireverzibilním změnám v organismu. Jedná se o velmi špatně léčitelné stádium. V této fázi nežádoucí účinky terapie mohou přinést více komplikací než vlastního přínosu. Klinicky zde zůstávání zánětlivé degenerativní aktivity nemoci a nastává těžká invalidizace do několika mála let, viz (HAVRDOVÁ, 2009) (MLČOCH, 2008).



Graf č. 1/4 **Relabující- progresivní RS**

Zdroj: (ROSE, 2000)

1.7.5 KLINICKY IZOLOVANÝ SYNDROM

KLINICKY IZOLOVANÝ SYNDROM, clinically isolated syndrom [CIS] označuje první klinické neurologické potíže, jako první degenerativní manifestace zánětlivého demyelinizačního onemocnění, které mohou ovlivnit klinicky definitivní roztroušenou sklerózu. Vznikají mnohočetné zánětlivé infiltráty v CNS a to zejména v bílé hmotě, dochází k rozpad myelinu a ztráta axonů a porušené vedení elektrického impulzu. Vyskytuje se ve věku 18- 45 let viz (HORÁKOVÁ, 2008) (PRAKSOVÁ, 2004). „Klinicky dochází jednostrannému zánět zrakového nervu, postižení mozkového kmene a mozečku, postižení míchy (Lhermitteův příznak, porucha citlivosti dolních končetin, trupu, asymetrická slabost končetin, močová inkontinence, urgence, retence, centrální poruchy hybnosti- hemiparéza a neuralgie trojklanného nervu, hemianopie“ (PRAKSOVÁ, 2004).

1.8 PROGNÓZA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Dnes se zastává názor, že výskyt klinických ataky v počátku onemocnění má vztah k prognóze vlastního onemocnění. Čím častější je výskyt atak v průběhu prvního roku onemocnění, tím dříve nastává invalidita nemocného. Jak bylo uvedeno výše, výsledky kanadské studie potvrzují, čím více atak bylo v prvním roce nemoci, tím dříve je očekáván nástup invalidity, viz bod 1.7.1 Remitentní – relabují RS. Kanadská studie přišla i s výsledkem, když měl nemocný čtyři a více atak v prvním roce nemoci, přibližně do osmi let bude invalidizován až k potřebě užívat invalidní vozík a upoutání

k lůžku nastává do třinácti let. Ale pokud měl pacient v průběhu prvního roku jen jednu ataku, invalidizační proces je podstatně pomalejší. Obecné statistické údaje uvádí u 10% nemocných závažnou invaliditu do 5 let trvání choroby. Po 15 letech trvání nemoci je pohyblivých (chůze) 50% nemocných, viz (HAVRDOVÁ, 2002). Lenský udává příznivější formu RS, pokud nemocný z počátku nemoci je postižen zánětem zrakového nervu, změnami čítí, ale s tendencí spontánní nápravy. Také se soudí, že průběh onemocnění bývá lepší u mladších osob, viz (LENSKÝ, 1996). Toto bych mohl uvést na příkladu od Lenského. „Nemocný A má RS od 20 let a je invalidní ve 40 letech. Nemocný B má RS od svých 35 let a stane se invalidním ve 45 letech. Nemocný A je sice invalidní v dřívějším věku, ale u B je tempo invalidizace dvojnásobně rychlejší“ (LENSKÝ, 1996).

„Obecně nejlepší prognóza je pro remitující průběh, zda jsou ataky řídké a krátké v prvních pěti letech, pokud klinické projevy odezní bez následků a obecně je nemocný na příznaky chudý. Horšího průběhu se obáváme tam, kde RS eskaluje zvláště silně a s progresí od samého úvodu, s příznaky mnohotnými, různorodými, s masivními obrnami, hrubou nekoordinací pohybů a silným třesem, tam, kde jsou časné úbytky svalů, časné kontraktury, samovolné souhyby, polykací potíže, nezvládnutelná sfinkterová inkontinence, psychické změny a záchvaty. Nedobрым ukazatelem jsou rané známky nápadního poklesu celkové odolnosti, septické infekce, dekubity. Ale i hrozivý úder se může stabilizovat na míře pro sklerotika přijatelné. Život ohrožující příčiny bývají až druhotně přidružené: obvykle kardiovaskulární a respirační jako u většiny populace. Je potěšitelné, že dle statistických výkazů Čech a Moravy poklesla RS jako hlavní příčina úmrtnosti v období 1974 až 1994 o 26,4%. Dle některých prací se zdá, že u RS je nemocnost a úmrtnost na zhoubné nádory nižší než u ostatních. Ale i s RS se dá zestárnout. Percy v Rochesteru konstatuje, že čtyřicetiletý člověk má naději na dosažení 65 let s RS v 77%, bez RS v průměru v 82%. Rozdíl není velký. Podle autora výhled přežití je u RS celkem dobrý, oproti období mezi oběma světovými válkami se zlepšil více než dvojnásobně, hlavně ve střední věkové kategorii“ (LENSKÝ, 1996). Havrdová udává délku onemocnění v průměru 25 až 30 let, viz (HAVRDOVÁ, 2002).

Faktory mající vliv na průběh nemoci

Prognosticky spíše příznivé faktory	Prognosticky spíše nepříznivé faktory
<ul style="list-style-type: none">• Monosymptomatický začátek• Jen senzitivní symptomy• Krátce trvající ataky• Úplná restituce po atace• Zachovaná schopnost chůze• Začátek choroby > 35 let• Intratékální produkce IgG není	<ul style="list-style-type: none">• Polysymptomatický začátek• Motorické a mozečkové symptomy• Dlouho trvající ataky• Špatná restituce po atace• Již zpočátku četné léze v MR• Časné patologické SEP a MEP• Intratékální produkce IgM

Tabulka č. 1/1 **Faktory mající vliv na průběh nemoci**

Zdroj: (BERLIT, 2007)

1.9 KOMPLIKACE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Infekční choroby jsou nejčastější komplikací RS. Je tomu díky terapeutickým postupům, které mohou potlačit přirozené obranné schopnosti organismu. Na tomto základě mohou být aktivovány i T lymfocyty, zodpovědné za vlastní onemocnění. Tento proces může vést i k aktivaci RS. Při chronickém zánětu vede k trvalé aktivaci nemoci a následnou rychlejší invalidizaci. Pacient většinou neumírá na vlastní RS, ale na důsledek komplikace infekce, nejčastěji chronické pyelonefritidy, pneumonie nebo dekubitální sepse. Další komplikace, které jsou převážně ve spojitosti s pozdními stádii mohou být kontraktury při spastických parézách, které sekundárně mohou bránit dostatečné osobní hygieně. Spasticita také může komplikovat onemocnění a to zvláště dolní končetiny, klouby a asymetrické zatěžování hybného aparátu, viz (HAVRDOVÁ, 2009).

1.10 ROZTROUŠENÍ SKLERÓZA TROCHU JINAK

SCLEROSIS DIFFUSA postihuje více děti a mladistvé. Má progresivní vývoj s maximální dobou přežití 10 let. Etiologie onemocnění je způsobena rozsáhlým ložiskem destrukce myelinu, v rozsahu celého mozkového laloku. Toto zánětlivé ložisko se typicky šíří přes corpus callosum druhostranně, v mozkovém kmeni, míše

a na optických nervech se může vyskytnout malá demyelinizační léze, viz (TYRLÍKOVÁ, 2003).

DEVICOVA CHOROBA [NMO] neboli neuromyelitis optica neboli asijská varianta roztroušené sklerózy. U NMO hrají nejdůležitější roli B lymfocyty a jejich plazmatické buňky. Nejvýznamnější jsou bílkoviny aquaporin 4, který je produkován B lymfocyty. Protilátka aquaporin 4 je umístěna na povrchové membráně podpurných buněk – astrocytů. Bílkoviny aquaporin 4 funguje jako transportní kanál pro vodu. Onemocnění se hlavně projevuje myelitidou a optickou neuritidou, které mohou být i oboustranné. Dále se onemocnění projevuje poruchou zraku, bolestí za okem a až případnou slepotou. Záněty a případné nekrózy míchy se projevují dle uložení a to na postižení dolních či horních končetin a to poruchou citlivosti. Následující příznaky mohou být, porucha močení, nerovnováha. Zánět z počátku připomíná klasickou roztroušenou sklerózu mozkomíšní, ale u NMO je popsána tzv. monofázita“, kdy se projevuje pouze jedna ataka. V 85% se ataky vyskytují v lokalitě míchy a očních nervů, kde se střídají s remisemi a způsobují určitý stupeň invalidity. Těžké či trvalé postižení se slepotou a ochrnutí dolních končetin se vyskytuje přibližně u 50% nemocných. Počátky NMO zasahují od roku 1870, kdy sir Thomas Clifford Allbut zaznamenal spojitost postižení očního nervu a míchy. Roku 1894 popsal Eugene Devis a jeho postgraduální student poprvé popsali a určili, že za příčinou postižení je zánět očních nervů a míchy. Epidemiologicky je onemocnění častější v Asii, jeho výskyt v Evropě je také zaznamenán. Přesný výskyt NMO v Evropě a vztah NMO a RS není zcela specifikován. NMO se dvakrát častěji vyskytuje u žen než u mužů. Absolutní diagnostika neuromyelitis optica musí splňovat následující kritéria. Nutná je přítomnost obou faktorů. Za prvé zánět zřetelného nervu v anamnéze a za druhé zánět míchy v anamnéze s prokázaným ložiskem na magnetické rezonanci míchy. Pomocná kritéria pro diagnostiku (přítomnost minimálně dvou ze tří). První nález na magnetické rezonanci mozku z počátku choroby nesplňuje podmínky pro RS, za druhé je nutnost přítomnosti ložisek 3 a více obratlových úseků na magnetické rezonanci. Za třetí je nutná pozitivní přítomnost protilátky aquaporin 4 v krvi. Ale dle Krausulové a článku Neuromyelitis

optica z roku 2008 není na území České republiky laboratoř, která by prokázala přítomnost protilátky aquaporin 4. Dle internetového zdroje www.likvor.cz nabízí firma Topelex, Praha v referenční laboratoři pro likvorologii a neuroimunologii dané vyšetření, viz (ADAM, 2009).

Onemocnění je aktuální nevléčitelné jako RS. Právě nastavená metoda léčby atak probíhá pod vysokými dávkami kortikoidů. U NMO se častěji než u RS užívá plazmaferéza. Interferony β či glatimarem acetát, které se užívají v léčbě RS se neukazují za dostatečné. Dle Krasulové se ve světové literatuře vzácně užívá k experimentální terapii vysoké dávky cyklofosfamidů, viz (KRAULOVÁ, 2008).

Birnbaum demonstroval v periodiku *Journal of the Neurological Sciences* klinickou podobnost extrémní vzácnosti manifestace intrakraniálního novotvaru ze zárodečných buněk, jenž je klinicky podobný chronické progresivní RS. Jednalo se 34 let starého kavkazského občana, který prodělal všechny vyšetřovací metody jako je MR, EEG, evokované potenciály, laboratorní testy. Vyšetřovací metody a klinické příznaky nasvědčovaly roztroušené skleróze. Po třech letech se opět na magnetické rezonanci ukázalo, že se jedná o nádor šišinky a prodloužené míchy. Histologické vyšetření ukázalo, že se jedná o nádor ze zárodečných buněk, jak už bylo uvedeno, viz (BIRNBAUM, 2008).

1.11 DIAGNOSTIKA ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

„Cílem diagnostického procesu je prokázat diseminaci zánětlivého procesu v prostoru CNS a v čase“ (HAVRDOVÁ, 2009).

Včasná diagnostika u roztroušené sklerózy mozkomíšní je nesmírně důležitá. Jak bylo uvedeno výše, vlastní příznaky onemocnění jsou velmi různorodé, což potvrzení nemoci neusnadňuje.

Posouzení klinického stavu nemocného neurologem je základní vyšetřovací metoda u RS. Při klinickém vyšetření a sběru anamnézy dokáže neurolog usoudit, zda povaha onemocnění odpovídá postižení centrálního či periferního nervového systému.

V roce 2001 byl publikován nový algoritmus pro diagnostická kritéria, dle McDonaldova, anglického profesora, a následně roku 2005 rozšířeno Polmanem (Tabulka č. 1/2, strany 45, 46), který dokáže u nemocného stanovit diagnózu již během prvního roku nemoci. Díky algoritmu lze diagnózu potvrdit i u většiny nemocných s prvními projevy choroby, které se označují jako klinicky izolovaný syndrom (clinically isolated syndrome, CIS). Tomuto algoritmu předcházelo určité vodítko Schumacherovy diagnostiky pro klinickou část z 60. let 20. století. Pro laboratorní část v 80. letech bylo diagnostické kritériu doplněno Poserovem, viz (HAVRDOVÁ, 2009) (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2004).

Revidovaná McDonaldova diagnostika kritéria roztroušené sklerózy mozkomíšní		
Klinický obraz		Doplňující údaje potřebné k diagnóze RS
Ataky	Objektivní léze	
2 nebo více	2 nebo více	Žádné, klinická symptomatika je dostačující
2 nebo více	1	<ul style="list-style-type: none"> Diseminace v prostoru dle MR mozku 2 či více lézí na MR mozku kompatibilní s RS a pozitivní MMM Další klinická atak z jiné lokalizace
1	2 nebo více	<ul style="list-style-type: none"> Diseminace v čase na MR mozku Druhá klinická ataka
1 (monosymptomatická)	1	<ul style="list-style-type: none"> Diseminace v prostoru dle MR mozku 2 či více lézí na MR mozku kompatibilní s RS a pozitivní MMM Další klinická atak z jiné lokalizace
0 (progrese od počátku)	1	<ul style="list-style-type: none"> Progrese nemoci po 1 rok (retrospektivně či prospektivně) Pozitivní MR mozku (9 nebo více T2 vážených lézí nebo 4 či více T2 vážených lézí s pozitivními VEP) Pozitivní MR míchy (2 nebo více fokálních T2 lézí) Pozitivní MMM
<p>Pozitivní nález MR:</p> <p>Musí být splněna tři ze čtyř následujících kritérií:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 Gd- vycházející léze mozku či míchy nebo 9 T2 hyperintenzních mozkových nebo míšních lézí v případě, že není žádná Gb- vychytávající 1 nebo více infratentoriálních mozkových nebo míšních lézí 1 nebo více juxtakortikálních lézí 3 nebo více periventrikulárních lézí 		

Diseminace v čase:

- Gd – vychytávající léze detekovaná na MR nejméně tři měsíce po začátku prvních klinických příznaků, a to v jiné lokalizaci než léze, která způsobila první ataku
- Nová T2 vážená léze detekovaná na MR nejméně 30 dní po začátku prvních klinických příznaků

Pozitivní MMM (mozkomíšní mok):

- Oligoklonální IgG pásy v mozkomíšním moku (nepřítomné v séru) nebo zvýšený IgG index

Pozitivní VEP (zrakové evokované potenciály):

- Prodloužený, ale dobře zachovaný tvar vlny

Tabulka č. 1/2 **Revidovaná McDonadlova diagnostická kritéria roztroušené sklerózy mozkomíšní**

Zdroj: (HAVRDOVÁ, 2009).

Jistotu v diagnostice umožňují specifické vyšetřovací metody. Žádné vyšetřovací metody nemají 100% specifčnost, ale s určitým procentem senzitivity. Jedná se o následující vyšetřovací metody.

1.11.1 MAGNETICKÁ REZONANCE

Vývoj magnetické rezonance [MRI] pro lékařské účely započal v 70. letech 20. století a do praxe přišel o 10 let později. Tento přístroj přinesl zcela jiné nahlížení na diagnostiku. MRI umožňuje vizualizaci zánětlivého ložiska o velikosti kolem 1 mm a také jejich dynamiku v čase. Pomocí MRI bylo zjištěno, že vzniká více zánětlivých lézí, a to 5 až 10x více než klinických atak. První MRI studie u nemocných s RS započaly již v roce 1981, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2006).

Principem funkce magnetické rezonance je „Vektor magnetického momentu, který koná ve vnějším magnetickém poli dva základní pohyby. Jednak vykonává rotační

pohyb nazývající se spin, jednak se pohybuje okolo pomyslného vektoru směru vnějšího magnetického pole a opisuje tak pohyb po plášti kužele, tedy pohyb precesní. Frekvence tohoto precesního pohybu určuje Larmorova rovnice. $\omega_L = 2\pi f_L = \gamma B_0$. Kde ω_L a f_L jsou Larmorovy frekvence precesního pohybu protonů. γ je gyromagnetický poměr. B_0 je magnetická indukce vnějšího magnetického pole“ (VANĚČKOVÁ, 2008).

Pro RS diagnostiku pomocí MRI se užívají T2 vážené obrazy, ve kterých je patrný hyperintenzivní signál velikosti od 1 mm do několika centimetrů vyskytující se v bílé hmotě obou hemisfér, dále v mozkovém kmeni, prodloužené míše, mozečku a horní krční míše. Pokud bychom chtěli zobrazit aktivní ložisko, použije se T1 vážené obrazy a aplikace gadolinia. Jedná se o látky přestupující porušenou hematoencefalickou bariérou. Pokud se použije trojnásobná dávka gadolinia, na MRI se zobrazí i řada lézí, které nejsou patrné při T2 obrazech. V případech, kde je na T1 obrazech vidět ložisko hyperintenzního signálu a naopak na T2 hypointenzity (black holes) je dnes známo, že jde o místa, kde došlo ke ztrátě axonů a tkáně. Rozsah tohoto obrazu koreluje s disabilitou nemocného, především spastickou parézou a to po atrofií míchy na úrovni C5. MRI mozku se provádí rutinně, i když klinické příznaky jsou míšní. Zde se předpokládá patologický rozsev ložisek ve veškeré bílé hmotě CNS. MRI míchy je náročnější, zatíženo artefakty a provádí se jen tehdy, jde-li o diferenciální diagnostiku míšní komprese spojené s tumorem či výhřezem disku, eventuelně cévní malformací, určitá forma vaskulitid, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HAVRDOVÁ, 2006).

MRI kriteria RS

Nálezy silně podezřelé s RS	Nálezy pro RS specifitější
4 léze v bílé hmotě	Průměr léze větší než 6 mm
3 léze v bílé hmotě, 1 periventrikulární	Léze v bílé hmotě uložené infratentoriálně nebo v corpus callosum
Průměr 1 léze v bílé hmotě větší než 3 mm	Ovoidní tvar léze s dlouhou osou léze kolmo k rovině postranní komory, zvláště je-li okraj léze blízko postranní komory a směřuje ke kůře

Tabulka č. 1/3 **MRI kritéria RS**
Zdroj: (HAVRDOVÁ, 2002)

Prognostický význam MRI

Nemocní s prvními klinickými příznaky, u kterých je podezření na RS, mají ze dvou třetin asymptomatická mozková ložiska zjevná na T2 váženém obrazu. Rozvoj nemoci u těchto pacientů je do 1 až 5 let vyšší než u nemocných, kteří v době prvních klinických příznaků měli MRI bez patologie. Definitivní RS po 10 letech od prvních příznaků je totožná s množstvím lézí nalezených na MRI již v době prvních příznaků. Určitou korelaci množství zasažené bílé hmoty s neurologickým deficitem lze pozorovat jen u remitentní RS, viz (HAVRDOVÁ, 2002). „Nezastupitelná je MRI v poznání aktivity chorobného procesu. Gadolinem rozsvícené akutní léze do 4 až 6 týdnů zhasínají a na jiných místech se objeví nové nebo se rozsvěcují okraje starých lézí. Toto poznání, které bylo umožněno opakovanými vyšetřeními pacientů v pokusech s interferonem beta, má zásadní terapeutické konsekvence: ovlivnění aktivního chorobného procesu se může zdařit jen soustavným imunomodulačním působením, neboť v klinických atakách léčíme jen viditelnou část ledovce. Začátkem 90. let bylo možno zviditelnit účinek methylprednisolonu na akutní enhancement gadolinia v akutní placi: během prvních dnů podávání tento důkaz akutního zánětu a porušené hematoencefalické bariéry vymizel. V poslední době nabývá na významu sledování atrofie mozku v čase u pacientů s RS, a to jako odrazu progresu axonální ztráty, která je rozhodující pro ztrátu funkce“ (HAVRDOVÁ, 2002).

1.11.2 VYŠETŘENÍ MOZKOMÍŠNÍHO MOKU

V mozkomíšním moku jsou při atace zmnoženy mononukleární buňky (většinou do hodnoty 100 na mm³), dále můžeme v moku pozorovat i vyšší celkovou bílkovinu při

poruše hematoencefalické bariéry. Základní vyšetření likvoru nám může přinést velice důležité informace. Pro diagnostiku roztroušené sklerózy mozkomíšní je nutný průkaz oligoklonálních proužků. Oligoklonální imunoglobulin byl objeven roku 1960. Oligoklonální IgG reaguje s řadou běžných virových antigenů, zejména se jedná o protilátky s nízkou afinitou k antigenu. Vlastní proces detekce zvýšeného imunoglobulinu šel provést pomocí zlatosolové Langeho křivky. Následně se začala užívat techniky elektroforézy na agaróze a polyakrylamidovém gelu. I tato technika byla nahrazena citlivější technikou izoelektrické fokulace. Metoda je založená na využívání pH gradientu v separaci celkového IgG na základě elektrického náboje. Část likvoru je ultrafiltrát plasmy, jen obsahuje imunoglobuliny přestupující pasivně z plasmy. Vzorce imunoglobulinové produkce, vyskytující se v plasmě, ale zobrazující se v likvoru. Proto je nutné při analýze likvoru spojit s analýzou periferní krve. Mohou se vyskytnout i nemocní, kteří mají oligoklonální pásy i v krvi. Pro diagnostiku roztroušené sklerózy je minimální nutnost přítomnosti dvou pásů v likvoru. Specifičnost vyšetření je posílena přítomností pásů v alkalické oblasti. V kyselé oblasti jsou oligoklonální pásy čtenější pro záněty nervového systému bakteriálního nebo virového původu. Oligoklonální IgG pásy se nachází u více než 95% pacientů s RS. V časně fázi nemoci se pásy vyskytovat nemusí, ale zde diagnóza není dostatečně verifikována. V průběhu progresu choroby počet pásů narůstá jako projev aktivace dalších klonů B buněk. Vyšetření likvoru není 100% specifické, stejně jako magnetická rezonance. Oligoklonální pásy se vyskytují i u řady chronických zánětů centrální nervové soustavy. Dle Havrdové se jedná především o subakutní sklerozující panencefalitidu, progresivní zarděnkové panencefalitidy, neurobareliózu, neurosyfilidy a další. Existuje určitá diagnostická specifická oligoklonální pásů u nemocných s roztroušenou sklerózou, která ji odlišuje od ostatních chronických zánětů CNS v neúspěšném nálezu antigenu, proti kterému lymfocyty vytvářejí oligoklonální protilátky. Jako alternativní metodu analýzy oligoklonální pásů lze využít aktivitu plazmatických buněk intratekálně. Jako průkaz slouží oligoklonalita volných lehkých řetězců imunoglobulinu v likvoru. U 92% nemocných s RS se vyskytují oligoklonální volné řetězce kappa a u 67% pacientů volné lehké řetězce lambda. Průkaz oligoklonálních volných lehkých řetězců kappa je totožný

(menší citlivost) s průkazem oligoklonálních IgG v moku. Studie Hutter's ukázala, že u pacientů, kteří měli pozitivní OCB bylo EDSS skóre obdobné jako u lidí, kteří měli OCB negativní při vyšetření, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HUTTNER, 2009). Pro diagnostiku roztroušené sklerózy je minimální nutnost přítomnosti dvou pásů v likvoru. Specifičnost vyšetření je posilněna přítomností pásů v alkalické oblasti. V kyselé oblasti jsou oligoklonální pásy četnější pro záněty nervového systému bakteriálního nebo virového původu. Oligoklonální IgG pásy se nachází u více než 95% pacientů s RS.

1.11.3 EVOKOVANÉ POTENCIÁLY

Diagnostika pomocí evokovaných potenciálů je v současné době mírně zastíněna a to větší spolehlivostí vyšetření pomocí magnetické rezonance a vyšetření mozkomíšního moku. Různá modalita evokovaných potenciálů sloužila jako časná diagnostika. Při zjišťování klinicky němých lézí v 60. letech jako metoda objektivní, neinvazivní, a reprodukovatelná. Evokovaný potenciál je biologickou odpovědí nervového systému. Při porovnání výtěžnosti jednotlivých modalit u roztroušené sklerózy mají nejvyšší vypovídající hodnotu VEP, MEP, SEP a nejméně BAEP. Dle Havrdové je MEP schopný odkrýt i lézi, jež není patrná na magnetické rezonanci, viz (HAVRDOVÁ, 2002).

Charakteristika evokovaných potenciálů [EP]

Druh EP	Způsob vyvolání a snímání	Hodnocení
VEP zrakové EP	Vyvolané strukturovaným zvratem podnětem-černobílými čtverci šachovnice na obrazovce nebo zábleskem, citlivější metoda k detekci demyelinizační léze než klinické vyšetření zrakové funkce	RS: pozitivní vlna P100 s latencí kolem 100 ms prodloužena u 90% osob, které prodělali optickou neuritidu, u 50% osob s RS, které ji neprodělaly
BAEP kmenové EP	Krátkolatentní odpovědi generované sluchovou dráhou	Hodnotí se latence a amplituda vln I-V, RS:

	(generátorem vlny I je sluchový nerv, původ vlny II-V je retrokochleární), stimulace klikem je monoaurální, snímání v oblasti kmene	prodloužení latencí vln II-V, snížení amplitudy vlny V, korelace s internukleární oftalmoplegií
SEP somatosenzorické EP	Stimulace periferních nervů na akrech končetin v místech jejich průběhu, odpovědi snímány v průběhu somatosenzorické dráhy: Erbův bod, oblas cervikální a lumbální intumescence. Korové projekční oblasti pro ruku a nohu, nevýhodou - nízká amplituda - vyžaduje zprůměrnění několika set signálů	Zpomalení periferní rychlosti-neuropatie, poranění (u RS bez abnormit), zpomalení centrálního vedení- míšni léze včetně RS RS: zpomalení rychlosti vedení centrálním úsekem dráhy, prodloužení absolutních latencí, hlavně korových, změna tvaru a snížení amplitudy odpovědi
MEP motorická EP	Stimulace motorického kortexu s následným snímáním odpovědi ze svalů- stanovení funkční integrity celé motorické dráhy, stimuluje se pulzním magnetickým polem, výhodou je vysoká amplituda (mV)- nevyžaduje zprůměrnění	Hodnotí se přítomnost odpovědi, její latence a amplituda, centrální motorický kondukční čas (= rozdíl latencí při stimulaci motorické kůry a míšního kořene) RS: prodloužení absolutních CMCT, pozitivní korelace mezi abnormálně prodlouženým CMCT a tíží motorické poruchy

Tabulka č. 1/4 **Charakteristika evokovaných potenciálů**

Zdroj: (HAVRDOVÁ, 2002)

1.11.4 OFTALMOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Otázka oftalmologického vyšetření přes zavedením vyšetření MRI do praxe přinášela průkaz ložiska poškození CNS. Nález atrofie papily optického nervu u spastické paraparézy byl silným krokem k ujištění diagnózy RS. U nemocných bez klinických příznaků se často na očním pozadí nachází temporální nablednutí papily, atrofie papily optického nervu. Jednotlivé nálezy se vyvíjí přibližně 4 až 6 týdnů od akutního postižení optického nervu. Z klinického hlediska rozvinutá optická neuritida vytváří poruchu vizu, od lehkého rozmazaného vidění přes poruchu barevného vidění až po

úplnou ztrátu zraku na jednom či obou očích. U některých nemocných lze v průběhu cévy pozorovat bílé lemování- tzv. Ruckerovy proužky, odpovídající perivaskulárním zánětlivým infiltrátům. Častým projevem optické neuritidy je přítomnost skotomů, výpadků zorného pole, nejčastěji centrálních, omezující ostré vidění nemocného. Poruchy zorného pole se liší dle míry a lokalizace postižení v průběhu celé zrakové dráhy. Autoimunitní uveitida, často recidivující může být také jedním z prvotních příznaků RS, viz (HAVRDOVÁ, 2002). „Uveitida je nespecifický název pro zánět duhovky, řasnatého tělesa a cévnatky. Nitrooční zánět může následně postihnout okolní tkáň (rohovku, skléru, sítnici, papilu zrakového nervu), a tak ohrozit centrální zrakovou ostrost“ (SVOZÍLKOVÁ, 2009).

Jako prediktivní vyšetřovací biomarker by se dala použít i hladina železa v tkáních. U RS se železo v hlubokých tkáních šedé hmoty vyskytuje až 40% železa místo standardních 24%, viz (NOVOTNÝ, 2009)

Domnívalo se, že kyselina močová v séru může sloužit jako medium pro odhad rizika RS. Studie prezentovaná 20. února 2009 v periodiku Journal of the Neurological Sciences domněnku nepotvrdila, viz (MASSA, 2009).

V následující tabulce je uveden souhrn jednotlivých vyšetřovacích metody u RS v čase.

Paraklinická vyšetření u RS

Druh vyšetření	podezření	3. měsíc	6. měsíc	12. měsíc	pololetně	1x za rok	Ataka/ progrese
Anamnéza a neurologické vyšetření	X	X	X	X	X		X
EDSS	X		X	X	X		X
Rozsah chůze	(X)		(X)	(X)		(X)	(X)
MSFC	X			X		X	(X)
Lumbální punkce	X						
Laboratorní vyšetření (KO, sérum, CRP, glykemie, elektrolyty)	X			X		X	X
Moč	X		X	X	X		X

Sérologie	X						
MR (kraniálně)	X	X					(X)
MR (spinální)	(X)						(X)
VEP, BAEP, MEP, SEP	X	X					(X)
Objasnění, terapie							(X)

Tabulka č. 1/5 **Paraklinická vyšetření u RS**

Zdroj: (BERLIT, 2007).

1.11.5 EDSS

Pro popis stavu nemocného je možno užívat různé škály, které umožňují srovnání pacientova stavu v čase a nezávisle na vyšetřujícím. Nejrozšířenější je tzv. Kurtzkého škála. Expanded Disability Status Scale [EDSS] je systém třídění a standardizace stavu nemocných s RS. EDSS se vypočítává na základně neurologického testování a zkoušky funkčnosti systémů, které jsou v oblasti centrální nervového systému, jež ovlivňují tělesné funkce. Jedná se o tyto nervové systémy- pyramidové, mozečkové, mozkový kmen, smysly doteku a bolesti, střevo a funkce močového měchýře, zrak, psychický stav. Nevýhodou používání EDSS může být komplikovanost výpočtu. EDSS je necitlivý k rozpoznání dysfunkce u RS, EDSS také není citlivé k mnoho klinickým změnám, které není ve vlastním skóre, viz (STACHOWIAK, 2008).

EDSS ŠKÁLA

- 0** – normální neurologický nález (všechny FS stupeň 0)
- 1** – žádná disabilita, minimální neurologický nález v 1 FS (stupeň 1)
- 1,5** – žádná disabilita, minimální neurologický nález ve více než 1 FS (stupeň 1)
- 2** – minimální disabilita v 1 FS (1 FS stupeň 2, ostatní 0 nebo 1)
- 2,5** – minimální disabilita ve 2 FS (2 FS stupeň 2, ostatní 0 nebo 1)
- 3** – lehká disabilita v 1 FS (1 FS stupeň 3, ostatní 0 nebo 1) nebo mírná disabilita ve 3–4 FS (3–4 FS stupeň 2, ostatní 0 nebo 1), zároveň chůze bez omezení
- 3,5** – chodí, ale se střední disabilitou v 1 FS (1 FS stupeň 3) a 1–2 FS stupeň 2 nebo 2 FS stupeň 3 nebo 5 stupeň 2

4 – schopnost chůze bez pomůcky a odpočinku na alespoň 500 m, činnost 12 hodin denně navzdory relativně těžké disabilitě sestávající z 1 FS stupně 4 nebo kombinace nižších stupňů přesahující limity předchozích stupňů

4,5 – schopnost chůze bez pomůcky a odpočinku na alespoň 300 m, činnost po většinu dne, těžká invalidita sestávající z 1 FS stupně 4 nebo kombinace nižších stupňů přesahující limity předchozích stupňů

5 – schopnost chůze bez pomůcky a odpočinku na alespoň 200 m (ekvivalentem FS je 1x stupeň 5 nebo kombinace nižších stupňů překračující definici pro stupeň 4,5)

5,5 – schopnost ujít bez pomoci a odpočinku 100 m

6 – nutná jednostranná opora (hůl, berle) k ujití alespoň 100 m bez přestávky nebo s přestávkou

6,5 – chůze s oboustrannou oporou na alespoň 20 m bez přestávky

7 – pacient není schopen ujít ani 20 m s oporou, převážně odkázat na vozík, na kterém se přepravuje sám, tráví na vozíku bděle alespoň 12 hodin

7, 5 – pacient není schopen ujít s pomocí více než několik kroků, omezen pouze na vozík, potřebuje pomoc při transportu na vozík a při jízdě na něm

8 – pacient převážně odkázán na lůžko nebo vozík, ale většinu dne tráví mimo lůžko, jsou zachovány některé sebeobslužné schopnosti-obecně možnost užitečného použití horních končetin

8,5 – pacient je většinu dne upoutaný na lůžko, má určitou schopnosti užívat horních končetin, zachovány některé sebeobslužné schopnosti

9 – bezmocnost, pacient je upoután na lůžko, schopný jíst a komunikovat

9,5 – zcela bezmocný ležící pacient, neschopný efektivně komunikovat, jíst, polykat

10 – smrt v důsledku RS

Vysvětlivky: Funkční systém [FS]: pyramidový, kmenový, mozečkový, senzitivní, sfinkterový, zrakový, ostatní. Hodnocení u většiny z nich 1–5, eventuálně 6 (kupř. pyramidový systém: 1 – příznaky bez známek disability; 2 – minimální disabilita, únava při motorických úkonech nebo těžší nálezy v 1–2 svalových skupinách; 3 – lehká až těžká paraparéza nebo hemiparéza či těžká monoparéza; 4 – těžká paraparéza nebo hemiparéza, středně těžká kvadruparéza nebo monoplegie; 5 – paraplegie, hemiplegie nebo významná tetraparéza; 6 – tetraplegie

1.12 TERAPIE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Téměř 150-ti letá historie onemocnění RS přinesla mnoho překotných, někdy až „šarlatánských“ diagnostických a terapeutických metod. Roku 1860 byla jako terapie RS zastávána elektroléčba. V letech 1920 až 1940 bylo vyzkoušené více než 30 druhů různých léčebných postupů. Například odstraňování mandlí, ozařování RTG zářením,

psychiatrická léčba ve třicátých letech, zvyšování krevního průtoku v padesátých letech aj, viz (HAVRDOVÁ, 2006) (HAVRDOVÁ, 2002).

„Kauzální terapie dosud není k dispozici, nicméně je známa celá řada léčebných postupů, které příznivě ovlivňují průběh nemoci. Mnohé ze symptomů roztroušené sklerózy lze tak úspěšně zvládat a léčit, předpokladem je ovšem včasná a adekvátní terapie“ (JAKLOVÁ, 2009).

1.12.1 LÉČBA ATAKY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Akutní ataka představuje náhlé opětovné vzplanutí zánětu. Dle současných mezinárodních doporučení je nutno terapii akutní ataky zahájit co nejdříve. V roce 1981 nebylo léčení ataky samozřejmé. Je nutné uvést, že klinicky se zánět projeví, pokud postihne oblast bílé hmoty. Většina lézí v periventrikulární bílé hmotě se neprojeví, nebo nemocný uvádí jen lehkou poruchu. Bez ohledu na předchozí či současnou terapii se při akutní atace se vždy podává 3 až 5 mg methylprednisonu v intravenózním podání. Léčení ataky je nutné zahájit co nejdříve. Tímto se ochrání některá nervová vlákna před jejich odumřením. Pokud je ataka lehká je možné podání prednisonu per os. Intravenózní kortikoidy neovlivní výskyt následujících atak. Při této farmakologické terapii se doplňuje hladina kalia, chrání se zažívací trakt (blokátory protonové pumpy, H₂ receptory, antacida), při současné aktivní chorobě se podávají opakované dávky steroidů a opatření proti osteoporóze. U žen v menopauze je nutné dodávání vitamín D, magnezium, kalcium a eventuelně hormonální substituce, viz (HAVRDOVÁ, 2009) (HAVRDOVÁ, 2008) (HAVRDOVÁ, 2009).

1.12.2 DLOUHODOBÁ LÉČBA V REMITENTNÍM STADIU

V této fázi je cílem snížení aktivity nemoci, snížení atak a zpomalit progresi nemoci. Aby se relapsy u nemocného snížily na minimum, podávají se léky první volby interferony beta [INFβ] nebo glatiramer acetát [GA], viz (HAVRDOVÁ, 2009) (HAVRDOVÁ, 2002) (JAKLOVÁ, 2009). Klinické studie dokázaly, že INFβ snižuje

aktivitu autoimunitního zánětu téměř o jednu třetinu. Lék, který byl publikován veřejnosti roku 1993 snižuje aktivitu Th1 lymfocytů a koncentraci prozánětlivých cytokinů. Na 25. kongresu Evropského výboru pro léčbu a výzkum sclerosis multiplex bylo prezentováno, že INF β -1b může hrát důležitou roli v ochraně nervových buněk před oxidativním stresem a tvorbou volných kyslíkových radikálů, tento protektivní faktor léku zajišťuje protein metalothionein, viz (JAKLOVÁ, 2009) (FEIK, 2009) (KLÍMOVÁ, 2006). Výsledky roční observační prospektivní studie hodnotily dopad terapie interferonem β -1a (Avonex). Celkem bylo ve vzorku 1157 osob s remitující/relabující formou RS. 30 mcg/týden Avonexu bylo aplikováno po dobu 12 měsíců. U více než 90% hodnocených došlo ke zlepšení nebo stabilizaci paramentů kvality života. Průměrné EDSS skóre na začátku studie 2,06 na po 12 měsících 2,14. Tímto lékem je na světě léčeno více než 130 000 nemocných. (FEIK, 2008).

Druhým lékem první volby je glatiramer acetát. Jedná se o produkt kombinací 4 aminokyselin- glutamínu, lyzínu, alanínu a tyrozínu, které se nejčastěji vyskytují v myelinovém bazálním proteinu. GA je v České republice dostupný pod obchodním názvem Copaxone. U Copaxone byl klinicky potvrzen nástup onemocnění RS. Klinická studie PRECISE Giancarlo Comi prováděná u 481 pacientů na Vita-Salute San Raffaele Univerzitě v Miláně došla z závěru, že progresse u uživatelů léku nastává u 25% nemocných za 722 dní. U zkušebního vzorku s placebem nastává progresse u 43% nemocných za 336 dní, viz (JAKLOVÁ, 2009) (ČINČURA, 2008).

Pokud monoterapie remitentní RS není úspěšná, nasazuje se od 1. 8. 2008 v České republice „monoklonální protilátka proti alfa4beta 1-integrinu, adhezivní molekule na povrchu lymfocytu. Alfa4beta 1-integrin umožňuje adhezi lymfocytu na endotel mozkových kapilár a prostup lymfocytů hematoencefalickou bariérou“ (HAVRDOVÁ, 2009) (KRASULOVÁ, 2008). Lék s účinnou látkou natalizumab snižuje množství agresivních lymfocytů v místě zánětu. Ve dlouleté studii bylo potvrzeno, že tento lék sníží počet atak RS o 68%, viz (KRASULOVÁ, 2008). „Jde o nitrožilně podávaný lék (interval infuze každé čtyři týdny), který je řazen mezi léky tzv. druhé volby. Je určen těm pacientům, kteří mají ataky (relaps-remitentní forma RS je počátečním stadiem onemocnění, v pozdějších stádiích- tzv. progresivní fázi- lék již prokazatelný efekt nemá“

(KRASULOVÁ, 2008). Kongres Americké neurologické společnosti (AAN). Do konce března 2008 bylo lékem Tysabri léčeno více než 26 000 nemocných po celém světě. Od roku 2006 se neobjevily žádné závažné nežádoucí účinky. Roste počet pacientů léčených natalizumabem. Profesor Steven Galetta z lékařské fakulty Pensylvánské univerzity poukazuje, že přibližně 1/3 léčených natalizumabem je dlouhodobě bez relapsů- tento výsledek byl hodnocen klinicky i zobrazovacími technikami (FEIK, 2008).

1.12.3 LÉČBA KLINICKY IZOLOVANÉHO SYNDROMU

V první řadě je nutné zahájení terapie vysokými dávkami methyprednisolonu při každé atace. Vlastní rozhodnutí o terapii závisí na prediktivních faktorech, které jsou při současné úrovni pro daného pacienta prognostické. Včasnost léčby je zásadní. Dochází ke ztrátě axonů, neexistuje zatím reparace. Existují probíhající studie, které se snaží remyelinizovat neurony. Zatím je remyelinizace neúspěšná, jedním z důvodů neúspěšnosti může být absence faktorů způsobující diferenciaci minimálně poškozených oblastí, viz (FRANKLIN, 2008). O 1. 1. 2009 schválil Státní ústav pro kontrolu léčiv plnou náhradu interferonu beta, kterým je možno klinicky izolovaný syndrom, viz (HAVRDOVÁ, 2009).

1.12.4 LÉČBA CHRONICKÉ PROGRESE

Pro toto stádium nemoci neexistuje mezinárodní konsenzus. Od 4. stupně Kurtzkeho EDSS škály u většiny pacientů převažují degenerativní pochody před zánětlivými. Terapeuticky je možno ovlivnit jen zánět. Farmakologicky je aplikována dávka 5x 1 g methylprednisolonu každé čtyři měsíce. Tato léčba ukázala zpomalení progresu mozkové atrofie u RS. Jako účinné farmakum se užívá i cyklofosfamid [CPA], jedná se o alkylační látku, která přenáší na buněčné složky různé alkylové skupiny. CPA ničí proliferující buňky imunitního systému. CPA se v terapii RS užívá více než 20 let. Nejčastěji se užívá se Weinerovo Harvardského schématu. Dle se harmonogramu se

CPA podává v prvním roce v dávce 800mg/m² spolu s 1 g methylprednisolonu jedekrát měsíčně. V druhém roce po šesti týdnech a ve třetím roce jedenkrát za dva měsíce. Lékem další volby může být mitoxantron, který inhibuje syntézu DNA i RNA, také snižuje počet T a B lymfocytů. Podávání zastává Edanovo schéma, kde se aplikuje 20 mg mitoxantronu a 1 g methylprednisolonu každý měsíc celkem šestkrát. Existuje i druhé schéma podání mitoxantronu. Hartungovo schéma, podává se 5 nebo 12 mg/m² každé tři měsíce, viz (HAVRDOVÁ, 2009).

1.12.5 LÉČBA PRIMÁRNÍ PROGRESE

Pro léčbu této fáze nejsou dostupná účinná neuroprotektiva. Protizánětlivá terapie je zcela neúčinná nebo jen málo účinná. Existují studie, které dokladují úspěšnost pulzního cytostatického režimu, kupříkladu CPA či mitoxantronem, viz (HAVRDOVÁ, 2009).

1.12.6 LÉČBA MALIGNÍ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Tento typ je specifický vysokou zánětlivou aktivitou a rychlou progresí invalidity. Jako farmakologickou léčbu je možné užití natalizumabu. Následná možná terapie lékem mitoxantron ve schématu 20 mg a 1 g methylprednisolonu jedenkrát měsíčně a to celkem šestkrát. V této fázi je možné pacientovi nabídnout vysokodávkovou imunoablativní léčbu s podporou autologních hematopoetických kmenových buněk. Data v basilejském registru transplantací kostní dřeně obsahují informace o více než 300 pacientech, kteří absolvovali tuto terapii. V České republice se tato terapie pomocí kmenových buněk zahájila rokem 1997 a o rok později podstoupil první český pacient tuto terapii, viz (HAVRDOVÁ, 2009). Užívá se zejména při ztrátách důležitých nervových funkcí. Jedná se o rizikový zákrok, kde je 3 až 5 % úmrtnost na následné komplikace, viz (DRMOLOVÁ, 2006).

1.12.7 SYMPTOMATICKÁ TERAPIE

Je spojena se všemi stádii onemocnění. Symptomy choroby se lékař snaží vždy ovlivnit, pokud jsou pro nemocného obtěžující.

SPASTICITA se farmakologicky ovlivňuje do té míry, aby měl nemocný úlevu, aby nebyly ovlivněny jeho motorické funkce. Farmakologicky se užívá baklofenem působící na GABA_B části receptory komplexu. Dále se užívají léky tizanidin, tetrazepam, thiokolchikosid, viz (HAVRDOVÁ, 2009).

SFINKTEROVÉ OBTÍŽE jsou léčeny na podkladě urodynamického vyšetření anticholinergiky. Při výskytu rezidua se léčebně provádí, tzv. čistá intermitentní autokatetrizace, viz (KAŇOVSKÝ, 2007).

DEPRESE. Léčba deprese je celkově pro nemocného zásadní, má vliv i na základní léčbu vlastního onemocnění. Neúčinnější při léčbě jsou antidepresiva typu SSRI, která téměř vytlačila dříve užívaný amitriptylin, viz (HAVRDOVÁ, 2009).

ÚNAVA obtěžuje téměř 85% všech nemocných s RS. V České republice se efektivně užívá modafinil, na území USA se běžně doporučuje amantadin, viz (HAVRDOVÁ, 2009).

1.12.8 ALTERNATIVNÍ TERAPIE

Může se jednat zejména o akupunkturu, chiropraxi, jógu, hypnózu, biofeedback, aromaterapie, homeopatie, relaxační techniky, diety, duševní cvičení, relaxace, životospráva, Tai-Či, chelační terapie aj. Chelační terapie je aplikace krystalické kyseliny EDTA. The Food and Drug Administration, Veterans Administration a další profesionální organizace považují chelační terapii za dobrou jako je považována při otravách těžkými kovy, viz (FOSTER, 2005) (KRASULOVÁ, 2008).

1.13 MS ORGANIZACE

Organizace mohou nemocným s RS poskytnout bližší či aktuální informace o výzkumech a léčbě nemoci. Může se jednat o National Multiple Sclerosis Society (NMSS), dále o Centrum pro nezávislý život (ILC), jedná se národní síť, která obsahuje více než 500 neziskových center. Na území České republiky se jedná zejména o organizace, Občanské sdružení Roska, Sdružení mladých sklerotiků, Klub pacientů s RS. Mezi neziskové organizace působící na našem území patří Nadační fond Impuls, Ceros, o.p.s., Svaz paraplegiků- Centrum Paraple, viz (SCHWARZ, 2006).

2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY

Hlavním cílem diplomové práce je pomocí kvantitativního výzkumu popsat výskyt RS v Jihočeském a Ústeckém kraji. Popsat charakteristiku osob s RS a stanovit odhad skutečné prevalence roztroušené sklerózy v Jihočeském a Ústeckém kraji.

Hypotézy:

Naše základní nulové hypotézy jsou dvě.

H₁. Výskyt RS je rovnoměrný v celém kraji, rozdělení dle věku a pohlaví odpovídá rozložení nemoci v populaci ČR.

H₂. Odhad výskytu RS ze dvou zdrojů dat je totožný.

3. METODIKA

Jedná se kvantitativní výzkum formou epidemiologické deskriptivní studie s technikou – sběru a analýzy dat.

Šetření bylo provedeno na populaci Jihočeského a Ústeckého kraj. Jako výzkumný soubor byli použiti pacienti s onemocněním roztroušená skleróza mozkomíšní na daném území.

Druhou částí studie byl výpočet odhadu prevalence RS pomocí metody dvojího záchytu, capture-recapture method [CRM], viz International Working Group for Disease Monitoring Forecasting, Vol. 142.

Struktura studie

V první fázi byla v demograficky příslušných MS centrech získána data o osobách s RS. Soubor jsme charakterizovali popisnými statistickými metodami. Z tohoto souboru vznikl podsoubor osob, které mají trvalé bydliště v příslušném kraji. Podsoubor byl použit na jedné straně srovnávací tabulky. Na druhou stranu srovnávací tabulky byly přiřazeny postupně soubory dat od zdravotní pojišťovny. Sběr dat proběhl také v neurologických ordinacích a ambulancích pro dospělé, děti a dorost.

V rámci přípravy k vlastní studii, jsme museli definovat případ. Osoba s onemocněním roztroušená skleróza mozkomíšní je taková, která je vedena ve všech zdrojích dat jako osoba s diagnózou G35, dle MKN-10. Omezili jsme se na tento kód diagnózy, vzhledem k tomu, že se studie týkala jen dat z období platnosti klasifikace MKN-10. Dále jsme osoby charakterizovali trvalým bydlištěm v příslušném kraji, Ústeckém a Jihočeském.

Zdroje dat

Data byla sbírána ze tří zdrojů

- MS centrum
- Neurologové v kraji
- Zdravotní pojišťovna v kraji.

Z každého zdroje byla data získána v konkrétní podobě odpovídající možnostem zdroje a porovnání s daty z dalších zdrojů.

Sběr dat od těchto subjektů byl zvolen z důvodu neexistujícího jednotného registru onemocnění a tím není ani znám přesný počet nemocných touto chorobou. Jednotliví pacienti mohou být evidováni v MS centru či jen u neurologa nebo mohou být registrováni u neurologa a také docházet do MS centra. V Jihočeském kraji je aktuálně 21 neurologických ambulancí a 11 neurologických ordinací a jedno centrum pro RS pacienty, tzv. MS centrum. Na územní Ústeckého kraje je aktuálně 1 neurologická ambulance a 27 neurologických ordinací pro dospělé a 9 pro děti. I neurologové ústeckého kraje se shodli, že nově diagnostikované případy RS zasílají na posouzení do MS centra.

Popis sbíraných dat

Data byla sbírána pomocí sběrových formulářů zahrnující všechny potřebné údaje pro popis populace s RS. Měli společnou část pro MS centrum, pro neurology a zdravotní pojišťovnu. Dále měli specifickou část pro MS centrum a neurology. Jednalo se o osobní identifikaci, PSČ bydliště, kód pojišťovny, údaje spojené s rozvojem, vznikem a aktuálním stavem onemocnění.

Dále jsme od zdravotní pojišťovny zjišťovali, jaká vyšetření pacient podstoupil a jaké léky užívali.

Zpracování dat

Data byla zpracována v deskriptivní formě. V tabulkách budou uvedeny počty případů tříděných podle pohlaví, věku, okresu, typu diagnózy RS, podle toho zda je osoba s RS sledována u neurologa nebo v MS centru.

Výpočet odhadu skutečného počtu osob s RS

Pro odhad prevalence jsme využili metody dvojitého záchytu. Metoda dvojího záchytu, capture-recapture method [CRM] pracuje s daty získanými od různých zdrojů – v našem případě z MS centra a zdravotní pojišťovny. Cílem je vzájemné porovnání dvou nebo více zdrojů. Tímto lze určit rozsah, v jakém se tyto zdroje překrývají, jaký je tedy jejich průnik. Následně lze vyvodit velikost základní populace. Je nutné, aby všechny zdroje měly definici případu. Tedy stanovení určitého časového období, věkové rozmezí a výskyt v geografické oblasti. V našem případě se jedná o Ústecký a Jihočeský kraj. Metoda dvojího záchytu v podstatě využívá jednoduchého postupu, který lze ozřejmit ve čtyřpolné tabulce.

Soubor Y				
Soubor X		Přítomen	Nepřítomen	Spolu
	Přítomen	A	B	A+B
	Nepřítomen	C	X	C+X
	Spolu	A+C	B+X	A+B+C+X

Tabulka č. 3/1 **Metoda dvojího záchytu**

Zdroj: Vlastní studie

Nejjednodušší výpočet jsou $a/(a+b) = c/(c+x)$

$$c(a+b) = a(c+x)$$

$$bc = ax$$

odhad počtu nezachycených osob $x = bc / a$

Celkový počet osob s RS bychom odhadli jako $N = a+b+c+(bc/a)$

$$\text{nebo } N = (a+b) (a+c) / a$$

$$\text{nebo } N = Y1 Z1 / a$$

Z toho bychom vypočetli

senzitivitu v souboru Y $Y_{sn} = Y1/N = (a+c)/N$

senzitivitu v souboru Z $Z_{sn} = Z1/N = (a+b)/N$

Další, složitější výpočty jsou potřebné pro eliminaci matoucích faktorů. V naší práci nebyly využity.

Protože není možno dělit nulou, použili jsem další vzorec pro řešení této situace.

Celkový odhadnutý počet osob

$n = (L1+1)(L2+1)/(d+1) - 1L1$ – počet osob v prvním seznamu

$L2$ – počet osob v druhém seznamu

d – počet osob, které jsou v obou seznamech

K tomuto odhadu je možno vypočíst 95% interval spolehlivosti:

Dolní nebo horní hranice spolehlivosti

$$n \pm \sqrt{(L1+1)(L2+1) (L1-d)(L2-d)/(d+1)^2(d+2)}$$

Pro CRM je nutná individuální identifikace každého případu, nestačí pracovat pouze se sumárními počty. Náš sběrový formulář obsahuje osobní identifikační údaje, které budeme požadovat pro výše uvedenou analytickou metodu.

Zajištění ochrany osobních dat

Od prvního okamžiku jsme zajistili, aby data nebyla zneužita pro jiný úkon, než je tato studie. Vytvořili jsme soubor dokumentů, kde bylo specifikováno a popsáno jak s daty bude zacházeno. Soubor byl předán Etické komisi Nemocnice Teplice.

V první vlně jsme již z uvedených důvodů požadovat osobní identifikační údaje. Data od zdravotní pojišťovny jsme dostali v uzamčeném souboru. Identifikační kód osoby byl pod číslem, které bylo vytvořeno z RČ+PSČ bydliště jednotlivce.

Definitivní zajištění bezpečnosti dat v digitální podobě byly chráněny heslem v přístupu do PC a vlastní zakódování programu. Před každým zpracováním se potřebné soubory odkódovali a po každém zpracování se opět zakódovaly za pomoci hesla. Hesla byla uložena mimo PC, ve kterém se užívaly. Soubor byl ve dvou kopiích, abychom zajistili náhodnou ztrátu z technických důvodů. Tato kopie byla též zajištěna kódem.

Data jsme získávali i od neurologů, kteří nám informace sdělovali po telefonu. Naše otázky směřovaly na počtech nemocných v jejich registru, zda jejich klienti také

navštěvují příslušné MS centrum. Neurologové také využili emailové pošty. Nejednalo se přímo o soukromé údaje.

Získaná data byla uchovávána v programu MS Excel a textovém editoru csd.

Vlastní vyhodnocování proběhlo v programu EpiData Analysis, kde byly vyhodnocovány běžné statistické ukazatele. Sledované statistické údaje jsme vyjadřovali v absolutních statistických ukazatelích a procentuelním zastoupení. U některých hodnot jsme hodnotili průměr či medián a percentily.

K prezentaci výsledků jsme využili statistické tabulky a grafy.

4. VÝSLEDKY

Výsledky této diplomové práce jsou z více zdrojů, jak bylo uvedeno v metodice. V první řadě bychom mohli data rozdělit místně – naším zdrojem byl Jihočeský a Ústecký kraj [ÚK] České republiky. V obou krajích jsme data sbírali od neurologů a příslušných MS center. V kraji Ústeckém naším zdrojem byla i zdravotní pojišťovna.

4.1 JIHOČESKÝ KRAJ

Dle Českého statistického úřadu bylo k 31. 12. 2009 636 328 obyvatel.

Okres	1	2	3	4	Prevalence JK
Českobudějovický	185 584	130	15	145	78,13/100 000
Českokrumlovský	61 516	14	4	18	45,52/100 000
Jindřichohradecký	93 298	45	33	78	83,60/100 000
Písecký	70 550	56	53	109	154,50/100 000
Prachatický	51 548	33	8	41	60,14/100 000
Strakonický	71 054	56	8	64	90,07/100 000
Táborský	102 778	36	13	49	47,68/100 000
SOUČET JK	636 328	370	134	504	79,20/100 000

Tabulka č. 4/1 **Frekvence výskytu RS v Jihočeském kraji[JK], dle dat neurologů JK**
Zdroj: Vlastní studie

Vysvětlivky:

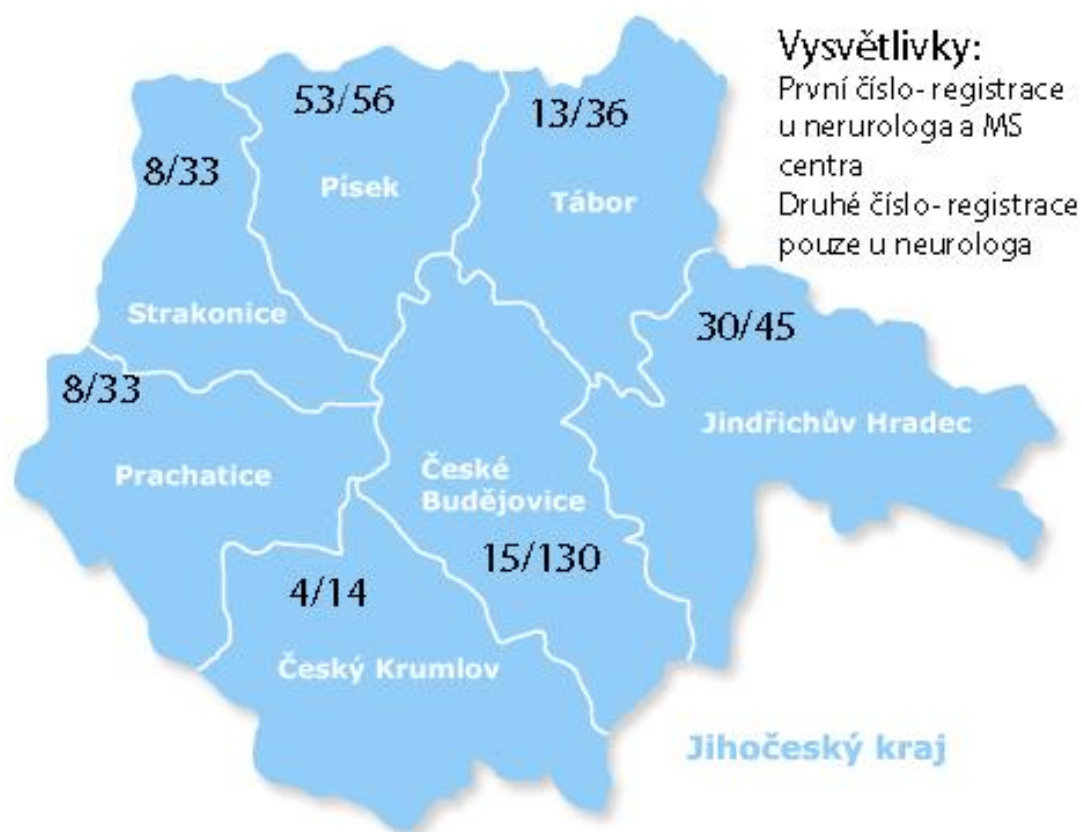
- 1 – celkový počet obyvatel dle CZSO platné k 31. 12. 2009
- 2 – nemocní registrováni jen u neurologa
- 3 – nemocní registrováni také v MS centru
- 4 – celkový počet nemocných v daném okrese, dle informací od neurologů (součet 2+3)

Frekvence výskytu RS v Jihočeském kraji dle dat neurologů Jihočeského kraje

Počet	Součet	Průměr	Odchylka	Směr.odchylka (95% CI	mean)	Stand.chyba		
7	504.00	72.00	1867.33	43.21	32.0 111.97	16.33		
Minimum	p5	p10	p25	Median	p75	p90	p95	Max
18.00	18.00	18.00	41.00	64.00	109.00	145.00	145.00	145.00

Students T-test for mean=0: T= 4.41 df(6) p=0.00453

CI- interval spolehlivosti



Obrázek č. 4/1 **Prevalence RS v Jihočeském kraji, dle údajů od neurologů**
Zdroj: CZSO, vlastní výzkum

Dle údajů poskytnutých neurology Jihočeského kraje víme, že v jejich ordinacích je registrováno celkem 504 nemocných RS. Z tohoto počtu se jich 134 klientů dostavuje také do MS centra České Budějovice. Dle informací z Ambulance pro demyelinizační

onemocnění Nemocnice České Budějovice 512 nemocných, 388 žen a 124 mužů. Pokud sečteme hodnoty z MS centra České Budějovice a data od neurologů dostaneme se na celkovou hodnotu 882 nemocných na Jihočeský kraj. Jedná se o prevalenci 138,6 nemocných na 100 000 obyvatel, ze dvou výše uvedených zdrojů.

Nejnižší hodnota ve zkoumaném souboru činí 18 nemocných klientů. V okrese Český Krumlov je zároveň nejnižší prevalence 43,52/100 000 obyvatel z celého Jihočeského kraje, dle dat od neurologů. Nejvyšší prevalence ve zkoumaném souboru je v Píseckém okrese a to 154,50/100 000 obyvatel. Nejvíce případů RS je v okresní jednotce České Budějovice. Směrodatná odchylka souboru 43,21, medián 64,00.

Vedení nemocnice nepovolilo zpracování individuálních dat, proto jsme nemohli přistoupit k zjištění prevalence RS pomocí metody capture and recapture. Naším jediným zdrojem byli neurologové Jihočeské kraje, kteří zajistili počet registrovaných klientů a počet nemocných, kteří dochází do MS centra a neurologovi. Na území Jihočeského kraje je aktuálně 21 neurologických ambulancí a 11 neurologických ordinací. Mimo jednoho lékaře odpověděli na zvolené otázky všichni. Ale dle slov kolegů se dá předpokládat, že klienta s onemocněním RS ve svém registru nemá.

Neurologové se jednoznačně shodli, že nově diagnostikované případy RS zasílají na posouzení do MS centra, se kterým spolupracují při zvolení vhodné terapie a mnohdy i při 100% diagnostice.

4.2 ÚSTECKÝ KRAJ

DATA NEUROLOGOVÉ ÚSTECKÉHO KRAJE

Okres	1	2	3	4	Prevalence ÚK
Děčínský	135 781	183	86	269	198,11/100 000
Chomutovský	129 403	249	33	282	217,92/100 000
Litoměřický	119 827	195	38	233	194,45/100 000
Lounský	89 069	198	31	229	257,10/100 000
Mostecký	119 383	175	45	220	184,28/100 000
Teplický	131 779	312	52	364	276,22/100 000
Ústecký	123 567	135	35	170	137,58/100 000
SOUČET ÚK	848 809	1447	320	1767	208,17/100 000

Tabulka č. 4/2 Frekvence výskytu RS v Ústeckém kraji[ÚK], dle dat neurologů ÚK
Zdroj: Vlastní studie

Vysvětlivky:

- 1 – celkový počet obyvatel dle CZSO platné k 31. 12. 2009
- 2 – nemocní registrováni jen u neurologa
- 3 – nemocní registrováni také v MS centru
- 4 – celkový počet nemocných v daném okrese, dle informací od neurologů (součet 2+3)

Frekvence výskytu RS v Ústeckém kraji dle dat neurologů Ústeckého kraje

Počet	Součet	Odchylka	Směr.odchylka	(95% CI	mean)	Stand.chyba		
7	1767.00	3728.29	61.06	195.96	308.90	23.08		
Minimum	p5	p10	p25	Median	p75	p90	p95	Max
170.00	170.00	170.00	220.00	233.00	282.00	364.00	364.00	364.00

Students T-test for mean=0: T= 10.94 df(6) p=0.00003

CI- interval spolehlivosti

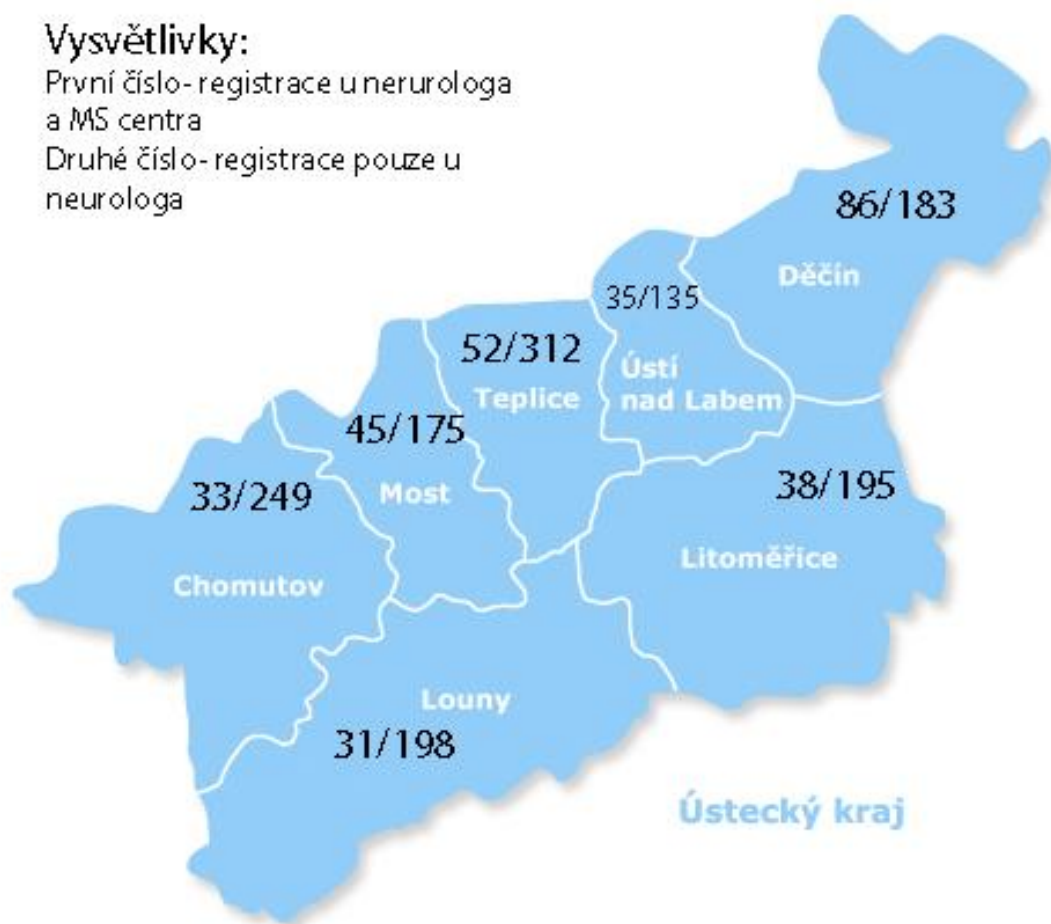
Na územní Ústeckého kraje je aktuálně 1 neurologická ambulance a 27 neurologických ordinací pro dospělé a 9 pro děti. I neurologové ústeckého kraje se shodli, že nově diagnostikované případy RS zasílají na posouzení do MS centra.

Nejnižší hodnota ve zkoumaném souboru činí 170 nemocných klientů. V okrese Ústí nad Labem je zároveň nejnížší prevalence 137,58/100 000 obyvatel z celého Ústeckého kraje, dle dat od neurologů. Nejvyšší prevalence ve zkoumaném souboru je v Teplickém okrese a to 276,22/100 000 obyvatel, kde je nejvíce nemocných, 364 případů. Směrodatná odchylka souboru 61,01, medián 233,00. Celková suma nemocných v Ústeckém kraji, dle dat neurologů je 1767 nemocných osob.

Vysvětlivky:

První číslo- registrace u neurologa a MS centra

Druhé číslo- registrace pouze u neurologa



Obrázek č. 4/2 **Prevalence RS v Ústeckém kraji, dle údajů od neurologů**
Zdroj: CZSO, vlastní výzkum

Dle údajů poskytnutých neurology Ústeckého kraje víme, že v jejich ordinacích je registrováno celkem 1767 nemocných RS. Z tohoto počtu se jich 320 dostavuje také do MS centra s Teplicích. Příslušné MS centrum uvedlo, že mají registrováno 1139 nemocných, 730 žen a 409 mužů. Pokud sečteme hodnoty z MS centra Teplice a data od neurologů dostaneme se na celkovou hodnotu 2586 nemocných v Ústeckém kraj. Jedná se o prevalenci 304,66 nemocných na 100 000 obyvatel.

DATA OD ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNY

Okres	1	2	Prevalence JK
Děčínský	135 781	185	136,25/100 000
Chomutovský	129 403	206	159,20/100 000
Litoměřický	119 827	150	125,18/100 000
Lounský	89 069	164	184,13/100 000
Mostecký	119 383	152	127,32/100 000
Teplický	131 779	238	180,61/100 000
Ústecký	123 567	92	74,45/100 000
SOUČET ÚK	848 809	1187	139,84/100 000

Tabulka č. 4/3 **Frekvence výskytu RS v Ústeckém kraji, dle dat od VZP**
Zdroj: Vlastní studie

Vysvětlivky:

1 – celkový počet obyvatel dle CZSO platné k 31. 12. 2009

2 – počet nemocných uvedených v databáze všeobecné zdravotní pojišťovny

Frekvence výskytu RS v Ústeckém kraji dle dat VZP

Počet	Součet	Průměr	Odchylka	Směr.odchylka (95% CI	mean)	Stand.chyba		
7	1187.00	169.57	2164.62	46.53	126.54	212.60	17.58	
Minimum	p5	p10	p25	Median	p75	p90	p95	Max
92.00	92.00	92.00	150.00	164.00	206.00	238.00	238.00	238.00

Students T-test for mean=0: T= 9.64 df(6) p=0.00007

CI- interval spolehlivosti

V tabulce číslo 4/3 ze strany 71, jsme vypočetli prevalenci 140 případů na 100 000 obyvatel. Jedná se výstup dat od Všeobecné zdravotní pojišťovny [VZP] z Ústeckého kraje.

V Ústeckém kraji měla VZP k 31. 12. 2009 celkové zastoupení 75% celkové populace 848 809 obyvatel Ústeckého kraje. Pokud bychom předpokládali, že 75% nemocných je 1187 nemocných, takže při obdobném rozložení nemocných u ostatních pojišťoven obdobný jako u VZP, tak 100% populace má 1781 nemocných s RS v Ústeckém kraji.

vekskup	M	Z	Total
3	1	2	3
4	7	5	12
5	10	40	50
6	21	62	83
7	41	89	130
8	41	100	141
9	36	84	120
10	43	89	132
11	34	104	138
12	40	105	145
13	30	63	93
14	15	50	65
15	8	21	29
16	4	26	30
17	0	11	11
18	2	3	5
Total	333	854	1,187

Pearson $\chi^2(15) = 20.1211$ Pr = 0.167

Tabulka č. 4/4 Rozdělení osob s RS dle pohlaví a věku

Zdroj: Vlastní studie

Věkové skupiny

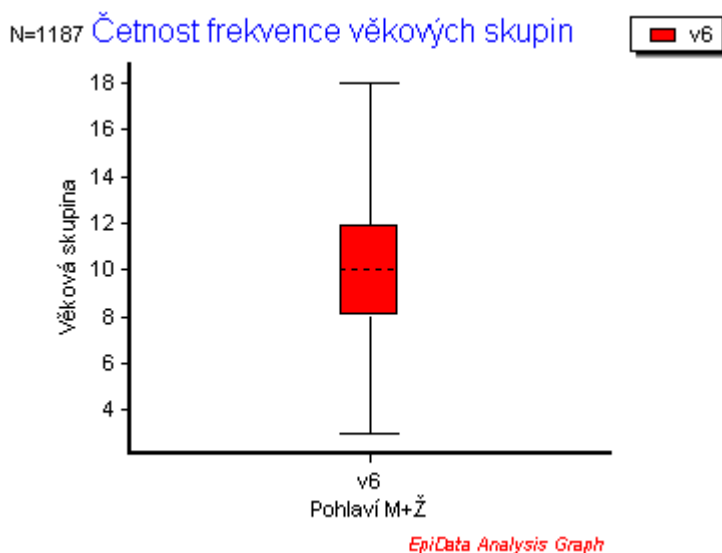
Skupina 1 – věkové rozhraní 0-4 let
 Skupina 2 – věkové rozhraní 5-9 let
 Skupina 3 – věkové rozhraní 10-14 let
 Skupina 4 – věkové rozhraní 15-19 let

Skupina 5 – věkové rozhraní 20-24 let
 Skupina 6 – věkové rozhraní 25-29 let
 Skupina 7 – věkové rozhraní 30-34 let
 Skupina 8 – věkové rozhraní 35-39 let

Skupina 9 – věkové rozhraní 40-44 let
 Skupina 10 – věkové rozhraní 45-49 let
 Skupina 11 – věkové rozhraní 50-54 let
 Skupina 12 – věkové rozhraní 55-59 let
 Skupina 13 – věkové rozhraní 60-64 let

Skupina 14 – věkové rozhraní 65-69 let
 Skupina 15 – věkové rozhraní 70-74 let
 Skupina 16 – věkové rozhraní 75-79 let
 Skupina 17 – věkové rozhraní 80-84 let
 Skupina 18 – věkové rozhraní 85-89 let

Základní soubor Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky tvoří 1187 respondentů. Četnost mužského pohlaví v souboru je 333 osob. Žen v základním souboru tvoří 854 respondentek, tedy 61,1% ze základního souboru. Danou četnost nám znázorňuje i box plot, graf č. 4/1.



Graf č. 4/1 Četnost frekvence výskytu jednotlivých věkových skupin
 Zdroj: Vlastní studie

Průměr věku vstupu do systému pojišťovny dle okresů Ústeckého kraje

vekvstupu	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
Chomutov	206	41.79126	13.53442	12	79
Děčín	185	40.35676	11.80559	13	75
Litoměřice	150	40.21333	15.40443	13	84
Louny	164	41.17073	13.74778	17	78
Most	152	41.66447	13.43808	15	75
Teplice	238	41.94958	13.09321	13	84
Ústí nad Labem	92	38.23913	13.72122	12	76

Tabulka č. 4/5 Rozdělení věku vstupu do systému pojišťovny dle okresů Ústeckého kraje

Zdroj: Vlastní studie

Dle výskytu osob s RS ve zkoumaném souboru a PSČ jejich bydliště mělo nejvyšší zastoupení město Teplice s nárůstem 24 osob na téměř 54 000 obyvatel. Dále 14 osob v Mostu, kde bydlí téměř 68 000 osob. A Ústí nad Labem s téměř 99 000 osobami mělo v roce 2009 nově diagnostikovaných 8 osob s RS.

4.2.2 ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA OSOB S RS V ÚSTECKÉM KRAJI

pohlavi	Freq.	Percent	Cum.
Muži	57	29.23	29.23
Ženy	138	70.77	100.00
Total	195	100.00	

Tabulka č. 4/6 Frekvence pohlaví ve zkoumaném souboru

Zdroj: Vlastní studie

veksk5	Muži	Ženy	Total
15-19	0	3	3
20-24	2	6	8
25-29	1	10	11
30-34	7	10	17
35-39	11	22	33
40-44	10	18	28
45-49	12	18	30
50-54	5	17	22
55-59	5	17	22
60-64	4	8	12
65-69	0	8	8
75-79	0	1	1
Total	57	138	195

$$\text{Pearson chi2}(11) = 11.8720 \quad \text{Pr} = 0.373$$

Tabulka č. 4/7 Rozdělení osob dle pohlaví a věku

Zdroj: Vlastní studie

V roce 2009 do systému zdravotní pojišťovny vstoupilo 195 nemocných s diagnózou G.35, tedy roztroušená skleróza, dle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize. Ze základního souboru 195 respondentů bylo 70% žen, tedy 138 osob a ze zbývajících

29,23% muži. Nejfrekventovanější věkovou skupinou ve zkoumaném souboru a souboru zdravotní pojišťovny je skupina 35 - 39 let. Vyšší výskyt v souboru je zaznamenáván od mladšího středního věku. Snižování výskytu nemoci je pozorováno v rozmezí 50. až 60. roku života nemocných osob.

ZP	Freq.	Percent	Cum.
111	143	73.33	73.33
201	18	9.23	82.56
205	4	2.05	84.62
207	7	3.59	88.21
211	20	10.26	98.46
217	1	0.51	98.97
Ostatní	2	1.03	100.00
Total	195	100.00	

Tabulka č. 4/8 Frekvence četnosti nemocných dle zdravotní pojišťovny
Zdroj: Vlastní studie

4.2.3 KLINICKÉ FORMY RS

Klinicky bychom mohli RS rozdělit na průběh remitentní- relabující, sekundárně chronicko progresivní, primárně chronická, relabující- progresivní a klinicky izolovaný syndrom.

Forma	Muži	Ženy	Total
CIS	5 29.41	12 70.59	17 100.00
PP	9 34.62	17 65.38	26 100.00
RA	28 27.45	74 72.55	102 100.00
SP	15 30.00	35 70.00	50 100.00
Total	57 29.23	138 70.77	195 100.00

Pearson chi2(3) = 0.5352 Pr = 0.911

Tabulka č. 4/9 **Rozdělení formy RS dle pohlaví**

Zdroj: Vlastní studie

Klinicky izolovaný syndrom [CIS] a sekundárně chronicko progresivní [SP] RS byl v základním souboru 70% u žen a 30% u mužů. Primárně chronická progresivní [PP] RS byla v souboru u žen vyskytující v 65%, u mužů 35%. Remitentní- relabující [RA] RS u žen bylo 74 případů, tedy v 72%.

Forma	Freq.	Percent	Cum.
CIS	17	8.72	8.72
PP	26	13.33	22.05
RA	102	52.31	74.36
SP	50	25.64	100.00
Total	195	100.00	

Tabulka č. 4/10 **Frekvence četnosti druhu onemocnění RS**

Zdroj: Vlastní studie

vekdgrs5	CIS	PP	RA	SP	Total
10-14	0	2	6	1	9
15-19	3	0	18	7	28
20-24	2	0	12	7	21
25-29	2	2	21	11	36
30-34	6	4	12	5	27
35-39	2	8	13	9	32
40-44	0	1	9	5	15
45-49	1	4	8	1	14
50-54	0	4	1	4	9
55-59	0	1	1	0	2
Total	16	26	101	50	193

Pearson chi2(27) = 45.0761 Pr = 0.016

Tabulka č. 4/11 **Klinické formy a rok diagnostiky RS**

Zdroj: Vlastní studie

Jednotlivé klinické formy roztroušené sklerózy jsou diagnostikovány ve všech věkových skupinách. Nejčastěji ve věku od 15 do 39 let, resp. od 25 do 39 let. Nejčastěji se vyskytuje ve zkoumaném souboru remitentní- relabující roztroušená skleróza 101 nemocných osob, tedy 52%.

4.2.4 VSTUP DO SYSTÉMU ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNY

vstupmes	Freq.	Percent	Cum.
1	181	15.25	15.25
2	114	9.60	24.85
3	113	9.52	34.37
4	107	9.01	43.39
5	100	8.42	51.81
6	90	7.58	59.39
7	88	7.41	66.81
8	78	6.57	73.38
9	71	5.98	79.36
10	81	6.82	86.18
11	94	7.92	94.10
12	70	5.90	100.00
Total	1,187	100.00	

Tabulka č. 4/12 Rozdělení osob dle měsíce prvního vstupu [vstupmes] do systému VZP

Zdroj: Vlastní studie

Z výše uvedených dat by se dalo usuzovat, že vyšší incidence onemocnění vychází na druhou polovinu zimních měsíců. Ale také tyto výsledky mohou prezentovat změnu zdravotní pojišťovny, která se může provádět pouze 1x ročně a vždy ve čtvrtletí.

vstupmes	vstuprok_2								Total_def
	1996	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	
1	0	1	120	9	2	2	3	6	181
2	0	0	59	5	6	3	0	4	114
3	0	4	51	4	6	3	4	2	113
4	0	0	43	4	5	4	5	2	107
5	2	5	16	5	8	4	4	6	100
6	0	1	13	5	6	5	7	2	90
7	0	8	15	4	5	5	3	5	88
8	0	0	13	9	6	2	4	3	78
9	0	6	6	4	6	1	1	4	71
10	0	8	9	2	0	1	6	3	81
11	0	8	9	3	6	4	4	10	94
12	0	14	3	5	2	4	5	6	70
Total_def	2	55	357	59	58	38	46	53	1,187

vstupmes	vstuprok_2					Total_def
	2005	2006	2007	2008	2009	
1	6	3	4	13	12	181

2	5	4	3	10	15	114
3	2	7	6	13	11	113
4	9	5	2	15	13	107
5	4	8	8	17	13	100
6	4	9	5	21	12	90
7	5	7	4	15	12	88
8	7	5	6	14	9	78
9	4	3	6	16	14	71
10	8	9	8	12	15	81
11	8	4	5	20	13	94
12	6	2	8	10	5	70
<hr/>						
Total_def	68	66	65	176	144	1,187

Tabulka č. 4/13 **Rozdělení osob dle prvního vstupu do systému VZP dle let vstupu [vstupmes]**

Zdroj: Vlastní studie

Pokud bychom sloučili získané výsledky z tabulek 4/12 a 4/13 ze stran 78 a 79, tak přírůstek nemocných do systému zdravotní pojišťovny je většinou rovnoměrný po celý rok. Jak jsme uvedli, vyšší přírůstek většinou bývá v měsíci lednu. Nárůst vyšších hodnot v letech 1999, 2008 a 2009 si vysvětlujeme přestupem z jiné pojišťovny.

Data o vstupu do systému zdravotní pojišťovny mají nastavené kritérium o minimálních dvou vstupech do systému pod diagnózou G.35, dle MKN-10.

vekvstup	počet zaznamu	Mean	Std. Dev.	Min	Max
1996	2	38.5	6.363961	34	43
1998	55	41.4	12.95948	18	72
1999	357	44.42017	12.20506	12	75
2000	59	41.0678	12.29783	18	75
2001	58	40.24138	13.22585	16	71
2002	38	40.68421	14.90167	18	79
2003	46	37.41304	14.33655	14	80
2004	53	39.54717	11.99289	18	70
2005	68	41.20588	14.24368	14	78
2006	66	38.93939	13.24779	13	76
2007	65	40.55385	14.2818	16	79
2008	176	38.88636	14.14248	14	84
2009	144	38.26389	14.41007	12	84

Tabulka č. 4/14 **Výpočet průměru věku vstupu dle roku vstupu do systému VZP**

Zdroj: Vlastní studie

vekvstupu	vstuprok_1								Total
	1996	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	
10-14	0	0	2	0	0	0	1	0	10
15-19	0	1	5	3	2	2	2	1	31
20-24	0	9	15	3	5	4	4	2	97
25-29	0	1	29	3	8	2	8	9	124
30-34	1	6	25	5	5	7	8	10	145
35-39	0	6	45	14	8	8	6	6	163
40-44	1	7	44	12	8	0	2	3	139
45-49	0	11	61	8	8	5	6	12	159
50-54	0	7	59	3	6	6	5	4	138
55-59	0	2	37	3	3	1	0	3	77
60-64	0	3	17	3	2	0	2	1	45
65-69	0	1	13	1	1	0	1	1	28
70-74	0	1	4	0	2	0	0	1	10
75-79	0	0	1	1	0	3	0	0	17
80-84	0	0	0	0	0	0	1	0	4
Total	2	55	357	59	58	38	46	53	1,187

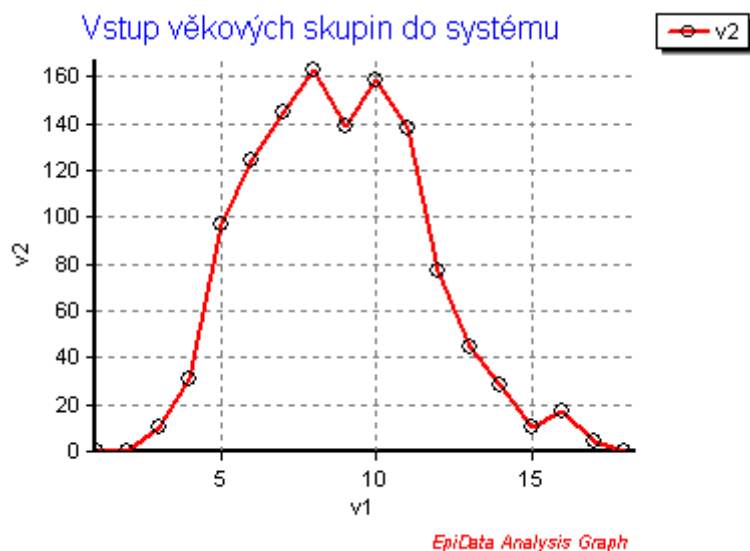
vekvstupu	vstuprok_2					Total
	2005	2006	2007	2008	2009	
10-14	1	2	0	1	3	10
15-19	1	3	3	2	6	31
20-24	6	6	4	22	17	97
25-29	12	5	8	26	13	124
30-34	4	10	13	28	23	145
35-39	6	8	7	24	25	163
40-44	5	9	7	24	17	139
45-49	13	6	4	10	15	159
50-54	10	10	7	12	9	138
55-59	3	4	6	11	4	77
60-64	4	2	3	6	2	45
65-69	1	0	1	4	4	28
70-74	0	0	1	0	1	10
75-79	2	1	1	4	4	17
80-84	0	0	0	2	1	4
Total	68	66	65	176	144	1,187

Pearson chi2(168) = 231.2616 Pr = 0.001

Tabulka č. 4/15 Věk v době vstupu do systému VZP dle roku vstupu

Zdroj: Vlastní studie

Nejvyšší nárůst onemocnění RS do systému zdravotní pojišťovny je přibližně kolem 40. roku života nemocných. Choroba se začíná vyskytovat ve vyšších hodnotách ve věkové skupině 20 až 24 let. Hodnoty incidence se začínají snižovat kolem věkové skupiny 55 až 59 let.



Graf č. 4/2 Vstup věkových skupin do systému zdravotní pojišťovny
Zdroj: Vlastní studie

Věk vstupu	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
3	3	2.333333	.5773503	2	3
4	12	20.91667	24.57441	3	74
5	50	23.86	26.61901	2	117
6	83	20.72289	20.83753	2	79
7	130	25.55385	26.34861	2	127
8	141	25.82979	34.91335	2	315
9	120	23.71667	25.28532	2	160
10	132	26.06061	22.79037	2	101
11	138	23.31884	23.9397	2	110
12	145	23.65517	21.24146	2	148
13	93	21.31183	17.88975	2	66
14	65	16.35385	18.69277	2	108
15	29	21.44828	21.3919	2	67
16	30	14.53333	14.229	2	57
17	11	8.636364	6.756815	2	21
18	5	6.8	5.761944	2	14

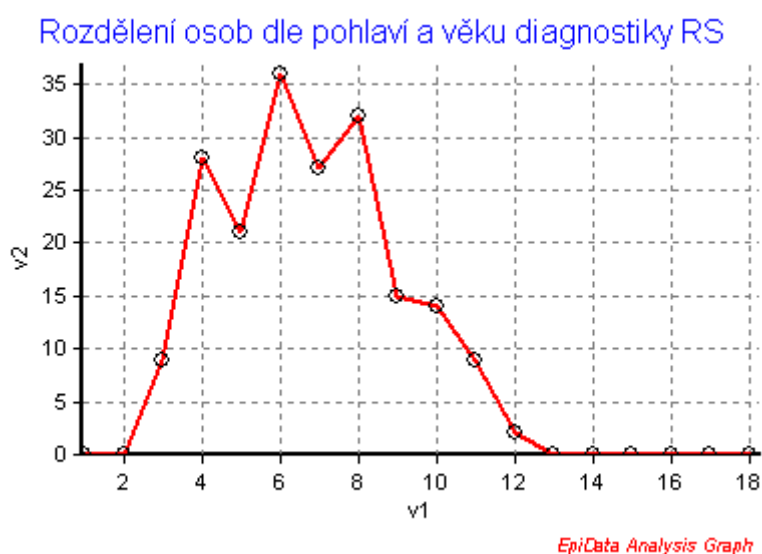
Tabulka č. 4/16 Průměrný počet vstupů do systému VZP dle věkových skupin
Zdroj: Vlastní studie

4.2.5 DIAGNOSTICKÉ ÚDAJE ZKOUMANÉHO SOUBORU ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNY

Včasná diagnostika u roztroušené sklerózy mozkomíšní je nesmírně důležitá. Jak bylo uvedeno výše, vlastní příznaky onemocnění jsou velmi různorodé, což potvrzení nemoci neusnadňuje.

vekdgrrs5	Muži	Ženy	Total
10-14	2	7	9
15-19	6	22	28
20-24	6	15	21
25-29	11	25	36
30-34	8	19	27
35-39	13	19	32
40-44	3	12	15
45-49	5	9	14
50-54	2	7	9
55-59	1	1	2
Total	57	136	193

Tabulka č. 4/17 Rozdělení osob dle pohlaví a věku diagnostiky RS
Zdroj: Vlastní studie



Graf č. 4/3 Rozdělení osob dle pohlaví a věku diagnostiky RS
Zdroj: Vlastní studie

V našem souboru mají osoby v mladším středním věku a mladším věku nejvyšší incidenci RS. Nárůst incidence RS přichází v adolescentní věku a klesá v padesátém roku života nemocných roztroušenou sklerózou.

trvani5	Muži	Ženy	Total
0- 4	19	41	60
5- 9	10	29	39
10-14	17	14	31
15-19	5	17	22
20-24	3	19	22
25-29	2	6	8
30-34	0	4	4
35-39	0	5	5
40-44	0	3	3
45-49	1	0	1
Total 	57	138 	195

Pearson chi2(9) = 20.7251 Pr = 0.014

Tabulka č. 4/18 **Doba trvání RS ve zkoumaném souboru**
Zdroj: Vlastní studie

-> forma = CIS

Variable	Obs	Mean	Std. Dev	Min	Max
vekdgrs	16	33.625	7.898312	21	51

-> forma = PP

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
vekdgrs	26	43.15385	11.43571	18	61

-> forma = RA

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
vekdgrs	101	34.18812	10.45917	17	64

-> forma = SP

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
vekdgrs	50	36.1	10.74994	18	59

Tabulka č. 4/19 **Statistické údaje o věku diagnostiky RS**

Zdroj: Vlastní studie

-> pohlavi = **Muži**

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
vekdgrs	57	36.78947	10.60111	18	61

-> pohlavi = **Ženy**

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
vekdgrs	136	35.44853	10.95095	17	64

Tabulka č. 4/20 **Statistické údaje u věku diagnostiky RS**

Zdroj: Vlastní studie

Trvání nemoci závisí na věku nemocného. Tabulka č. 4/18, ze strany 83, znázorňuje, že u žen je častěji delší trvání nemoci. Důvodem bude zřejmě rozložení věku, kdy onemocnění vzniklo. U mužů je jak CIS, tak i RS diagnostikována později než u žen.

U mužů je nejfrekventovanější doba trvání choroby do 10. až 14. roku života. U žen choroba přetrvává 20 až 24 let.

Průměrná doba diagnostiky RS je u mužů 37 let. Nejnižší hodnota diagnostiky je 18 let, nejvyšší 61 let. Směrodatná odchylka 10,6. Nejnižší doba diagnostiky u žen je ve zkoumaném souboru 17 let a nejvyšší 64 let. Průměrný věk diagnostiky RS u žen je 35 let, směrodatná odchylka 10,95. Průměrná doba diagnostiky RS je ovlivněna rozpětím souboru.

vekcis5	Muži	Ženy	Total
5- 9	1	3	4
10-14	4	15	19
15-19	9	28	37
20-24	7	17	24
25-29	9	21	30

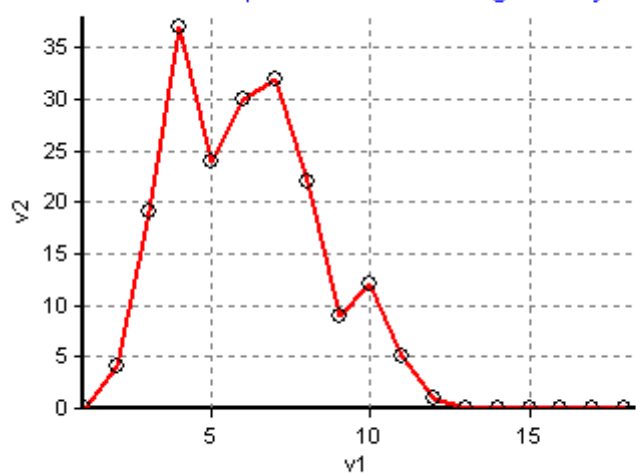
30-34	12	20	32
35-39	6	16	22
40-44	2	7	9
45-49	6	6	12
50-54	1	4	5
55-59	0	1	1
Total	57	138	195

Pearson chi2(10) = 5.5217 Pr = 0.854

Tabulka č. 4/21 Rozdělení osob dle pohlaví a věku diagnostiky CIS

Zdroj: Vlastní studie

Rozdělení osob dle pohlaví a věku diagnostiky CIS



EpiData Analysis Graph

Graf č. 4/4 Rozdělení osob dle pohlaví a věku diagnostiky CIS

Zdroj: Vlastní studie

vekcis5	vekdgrs5_1							Total
	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	
5- 9	3	1	0	0	0	0	0	4
10-14	6	9	2	1	1	0	0	19
15-19	0	18	12	7	0	0	0	37
20-24	0	0	7	11	4	0	0	23
25-29	0	0	0	17	7	4	0	30
30-34	0	0	0	0	15	11	4	32
35-39	0	0	0	0	0	17	4	21
40-44	0	0	0	0	0	0	6	9
45-49	0	0	0	0	0	0	1	12
50-54	0	0	0	0	0	0	0	5
55-59	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	9	28	21	36	27	32	15	193

vekcis5	vekdgrs5_2			Total
	45-49	50-54	55-59	
5- 9	0	0	0	4
10-14	0	0	0	19
15-19	0	0	0	37
20-24	1	0	0	23
25-29	2	0	0	30
30-34	1	1	0	32
35-39	0	0	0	21
40-44	3	0	0	9
45-49	7	4	0	12
50-54	0	4	1	5
55-59	0	0	1	1
Total	14	9	2	193

Pearson chi2(90) = 663.5780 Pr = 0.000

Tabulka č. 4/22 **Vztah mezi rokem diagnózy CIS a RS**

Zdroj: Vlastní studie

Klinicky izolovaný syndrom byl v našem souboru většinou diagnostikován do 45. až 50. roku života. Průměrná doba CIS diagnostiky u žen byla v souboru 32 let. U mužů 33 let. Průměrný věk je ovlivněn rozpětím souboru.

-> pohlavi = **Muži**

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
vekcis	57	33.47368	10.69397	12	58

-> pohlavi = **Ženy**

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
vekcis	138	31.72464	11.0571	12	63

Tabulka č. 4/23 **Statistické údaje u věku a CIS**

Zdroj: Vlastní studie

difdg	Muži	Ženy	Total
0	12	20	32
1	10	34	44
2	7	23	30

3		9	15		24
4		2	7		9
5		7	8		15
6		3	5		8
7		2	0		2
8		0	4		4
9		2	3		5
10		0	3		3
11		0	3		3
12		2	2		4
14		0	2		2
16		0	2		2
18		0	1		1
21		1	0		1
22		0	1		1
23		0	1		1
25		0	1		1

Total		57	135		192
Pearson chi2(19) = 21.5354 Pr = 0.308					

Tabulka č. 4/24 Rozdíl věku diagnostiky CIS a RS dle pohlaví
Zdroj: Vlastní studie

pasy	Freq.	Percent	Cum.	
0		9	4.62	4.62
1		2	1.03	5.64
2		34	17.44	23.08
3		9	4.62	27.69
4		18	9.23	36.92
5		9	4.62	41.54
6		15	7.69	49.23
7		7	3.59	52.82
8		12	6.15	58.97
9		7	3.59	62.56
10		4	2.05	64.62
11		5	2.56	67.18
12		9	4.62	71.79
13		7	3.59	75.38
14		7	3.59	78.97
15		7	3.59	82.56
16		6	3.08	85.64
17		3	1.54	87.18
18		10	5.13	92.31
19		3	1.54	93.85
20		5	2.56	96.41
22		3	1.54	97.95
23		4	2.05	100.00

Total		195	100.00	

Tabulka č. 4/25 Počet pásů při vyšetření mozkomíšního moku
Zdroj: Vlastní studie

pasy	CIS	PP	RA	SP	Total
0	0	0	3	6	9
1	2	0	0	0	2
2	1	7	8	18	34
3	2	0	5	2	9
4	0	3	11	4	18
5	2	0	4	3	9
6	1	2	9	3	15
7	0	0	6	1	7
8	2	2	7	1	12
9	0	1	5	1	7
10	0	0	3	1	4
11	0	1	4	0	5
12	0	0	8	1	9
13	1	1	4	1	7
14	0	0	7	0	7
15	1	2	3	1	7
16	1	1	3	1	6
17	0	0	3	0	3
18	1	3	4	2	10
19	1	0	1	1	3
20	0	3	2	0	5
22	1	0	0	2	3
23	1	0	2	1	4
Total	17	26	102	50	195

Pearson chi2(66) = 108.0773 Pr = 0.001

Tabulka č. 4/26 Počet pásů a klinické formy RS

Zdroj: Vlastní studie

Největší četnost pásů při vyšetření mozkomíšního moku byla opět remitentní-relabující RS. Nejfrekventovanějším počtem pásů při vyšetření jsou dva pásy a následně čtyři pásy.

MRI	Freq.	Percent	Cum.
0	1	0.51	0.51
1	5	2.56	3.08
2-8	34	17.44	20.51
9+	155	79.49	100.00
Total	195	100.00	

Tabulka č. 4/27 Četnost lézí při vyšetření MRI

Zdroj: Vlastní studie

MRI	Muži	Ženy	Total
0	1	0	1
1	1	4	5
2-8	10	24	34
9+	45	110	155
Total	57	138	195

Pearson chi2(3) = 2.6305 Pr = 0.452

Tabulka č. 4/28 Četnost lézí při vyšetření MRI dle pohlaví

Zdroj: Vlastní studie

Největší četnost lézí při vyšetření magnetickou rezonancí a to více jak 9 lézí mělo téměř 80% nemocných ve zkoumaném souboru. Nejvíce zastoupených bylo 9+ lézí u žen, téměř 71%.

pasy	0	1	2-8	9+	Total
0	0	0	1	8	9
1	0	1	1	0	2
2	0	0	8	26	34
3	0	1	3	5	9
4	0	0	1	17	18
5	0	1	1	7	9
6	1	0	1	13	15
7	0	0	0	7	7
8	0	1	3	8	12
9	0	0	1	6	7
10	0	0	1	3	4
11	0	0	1	4	5
12	0	0	2	7	9
13	0	0	1	6	7
14	0	0	1	6	7
15	0	1	1	5	7
16	0	0	0	6	6
17	0	0	1	2	3
18	0	0	2	8	10
19	0	0	1	2	3
20	0	0	2	3	5
22	0	0	0	3	3
23	0	0	1	3	4
Total	1	5	34	155	195

Pearson chi2(66) = 60.8369 Pr = 0.657

Tabulka č. 4/29 Vztah počtu lézí na MRI a pásů v likvoru

Zdroj: Vlastní studie

-> mri = 0

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
pasy	1	6	.	6	6

-> mri = 1

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
pasy	5	6.4	5.458938	1	15

-> mri = 2-8

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
pasy	34	8.705882	6.873442	0	23

-> mri = 9+

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
pasy	155	8.496774	6.236022	0	23

Tabulka č. 4/30 **Statistické údaje ve vztah počtu lézí na MRI a pásů v likvoru**
Zdroj: Vlastní studie

Při zkoumání vztahu mezi počtem lézí a počtem pásů při vyšetření mozkomíšního moku měla největší zastoupení kombinace 9+ lézí a 2 pásů. Největší počet pásů ve zkoumaném souboru bylo 23 pásů.

Ze statistických výpočtů nebyl zjištěn vztah mezi počtem lézí při vyšetření magnetické rezonance a počtem pásů při vyšetření mozkomíšního moku.

edss2010	Freq.	Percent	Cum.
0,00	1	0.51	0.51
1,00	6	3.08	3.59
1,50	33	16.92	20.51
2,00	19	9.74	30.26
2,50	17	8.72	38.97
3,00	18	9.23	48.21
3,50	9	4.62	52.82
4,00	17	8.72	61.54
4,50	12	6.15	67.69
5,00	5	2.56	70.26
5,50	5	2.56	72.82
6,00	26	13.33	86.15
6,50	18	9.23	95.38
7,00	3	1.54	96.92
7,50	2	1.03	97.95

8,00		3	1.54	99.49
9,00		1	0.51	100.00
-----+-----				
Total		195	100.00	

Tabulka č. 4/31 **Hodnota EDSS**

Zdroj: Vlastní studie

Z našeho zkoumaného souboru musí téměř 26% nemocných využívat k životu kompenzačních pomůcek. Více jak 2 % nemocných jsou díky své nemoci upoutána k lůžku.

-> **vekdgrs5 = 10-14**

Variable		Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edss		9	4.666667	4.092676	2	14

-> **vekdgrs5 = 15-19**

Variable		Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edss		28	5.678571	3.752072	2	13

-> **vekdgrs5 = 20-24**

Variable		Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edss		20	6.1	3.754296	1	12

-> **vekdgrs5 = 25-29**

Variable		Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edss		36	6.222222	3.765339	1	12

-> **vekdgrs5 = 30-34**

Variable		Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edss		27	6.185185	4.076547	1	15

-> **vekdgrs5 = 35-39**

Variable		Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edss		32	7.78125	3.866601	2	14

-> **vekdgrs5 = 40-44**

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edss	15	8.4	3.88771	3	16

-> vekdgrs5 = 45-49

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edss	14	6.5	4.60351	1	15

-> vekdgrs5 = 50-54

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edss	9	8.888889	2.315407	5	12

-> vekdgrs5 = 55-59

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edss	2	7.5	4.949747	4	11

-> vekdgrs5 = ostatní

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edss	2	3	1.414214	2	4

Tabulka č. 4/32 Věk diagnostiky RS a hodnota EDSS

Zdroj: Vlastní studie

Dle výsledků ze studie zkoumaného souboru jsme zjistili, že se vzrůstajícím věkem diagnostiky RS stoupá i hodnota EDSS. Ve vyšších věkových skupinách toto neplatí. Ale je nutné zmínit, že regresivní koeficient toto nepotvrzuje.

4.2.6 ATAKY VE ZKOUMANÉM SOUBORU

ATAKA- jedná se o prudký záchvat nemoci. Ataka se projevuje novými nebo zhoršením existujících neurologických příznaků, které trvají alespoň 24 hodin (nesmí být spojena s horečnatým onemocněním, tzv. Uhthoffův fenomén). Ataku také specifikuje časový interval, který je ≥ 30 dnů od začátku předchozích atak. Mezi ataky se také neřadí jednotlivé paroxyzmální epizody, kupř. tonické spasmy, viz (HAVRDOVÁ, 2009) (BERLIT, 2007).

Ze získaného dokumentu byly vybrány pouze tři poslední ataky nemocného.

1. atakatyp	Freq.	Percent	Cum.
Mišní	1	0.51	0.51
kmenová	33	16.92	17.44
motorická	68	34.87	52.31
mozeček	2	1.03	53.33
senzitivní	55	28.21	81.54
senzorická	34	17.44	98.97
nevíme	2	1.03	100.00
Total	195	100.00	

Tabulka č. 4/33 **Klinický průběh první ataky**

Zdroj: Vlastní studie

Klinický průběh posledních tří atak u zkoumaného souboru byla nejčteněji motorická forma ataky a to z 35%, následně senzitivní z 29%.

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
a1m	195	4.030769	3.955823	1	12
a2m	195	2.876923	3.249937	1	12
a3m	195	1.866667	2.437395	1	12

Tabulka č. 4/34 **Průměrná doba výskytu atak v měsících dle jednotlivých atak**

Zdroj: Vlastní studie

Ataky	Freq_1	Freq_2	Freq_3
1	8	11	3
2	10	1	3
3	13	5	1

4	5	5	4
5	5	5	1
6	3	7	3
7	7	8	4
8	11	5	4
9	7	8	0
10	13	6	2
11	7	4	3
12	13	4	3

Total	102	69	31

Tabulka č. 4/35 Četnost posledních tří atak v měsících roku
Zdroj: Vlastní studie

Ataky	Freq.	Percent	Cum.
1. skupina	47	8.03	8.03
2. skupina	42	7.18	15.21
3. skupina	62	10.60	25.81
4. skupina	51	8.71	34.52
Nevíme	383	65.48	100.00

Total	585	100.00	

Tabulka č. 4/36 Četnost tří poslední ataky dle čtvrtin roku
Zdroj: Vlastní studie



Graf č. 4/5 Výskyt atak v jednotlivých čtvrtinách roku
Zdroj: Vlastní studie

- v1- Jednotlivé čtvrtiny roku. 1- leden, únor, březen
 2- duben, květen, červen
 3- červenec, srpen, září
 4- říjen, listopad, prosinec

v2- četnost výskytu

V našem zkoumaném souboru byl zjišťován výskyt třech posledních atak. Otázka bylo formulována na zjištění informací o datu atak a klinickém průběhu.

Dle tabulky 4/35, ze strany 94, je vidět, že vyšší výskyt atak je v období červenec, srpen a září. Tento jev je zvýrazněn i na grafu číslo 4/5 ze stránky 94 .

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
dif1t	69	61.71014	71.09089	-28	407
dif1m	69	14.10145	16.43091	-6	94
dif1r	69	.7536232	1.321828	0	7
dif2t	31	75.12903	91.5142	8	495
dif2m	31	17.25806	21.11708	2	114
dif2r	31	1	1.807392	0	9

Tabulka č. 4/37 **Průměrný rozdíl v týdnech, měsících nebo v letech mezi první - druhou a druhou - třetí atakou**

Zdroj: Vlastní studie

Časový rozdíl mezi druhou a třetí atakou byl nejméně osm týdnů, maximálně 495 týdnů.

Forma	Mišní	kmen	motorická	mozeček	senzitivn	senzorick	Total
CIS	0	3	4	0	6	3	16
	0.00	18.75	25.00	0.00	37.50	18.75	100.00
PP	1	4	18	1	2	0	26
	3.85	15.38	69.23	3.85	7.69	0.00	100.00
RA	0	18	19	0	41	23	101
	0.00	17.82	18.81	0.00	40.59	22.77	100.00
SP	0	8	27	1	6	8	50
	0.00	16.00	54.00	2.00	12.00	16.00	100.00
Total	1	33	68	2	55	34	193
	0.52	17.10	35.23	1.04	28.50	17.62	100.00

Pearson chi2(15) = 52.4898 Pr = 0.000

Tabulka č. 4/38 **Typ atak u jednotlivých forem RS**

Zdroj: Vlastní studie

V průběhu výzkumu byly zjištěny odlišnosti ve frekvenci jednotlivých druhů atak dle forem RS. U sekundárně chronicko progresivní formy RS byla motorická forma ataky zjištěna u 27 osob. Senzorická forma ataky u 8 osob.

U remitentní- relabující RS byla motorická klinická ataka zaznamenána u 19 osob a senzorická u 23 osob. Senzorická forma ataky u primárně chronicko progresivní RS nebyla ve zkoumaném souboru zaznamenána vůbec. Motorická ataka byla naopak zaznamenána u 18 případů.

4.2.7 TERAPIE RS VE ZKOUMANÉM SOUBORU

„Kauzální terapie dosud není k dispozici, nicméně je známa celá řada léčebných postupů, které příznivě ovlivňují průběh nemoci. Mnohé ze symptomů roztroušené sklerózy lze tak úspěšně zvládat a léčit, předpokladem je ovšem včasná a adekvátní terapie“ (JAKLOVÁ, 2009).

Terapie	Freq.	Percent
0	10	5.13
ACT	1	0.51
Alemtuz	1	0.51
Avonex	27	13.85
Betaferon	12	6.15
C	2	1.03
Copaxone	11	5.64
DAC	3	1.54
FTY	2	1.03
FUM	1	0.51
IVIG	3	1.54
K	27	13.85
K+C	73	37.44
LAQ	1	0.51
OCR	1	0.51
Rebif 22	8	4.10
Rebif 44	4	2.05
Tysabri	6	3.08

vitaminD		1	0.51
Nevíme		1	0.51

Total		195	100.00

Tabulka č. 4/39 **Terapie RS**

Zdroj: Vlastní studie

Z 38% byli respondenti léčeni kombinací cytostatik a kortikoidů.

Dle údajů Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky bylo roku 2008 vydáno 314 dávek cytostatik pod diagnózou G.35 za 216 937 Kč. V roce 2009 bylo vydáno 383 dávek za 801 603 Kč. Je zde znát určitý nárůst počtu vydaných cytostatik a úhradou za medikament. Kortikoidů bylo v roce 2009 indikováno 5 757 dávek, v roce 2008 5 649 dávek. Úhrada se pohybuje obdobně v obou letech kolem 940 000 Kč.

Terapie		CIS	PP	RA	SP		Total
0		6	1	2	1		10
ACT		0	0	1	0		1
Alemtuz		0	0	1	0		1
Avonex		4	0	23	0		27
Betaferon		4	0	8	0		12
C		0	0	2	0		2
Copaxone		0	0	11	0		11
DAC		0	0	3	0		3
FTY		0	0	2	0		2
FUM		0	0	1	0		1
IVIG		0	1	1	1		3
K		1	2	12	12		27
K+C		2	22	13	36		73
LAQ		0	0	1	0		1
OCR		0	0	1	0		1
Rebif 22		0	0	8	0		8
Rebif 44		0	0	4	0		4
Tysabri		0	0	6	0		6
vitaminD		0	0	1	0		1

Total		17	26	101	50		194

Pearson chi2(54) = 159.8266 Pr = 0.000

Tabulka č. 4/40 **Terapie RS u jednotlivých forem**

Zdroj: Vlastní studie

Téměř u všech klinických forem RS se vyskytuje jako léčivo kombinace cytostatik a kortikoidů. U remitentní- relabující formy RS se nejčastěji vyskytuje jako terapeutikum lék Avonex a Copaxone.

4.2.8 RIZIKOVÝ FAKTOR ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Bylo objeveno a definováno určité množství rizikových faktorů, které ovlivňují rozvoj či zhoršující průběh vlastního onemocnění. Naše práce se zabírala otázkou kouření a rozvoj nemoci.

cigarety	Freq.	Percent
ano	76	38.97
ne	117	60.00
nevíme	2	1.03
Total	195	100.00

Tabulka č. 4/41 **Frekvence kuřáků ve zkoumaném souboru**

Zdroj: Vlastní studie

Ve zkoumaném souboru pacientů z MS centra bylo při diagnostice onemocnění aktivními kuřáky. Jedná o 39% z celého souboru. Nejvíce kuřáků je u primárně chronické progresivní formy RS, 62% ze zkoumaného souboru. Více nekuřáků je u klinické formy remitentně relabující a sekundárně chronicko progresivní formy RS.

Forma	ano	ne	Total
CIS	9	8	17
	52.94	47.06	100.00
PP	16	10	26
	61.54	38.46	100.00
RA	34	67	101
	33.66	66.34	100.00
SP	17	32	49
	34.69	65.31	100.00
Total	76	117	193
	39.38	60.62	100.00
Pearson chi2(3) = 8.4908 Pr = 0.037			

Tabulka č. 4/42 **Frekvence kuřáků u jednotlivých forem RS**

Zdroj: Vlastní studie

ataka1typ	ano	ne	Total
Míšňní	0	1	1
	0.00	100.00	100.00
kmen	14	19	33
	42.42	57.58	100.00
motorická	26	41	67
	38.81	61.19	100.00
mozeček	1	1	2
	50.00	50.00	100.00
senzitivní	25	30	55
	45.45	54.55	100.00
senzorická	9	25	34
	26.47	73.53	100.00
Total	75	117	192
	39.06	60.94	100.00

Pearson chi2(5) = 4.1089 Pr = 0.534

Tabulka č. 4/43 **Frekvence kuřáků u jednotlivých atak**
Zdroj: Vlastní studie

Ve zkoumaném souboru nebyl zjištěn rozdíl u kuřáků a nekuřáků při jednotlivých klinických formách atak. Dá se jen říci, že u kuřáků je ve zkoumaném souboru z data z MS centra více výskytu atak motorických a senzitivních. U nekuřáku se v souboru vyskytla ze 73% ataka senzorická.

Rodina	Freq.	Percent
ano	23	11.79
ne	170	87.18
nevíme	2	1.03
Total	195	100.00

Tabulka č. 4/44 **Rodinný výskyt RS**

Zdroj: Vlastní studie

Riziko vzniku onemocnění RS u nemocné populace je 0,1%. Pro rodinné příslušníky je riziko onemocnění přibližně 10%. Záleží na přesném stupni příbuznosti. V našem souboru mělo rodinný výskyt onemocnění téměř 12% osob.

4.3 ČESKÁ REPUBLIKA

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky nám do této studie poskytla určité informace a výstupy z jejich databází.

Všeobecná zdravotní pojišťovna má 1. 3. 2010 registrováno více než 6,4 milionů klientů.

S diagnózou G.35 je v databázích VZP k 1. 3. 2010 celkem 7122 nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšni. Jedná se 5124 žen a 1998 mužů. Následující tabulka a graf popisují jednotlivé roky vstupu nemocných do systému zdravotní pojišťovny.

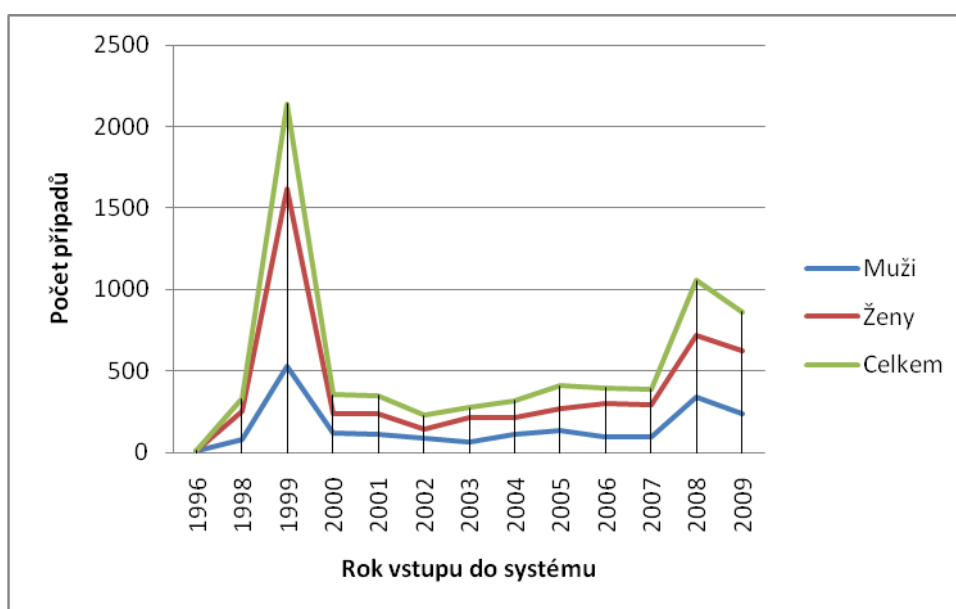
Dle databáze zdravotní pojišťovny je klient považován jako nemocný s diagnózou G.35 po minimálních dvou návštěvách příslušných lékařů, avšak jedenkrát nejméně u neurologa.

	Muži	Ženy	Celkem
1996	6	6	12
1998	78	252	330
1999	528	1614	2142
2000	120	234	354
2001	108	240	348

2002	84	144	228
2003	60	216	276
2004	108	210	318
2005	138	270	408
2006	96	300	396
2007	96	294	390
2008	336	720	1056
2009	240	624	864
Celkem	1998	5124	7122

Tabulka č. 4/45 **Vstup nemocných s diagnózou G.35 do systému VZP v celé České republice**

Zdroj: Vlastní studie



Graf č. 4/6 **Vstup nemocných s diagnózou G.35 do systému VZP v celé České republice**

Zdroj: Vlastní studie

Nárůst vyšších hodnot v letech 1999, 2008 a 2009 si vysvětlujeme přestupem z jiné pojišťovny. Dle VZP se v roce 2008 a 2009 vyskytly problémy s vykazováním diagnóz.

4.4 VÝPOČET PREVALENCE POMOCÍ METODY CAPTURE AND RECAPTURE

Cílem metody je vzájemné porovnání dvou zdrojů- zdravotní pojišťovna a modelový vzorek z MS centra Ústeckého kraje. Metodou lze určit rozsah, v jakém se tyto dva zdroje překrývají.

Rozdělení osob s RS zaznamenaných ve VZP a MS centru dle věku a odhad chybějících a celkového počtu osob s RS

Věk	1	2	3	Celkem	x	N
10-14	3	2	0	5	0	0
15-19	11	6	1	18	66	84
20-24	47	6	3	56	94	150
25-29	78	10	5	93	156	249
30-34	122	19	8	149	290	439
35-39	126	18	15	159	151	310
40-44	112	7	8	127	98	225
45-49	112	13	20	145	73	218
50-54	130	14	8	152	228	380
55-59	136	7	9	152	106	258
60-64	89	4	4	97	89	186
65-69	61	0	4	65	0	65
70-74	29	1	0	30	0	0
75-79	30	0	0	30	0	0
80-84	11	0	0	11	0	0
85+	5	0	0	5	0	0
Celkem	1102	107	85	1294	1387	2681

Tabulka č. 4/46 Rozdělení osob s RS ze zdroje MS a VZP

Zdroj: Vlastní studie

*1- počet záznamů v původním souboru VZP

*2- počet záznamu jen v mergovaném souboru MS centra

*3- počet záznamu společných pro oba soubory

x- odhad chybějících údajů

N- odhad celkového počtu osob s RS

Jelikož se nám v souboru vyskytly hodnoty s nulou, bylo nutné sloučit osoby do větších věkových skupin.

Rozdělení osob s RS zaznamenaných ve VZP a MS centru dle věkových skupin a odhad chybějících a celkového počtu osob s RS

Věk	1	2	3	Celkem	x	N	Sens_1	Sens_2
10-24	61	14	4	79	241	293	82,3%	22,8%
25-49	326	47	28	401	547	948	88,3%	18,7%
50-64	354	34	36	424	334	758	92,0%	16,5%
55-69	286	11	17	314	185	499	96,5%	8,9%
70+	75	1	0	76	0	0	98,7%	1,3%

Tabulka č. 4/47 **Rozdělení osob s RS ze zdroje MS a VZP, dle věkových skupin**
Zdroj: Vlastní studie

Rozdělení osob s RS zaznamenaných ve VZP a MS centru dle věkových skupin a odhad chybějících a celkového počtu osob s RS- tabulka s korekcí 0- místo 0 nastavena 1.

Věk	1	2	3	Celkem	x	N	Sens_1	Sens_2
10-24	61	14	4	79	241	293	82,3%	22,8%
25-49	326	47	28	401	547	948	88,3%	18,7%
50-64	354	34	36	424	334	758	92,0%	16,5%
55-69	286	11	17	314	185	499	96,5%	8,9%
70+	75	1	1	76	74	150	98,7%	2,6%

Tabulka č. 4/48 **Rozdělení osob s RS ze zdroje MS a VZP, dle věkových skupin s korekcí 0**
Zdroj: Vlastní studie

Pohlaví	1	2	3	Celkem	x	N	Sens_1	Sens_2
Muži	311	34	22	367	481	848	90,7%	15,3%
Ženy	791	73	63	927	917	1844	92,1%	14,7%
Celkem	1102	107	85	1294	1387	2681	91,7%	14,8%

Tabulka č. 4/49 **Vyhodnocení odhadu nezachycených osob dle pohlaví**
Zdroj: Vlastní studie

x- odhad nezachycených osob s RS

N- odhad celkového výskytu osob s RS

Sens_1 je senzitivita v prvním souboru, tedy v našem případě v souboru z VZP. Z odhadovaného souboru je tedy tento systém schopen zachytit 91,7% předpokládaného skutečného počtu osob s RS.

Sens_2 je senzitivita v prvním souboru, tedy v našem případě v souboru z MS centra Ústeckého kraje. Z odhadovaného souboru osob je tedy tento systém schopen zachytit 14,8% předpokládaného skutečného počtu osob s RS. Důvodem je využití pouze modelového souboru z MS centra. Tento modelový soubor obsahoval jen 192 osob zaregistrovaných v centru, jednalo se o 17% vzorek.

Vyhodnocení odhadu nezachycených osob dle pohlaví. Senzitivita se v závislosti na pohlaví prakticky neliší, i když u mužů byla v souboru VZP poněkud nižší než u žen a naopak je tomu v souboru z MS centra.

Věk	1	2	3	Celkem	L1	L2	n	DH	HH
10-14	3	2	0	5	3	2	11	-1	23
15-19	11	6	1	18	12	7	51	4	98
20-24	47	6	3	56	50	9	127	43	210
25-29	78	10	5	93	83	15	223	97	349
30-34	122	19	8	149	130	27	407	206	607
35-39	126	18	15	159	141	33	301	202	399
40-44	112	7	8	127	120	15	214	129	299
45-49	112	13	20	145	132	33	214	163	265
50-54	130	14	8	152	138	22	354	188	520
55-59	136	7	9	152	145	16	247	156	338
60-64	89	4	4	97	93	8	168	80	256
65-69	61	0	4	65	65	4	65	65	65
70-74	29	1	0	30	29	1	59	1	117
75-79	30	0	0	30	30	0	30	30	30
80-84	11	0	0	11	11	0	11	11	11
85+	5	0	0	5	5	0	5	5	5
Celkem	1102	107	85	1294	1187	192	2665	2263	3067

Tabulka č. 4/50 Rozdělení osob s RS ze zdroje MS a VZP, dle užších věkových skupin s korekcí 0 pomocí Chapmanova vzorce

Zdroj: Vlastní studie

Věk	1	2	3	Celkem	L1	L2	n	DH	HH
10-24	61	14	4	79	65	18	250	84	415
25-49	326	47	28	401	354	75	929	678	1180
50-64	354	34	36	424	390	70	749	592	906
55-64	286	11	17	314	303	28	489	357	620
70+	45	1	0	76	75	1	151	3	299

Tabulka č. 4/51 Rozdělení osob s RS ze zdroje MS a VZP, dle širších věkových skupin s korekcí 0 pomocí Chapmanova vzorce

Zdroj: Vlastní studie

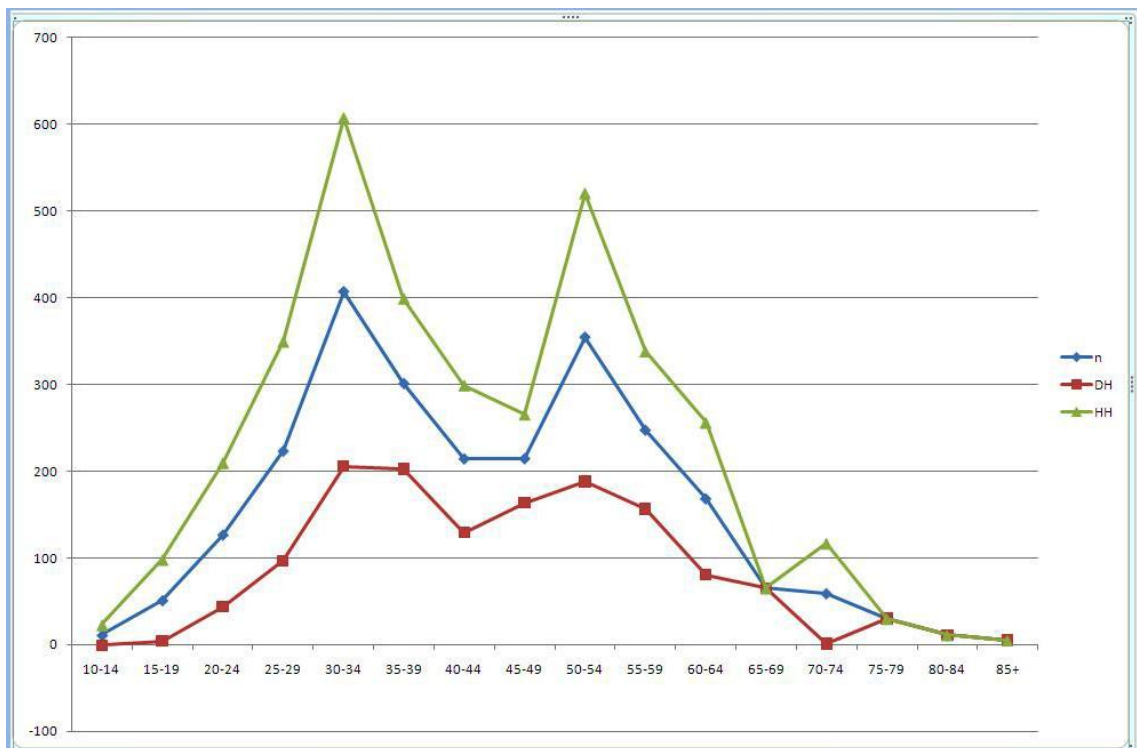
Opět pomocí metody capture and recapture jsme v souboru zdravotní pojišťovny a modelového souboru MS centra odhadli prevalenci RS v jednotlivých věkových skupinách. Nejvyšší četnost onemocnění je ve věkové skupině 30 až 34 let, následně 50-54. Nejnižší frekvence je ve věkové skupině 85+, pět případů RS v souboru VZP.

Pohlaví	1	2	3	Celkem	L1	L2	n	DH	HH
Muži	311	34	22	367	333	56	827	580	1074
Ženy	791	73	63	927	854	136	1827	1517	2142
Celkem	1102	107	85	1294	1187	192	2665	2263	3067

Tabulka č. 4/52 **Rozdělení osob s RS ze zdroje MS a VZP, dle pohlaví s korekcí 0 pomocí Chapmanova vzorce**

Zdroj: Vlastní studie

V souboru od zdravotní pojišťovny bylo 333 mužů a 854 žen, celkem 1187 nemocných RS. V modelovém souboru z MS centra Ústeckého kraje bylo 56 mužů a 136 žen, celkem 192 osob. Po odhadu metodou dvojího záchytu, odstranění nulových hodnot pomocí Chapmanova vzorce jsme vypočítali odhad prevalence RS v Ústeckém kraji. Jedná se o 827 mužů, 1829 žen, celkem 2665 nemocných osob s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Dolní hranice intervalu spolehlivosti je 2263 a horní 3067.



Graf č. 4/7 Výsledné odhady prevalence [n] na souboru VZP a modelového souboru MS centra s hladinou horní hranice spolehlivosti [HH] a dolní hranice spolehlivosti [DH]
Zdroj: Vlastní studie

5. DISKUSE

Hlavním cílem diplomové práce je pomocí kvantitativního výzkumu popsat výskyt RS v Jihočeském a Ústeckém kraji. Popsat charakteristiku osob s RS a stanovit odhad skutečné prevalence roztroušené sklerózy v Jihočeském a Ústeckém kraji.

Jedná se kvantitativní výzkum formou epidemiologické deskriptivní studie s technikou – sběru a analýzy dat.

Šetření bylo provedeno na populaci Jihočeského a Ústeckého kraje. Jako výzkumný soubor byli použiti pacienti s onemocněním roztroušená skleróza mozkomíšní na daném území. Data do praktické části diplomové práce jsme získávali z neurologických ordinací, místně příslušných MS center a Všeobecné zdravotní pojišťovny- pobočky Ústeckého kraje.

V Jihočeském kraji bylo k 1. 3. 2010 21 neurologických ambulancí pro dospělé i děti a 11 neurologických ordinací. V kraji Ústeckém byla k 1. 3. 2010 1 neurologická ambulance a 27 neurologických ordinací pro dospělé a 9 pro děti. V Jihočeském kraji je Ambulance pro demyelinizační onemocnění pod Nemocnicí České Budějovice, a.s. Vedoucí daného MS centra je MUDr. Libuše Lhotáková. V kraji Ústeckém je příslušné nefakultní regionální MS centrum na neurologickém oddělení Nemocnice Teplice, o.z. pod vedením MUDr. Marty Vachové. Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky v Ústeckém kraji měla k 31. 12. 2009 celkové zastoupení 75% celkové populace z 848 809 obyvatel Ústeckého kraje.

V rámci přípravy k vlastní studii a v rámci celé práce jsme definovali případ roztroušené sklerózy mozkomíšní. Osoba s onemocněním roztroušená skleróza mozkomíšní je taková, která je vedena ve všech zdrojích dat jako osoba s diagnózou G35, dle MKN-10. Omezíme se na tento kód diagnózy vzhledem k tomu, že se studie bude týkat jen dat z období platnosti klasifikace MKN-10. Dále jsou osoby charakterizované trvalým bydlištěm v příslušném kraji, Ústeckém a Jihočeském. V popisné části jsme zpracovali charakteristiky postižené populace z pohledu osoby a charakteristiky nemoci.

Sledované statistické údaje jsme vyjadřovali v absolutních statistických ukazatelích a procentuelním zastoupení. U některých hodnot jsme hodnotili průměr či medián, percentily a potřebné statistické ukazatele. Analýza byla provedena se standardním programovým vybavením, běžnými statistickými metodami pomocí programu EpiData Analysis.

K prezentaci výsledků jsme využili statistické tabulky a grafy.

„Roztroušená skleróza [RS] je nervové onemocnění centrálního nervového systému [CNS], v jehož patogenezi se uplatňují autoimunitní mechanismy a při němž dochází jednak k poškození myelinu, jednak k poškození axonů. Ztráta je odpovědná za trvalou invaliditu u RS“ (HAVRDOVÁ, 2009).

Dle Vágnerové se RS vyskytuje přibližně u 0,1% populace“ (VÁGNEROVÁ, 2004). V České republice je dle odhadů přibližně 15 000 pacientů s touto chorobou, viz (JAKLOVÁ, 2009). Řasová udává, že v České republice je přibližně 10 000 nemocných roztroušenou sklerózou, viz (ŘASOVÁ, 2007). Přesnými zdroji dat do naší práce byla příslušná MS centra v obou krajích, neurologové Jihočeského a Ústeckého kraje a Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky. Všeobecná zdravotní pojišťovna nám v Ústeckém kraji poskytla ze své databáze více informací o nemocných s RS. Dále nám VZP poskytla počet všech osob České republiky, které jsou v celostátní databázi vedeni pod diagnózou G.35, dle klasifikace MKN-10.

Po získání jednotlivých dat jsme zaručili zdroji bezpečné zacházení s informacemi při jejich zpracování. Při vlastním plánování studie jsme vytvořili dokument Studie prevalence roztroušené sklerózy mozkomíšni- protokol práce, kde byly popsány a uvedeny jednotlivé kroky studie. Popis informací, které do vyhodnocování budeme potřebovat, a jak se s daty bude zacházet. Naším zdrojům jsme garantovali nemožnost případného zneužití svěřených dat. Výše uvedený dokument jsme předložili Etické komisi Nemocnice Teplice, o.z.

Jak jsme již uvedli, dle Jaklové, odhadovaná prevalence v České republice je na hodnotě kolem 15 000 nemocných RS, ale Řasová udává odhad 10 000 nemocných. Databáze Všeobecné zdravotní pojišťovny, která má v České republice 6,4 miliónů pojištěnců, udává v České republice 7 122 osob s diagnózou G.35. Osoba s diagnózou,

G.35 dle databáze VZP limitována minimálně dvěma návštěvami u věcně příslušného lékaře, z toho minimálně jedenkrát u neurologa. Údaje, které nám poskytla zdravotní pojišťovna, spíše nasvědčují odhadu Řasové. Pokud bychom uvedli, že Všeobecná zdravotní pojišťovna obsáhne 61% vše pojištěnců v České republice, odhad prevalence za stávajících podmínek by byl odhad 11 870 nemocných na celé území ČR.

V Jihočeské kraji jsme pro sběr dat užili dva zdroje. Ambulanci pro demyelinizační onemocnění při Nemocnici České Budějovice, a.s. a všechny neurology v kraji. Na územní Jihočeského kraje je aktuálně 21 neurologických ambulančí a 11 neurologických ordinací. Telefonicky jsme se s každým neurologem spojili a zeptali se ho, kolik pacientů s námi sledovanou diagnózou ve svém registru má a kolik z nich ještě dochází do příslušného MS centra. Dle údajů poskytnutými neurology Jihočeského kraje víme, že v jejich ordinacích je registrováno celkem 504 nemocných RS. Z tohoto počtu 134 klientů dochází také do MS centra České Budějovice. Dle informací z Ambulance pro demyelinizační onemocnění Nemocnice České Budějovice je zde registrováno 512 nemocných, 388 žen a 124 mužů. Pokud sečteme hodnoty z MS centra České Budějovice a data od neurologů dostaneme se na celkovou hodnotu 882 nemocných na Jihočeský kraj. Jedná se o prevalenci 138,6 nemocných na 100 000 obyvatel, ze dvou výše uvedených zdrojů.

Tento krok jsme provedli i v kraji Ústeckém. Na územní Ústeckého kraje je aktuálně 1 neurologická ambulance a 27 neurologických ordinací pro dospělé a 9 pro děti. Dle údajů poskytnutých neurology Ústeckého kraje víme, že v jejich ordinacích je registrováno celkem 1767 nemocných RS. Z tohoto počtu se jich 320 dostavuje také do MS centra v Teplicích. Mnozí neurologové nás upozorňovali, že jejich databáze mohou být v určitém případě zastaralé spíše neaktuální. Někteří pacienti jsou léčeni v jiných částech České republiky či jsou již mrtví. Naše otázka byla směřována pouze na nemocné, kteří docházejí do místně příslušného MS centra v daném kraji.

Nejnižší hodnota ve zkoumaném souboru činí 170 nemocných klientů. V okrese Ústí nad Labem je zároveň nejnižší prevalence 137,58/100 000 obyvatel z celého Ústeckého kraje, dle dat neurologů. Nejvyšší prevalence ve zkoumaném souboru je v Teplickém okrese a to 276,22/100 000 obyvatel, 364 nemocných osob. Směrodatná odchylka

souboru 61,01, medián 233,00. Celková suma nemocných v Ústeckém kraji, dle dat neurologů je 1767 nemocných osob.

Příslušné MS centrum uvedlo, že mají registrováno 1139 nemocných, 730 žen a 409 mužů. Pokud sečteme hodnoty z MS centra Teplice a data od neurologů dostaneme se na celkovou hodnotu 2586 nemocných v Ústeckém kraji. Jedná se o prevalenci 304,66 nemocných na 100 000 obyvatel z výše uvedených zdrojů.

Již při vlastním porovnání počtu nemocných v MS centrech obou krajů je vidět, že v kraji Ústeckém je počet nemocných v MS centru vyšší. Dle geografických vlastností má Jihočeský kraj přibližně o 200 000 obyvatel méně než Ústecký. Prevalence na jihu Čech, dle dat od neurologů, přibližně 79 nemocných na 100 000 obyvatel. Severní Čechy mají danou četnost přibližně 208 nemocných na 100 000 populaci. Obdobná situace je názorná i na hodnotách z příslušných MS center. Kraj Ústecký má více jak dvakrát vyšší počet nemocných než kraj Jihočeský. Vyšší rozdílnost v nemocnosti mezi severními s jižními Čechami zaznamenal Schmidt a Lenský. Severní Čechy měly průměrnou prevalenci 75/100 000 obyvatel a jižní Čechy přibližně 70/100 000, viz (SCHMIDT, 1979). Během let 1970 až 1978 vznikalo ve Vráži u Písku sanatorium pro nemocné s RS. Velké množství pacientů v léčebně nabídlo možnost odhadu geografické distribuce v naší republice. Odhad největší hustoty výskytu RS byla na úrovni mezi Sokolovem a Děčínem s maximem v pánevních okresních jednotkách Teplice, Most a Chomutov. Severočeský kraj převyšoval průměr ČR 1,8 krát, oblast Teplice tento průměr překračovala 2,6 krát. Ale nesmí se opomenout, že tyto údaje vycházely z jednostranného zdroje, viz (LENSKÝ, 1996). Dle Lenského profesor Jedlička roku 1986 rovněž prokázal nejvyšší prevalenci v dnešním Ústeckém kraji a regionu Teplice, Most, Chomutov, Louny a Ústí nad Labem, viz (LENSKÝ, 1996). Výsledky naší práce také potvrdily četnost vyšší prevalence v severních Čechách při porovnání s jižními Čechami. Důvodem tohoto nadprůměrného výskytu onemocnění v severních Čechách jsou nejvíce umocňující exhaláty, nepříznivá meteorologicko-klimatická situace a demografické vlivy.

V roce 1964 bylo na území Československé socialistické republiky 1104 onemocnění (447 mužů a 657 žen), viz (HENNER, 1964) (SCHMIDT, 1979). V Kladnu, kde roku

1964 bylo 227 000 obyvatel, činila prevalence 73/100 000 obyvatel. V Praze byla prevalence 90/100 000 obyvatel s celkovým počtem obyvatel 947 000. V České socialistické republice, součásti federativní Československé socialistické republiky byla prevalence 71/100 000 obyvatel v roce 1984 a 89/100 000 v roce 1992, viz (PUGLIATTI, 2002). Jak vidíme z historických statistických údajů, Česká republika byla zatížena vysokou nemocností RS.

V kraji Ústeckém jsme využili nejobsáhlejší databáze této studie a to databáze VZP. Zdravotní pojišťovna má v registru 311 mužů a 791 žen s diagnózou G.35. Modelový soubor MS centra Ústeckého kraje má 34 nemocných mužů a 73 žen. Tato čísla nám jednoznačně nasvědčující častější onemocnění žen. Dle údajů VZP je poměr mezi pohlavími 1:2,5 u modelového souboru MS centra 1:2,2. Vyšší výskyt onemocnění je u žen v poměru přibližně 2:1, jak uvádí doc. Havrdová, viz (HAVRDOVÁ, 2009). Whishaw uvádí poměr výskyt ženy, muži 3:2, viz (WHISHAW, 1999), tento poměr zastává i Burnfield, viz (BURNFIELD, 1998).

Havrdová uvádí u případů s časným a pozdním začátkem poměr žen vůči mužům 3:1 a 2,4:1. Důvodem tohoto posunu je zřejmě hormonální změna v pubertě a menopauze. Předpokládá se, že u pohlavních hormonů je schopnost ovlivňovat imunitní reakce. U žen je obecně počátek choroby o rok až dva dřívější, viz (HAVRDOVÁ, 2002). V našem studovaném souboru byl zaznamenán více jak dvakrát vyšší výskyt RS u žen již ve věkové skupině 10 až 14 let života.

Nejfrekventovanější věkovou skupinou ve zkoumaném souboru a souboru zdravotní pojišťovny je skupina 25 - 39 let. Vyšší výskyt v souboru je zaznamenáván od mladšího středního věku. Snižování výskytu nemoci je pozorováno v rozmezí 50. až 60. roku života nemocných osob. Vysoký počet onemocnění RS dle systému zdravotní pojišťovny je přibližně kolem 40. roku života nemocných. Dle výsledků studie se choroba začíná vyskytovat ve vyšších hodnotách ve věkové skupině 20 až 24 let. Hodnoty prevalence se začínají snižovat kolem věkové skupiny 55 až 59 let. Dle Havrdové je roztroušená skleróza jednou z nejběžnějších disabilit neurologické příčiny u mladých dospělých. Počátek onemocnění je nejčastěji mezi 20. a 40. rokem života,

velmi zřídka je RS diagnostikována před 10. rokem věku a po 60. roku života, viz (HAVRDOVÁ, 2002). Předpokládá se, že onemocnění začíná kolem 15. roku života. Ale neexistují prediktivní biomarkery a onemocnění lze diagnostikovat po první atace, resp. prvních dvou atakách. Z těchto důvodů jsou pacienti většinou diagnostikováni mezi 20. a 30. rokem života, viz (JAKLOVÁ, 2009).

Mezi rizikové faktory roztroušené sklerózy bychom mohli uvést zejména nedostatečný příjem vitamínu D a aktivní kuřáctví. Ve zkoumaném souboru pacientů z MS centra bylo při diagnostice onemocnění aktivními kuřáky 39% nemocných z celého souboru. Nejvíce kuřáků je u primárně chronické progresivní formy RS, 62% ze zkoumaného souboru. Jak uvádí Havrdová, RS se dvakrát častěji vyskytuje u kuřáků než nekuřáků. Kouřením se v organismu zvyšuje obsah jedovatých volných radikálů, viz (HAVRDOVÁ, 2002). Více nekuřáků je u klinické formy remitentně relabující a sekundárně chronicko progresivní formy RS. Ve zkoumaném souboru nebyl zjištěn rozdíl u kuřáků a nekuřáků při jednotlivých klinických formách atak. Dá se jen říci, že u kuřáků je ve zkoumaném souboru z data z MS centra více výskytu atak motorických a senzitivních. U nekuřáku se v souboru vyskytla ze 73% ataka senzorická. Dne 15. 6. 2009 byla Study Suggests Smoking May Worsen MS prezentována v periodiku Archives of Neurology yesterday. Dr. Susan Kohlhaas a její tým došli k závěru, že vztah mezi vyšším relapsy, horší prognózou RS a cigaretovým kouřem je přímý. Ve studovaném souboru bylo 1465 respondentů, kteří již tři roky měli onemocnění RS. Základní skupina byla rozdělena do tří charakteristických skupin-kuřáci, nekuřáci a bývalí kuřáci. Došlo se k závěru, že kuřáci z valné většiny mají primárně progresivní klinickou formu RS. Dále mají kuřáci dvakrát častěji relapsy a počet lézí při MRI vyšetření byl opět vyšší.

Z genetického hlediska může být rizikovým faktorem i rodina. Absolutní riziko vzniku onemocnění prvního stupně u rodinných příslušníků je 2 až 5 %, záleží na přesném stupni příbuznosti. V obecné populaci je riziko existence onemocnění 0,1%. Rozmanité druhy genů jsou jednoznačně zapojovány do rizika onemocnění, viz (NOORT, 1999). Tento názor zastává i doc. Havrdová: „Riziko postižení kteréhokoli z příbuzných je nižší než 10 %, což vylučuje možnost, že za vnímavost vůči RS je zodpovědný jen

jeden gen“ (HAVRDOVÁ, 2002). V našem souboru mělo rodinný výskyt onemocnění téměř 12% osob. V modelovém souboru MS centra Ústeckého kraje mělo rodinný výskyt RS 23 klientů MS centra.

V rámci klinického obrazu onemocnění je nutné zmínit, že onemocnění RS je velice flexibilní. První příznaky onemocnění se mohou skrýt, či jsou připisovány jinému onemocnění, což může ovlivnit včasnou diagnostiku vlastního onemocnění. V průběhu onemocnění se vyskytují také ataky. Ataka je prudký záchvat nemoci projevující se novými nebo zhoršením existujících neurologických příznaků, které trvají alespoň 24 hodin (nesmí být spojena s horečnatým onemocněním, tzv. Uhthoffův fenomén). Ataku také specifikuje časový interval, který je ≥ 30 dnů od začátku předchozích atak. Mezi ataky se také neřadí jednotlivé paroxyzmální epizody, kupř. tonické spasmy, viz (HAVRDOVÁ, 2009) (BERLIT, 2007). Ze získaného souboru dat jsme vybrali pouze tři poslední ataky nemocného. Klinický průběh posledních tří atak u zkoumaného souboru byla nejčteněji motorická forma ataky a to z 35%, následně senzitivní z 29%. V průběhu výzkumu byly zjištěny odlišnosti ve frekvenci jednotlivých druhů atak dle forem RS. U sekundárně chronicko progresivní formy RS byla motorická forma ataky zjištěna u 27 osob. Senzorická forma ataky u 8 osob. U remitentní- relabující RS byla motorická klinická ataka zaznamenána u 19 osob a senzitivní u 23 osob. Senzorická forma ataky u primárně chronicko progresivní RS nebyla ve zkoumaném souboru zaznamenána vůbec. Motorická ataka byla naopak zaznamenána u 18 případů. Časový rozdíl mezi druhou a třetí atakou byl nejméně osm týdnů, maximálně 495 týdnů. Nejvíce atak se ve zkoumaném souboru vyskytovalo ve třetí čtvrtině roku, v měsících červenec, srpen, září. Kanadská studie prezentovaná docentkou Havrdovou v knize Roztroušená skleróza potvrzuje, čím více atak bylo v prvním roce nemoci, tím dříve je očekáván nástup invalidity RS. Kanadská studie přišla i s výsledkem, když měl nemocný čtyři a více atak v prvním roce nemoci, přibližně do osmi let bude invalidizován až k potřebě užívat invalidní vozík a upoutání k lůžku nastává do třinácti let. Ale pokud měl pacient v průběhu prvního roku jen jednu ataku, invalidizační proces je podstatně pomalejší. Obecné statistické údaje uvádí u 10% nemocných závažnou invaliditu do 5 let trvání choroby. Po 15 letech trvání nemoci je pohyblivých (chůze)

50% nemocných, viz (HAVRDOVÁ, 2002). Ve zkoumaném souboru 31% osob mělo chorobu v časovém rozmezí 0-4 roky, 18% nemocných 5-9 let, 16% osob 10-14 let. V souboru byla pouze jedna osoba, která se zařadila s RS do věkové skupiny 45-49 let.

Klinicky bychom mohli RS rozdělit na průběh remitentní- relabující, sekundárně chronicko progresivní, primárně chronická, realabující- progresivní a klinicky izolovaný syndrom. Klinicky izolovaný syndrom [CIS] a sekundárně chronicko progresivní RS byl v základním souboru 70% u žen a 30% u mužů. Primárně chronická progresivní [PP] RS byla v souboru u žen vyskytující v 65%, u mužů 35%. Remitentní- relabující [RA] RS u žen bylo 74 případů, tedy v 72%. Jednotlivé klinické formy roztroušené sklerózy jsou diagnostikovány ve všech věkových skupinách. Nejčastěji ve věku od 15 do 39 let, resp. od 25 do 39 let. Nejčastěji se vyskytuje ve zkoumaném souboru remitentní- relabující roztroušená skleróza 101 nemocných osob, tedy 52%. Gesenhues udává výskyt remitentní- relabující fáze až 20 %, viz (GESENHUES, 2006). Remitentní – relabující je nejčastější forma RS, vyskytuje se u 85 % nemocných RS. Primárně chronická progresivní fáze se obvykle vyskytuje u nemocných středního věku, mezi 40. a 50. rokem života a častěji u mužů, celkově se vyskytuje v rozmezí 10 až 15 %, viz (HAVRDOVÁ, 2002). Klinicky izolovaný syndrom se vyskytuje ve věku 18 - 45 let viz (HORÁKOVÁ, 2008) (PRAKSOVÁ, 2004). Trvání nemoci závisí na věku nemocného. Naše výsledky popisují delší trvání RS u žen než u mužů ve stejných věkových skupinách. Důvodem bude zřejmě rozložení věku, kdy onemocnění vzniklo. U mužů je jak CIS, tak i RS diagnostikována později než u žen. U mužů je nejfrekventovanější doba trvání choroby do 10. až 14. roku života. U žen choroba přetrvává 20 až 24 let. Průměrná doba diagnostiky RS je u mužů 37 let. Nejnižší hodnota diagnostiky je 18 let, nejvyšší 61 let. Směrodatná odchylka 10,6. Nejnižší doba diagnostiky u žen je ve zkoumaném souboru 17 let a nejvyšší 64 let. Průměrný věk diagnostiky RS u žen je 35 let, směrodatná odchylka 10,95. Průměrná doba diagnostiky RS je ovlivněna rozpětím souboru. Klinicky izolovaný syndrom byl v našem souboru většinou diagnostikován do 45. až 50. roku života. Průměrná doba CIS diagnostiky u žen byla v souboru 32 let, u mužů 33 let. Průměrný věk byl ovlivněn rozpětím souboru.

V rámci diagnostických metod jsme se zaměřili na počet pásů v mozkomíšním moku [OCB], počet lézí na magnetické rezonanci a hodnotu EDSS.

Studie Hutter's ukázala, že u pacientů, kteří měli pozitivní OCB bylo EDSS skóre obdobné jako u lidí, kteří měli OCB negativní při vyšetření, viz (HAVRDOVÁ, 2002) (HUTTNER, 2009). Pro diagnostiku roztroušené sklerózy je minimální nutnost přítomnosti dvou pásů v likvoru. Specifičnost vyšetření je posílněna přítomností pásů v alkalické oblasti. V kyselé oblasti jsou oligoklonální pásy četnější pro záněty nervového systému bakteriálního nebo virového původu. Oligoklonální IgG pásy se nachází u více než 95% pacientů s RS, viz (HAVRDOVÁ, 2002).

Největší četnost pásů při vyšetření mozkomíšního moku byla opět remitentní-relabující RS. Nejfrekventovanější počet pásů při vyšetření je dva pásy a následně čtyři pásy.

Při zkoumání vztahu mezi počtem lézí a počtem pásů při vyšetření mozkomíšního moku měla největší zastoupení kombinace 9+ lézí a 2 pásy. Největší počet pásů ve zkoumaném souboru bylo 23 pásů.

Nemocní s prvními klinickými příznaky, u kterých je podezření na RS, mají ze dvou třetin asymptomatická mozková ložiska zjevná na T2 váženém obrazu. Rozvoj nemoci u těchto pacientů je do 1 až 5 let vyšší než u nemocných, kteří v době prvních klinických příznaků měli MRI bez patologie. Definitivní RS po 10 letech od prvních příznaků je totožná s množstvím lézí nalezených na MRI již v době prvních příznaků. Určitou korelaci množství zasažené bílé hmoty s neurologickým deficitem lze pozorovat jen u remitentní RS, viz (HAVRDOVÁ, 2002). Největší četnost lézí při vyšetření magnetickou rezonancí a to více jak 9 lézí mělo téměř 80% nemocných ve zkoumaném souboru. Nejvíce zastoupené 9+ lézí byl u žen, téměř 71%. Ze statistických výpočtu nebyl zjištěn vztah mezi počtem lézí při vyšetření magnetické rezonance a počtem pásů při vyšetření mozkomíšního moku.

Dle výsledků ze studie zkoumaného souboru jsme zjistili, že s vzrůstajícím věkem diagnostiky RS stoupá i s hodnotou EDSS. Ve vyšších věkových skupinách toto neplatí.

Z našeho zkoumaného souboru musí téměř 26% nemocných využívat k životu kompenzačních pomůcek. Více jak 2 % nemocných jsou díky své nemoci upoutána k lůžku.

„Kauzální terapie dosud není k dispozici, nicméně je známa celá řada léčebných postupů, které příznivě ovlivňují průběh nemoci. Mnohé ze symptomů roztroušené sklerózy lze tak úspěšně zvládat a léčit, předpokladem je ovšem včasná a adekvátní terapie“ (JAKLOVÁ, 2009).

Téměř u všech klinických forem RS se vyskytuje jako léčivo kombinace cytostatik a kortikoidů. U remitentní- relabující formy RS se nejčastěji vyskytuje jako terapeutikum lék Avonex a Copaxone. Z 38% byli respondenti léčeni kombinací cytostatik a kortikoidů. Dle údajů Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky bylo v Ústeckém kraji roku 2008 vydáno 314 dávek cytostatik pod diagnózou G.35 za 216 937 Kč. V roce 2009 bylo vydáno 383 dávek za 801 603 Kč. Je zde znát určitý nárůst počtu vydaných cytostatik a úhradou za medikament. Kortikoidů bylo v roce 2009 indikováno 5 757 dávek, v roce 2008 5 649 dávek. Úhrada se pohybuje obdobně v obou letech kolem 940 000 Kč.

Výsledky roční observační prospektivní studie hodnotily dopad terapie interferonem β -1a (Avonex). Celkem bylo ve vzorku 1157 osob s remitující/relabující formou RS. 30 mcg/týden Avonexu bylo aplikováno po dobu 12 měsíců. U více než 90% hodnocených došlo ke zlepšení nebo stabilizaci paramentů kvality života. Průměrné EDSS skóre na začátku studie 2,06 na po 12 měsících 2,14. Tímto lékem je na světě léčeno více než 130 000 nemocných. (FEIK, 2008).

Druhým lékem první volby je glatiramer acetát. Jedná se o produkt kombinací 4 aminokyselin- glutamínu, lyzínu, alanínu a tyrozínu, které se nejčastěji vyskytují v myelinovém bazálním proteinu. GA je v České republice dostupný pod obchodním názvem Copaxone. U Copaxone byl klinicky potvrzen nástup onemocnění RS. Klinická studie PRECISE Giancarlo Comi prováděná u 481 pacientů na Vita-Salute San Raffaele Univerzitě v Miláně došla z závěru, že progrese u uživatelů léku nastává u 25% nemocných za 722 dní. U zkušebního vzorku s placebem nastává progrese u 43% nemocných za 336 dní, viz (JAKLOVÁ, 2009) (ČINČURA, 2008).

V diplomové práci bylo využito statistické metody dvojího záchytu, capture- recapture [CRM]. Jedná se o provedení prevalenčních odhadů. Pugliatti ve své studii The worldwide prevalence of multiple sclerosis popisuje přesné zjištění prevalence onemocnění RS je velmi obtížný úkol, viz (PUGLIATTI, 2002). CRM nám zajistila určit rozsah a překrývání námi použitých dvou zdrojů. Pomocí matematických metod jsme vyvodili velikost základní populace. Manuál pro Capture- recapture method prevalence estimate of the problem drug user at the local level in the Czech Republic in 1999-2000 uvádí, že by se měly nejlépe překrývat dva zdroje dat. Článek z časopisu Journal of Public Health, using multiple sources to improve and measure case ascertainment in surveillance studie: 20 years of the British Paediatric Surveillance Unit, autoři Knowles, Smith, Lynn et al., uvádějí užívání dvou zdrojů. V červnu 2002 byla prezentována studie kongenitální toxoplazmosy II. Bylo užito metody dvojího záchytu ze zdrojů BOSU (British Ophthalmological Surveillance Unit) a Toxoplasma referral laboratoriem. Senzitivita v prvním souboru, tedy v našem případě v souboru z VZP. Z odhadovaného souboru je tedy tento systém schopen zachytit 91,7% předpokládaného skutečného počtu osob s RS. Senzitivita souboru z MS centra Ústeckého kraje má schopnost zachycení z 14,8% předpokládaného skutečného počtu osob s RS. Důvodem je využití pouze modelového souboru z MS centra. Tento modelový soubor obsahoval jen 192 osob zaregistrovaných v centru, jednalo se o 17% vzorek. Vysoké hodnoty odhadu jsou způsobeny malým počtem osob v modelovém souboru. Proto má toto vyhodnocení spíše metodickou hodnotu.

Vyhodnocení odhadu nezachycených osob dle pohlaví. Senzitivita se v závislosti na pohlaví prakticky neliší, i když u mužů byla v souboru VZP poněkud nižší než u žen a naopak je tomu v souboru z MS centra.

V souboru od zdravotní pojišťovny bylo 333 mužů a 854 žen, celkem 1187 nemocných RS. V modelovém souboru z MS centra Ústeckého kraje bylo 56 mužů a 136 žen, celkem 192 osob. Po odhadu metodou dvojího záchytu, odstranění nulových hodnot pomocí Chapmanova vzorce jsme vypočítali odhad prevalence RS v Ústeckém kraji.

Jedná se o 827 mužů, 1829 žen, celkem 2665 nemocných osob s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Dolní hranice intervalu spolehlivosti je 2263 a horní 3067.

Viktorio Cavini, vydal knihu Světem na vozíku, zde nemocný Cavini popisuje svůj životní příběh, který byl poznamenán onemocněním RS. Popisuje svědectví o těžkém handicapu, jaký RS jednoznačně je. Onemocnění jej upoutalo na invalidní vozík, ale i přesto se snažil žít naplno, překonávat překážky a dokonce si vychutnat dobrodružství cestování. Přes velké snahy a mnohé překážky toto dokázal. Jak by řekl Siegel: „Člověk vytváří své vlastní příležitosti a to z téhož materiálu, z něhož ostatní čerpají prohry.“

6. ZÁVĚR

Jedním z hlavních cílů této diplomové práce je pomocí kvantitativního výzkumu popsat výskyt RS v Jihočeském a Ústeckém kraji. V popisné části jsme zpracovali charakteristiky postižené populace z pohledu osoby a charakteristiky nemoci. V rámci tohoto cíle jsme stanovili odhad skutečné prevalence roztroušené sklerózy v Jihočeském a Ústeckém kraji.

Dle provedené studie a získaných výsledků se domnívám, že cíl mé diplomové práce byl splněn.

Závěrečné hodnocení testovaných hypotéz.

Hypotézy:

H1. Výskyt RS je rovnoměrný v celém kraji, rozdělení dle věku a pohlaví odpovídá rozložení nemoci v populaci ČR.

Hypotéza se vlastním výzkumem částečně potvrdila. Věková struktura zkoumaného souboru odpovídá standardům České republiky. Rovnoměrné rozložení nemocných v kraji nebylo prokázáno. Jsou okresy, kde je několikanásobně vyšší prevalence než v ostatních. Poměr pohlaví v základním souboru byl ze 70% ženy, což odpovídá dosud udávanému poměru.

H2. Odhad výskytu RS ze dvou zdrojů dat je totožný.

Hypotéza se vlastním výzkumem v modelovém souboru nepotvrdila.

Naše výpočty v modelových souborech dat z MS centra Ústeckého kraje a dat ze Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky naznačují různou zachytnost osob s RS. Pomocí metody dvojího zachytu bychom byli schopni zachytit totožnost souborů z 92%.

Získané informace ze sběru dat, zkušenosti z analýzy dat a použití metody srovnání výskytu RS pomocí dvou zdrojů dat mohou být využity ostatními pracovníky, kteří mají stejný cíl, jako byl pro tuto studii.

V průběhu studie a psaní diplomové práce jsem postupoval po jednotlivých krocích potřebných k provedení studie. Dále jsem se naučil připravovat formuláře pro sběr dat, vytváření materiálů pro etickou komisi nemocnice, vyhodnocení dat pomocí speciálního statistického programu EpiData a EpiData Analysis. Získal jsem mnoho neocenitelných zkušeností při vlastním získávání dat, které nebylo příliš jednoduché.

Ohrožení studie- informační bias.

7. POUŽITÉ ZDROJE

ADAM, P. 2009. Referenční pracoviště SEKK. [Online] 20. 11 2009. [Citace: 23. 01 2010.] <http://www.likvor.cz/kompletnizadanka.pdf>.

ADAMČOVÁ, H., BENEŠ, V., BÓDAY, A. et al. 2005. *Neurologie 2005*. Praha : Triton, 2005. ISBN 80-7254-613-9.

Agency, European Medicines. 2006. *European Medicines Agency*. [Online] 20. 09 2006. [Citace: 03. 02 2010.] <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Twinrixadult/H-112-PI-cs.pdf>.

ASCHERIO, A., MUNGER, KL. 2007. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfections factors. *Annals of Neurology*. 10. 05 2007, Sv. 61, 6, stránky 504-513.

BERLIT, P. 2007. *Memorix neurologie*. 4. vydání. Praha : Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1915-3.

BIRNBAUM, T., PELLKOFER, H., BUETTNER, U. 2008. Intracranial germinoma clinically mimicking chronic progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 29. 02 2008, stránky 775-776.

Bureau, US Cencus. 2004. *Wrongdiagnosis.com*. [Online] 2004. [Citace: 25. 11 2009.] http://www.wrongdiagnosis.com/m/multiple_sclerosis/stats.htm.

BURNFIELD, A. 1998. *Můj život s "ereskou"*. Praha : Unie Roska, 1998. Sv. 3.

CAVINI, V. 2009. *Světlem na vozíku*. Praha : H & H Vyšehradská, 2009. str. 204. ISBN 978-80:7319-090-3.

ČIHÁK, R. 2000. *Anatomie 3*. Praha : Grada, 2000. stránky 212-213. ISBN 80-247-1132-X.

- ČINČURA, J. 2008.** Copaxone oddálí nástup roztroušené sklerózy. *Medical Tribune*. 19. 05 2008, 15.
- DUŠÁKOVÁ, J., HAVRDOVÁ, E. 2004.** Viapractica.sk. [Online] 2004. [Citace: 14. 12 2009.]
http://www.viapractica.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=320&magazine_id=3.
- FEIK, Š. 2009.** O roztroušené skleróze a Betaferonu na ECTRIMS. *Medical Tribune*. 13. 09 2009, 24.
- FEIK, Š. 2008.** Zajímavosti o roztroušené skleróze z kongresu AAN. *Medical Tribune*. 26. 05 2008, 16, str. A7.
- FILIPPI, M. 2008.** Sciencewatch. [Online] 01. 09 2008. [Citace: 20. 01 2010.]
<http://sciencewatch.com/ana/st/ms/>.
- FÖLSCH, R., KOCHSIEK, K., SCHMIDT, F., et. al. 2003.** *Patologická fyziologie*. Praha : Grada, 2003. stránky 46-51. ISBN 80-247-0139-X.
- FRANCOVÁ, H. 2005.** Psychosociální aspekty nemocných s roztroušenou sklerózou. *Kontakt*. Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích, 2005, Sv. 3-4, stránky 84-91.
- FRANKLIN, R. 2008.** Remyelinizace, příští cíl léčby RS? *Časopis Roska / MS in focus issue*. 02. 09 2008, 3, stránky 33-34.
- GESENHUES, S., ZIESCHÉ, R. 2006.** *Vademecum lékaře- všeobecné praktické lékařství*. Praha : Galén, 2006. stránky 657-660. 80-7262-444-X.
- GOLDBERG, P., FLEMING, MC., PICARD, EH. 1986.** Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses*. 21. 10 1986, 21, stránky 193-200.
- HAVRDOVÁ, E. et al. 2006.** *Je roztroušená skleróza váš problém? - průvodce pro lidi s RS, jejich rodiny a ty, kdo se jim věnují*. 2. vydání. Praha : Unie Roska, 2006.

- HAVRDOVÁ, E. 2007.** *Jak aktivně žít s roztroušenou sklerózou.* 1. vydání. Praha : Serono Pharma Services, 2007.
- HAVRDOVÁ, E. 2009.** *Roztroušená skleróza.* Praha : Maxdorf, 2009. str. 96. ISBN 978-80-7345-187-5.
- HAVRDOVÁ, E. 2002.** *Roztroušená skleróza.* 3. vydání. Praha : Triton, 2002. str. 109. ISBN 80-7254-280-X.
- HAVRDOVÁ, E. 2004.** Význam časně léčby roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Neurologie pro praxi.* 2004, 5, stránky 291-294.
- HAVRDOVÁ, E., KRASULOVÁ, E., PILÁTOVÁ, J. et al. 2004.** *Roztroušená skleróza první setkání.* 1. vydání. Praha : Unie Roska, 2004.
- HAVRDOVÁ, E., PILÁTOVÁ, J., KRASULOVÁ, E. et al. 2004.** *Roztroušená skleróza první setkání.* dopsat. Praha : Unie Roska, 2004. ISBN- dopsat.
- HELLWIG, K., AGNE, H., GOLD, R. 2009.** Interferon beta, birth weight and pregnancy in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 25. 02 2009, stránky 830-831.
- HENNER, K., BEJSOVEC, M., LOUCKA, V. et al. 1964.** Pubmed.gov. [Online] 1964. [Citace: 01. 12 2009.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14249807>.
- HIRTE, M. 2002.** *Očkování pro a proti.* 1. vydání. Praha : Fontána, 2002. str. 243. ISBN 80-7336-021-7.
- HOLLAND, N., MURRAY, T., REINGOLD, S. 2006.** *Multiple Sclerosis, A Guide for the Newly Diagnosed.* New York : Demos Medical Publishing, 2006. ISBN 978-1-932603-27-9.
- HORÁKOVÁ, D. 2008.** Klinicky izolovaný syndrom a prognostické markery u roztroušené sklerózy. Proč léčit včas? *Neurologie pro praxi.* 2008, stránky 215-217.

HUTTNER, H., SCHELLINGER, P., STRUFFERT, T. et al. 2009. MRI criteria in MS patients with negative and positive oligoclonal bands: equal fulfillment of Barkhof's criteria but different lesion patterns. *Journal of the Neurological Sciences*. 01. 03 2009, stránky 1121-1125.

JAKLOVÁ, I. 2009. Časná léčba RS minimalizuje dopady onemocnění. *Medical Tribune*. Medical Tribune, 26. 10 2009, Sv. 30, str. B3.

JEDLIČKA, P. 1991. *Léčba roztroušené mozkomíšní sklerózy*. Praha : Avicenum, 1991. str. 144.

JEDLIČKA, P. 1981. *Roztroušená skleróza mozkomíšní*. Praha : Avicenum, 1981. str. 172.

KLÍMOVÁ, E. 2006. Sclerosis multiplex- Informácie pre prax. *Via practica*. 2006, 5, stránky 249-255.

KOHLHAAS, S. 2009. Study Suggests Smoking May Worsen MS. *Archives of Neurology yesterday*. [Online] 15. 06 2009. [Citace: 28. 04 2010.] <http://eurpub.oxfordjournals.org/cgi/content/full/19/1/32>

KRAFT, G., CATANZARO, M. 2000. *Multiple Sclerosis, A Wellness Approach*. New York : Demos Medical Publishing, 2000. str. 63 s. ISBN 1-888799-26-9.

KRASULOVÁ, E. 2008. Nové informace k léku natalizumab (Tysabri). *Časopis Roska*. 02. 12 2008, 4, stránky 20-21.

KRASULOVÁ, E. 2008. Nový lék Tysabri (natalizumab). *Časopis Roska*. 02. 04 2008, 1, stránky 16-18.

KRAULOVÁ, E. 2008. Neuromyelitis optica. *Roska*. 01. 12 2008, 4, stránky 21-23.

KURTZKE, J., PAGE, W., WALLIN, M. 2009. Migration and multiple sclerosis in Alaskan military veterans. *Journal of the Neurological Sciences*. 02. 03 2009, stránky 1413-1417.

LENSKÝ, P. 1978. *Roztroušená skleróza- metodické pokyny.* Praha : Ústav zdravotní výchovy, 1978. str. 80. Sv. 1.

LENSKÝ, P. 1996. *Roztroušená skleróza mozkomíšni- nemoc, nemocný a jeho problémy.* Praha : Unie Roska, 1996. str. 115. Sv. 1.

LENSKÝ, P. 1973. *RS Roztroušená skleróza.* Praha : Český svaz zdravotně postižených, 1973. str. 128.

LIBERDOVÁ, J. 1990. *Cesta ke zdraví.* Praha : Unie Roska, 1990. str. 220.

MASSA, J., REILLY, E., MUNGER, K. et al. 2009. Serum uric acid and risk of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 20. 02 2009, stránky 1643-1648.

MATTHEWS, B., RICE-OXLEY, M. 1993. *Multiple Sclerosis: The facts.* New York : Oxford iniversity press, 1993. ISBN 019 8508980.

MLČOCH, Z. 2008. Zbynekmlcoch.cz. [Online] 05. 01 2008. [Citace: 11. 05 2009.] http://www.zbynekmlcoch.cz/info/neurologie/roztrousena_skleroza_mozkomisni_rs_demyelinizace_priznaky_lecba_recidivy.html.

MODREGO, P., PINA, M. 2003. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragón, Spain. *Journal of the Neurological Sciences.* 07. 04 2003, 216, stránky 89-93.

NEČAS, E., et al. 2005. *Obecná patologická fyziologie.* Praha : Karolinum, 2005. ISBN 80-246-0051-X.

NOORT, S., HOLLAND, N. 1999. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice.* New York : Demos Medical Publishing, 1999. ISBN 1-888799-25-0.

NOVOTNÝ, T. 2009. Diagnóza RS přestává být pro pacienty osudová. *Medical Tribune.* 20. 12 2009, 36.

PIERROT-DESEILLIGNY, C. 2009. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 28. 04 2009, Sv. 256, 9, stránky 1468-1479.

POZZILLI, C. 2002. Multiple Sclerosis Resource Centre. [Online] 2002. [Citace: 20. 01 2010.] <http://www.msrc.co.uk/index.cfm?fuseaction=show&pageid=2325>.

PRAKSOVÁ, P. 2004. Aktivní život. [Online] 2004. [Citace: 20. 01 2010.] <http://www.aktivnizivot.cz/roztrousena-skleroza/co-je-klinicky-izolovany-syndrom-cis/>.

PUGLIATTI, M., SOTGIU, S., ROSATI, G. 2002. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2002, 104, stránky 182-191.

ROSE, J., HOUTCHENS, M., LYNCH, S. 2000. University of Utah, Spencer S. Eccles, Health Sciences Library. [Online] 09. 05 2000. [Citace: 27. 02 2010.] library.med.utah.edu/kw/ms/mml/ms_class.jpg.

RYBOVÁ, I. et al. 2008. *Nový velký atlas světa*. Praha : Universum, 2008. stránky 28-29. ISBN 978-80-242-2180-9.

ŘASOVÁ, K. 2007. *Fyzioterapie u neurologicky nemocných*. Praha : CEROS, 2007. str. 135. ISBN 978-80-239-9300-4.

ŘASOVÁ, K., ŘASOVÁ, M., HERBENOVÁ, A. et al. 2008. *Možnosti fyzioterapie v léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšní*. Praha : Unie Roska, 2008. str. 34. ISBN 978-80-254-3704-9.

SCHMIDT, R.M. 1979. *Multiple sklerose*. Leipzig : VEB, 1979. str. 316. ISBN 533 026 5.

SCHWARZ, P. S. 2006. *Roztroušená skleróza, 300 tipů a rad, jak ji zvládnout lépe*. Praha : Grada, 2006. str. 144. ISBN 978-80-247-2345-7.

Society, National Multiplex Sclerosis. 1999. National Multiplex Sclerosis Society. [Online] 1999. [Citace: 04. 02 2010.] <http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/index.aspx>.

STACHOWIAK, J. 2008. The Expanded Disability Status Scale and Multiple Sclerosis. [Online] 16. 03 2008. [Citace: 26. 10 2009.] http://ms.about.com/od/multiplesclerosis101/a/ms_edss.htm.

STUKE, K., FLACHENECKER, P., ZETTL. U. et al. 2009. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *Journal of the Neurological Sciences*. 23. 02 2009, stránky 1932-1935.

SVOBODOVÁ, M., KOMBERCOVÁ, J. 2001. *Autorehabilitační sestava pro osoby s roztroušenou sklerózou a podobnými obtížemi*. Praha : Unie Roska, 2001. str. 218. Sv. 2.

SVOZÍLKOVÁ, P. et al. 2009. Farmakoterapie uveitid. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2009, Sv. III, 23.

ŠÁCHA, P. 2005. O zdraví. [Online] 10. 05 2005. [Citace: 28. 01 2010.] <http://www.o-zdravi.cz/clanky/roztrousena-skleroza-mozkomisni.html>.

TICHÝ, J. et al. 2002. *Neurologie*. Praha : Galén, 2002. ISBN 80-7262-160-2.

TYRLÍKOVÁ, I. et al. 2003. *Neurologie pro sestry*. Brno : Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2003. ISBN 80-7013-287-6.

URBAN, P. 2006. Aktuální problémy neurotoxicity rtuti. *Neurologia pre prax*. 2006, 5, stránky 251-253.

VÁGNEROVÁ, M. 2004. *Psychopatologie pro pomáhající profese*. Praha : Portal, 2004. stránky 152-155. ISBN 80-7178-802-3.

VANĚČKOVÁ, M. 2008. Výukový portál 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. *Základy magnetické rezonance- MR technika*. [Online] 11. 06 2008. [Citace: 02. 01 2010.] <https://el.lf1.cuni.cz/p36653623/>.

VOKURKA, M., HUGO, J. et al. 2007. *Velký lékařský slovník*. 7. vydání. Praha : Maxdorf, 2007. str. 1057 . ISBN 978-80-7345-130-1.

VOKURKA, M., HUGO, J. 2008. Maxdorf. [Online] 2008. [Citace: 10. 02 2010.] <http://lekarske.slovniky.cz/vyhledavani?term=&dictionary=TIA>.

VOKURKA, M. 2000. *Praktický slovník medicíny*. Praha : Maxdorf, 2000. ISBN 80-85912-38-4.

WHISHAW, K., WHISHAW, I., KOLB, B. 1999. *Fundamentals of Human Neuropsychology*. New York : Freeman and comp. Worth Publishers, 1999. ISBN 1-4292-0481-8.

ZIKA, J. 2009. *Unie Roska*. [Online] 01. 07 2009. [Citace: 23. 11 2009.] <http://www.roska.eu/slovnicek-pojmu/exacerbation-in-ms-aktivace-pri-ms.html>.

ZIKA, J. 2009. Česká multiple sclerosis společnost. [Online] 1. 7 2009. [Citace: 23. 11 2009.] <http://www.roska.eu/slovnicek-pojmu/myelin-myelin.html>.

8. KLÍČOVÁ SLOVA

Roztroušená skleróza mozkomíšní

Prevalence

Ataka

Geografické faktory

Primární chronická progresse

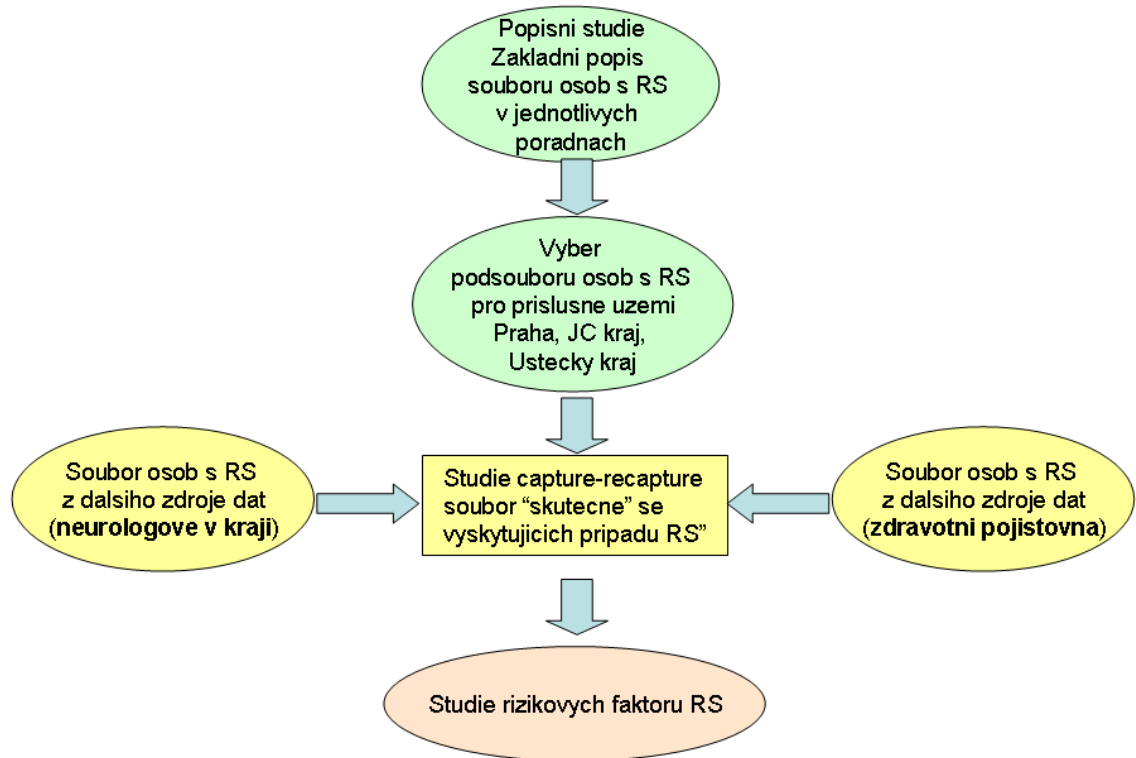
Klinicky izolovaný syndrom

Metoda dvojího záchytu

9. SEZNAM PŘÍLOH

9/1- Schéma postupu studií pro odhad prevalence RS

RS – struktura a naslednost studii



Graf č. 9/1 **Struktura studie**
Zdroj: Vlastní studie