

ABSTRAKT

Předkládaná dizertační práce se zabývá stanovením pomocných markerů pro zhodnocení vývoje onemocnění u pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) a analýzou laboratorních markerů účinnosti léčby u pacientů léčených interferonem beta (IFN β). Tato práce je výsledkem 4 studií.

První studie se zabývala hodnocením kognitivního postižení a jeho strukturálních korelátů u pacientů s CIS. Pomocí rozsáhlého neuropsychologického vyšetření a magnetické rezonance (MR) s volumetrickou analýzou jsme prokázali přítomnost kognitivního postižení u 18-37 % pacientů s CIS v téměř všech kognitivních doménách a mozkovou atrofii především ve fronto-temporálním kortexu a thalamu. Dále jsme u těchto pacientů prokázali souvislost mezi zrakově prostorovými funkcemi a objemem bílé hmoty mozku.

Další dvě studie se zabývaly neuropsychiatrickými příznaky, životní spokojeností, kvalitou života a jejich vzájemnými vztahy. Jedna z těchto studií hodnotila i MR strukturální koreláty neuropsychiatrických příznaků. Pomocí baterie cílených dotazníků jsme u pacientů s CIS prokázali přítomnost depresivních příznaků a úzkosti, menší životní spokojenost, nižší kvalitu života a vzájemný úzký vztah mezi nimi. Kvalita života více souvisela s udávanými kognitivními obtížemi než tíží klinického postižení. Ve studii s MR byl dále prokázán vztah mezi neuropsychiatrickými příznaky, objemem bílé hmoty mozku a objemem lézí v temporální, okcipitální a inzulární oblasti. Čtvrtá studie se zabývala hodnocením laboratorních známek účinnosti léčby IFN β pomocí stanovení hladin mRNA Myxovirus resistance proteinu (MxA) a neutralizačních protilátek (NAbs). V této studii jsme neprokázali vztah mezi vstupní hladinou mRNA MxA a odpovědí na terapii IFN β , souvislost mezi klinickou aktivitou a hladinou mRNA MxA ani rozdíl v průměrné hladině mRNA MxA mezi stabilizovanými a klinicky aktivními pacienty, kteří byli NAb negativní. Prokázali jsme však, že NAb negativní pacienti tvoří heterogenní skupinu, kdy u části z nich dochází k poklesu mRNA MxA, a je proto žádoucí kromě vyšetření NAb také provádět vyšetření mRNA MxA.

Výsledky našich studií naznačují, že kognitivní postižení je přítomno až u jedné třetiny

pacientů s CIS a zahrnuje téměř všechny kognitivní domény. U pacientů s CIS se také vyskytují depresivní a úzkostné příznaky, které souvisí s menší životní spokojeností a horší kvalitou života těchto pacientů. Pacienti s CIS mají dále vyjádřenou kortikální i subkortikální atrofii a naše výsledky naznačují vztah mezi atrofií bílé hmoty, narušením zrakově-prostorových funkcí a přítomností neuropsychiatrických příznaků, které také souvisí se zvýšeným objemem lézí v určitých oblastech mozku. Nepotvrdili jsme vztah mezi vstupní hladinou mRNA MxA, odpovídavostí na terapii IFN β a klinickou aktivitou u NAbs negativních pacientů, ale prokázali jsme, že NAbs negativní pacienti nemají vždy zachovaný efekt terapie IFN β . Výsledky naší práce mohou napomoci identifikovat další markery vhodné k monitoraci vývoje onemocnění a odpovídavosti na terapii u pacientů v časných stádiích roztroušené sklerózy, což umožní zahájit cílenou léčbu vedoucí ke zlepšení kvality života těchto pacientů a oddálení invalidity.

Klíčová slova: klinicky izolovaný syndrom, kognitivní deficit, neuropsychiatrické příznaky, kvalita života, magnetická rezonance, interferon β , Myxovirus resistance protein A, neutralizační protilátky