



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---

---



Neurologická klinika FNKV

**Veronika Bučilová**

**Vliv psychické zátěže na rozvoj  
onemocnění sclerosis multiplex**  
*Effect of the psychical stress to the development  
of the multiple sclerosis disease*

*Diplomová práce*

Praha, listopad 2006

Autor práce: Veronika Bučilová

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Eva Medová**

Pracoviště vedoucího práce: **Neurologická klinika FNKV**

Datum a rok obhajoby: 30.11.2006

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 20.listopadu 2006

Veronika Bučilová

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala především mé školitelce MUDr. Evě Medové za ochotu, se kterou mi věnovala svůj volný čas a také sestře Jitce Brychtové za pomoc při vyhledávání dat v kartotéce RS poradny neurologické kliniky FNKV.

# Obsah

<b>OBSAH</b> .....	<b>5</b>
<b>ÚVOD</b> .....	<b>6</b>
<b>1. ONEMOCNĚNÍ RS - IMUNOLOGICKÉ ASPEKTY</b> .....	<b>7</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	7
1.2 GENETIKA.....	7
1.3 ETIOPATOGENEZE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY.....	8
1.3.1 <i>Rozvoj plak</i> .....	10
1.4 KLINICKÁ SYMPTOMATOLOGIE.....	13
1.5 DIAGNOSTIKA RS.....	14
1.6 TERAPIE.....	16
1.6.1. <i>Léčba zaměřená k potlačení patogenetických dějů nemoci</i> .....	16
<i>Akutní ataka</i> .....	16
<i>Léčba ve stadiu chronické progresse</i> .....	18
<i>Experimentální terapie</i> .....	18
<b>2. DEPRESE A ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA</b> .....	<b>20</b>
2.1 ROZPOZNÁNÍ DEPRESIVNÍ PORUCHY.....	20
2.2 DEPRESIVNÍ PORUCHA INDUKOVANÁ FARMAKOLOGICKOU TERAPIÍ.....	20
2.3 VÝSKYT DEPRESÍ U PACIENTŮ S RS – STUDIE.....	21
2.4 LÉČBA DEPRESE – SOUVISEJÍCÍ POZNATKY.....	22
<b>3. PSYCHICKÁ ZÁTĚŽ U PACIENTŮ S RS</b> .....	<b>24</b>
3.1 STRESOVÁ REAKCE A IMUNITNÍ SYSTÉM.....	24
3.2 PŘIJETÍ DIAGNÓZY JAKO PSYCHICKÁ ZÁTĚŽ.....	25
3.3 VLIV STRESUJÍCÍCH ŽIVOTNÍCH UDÁLOSTÍ NA ROZVOJ RS.....	26
3.3.1 <i>Stresující událost a následný vznik nových Gd+ lézí</i> .....	26
3.3.2 <i>Stresující události a rozvoj RS - studie</i> .....	27
<b>4. KAZUISTIKY</b> .....	<b>31</b>
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>34</b>
<b>SOUHRN</b> .....	<b>35</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>36</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>37</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ</b> .....	<b>39</b>

## Úvod

Téma své diplomové práce Vliv psychické zátěže na rozvoj onemocnění sclerosis multiplex jsem si vybrala na základě svého zájmu o obor neurologie. S ohledem na nutnost preventivní tematiky jsem ve spolupráci s MUDr. Medovou vybrala toto téma, neboť v minulosti vyšlo již několik prací zabývajících se touto problematikou, avšak bez jednotných přesvědčivých závěrů. Postupně s rozšiřováním vědeckých poznatků přibýlo i k tomuto tématu několik významných objevů, a tak jsem se chtěla pokusit o shromáždění nejnovějších prací na téma psychické zátěže pacientů a souvisejících poznatků o etiologii onemocnění, imunologických aspektech a problematice výskytu depresivních poruch u pacientů s onemocněním RS. Ve svém pozorování jsem se zaměřila na průběh onemocnění u pacientů poradny pro RS neurologické kliniky FNKV užívajících antidepressivní terapii a některé z nich uvádím ve formě kazuistik.

# 1. Onemocnění RS - imunologické aspekty

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, které se řadí mezi demyelinizační choroby. Podstatou demyelinizace je destrukce myelinu v bílé hmotě centrálního nervového systému buňkami imunitního systému a jeho působky. V průběhu choroby dochází ke ztrátě myelinu v zánětlivých ložiscích a k difuzní ztrátě axonů.

## 1.1 Epidemiologie

Výskyt roztroušené sklerózy je nejčastější u bílé rasy, především severoevropského původu ( zřejmě vliv vikingských genů ). Populace, u nichž se RS téměř nevyskytuje, jsou Eskymáci, Japonci a Laponci. Výskyt je také nízký u obyvatel Afriky.

V naší oblasti je prevalence nemoci mezi 50 a 150 na 100 000 obyvatel. Onemocnění nejčastěji začíná ve věku mezi 20. a 30. rokem, nebo u dětí do 15 let, ale ojediněle i u osob ve věku nad 60 let. Postihuje více ženy než muže, a to v poměru 2:1, což se vysvětluje hormonálními vlivy na imunitní systém (1).

## 1.2 Genetika

Různý výskyt roztroušené sklerózy u různých etnických skupin značí, že kromě zevních faktorů má vliv na vznik onemocnění také genetika. Má významnou úlohu především pro vnímavost jedince k onemocnění RS – narušení integrity hematoencefalické bariéry u geneticky predisponovaných osob, pravděpodobně ve spojení s faktory prostředí (2).

Hlavní geny podílející se na vzniku RS jsou geny pro MHC oblasti, geny pro TCR, geny pro konstantní a variabilní část imunoglobulinových molekul, geny pro některé složky komplementu a některé geny pro strukturu myelinu. Další suspektní skupinou jsou geny pro TNF a IL-1-RA. Kromě genů pro vnímavost

vůči RS se předpokládá existence genů pro prognózu onemocnění, která určuje vyjádření symptomatologie.

Geny MHC systému a geny pro cytokiny se obviňují zejména z výskytu RS u potomků pacientů s RS, neboť se usuzuje, že mají vliv na genetické nastavení imunitního pozadí, které rozhoduje o vnímavosti k nemoci u potomků.

Protože prozatím nebyla žádná z hypotéz o jasné příčinné souvislosti určitých genů potvrzena, je nutné považovat toto onemocnění za polygenní.

### **1.3 Etiopatogeneze roztroušené sklerózy**

Roztroušená skleróza je onemocnění charakterizované vznikem zánětlivých ložisek v bílé hmotě mozku a míchy, především kolem mozkových komor a corpus callosum. Iniciátory onemocnění jsou autoagresivní T-lymfocyty. Tyto lymfocyty jsou v periférii aktivovány (např. molekulárními mimikry – mikrobiální antigeny nebo epitopy, které jsou běžnými antigeny) a zároveň se tu pomnožují. Aktivace umožní procházet T-lymfocytům přes hematoencefalickou bariéru do mozku a míchy. Zde dochází k reaktivaci  $CD4^+$  a  $CD8^+$  lymfocytů, která je provázena produkcí cytokinů, které se podílejí na destrukci myelinových pochev. Samotný přestup lymfocytů je umožněn produkcí prozánětlivých cytokinů, které na endotelu mozkových cév zvyšují expresi adhezivních molekul a umožňují tak homing těchto lymfocytů (3). Takto porušenou bariérou pronikají také makrofágy a klidové lymfocyty. Neví se, zda porucha bariéry je ve vývoji léze prvotní, nebo se objevuje sekundárně díky poškození nervové tkáně. Nicméně porucha hematoencefalické bariéry vede k přesunu krevních elementů a působků, které iniciují nebo podporují zánětlivý proces. Na samotné demyelinizaci se podílí řada faktorů, z nichž nejdůležitější jsou T-lymfocyty, makrofágy a protilátky.

Protilátky namířené proti myelinovým antigenům se mohou účastnit destrukce myelinu, a to nejčastěji mechanismem na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity, kdy jsou protilátky shromážděny na makrofágu, který destrukuje myelin. Dále se uplatňují protilátky proti myelinovému bazickému proteinu



(MBP), který je lokalizován na spodní straně lamely myelinového obalu. Protilátky proti tomuto proteinu se tedy uplatňují až po demyelinizaci a narušení povrchu myelinové pochvy. Většina protilátek, které můžeme u pacientů s roztroušenou sklerózou detekovat v likvoru, je však pro myelinový antigen zcela nespecifických. Většinou se jedná o protilátky proti různým virům, což podporuje hypotézu, že právě viry jsou předpokládaným etiologickým agens.

V zánětlivém ložisku lze prokázat celou řadu cytokinů. Většinou se jedná o prozánětlivé cytokiny jako IL-12, IL-1 a tumour-necrosis factor (TNF). TNF je navíc schopen přímo destruovat myelin reakcí navozenou interferonem- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), který je produkován aktivovanými T-lymfocyty. V ložiskách lze také prokázat protizánětlivé cytokiny, ovšem až ve fázi, kdy zánětlivá reakce ustupuje. Jedná se hlavně o IL-10 a transformující růstový faktor- $\beta$  (TGF  $\beta$ ). Jejich nedostatečná tvorba, která je prokazatelná již na začátku nemoci je možná důvodem, proč autoreaktivní lymfocyty mohou proliferovat (4).

Při vzniku zánětlivého ložiska se také uplatňují chemokiny, především MCP-1, MCP-2, MCP-3 (monocytární chemotaktické podněty), které zajišťují přestup monocytů přes cévní stěnu a jejich kumulaci v místě zánětu. V lézích nacházíme také expresi adhezivních molekul, obzvláště ICAM-1, VCAM-1.

V lézích jsou přítomny hojně makrofágy, a to jak nacestované krevní makrofágy, makrofágy perivaskulární, tak i mikroglie. Úloha makrofágů není zcela objasněna. Na rozvoji plak se makrofágy podílejí produkcí většinou prozánětlivých cytokinů. V makrofázích lze prokázat myelinový basický protein, který je postupně degradován. Mikroglie je naopak producent celé řady růstových faktorů nezbytných pro život okolních buněk a reparaci poškozené tkáně.

Reparační schopnost oligodendocyty určuje závažnost onemocnění, které může probíhat relativně benigně, při malé aktivitě zánětlivého procesu a zachovalé reparační schopnosti, nebo jako maligní onemocnění s vysokou zánětlivou aktivitou a časnou destrukcí oligodendrocytů. Destrukčně se může uplatňovat TNF a  $\alpha/\delta$  T-lymfocyty, které napadají heat shock proteiny exprimované na povrchu oligodendrocytů. Naopak bcl-2 protein oligodendrocyty chrání před apoptózou.

Při RS dochází k axonální degeneraci. Mechanismus ničení axonu však není jasný. Na proximálním konci přetrženého axonu se vytvářejí ovoidní útvary obsahující makrofágy. Zatím není potvrzeno, zda se makrofágy podílejí na samotném přetržení axonu. Ztrátou je postižena i na MRI normálně vypadající bílá hmota, která je také prostoupena zánětlivými buňkami.

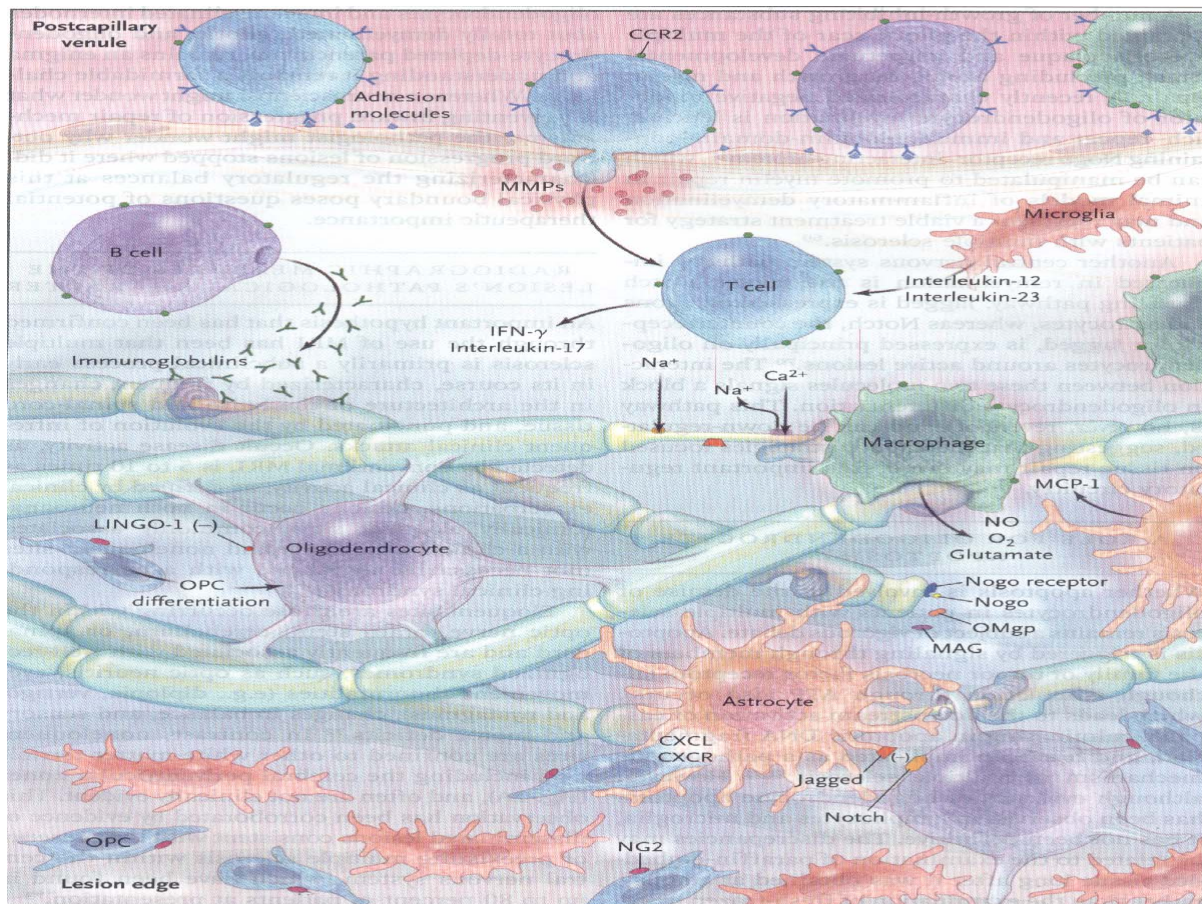
### **1.3.1 Rozvoj plak**

V akutní place nacházíme v perivenulární oblasti velké množství zánětlivých buněk (obr. 1). Infiltrát je tvořen makrofágy, lymfocyty a reaktivními astrocyty. Makroskopicky jsou plaky charakterizovány nablednutím (obr. 2). Mikroskopicky lze zjistit různou míru remyelinizace. V akutní fázi je v place různé množství oligodendrocytů. Taktéž probíhá v různé míře axonální degenerace.

V centru chronické plaky pozorujeme prořídlé demyelinizované axony oddělené výběžky fibrilárních astrocytů a makrofágy. Makrofágy z centra pozvolna mizí a shlukují se na periferii plak. Okraj samotné léze obsahuje lymfocyty, makrofágy a velké reaktivní astrocyty, a probíhá zde aktivní demyelinizace. Kolem drobných cév se shlukují lymfocyty a obalují je. V okrajích plak se objevuje remyelinizace.

Chronická vyhaslá plaka obsahuje daleko méně zánětlivých buněk. Je prostoupena výběžky fibrilárních astrocytů, mezi nimiž jsou demyelinizované axony a něco málo makrofágů. Kolem venul lze najít lymfocyty a plazmatické buňky.

Obr. 1 Plaka u roztroušené sklerózy.

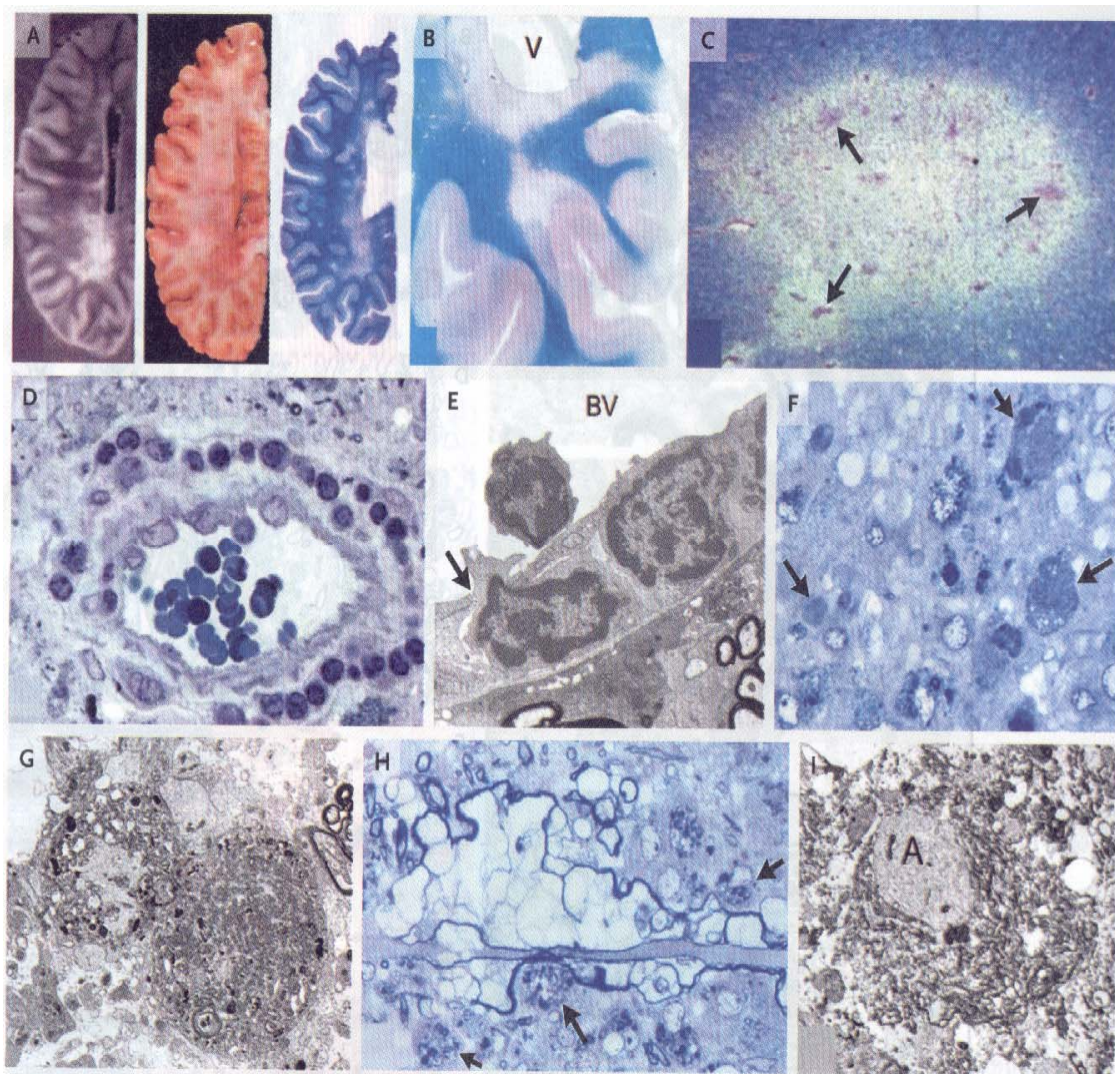


Na obrázku je znázorněna složitost dějů odehrávajících se v místě plaky. Uvnitř postkapilární venuly jsou přítomny různé adhezivní molekuly interagující s mononukleárními buňkami (T-buňky, B-buňky a makrofágy) na endoteliálním povrchu. Dále je zde znázorněno množství působků jako jsou metaloproteinázy (MMPs) podílející se na průniku proteinů do CNS, prozánětlivé a protizánětlivé cytokiny a chemokiny uvolňované T-buňkami. Interleukin-12 a interleukin-23 jsou uvolňovány mikroglíí a mohou vyvolat uvolňování IFN- $\gamma$  a IL-17. Makrofágy pohlcují internodální myelin a tím odkrývají axonální povrch a uvolňují faktory poškození jako je oxid dusnatý (NO), volné kyslíkové radikály ( $O_2$ ) a glutamát. Vstup vápníku může způsobit řadu škodlivých procesů, vedoucích později k poškození axonu a eventuálně k transekci a neurodegeneraci.

*Převzato z The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 354 ; 9.*



Obr. 2 Aktivní léze u RS v lidské tkáni (A,B,C,D,F,G,H a I) a myší tkáni (E).



A - znázornění léze v mozkové hemisféře ve frontální a parieto-okcipitální bílé hmotě. Obrázek vlevo z MRI, vpravo barvení modrým Luxolem na zobrazení myelinizovaných a demyelinizovaných oblastí. Okraje léze jsou nepřesné a nezřetelné, naznačující průběh aktivity a některé demyelinizované oblasti jsou světle modré, což svědčí pro přítomnost remyelinizace.

B - sekce temporálního laloku barvená modrým Luxolem odhaluje periventrikulární plaky rozšířené do tvaru číše = zóna demyelinizace v blízkosti mozkového sulku vpravo dole. Některé oblasti barvící se světle modře okolo hranic léze, pravděpodobně indikují remyelinizaci. V= mozková komora.

C - sekce akutní léze s nezřetelnými okraji a množstvím perivaskulárních infiltrátů (šipka).

D - (toluidinová modř) – krevní céva s erytrocyty, v akutní lézi je obkroužena malými lymfocyty – pravděpodobně T-buňkami, v přilehlém parenchymu CNS proběhla demyelinizace.

E – elektronogram léze ve spinální míše myši s experimentálně navozenou autoimunitní encefalitidou – zvířecí model RS; znázorňuje malé lymfocyty – zřejmě T-buňky, uvnitř krevní cévy (BV), jednu adheující na vaskulární endotel, jinou jak prostupuje endotel skrze otvor (šipka) a vniká do Virchow-Robinových prostor a další buňku perivaskulárně.

F – (toluidinová modř) – kompletně demyelinizované oblasti s množstvím přerušovaných a poničených axonů (šipka) sferoidního tvaru.

G – elektronogram – axonální sferoidy, každý je naplněn akumulací mitochondrií, denzních tělísek a neurofilamentami.

H – (toluid. modř) – podélný řez myelinovou pochvou obklopující axon na okraji akutní léze ukazuje tvorbu vakuol, makrofágy jsou přítomny v blízkosti degenerace myelinu (šipka) a jsou naplněny kapkami myelinu.

I – elektronogram - axon (A) v akutní lézi obklopen myelinovou pochvou, která byla přeměněna na síť vezikul – výsledek interakce s antimyelinovými protilátkami.

*Převzato z The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 354 ; 9.*

## **1.4 Klinická symptomatologie**

U většiny pacientů dominuje v prvních 5-15 letech onemocnění střídání atak a remisí nemoci. Ataka je akutní vzplanutí choroby, remisí se označuje období mezi atakami. Po atace může pacientovi přetrvávat různě závažný a rozsáhlý neurologický deficit. Tento typ průběhu se nazývá remitentní. Po ztrátě kolem 40% axonů dochází k vyčerpání rezerv nervového systému, ubývá atak a narůstá invalidita pacienta – průběh chronicko-progresivní. U 15% pacientů dochází k tomuto pozvolnému nárůstu neurologického deficitu bez atak od počátku nemoci – tzv. primárně-progresivní průběh. Vzácně dochází k nárůstu invalidity mezi atakami a nedochází ke skutečným remisím – relabující-progredující průběh a značí maligní průběh onemocnění (1).

Symptomatologie je charakterizována přítomností pouze centrálních příznaků, neboť se jedná o postižení centrálního myelinu. Klinický obraz závisí na lokalizaci demyelinizačních ložisek v CNS. Žádný z příznaků není pro RS specifický, proto patří jejich hodnocení do rukou zkušeného neurologa. Pro

začátek onemocnění jsou charakteristické poruchy zraku - optická neuritida a poruchy citlivosti ve smyslu ztráty nebo změny – brnění, pálivé parestezie. Pro poruchu citlivosti je typické, že nesleduje inervační oblast periferních nervů ani kořenů, nejčastěji se jedná o ostrůvkovité výpadky cití nebo postižení jedné končetiny či pásu na trupu. Poruchy hybnosti jsou společně s mozečkovými poruchami již závažnějším příznakem. Jedná se o obrny centrálního charakteru se zvýšenými reflexy, zánikovými i iritačními pyramidovými jevy a zvýšení svalového tonu – spasticitu. Z mozečkových poruch se vyskytuje intenční tremor, ataxie, adiadochokineze nebo titubace. Až 80% pacientů trpí v průběhu nemoci sfinkterovými poruchami jako je imperativní mikce, retence nebo inkontinence. Objektivní hodnocení přítomných sexuálních poruch je obtížné pro podíl deprese, chronicity onemocnění, únavy i vlivu léků. Nespecifickým, ale velmi častým a někdy invalidizujícím příznakem bývá únava. Z neuropsychiatrických projevů se vyskytují emoční labilita, v pozdějších stádiích spastický smích a pláč, nebo deprese, ale také poruchy kognitivních funkcí a demence. Dříve popisovanou euforii nyní vidíme jen v pokročilých stádiích neléčené choroby. U téměř 50% pacientů se vyskytují depresivní projevy, které způsobuje nejen vědomí neléčitelné progredující choroby, ale zřejmě také působení produktů zánětlivých buněk, které interferují se serotoninergním systémem.

Celý vývoj onemocnění je velmi variabilní. Někteří pacienti mohou být během několika málo let upoutáni na lůžko, ale vzácně se mohou vyskytnout případy, kdy i po 20 letech od začátku onemocnění je průběh mírný s minimálním neurologickým postižením. Většinou ale dochází k postupnému zhoršování hybnosti s vyjádřením spastických, spasticko-paretických či mozečkových syndromů.

## **1.5 Diagnostika RS**

Základem diagnostiky RS je klinický obraz nemoci, ale vzhledem k tomu, že soubor klinických příznaků není vždy jednoznačný, je nutností diagnózu potvrdit pomocnými vyšetřovacími metodami: MRI, vyšetření likvoru a evokovaných potenciálů.

MRI má z paraklinických vyšetření největší význam, a to jak pro diagnostiku onemocnění, tak i pro monitoraci průběhu a léčby. Obraz RS v MRI není specifický, ale lze jím objektivně kvantifikovat a charakterizovat patologické změny při RS u žijících pacientů. Pro specifitu průkazu onemocnění je v současné době požadováno splnění kritérií dle Mc Donalda (5), která kombinují klinický stav (ataky, objektivní léze) a pomocné vyšetřovací metody: MR, vyšetření likvoru a zrakové evokované potenciály (VEP).

Vyšetření mozkomíšního moku zůstává stále velmi důležitým pomocníkem, jak ve stanovení diagnózy, tak při diferenciálně diagnostickém rozhodování. V akutní atace se někdy objeví porucha hematoencefalické bariéry, provázená zvýšením celkové bílkoviny-především albuminu, a zároveň se zvýšeným počtem monoklonálních buněk. Ve všech fázích nemoci jsou zvýšené hladiny IgG prokazující jeho intratekální syntézu, čehož je dalším důkazem i nález plazmatických buněk v moku. IgG jeví omezenou heterogenitu prokazatelnou jako oligoklonální pruhy metodou izoelektického fokusace. Prediktivní hodnota vyšetření oligoklonálních pruhů je důležitá především v případech negativního MRI nálezu při objevení se prvních neurologických příznaků. V moku nalezneme i volné lehké řetězce imunoglobulinů v poměru posunutém ve prospěch kappa řetězců. Buňky v moku, i mimo klinickou ataku, mohou jevit známky aktivace v lymfocytární řadě. Dále lze detekovat přítomnost makrofágů, které se v případě aktivity nemoci mohou barvit pozitivně na lipidy jako projev destrukce myelinu.

Více informací o kvalitě likvorových buněk přináší vyšetření průtokovou cytometrií, která prokazuje hojnost  $CD4^+$  buněk – především paměťových, a přítomnost aktivačních znaků likvorových buněk.

Vyšetření cytokinů přináší další informace korelující s aktivitou nemoci. Jedná se o nespecifické zvýšení  $TNF\ \alpha$  a IL-2 v atace nemoci, a změněné hodnoty chemokinů, adhezivních molekul a dalších, korelujících s aktivitou zánětu.

S dostupností MRI v současné době ztrácí vyšetření evokovaných potenciálů postupně na významu. Jejich sledování v čase může být přínosné pro

hodnocení účinku terapie. Nyní se klade důraz především na vyšetření kognitivních evokovaných potenciálů, zejména v časné fázi nemoci.

Imunologické vyšetření periferní krve přináší nescifické výsledky. Je schopno odhalit různé drobné abnormality funkce imunologického systému, jako sníženou funkční schopnost supresorických lymfocytů, vyšší počty CD4<sup>+</sup> buněk, nižší počty B-lymfocytů, snížení produkce IgG – především defekty v některých podtřídách vedoucí k opakovaným infektům a tedy k nescifické aktivaci imunitního systému.

## **1.6 Terapie**

Terapie tohoto onemocnění se stále více zaměřuje na vliv imunomodulátorů, především interferonu- $\beta$  (IFN- $\beta$ ), glatirameracetátu a intravenózního imunoglobulinu. V terapii je snahou co nejčasnější zahájení dlouhodobé léčby, aby se předešlo nevratným poškozením v nervovém systému v podobě rozsáhlé demyelinizace a axonální ztráty. Léčba se zaměřuje jak na potlačení patogenetických dějů, tak na ovlivnění symptomů.

### **1.6.1. Léčba zaměřená k potlačení patogenetických dějů nemoci**

#### **Akutní ataka**

Okamžitý efekt na akutně vzniklé příznaky se dostaví po aplikaci steroidních hormonů. Lékem volby je nyní methylprednisolon pro nejmenší množství vedlejších účinků a nejlepší snášenlivost. Efekt i.v. podaných vysokých dávek vede k ústupu enhancementu zánětlivého ložiska na MRI. Protizánětlivý efekt jednorázové kúry vydrží po dobu 9 týdnů, stejně jako ukončení léčby vede po určité době k obnovení aktivity nemoci. Při akutní atace by měl pacient dostat i.v. nejméně 3 g methylprednisolonu a pokud je ke zvládnutí ataky nutná dávka vyšší než 5g, mělo by se uvažovat o kombinaci s dalšími imunomodulancii, nejčastěji jednorázově podaným cytostatikem, obvykle i.v. cyklofosfamidem. Podání ACTH se již nyní omezuje pouze na případy, kdy není možno léčit



steroidy. Jeho účinnost u většiny pacientů během léčby klesá a na nyní používaný syntetický analog se u některých pacientů vyskytují alergie.

#### Dlouhodobá terapie k prevenci atak a nárůstu neurologického deficitu

O indikaci k dlouhodobé terapii rozhoduje aktivita nemoci. Pacient, který se plně uzdravil z první ataky, není k dlouhodobé terapii indikován, neboť není známo, kdy se objeví další ataka. Mezi varovné příznaky patří výrazný nález na MRI v době první klinické manifestace, neúplná údrava z ataky s motorickým či mozečkovým deficitem a větší množství atak na začátku nemoci.

K lékům první volby patří IFN- $\beta$ , neboť je schopen snížit aktivitu onemocnění, což se klinicky projeví snížením počtu a tíží relapsů, i na MRI – snížením počtu nových lézí, redukcí nárůstu atrofie CNS. Kromě antiproliferativního účinku snižuje produkci a internalizaci IFN- $\gamma$ , TNF, IL-1. IFN- $\beta$  inhibuje migraci leukocytů přes hematoencefalickou bariéru, snižuje expresi adhezivních molekul, MHC molekul II. třídy, produkci NO. Produkci IL-10 a IL-1 RA, napomáhá tlumení zánětlivé aktivity a reparaci tkáně. Předpokládá se také, že IFN- $\beta$  zlepšuje tlumivé funkce T-buněk, které jsou u většiny RS pacientů funkčně nedostatečně zdatné a má potenciální trofický efekt, na což lze usuzovat z oddálení atrofie CNS. V současné době se používá kombinovaná léčba, kdy je IFN- $\beta$  současně podáván s malými dávkami steroidů a imunosupresiv. Glatiramer acetát je v dnešní době také zařazován mezi léky první volby u pacientů s aktivní, remitentní RS. Klinicky je glatiramer acetát schopen snižovat počet relapsů a oddálit progresi neurologického deficitu. Tato látka snižuje tvorbu prozánětlivých cytokinů a naopak vede k proliferaci Th2 a Th3 buněk, které jsou producenty protizánětlivých a imunosupresivních cytokinů. Podávání glatiramer acetátu se nedoporučuje současně s IFN- $\beta$ , neboť ten uzavírá hematoencefalickou bariéru, a tím brání přestupu Th 2 lymfocytů.

Lékem druhé volby jsou intravenózní imunoglobuliny (IVIG), podávané při neúspěchu terapie léky první volby (především z ekonomických důvodů). Jejich vysoké dávky mají imunosupresivní účinek a také zvyšují přívod látek s trofickým účinkem na poškozené buňky CNS. Při dávkování se vychází

z poločasu IgG, který nepřesahuje 4 týdny. Podávání vysokých dávek, které vykazují dobrý účinek na MRI, srovnatelný s účinkem IFN- $\beta$  a glatiramer acetátu, je však provázeno řadou závažných vedlejších účinků. Dalším lékem druhé volby je imunosupresivum azathioprim. Kombinace azathioprimu s malou dávkou kortikoidů umožňuje použití takové dávky obou léků, u nichž můžeme snadno kontrolovat vedlejší účinky. Podání této kombinace u dětí umožňuje snížit dávky steroidů, které mají vliv na uzavírání růstových chrupavek a růst.

### **Léčba ve stadiu chronické progresy**

Vzhledem k různorodosti patogenetických mechanismů je léčba v tomto stadiu velmi obtížná a neexistuje žádný doporučený postup. Terapeutickou snahou je včasné zahájení léčby, kdy ještě lze ovlivnit zánětlivé změny, neboť degenerativní pochody nejsme schopni účinně ovlivnit. Interferon  $\beta$ -1b je schopen zpomalit průběh i ve stadiu chronické progresy, avšak finanční náročnost omezuje jeho používání. Opakovaným podáváním intravenózních steroidů lze vzácně docílit stabilizace progresy onemocnění.

Pokud je výše uvedená terapie neúčinná, podávají se vyšší dávky imunosupresiv z řady cytostatik. Ty snižují počet aktivovaných T-lymfocytů, které jsou hlavními mediátory nemoci. Řada cytostatik je ve stadiu klinických pokusů a používají se k pulzní léčbě podle dvou základních schémat. Methylprednisolon a cyklofosfamid podle harvardského schéma a methylprednisolon s mitoxantronem dle francouzského schéma. Po skončení cyklu by měl navazovat méně toxický režim dlouhodobé imunomodulace. V tomto stadiu lze taktéž podávat intravenózní imunoglobuliny.

### **Experimentální terapie**

Součástí léčby řady hematologických malignit a některých solidních tumorů je vysokodávkovaná myeloablativní chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk. Tato léčba má dva důsledky : jednak těžkou supresi hematopoézy (myeloablaci), která se restartuje pomocí transplantované kostní dřeně a také těžký útlum lymfopoézy, imunoablaci. Některé lymfocytární populace prodělávají po transplantaci kostní dřeně vývoj, který má rysy

opakované ontogeneze. Preklinické experimenty s transplantací kostní dřeně u zvířecího modelu RS a první klinické zkušenosti ukazují, že u některých chorob s autoimunitním mechanismem vzniku a špatnou odpovědí na imunosupresivní terapii se může s dobrým efektem uplatnit tato imunoablativní dávka chemoterapie s následnou transplantací krvetvorných kmenových buněk. Prohloubení imunosuprese až na úroveň ablace imunitního systému a jeho následná náhrada transplantací může vést k zastavení destruktivního procesu a popř. též ke zlepšení neurologického nálezu. Tento předpoklad podporují preklinické zkušenosti u zvířecího modelu RS, ústup příznaků RS u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně pro současnou hematologickou malignitu a první klinické zkušenosti s autologní transplantací krvetvorných buněk specificky pro RS (6,7).

## **2. Deprese a roztroušená skleróza**

„Deprese je závažné, ale léčitelné duševní onemocnění se stoupajícím výskytem. Projevuje se především patologicky skleslou náladou provázenou snížením aktivity a energie.“ (8) Deprese bývá často přidružená k neurologickým stavům jako je RS, Alzheimerova choroba nebo cévní mozková příhoda (9).

Vliv stresu a nepříznivých životních okolností na rozvoj deprese byl již předmětem řady studií, které ukázaly tělesné a endokrinní následky takového vlivu (8).

Nepochybným etiopatogenetickým vlivem na rozvoj deprese disponuje samotné somatické onemocnění, které způsobuje nemocnému významnou stresovou zátěž vyvolanou obavami o zdraví, častým omezením schopností až neschopností, ale i případnou stigmatizací (10).

### ***2.1 Rozpoznání depresivní poruchy***

Jádrem tohoto problému je schopnost lékařů rozpoznat příznaky deprese, včetně nežádoucích účinků léků. Významnou měrou to pochopitelně záleží na úrovni erudice lékařů, ale především na pozornosti, kterou věnují projevům stojícím jakoby mimo jejich specializaci. Bohužel se nezřídka setkáváme s bagatelizací psychických poruch, zvláště jejich lehčích forem a stále také není považováno za přílišnou chybu nerozpoznat duševní onemocnění, na rozdíl od nerozpoznání somatické poruchy (8).

### ***2.2 Depresivní porucha indukovaná farmakologickou terapií***

Deprese indukované farmakologickou terapií mají obdobné rysy jako deprese jiné etiologie. Není u nich vyloučena přítomnost úzkosti a mohou dosahovat psychotické hloubky. Podobně jsou provázeny i vysokým rizikem sebevražedného jednání. Klinicky významná je skutečnost, že doba vzniku

deprese od nasazení depresogenní látky se obvykle pohybuje od několika týdnů až po několik měsíců. Léčba se neliší od terapie depresí jiné etiologie. Podstatným opatřením je zvážení nutnosti pokračovat v terapii depresogenní látkou a možnosti jejího nahrazení látkou v tomto ohledu bezpečnější.

Mezi látky s možným potenciálem indukce deprese u dosud zdravých jedinců se řadí některé léky z následujících skupin : psychoaktivní a návykové látky (alkohol, reserpin, kokain, marihuana, psychostimulancia), hormonální léčba (anabolické steroidy, kontraceptiva s estrogeny, kortikosteroidy, ACTH, antagonisté gonadoliberinu, progesteron, tamoxifen), léčiva kardiovaskulárního aparátu (propranolol,  $\alpha$ -methyldopa, klonidin, ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů), antipsychotika - tzv. klasické preparáty, antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, topiramát, vigabatrin), antimigrenika (flunarizin, sumatriptan), antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů (cimetidin), antagonisté H<sub>3</sub>-receptorů (ondansetron), benzodiazepiny (diazepam), sedativní hypnotika (triazolam), antihistaminika - zvláště starší preparáty, hypolipidemika, antiparkinsonika, nesteroidní antirevmatika, chemoterapeutika karcinomů, interferony, retinoidy a další často užívané látky jako např. metoclopramid, tramadol, ofloxacin a baklofen (8,10).

V replikovaných, dobře metodicky vedených studiích byla prokázána přesvědčivá indukce deprese podáváním kortikosteroidů, určitých blokátorů kalciových kanálů a digoxinu (8,10).

### **2.3 Výskyt depresí u pacientů s RS – studie**

Tématu výskyt depresí u pacientů s RS se věnovala také práce Sládkové V. a kol. z neurologické a psychiatrické kliniky FN a UP Olomouc v roce 2005. Cílem jejich práce bylo upozornit na velice častou koexistenci RS a deprese, její multifaktoriální etiopatogenezi a nutnost časného zahájení adekvátní terapie. Pracovali s náhodně vytvořeným souborem 42 pacientů s RS (11 mužů a 31 žen) s průměrným EDSS 3,2 u mužů a 2,77 u žen, které podrobili psychiatrickému vyšetření. Deprese byla prokázána u 33% nemocných, anxieta u 29%, přičemž obecně muži reagovali na chronické onemocnění spíše depresivně, zatímco u žen

dominovala úzkost. Nejvyšší hodnota ve škále deprese u mužů a anxiety u žen byla při jejich vyšetření zaznamenána u primárně progredientní formy při hodnotě EDSS 4,5. Po první atace byla velmi intenzivně prožívána úzkost u obou pohlaví (11). Menší procento depresivních nemocných ve srovnání s literaturou, kde je uváděno 40-45%, přisuzují autoři malému souboru a výběru pacientů s nižším EDSS kvůli dostupnosti psychiatrického vyšetření. Avšak procento depresivních pacientů bylo dosti vysoké na to, aby prokazovalo koexistenci deprese u RS a lékaři na ni včas mysleli a adekvátně přistupovali k její léčbě (11).

## **2.4 Léčba deprese – související poznatky**

Vztah mezi výskytem deprese, léčbou deprese a produkcí IFN- $\gamma$  mononukleárními buňkami v periferní krvi u pacientů s diagnózou relaps-remitující (RR) formou RS a depresivními poruchami byl zkoumán ve studii Mohra, Goodkina a kol. v roce 2001. Bylo zde zahrnuto 14 pacientů, kteří splňovali kritéria pro RR formu RS a závažnou depresivní poruchu chování. Jako intervencí bylo užito kognitivně behaviorální terapie (KBT), skupinové psychoterapie nebo léčby sertralinem. Výsledky potvrdily signifikantní vztah deprese k produkci IFN- $\gamma$ . Tyto objevy naznačují vztah produkce prozánětlivých cytokinů IFN- $\gamma$  autoagresivními T-buňkami u RR formy RS k míře deprese a také, že léčbou deprese se může snížit produkce IFN- $\gamma$ . Léčba deprese může tedy naskytnout novou, onemocnění modifikující léčebnou strategii, stejně tak jako symptomatická léčba pacientů s RS (12).

Jiná studie Mohra a kol. z roku 2006 se zabývala přiměřeností terapie antidepresivy u skupiny pacientů s RS léčených neurology. Studie obsahovala 260 pacientů léčených 35ti neurology. Celkem 67 (25,8%) pacientů splnilo kritéria pro těžkou depresivní poruchu. Z těchto pacientů 65,6% nebyli léčeni žádnou antidepresivní medikací, 4,7% dostávali podprahové dávky antidepresiv od svých neurologů, 26,6% dostávali dávky prahové a 3,1% dávky převyšující práh. Závěrem studie bylo konstatováno, že deprese u pacientů v USA bývá léčena nedostatečně (13).

Z výše uvedených poznatků tedy vyplývá, že nejen diagnostika deprese, ale i adekvátní léčba je pro pacienty s RS velmi důležitá a to nejen z hlediska subjektivní nepohody pacienta, ale že se může podílet i na průběhu samotného onemocnění.

## 3. Psychická zátěž u pacientů s RS

### 3.1 Stresová reakce a imunitní systém

„Stres je nescifická, stereotypně nastávající reakce organismu na zátěžové vlivy (stresory). Stresor může být psychologický (strach, vztek), fyzikální (chlad, horko), chemický nebo fyziologický (trauma, silná námaha, nedostatek vody nebo potravy, hypoglykémie atd.), patřící obecněji do působení exogenního prostředí.“ (14)

Stresem (zátěží) se obvykle rozumí složité situace, které znamenají pro organismus biologicky závažné změny v jeho činnosti. Existuje individuální citlivost ke stresu. Bezprostředně při stresu dochází k aktivaci sympatické složky vegetativní nervové soustavy a dochází k vyplavení adrenalinu z dřeně nadledvin. Stresová reakce je tedy primárně odpovědí hormonální.

Komunikace mozku s imunitním systémem se děje prostřednictvím hypotalamo-hypofýzo-adrenální osy. Také je známa přímá inervace lymfatických orgánů a působení neurotransmiterů, především noradrenalinu na lymfocyty s kaskádou dějů na buněčné a molekulární úrovni.

„Psychologický stres může ovlivnit v řadě ohledů integrující spojení mezi imunitním, centrálním nervovým a endokrinním systémem člověka. Psychologický stres může potlačit, ale i zvýšit imunitní funkce v závislosti na typu stresoru a sledovaných imunitních proměnných.“(14) (tab.1)



Zvýšené počty leukocytů, lymfocytů, neutrofilů, monocytů, CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD2<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup>, CD21HLA-DR<sup>+</sup> T-buněk a CD19<sup>+</sup> B-buněk

Signifikantně snížený CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T-buněčný poměr

Časově závislý CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> poměr a počty leukocytů, neutrofilů a CD2<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> T-buněk byl prokázán

Zvýšený sérový sgp 130 a sCD8, IL-1RA a CC16

Signifikantně zvýšené hladiny IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1RA, IFN- $\gamma$  a IL-10

Počty aktivovaných T-buněk: CD2<sup>+</sup>CD26<sup>+</sup> a CD2<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> T-lymfocytů byly pozitivně korelovány s produkcí TNF- $\alpha$ , IL-6 a IL-10

Závěr:

- psychologický stres vyvolává imunitní odezvu se vzájemně vztaženými znaky imunosuprese a aktivace
- stresem vyvolané změny cytokinů, souvisejí se stresovými změnami v distribuci změn periferních leukocytů
- změny produkce prozánětlivých cytokinů jsou částí homeostatické odpovědi na akutní psychologický stresor
- stresem vyvolaná úzkost může být podobná Th1-typu odpovědi

Tab. 1. Vliv psychologického stresu (akademický zkuškový stres) na imunitní odpověď studentů (Maes a spol., 1999)

Převzato z Kovářů H., Kovářů F. *Základy neuroimunomodulace*, Galén 2005.

### 3.2 Přijetí diagnózy jako psychická zátěž

Emoční zátěž pacienta plynoucí z jeho onemocnění můžeme hodnotit z několika hledisek. Ze strany pacienta jde o samotný postoj k onemocnění, pokus o následnou adaptaci a přijmutí nové role ve společnosti. Dalšími důležitými aspekty jsou reakce rodiny na onemocnění příbuzného, partnerské vztahy a konflikty a možná sociální izolace.

Reakce pacienta na diagnózu onemocnění RS je závislá v počátku především na formě průběhu prvních příznaků. Postupnému průběhu většina pacientů nevěnuje velkou pozornost, dokud nedojde ke komplikacím a zhoršení zdravotního stavu nemocného. Na rozdíl od formy rychle progredující, která pacienta vyděsí poruchou zraku, hybnosti, bolestmi, únavou, poruchami paměti, nesoustředěností a jinými příznaky onemocnění.

Obvykle pacient prochází fází šoku, když se dozví o nevléčitelnosti svého onemocnění, s vyhlídkou na trvalou invaliditu. Emocionální reakce bývají různé. Může se objevit lhostejnost, nechápání dosahu choroby a nedůvěra ve správnost diagnózy. Druhá skupina pacientů nepokládá svůj zdravotní stav za vážný a věří ve vyléčení. Do třetí skupiny by se dali zařadit lidé reagující depresivním chováním, strachem z bezmocnosti a invalidity, pocitem neštěstí a sebevražednými úmysly. Ženy reagují na oznámení diagnózy bouřlivěji než muži, což se připisuje strachu z nepříznivého dopadu onemocnění na rodinu, narušení stability manželství, ztráty výdělečné schopnosti a omezení společenských styků.

Emocionální zážitek z velké míry závisí na zdroji a způsobu poučení o chorobě a její prognóze. Naprosto nevhodné je vytvoření si představy o svém onemocnění na základě kontaktu s invalidními pacienty hospitalizovanými na oddělení, respektive v lázních. Toto může být zdrojem iatrogenní traumatizace, a proto bych zde chtěla zdůraznit nutnost a význam sdělování diagnózy citlivou formou, s vysvětlením nejasností a obav pacientovi.

Mezi další faktory, které významným způsobem ovlivňují postoj pacienta k onemocnění se řadí stupeň funkčního omezení, délka trvání obtíží, věk pacienta, intenzita a frekvence atak, úroveň a stupeň realizace životních plánů, finanční situace, vztahy okolí a zejména rodiny, rodinného prostředí k jeho onemocnění a schopnost přizpůsobit se nevyhnutelné změně způsobu života (15).

### **3.3 Vliv stresujících životních událostí na rozvoj RS**

#### **3.3.1 Stresující událost a následný vznik nových Gd+ lézí**

V roce 2000 vyšel v časopise *Neurology* článek dr. Mohra, dr. Goodkina a kol. přinášející nové poznatky ve vztahu stresujících životních událostí, psychologické nepohody a následného rozvoje gadolinium-enhancujících (Gd+) mozkových lézí. Byla to první prospektivní longitudinální studie tohoto vztahu. 36 pacientů s relapsující formou RS byli hodnoceni každé 4 týdny po dobu 28 až 100 týdnů. Výsledkem pro celý vzorek pacientů bylo, že vzestup konfliktů a narušení běžného života bylo následováno vzestupem rozvoje nových Gd+ lézí o

8 týdnů později. Avšak nebyl prokázán vztah mezi psychologickým stresem nebo nepohodou a klinickou exacerbací. Jejich data tedy potvrdila přítomnost předpokládaného vztahu stresujících událostí a aktivity RS onemocnění, i když neprokázali dostatečně silný vztah ke spolehlivé předpovědi klinické exacerbace u konkrétního pacienta (16).

### **3.3.2 Stresující události a rozvoj RS - studie**

Otázkou vlivu psychologického stresu na vznik nebo rozvoj RS se zabývala studie dr. Goodina et al. publikovaná v roce 1999. V této době se zvyšoval zájem o problematiku vzájemného působení mezi stresem a imunitním systémem, vlivu imunitního systému na distribuci T-buněk, souvislosti mezi poruchami hypotalamo-hypofýzo-adrenální osy a RS onemocněním a možného vlivu stresem indukovaných heat-shock proteinů na patogenezi onemocnění. Z dosavadních poznatků na biologickém modelu vyplývaly nové možnosti vývoje poznání. Faktorem, který omezoval výzkum v této oblasti byl kromě obtížnosti hodnocení vlivu psychologického stresu i nedostatek schválených souhlasných škálovacích systémů stresu. Toto však neznamená, že rozdílné typy stresu nemohou být hodnoceny validními a spolehlivými způsoby. Míra vztahu mezi psychologickým stresem a RS je rozdílná pro různé typy a stupně stresu, což komplikovalo interpretaci tehdy dostupných dat. Závažnost stresu se může pohybovat od malého rozrušení až k život ohrožující nebo psychologicky traumatizující životní události. Autoři v závěru připustili pravděpodobnost existence vztahu mezi stresem a následným nástupem nebo zhoršením onemocnění RS a zdůraznili potřebu validních prospektivních dat, neboť dosavadní studie byly omezené a data byla pro stanovení přítomnosti vztahu nedostačující (17).

Různé studie naznačovaly významnost stresu jako spouštěče aktivity onemocnění, ale jiné studie tento vztah nepotvrdily nebo dokonce prokázaly ochrannou funkci stresu. Tento rozpor může být výsledkem množství chyb při vedení výzkumu, zahrnující řídký monitoring pacientů, chyby subjektivního hodnocení a také nedostatek adekvátních kontrol (18). V níže uvedené studii Ackermana a kol. se autoři zaměřili na tyto sporné otázky v longitudinální

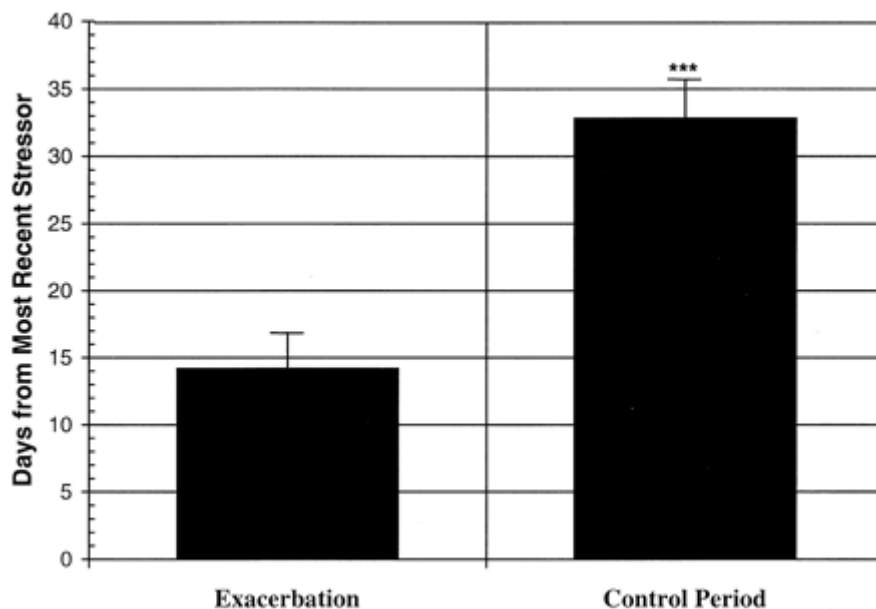
prospektivní studii pacientů s RS. Signifikantní vztah mezi stresujícími životními událostmi a RS exacerbacemi by mohl naznačovat, že stres hraje příčinnou roli v těchto epizodách a poskytnout další pohled na faktory určující směr a rozsah tohoto vztahu.

Jedna z posledních studií zabývající se vztahem mezi stresujícími událostmi a rozvojem RS autorů Kurt D. Ackerman a kol. vyšla v roce 2002 v časopise *Psychosomatic medicine* pod názvem *Stressful life events precede exacerbations of multiple sclerosis*. Autoři průběžně sledovali životní události a změny zdravotního stavu u pacientů s RS k určení, zda mohou stresující události spouštět exacerbaci RS. Do studie bylo zavzato 23 pacientů s relaps-remitující formou RS po dobu jednoho roku. Pacienti účastníci se studie byli informováni, že studie se zabývá výzkumem faktorů spojených s exacerbací RS, zahrnující užívání drog a alkoholu, infekční onemocnění, deprese, hormonální a imunitní změny, a stresující události. Účastníci byli kromě onemocnění RS zcela zdraví. Všichni měli klinicky definovanou relaps-remitující nebo sekundárně-progredující formu RS. Při vstupu do studie byli pacienti v remisi a neužívali kortikosteroidní léčbu po dobu minimálně dvou předchozích měsíců. Protože velká většina pacientů s RS užívá onemocnění modulující terapii jako je interferon- $\beta$  nebo glatiramer acetát, byla jim tato terapie ponechána. Avšak pokud někdo změnil svoji imunomodulační léčbu během studie, byl ze souboru vyřazen.

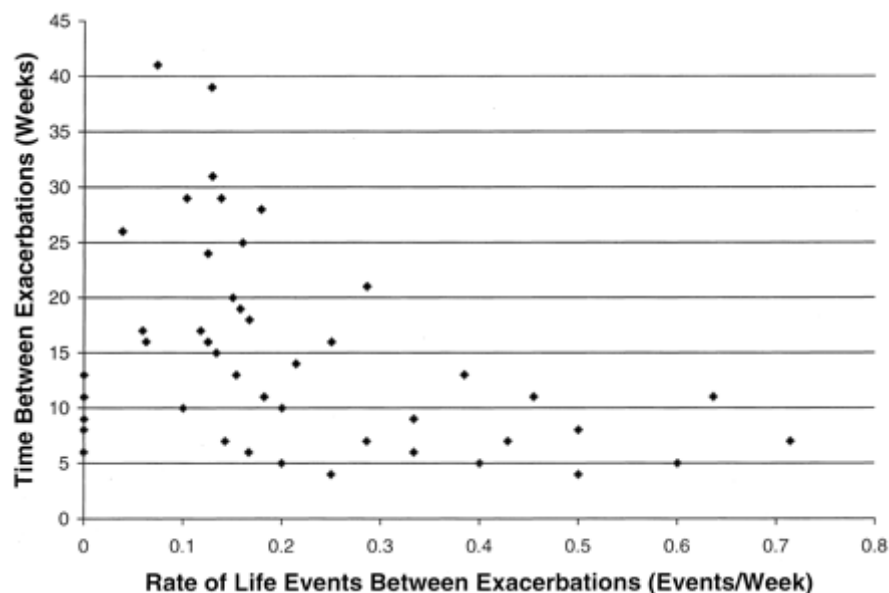
Bylo sledováno 23 žen s RS po dobu jednoho roku. Každý týden vyplňovaly dotazník mapující jejich psychický stav. Další informace o možných stresujících událostech byly získávány z týdenních zápisků zaznamenávajících proběhlé události a starosti. Neurologické symptomy byly také sledovány s týdenní frekvencí během celého roku. Potenciální RS exacerbace byly ověřovány neurologem, který nebyl seznámen s přítomností ani s načasováním stresorů.

Autoři dospěli k výsledku, že 85% exacerbací bylo spojeno se stresující událostí předcházející o 6 týdnů. Stresující zážitek se vyskytl v průměru 14 dní před exacerbací ve srovnání se 33 dny, které předcházely náhodně vybranému kontrolnímu datu (graf 1). Další analýzy potvrdily, že vzestup frekvence stresujících zážitků byl sdružený s větší pravděpodobností RS exacerbace (graf 2).

Výsledky jejich studie odpovídají hypotézám potvrzujícím stres jako potenciální spouštěč aktivity onemocnění u pacientů s RR formou RS (18).



Graf 1. Doba od posledního stresujícího zážitku k nástupu exacerbace a kontrolní perioda (42 dnů maximum) u žen s RR nebo sekundárně progredující formou RS. Převzato z *Psychosomatic medicine*, 2002, vol. 64, issue 6.



Graf 2. Diagram rozptylu intervalu mezi exacerbacemi a mírou stresujících událostí během tohoto intervalu u žen s RR nebo sekundárně progredující formou RS. Převzato z *Psychosomatic medicine*, 2002, vol. 64, issue 6.

Dr. Buljevac a kol. v roce 2003 publikovali studii jejímž cílem bylo prozkoumání vztahu mezi stresujícími událostmi nesouvisejícími s onemocněním RS a vznikem exacerbace u RR formy RS. Jednalo se o longitudinální prospektivní kohortovou studii pacientů neurologických klinik v Nizozemí. Autoři potvrdili souvislost mezi stresujícími událostmi a nárůstem počtu exacerbací u RR formy RS. Vyzorovali, že přítomnost alespoň jedné stresující události během předchozích čtyř týdnů byla sdružená s dvojnásobným rizikem exacerbace v týdnu následujícím. Z jejich sledování vyplynulo, že efekt stresu na exacerbace není závislý na dávce – množství událostí. Ověřený vztah byl nezávislý na spouštěcím efektu infekčních onemocnění na exacerbaci RS (19).

## 4. Kazuistiky

Při svém pozorování v poradně pro RS neurologické kliniky FNKV jsem se zaměřila na pacienty užívající antidepresivní terapii. Vytvořila jsem soubor 18 pacientů, u kterých jsem se zaměřila na retrospektivní vyhledávání psychicky náročných situací a následný vývoj jejich onemocnění, případně pozitivní vliv nasazení antidepresivní terapie, psychoterapie nebo lázeňské léčby na průběh onemocnění. Vzhledem k malému souboru a retrospektivní práci jsem se rozhodla své poznatky uvést prostřednictvím tří zajímavých kazuistik, které názorně potvrzují poznatky výše zmiňovaných studií.

**Kazuistika č.1** : 48-letá pacientka K.Z. dg. v roce 1992, v péči poradny od roku 1999, kdy EDSS 2-2,5, stacionární stav, ataky 2× ročně. V té době již užívala Lexaurin a Neurol a byla jí doporučena změna na SSRI. Na jaře roku 2000 absolvovala psychoterapii, v té době užívala Deprex. V červnu 2000 psychické problémy zlepšeny o 80%, převedena na Zoloft. Leden 2001 při vyšetření neklid až agravace, doporučeny dále kontroly u psychiatra, eventuálně změna antidepresivní terapie, popřípadě doporučení KBT. Duben 2001 pacientka udává zhoršení stavu během konce ledna – zejména zhoršená stabilita a slabost levostranných končetin. Objektivně těžký anxiózně – depresivní syndrom se známkami somatizace, užívá Neurol a Zoloft. Červenec 2001 po stresové situaci dané úmrtím matky se akcentovaly bolesti v končetinách a poruchy stability. Objektivně mírná akcentace reziduálního neurologického nálezu. Terapie : Neurol 1g 2×denně, Zoloft 2×1. Září 2001 výrazné zhoršení během posledních 3-4 týdnů zejména z hlediska stability, výrazné bolesti v kříži, objektivně subdepresivní, doporučená terapie Zoloft 1×1, Neurol 0,5. Listopad 2001 objektivně depresivní syndrom, EDSS 3,5. Stav přetrvává do února 2002, výrazná psychosomatizace, objednána k psychologickému vyšetření, kde pacientce diagnostikována těžká deprese se suicidálními tendencemi, dysfunkční manželství a doporučena psychoterapie. Leden 2003 dochází na psychiatrii, bere Zoloft a Lexaurin, zcela bez ovlivnění výrazné psychosomatické a depresivní složky, objektivně

depresivní, doporučena psychofarmakoterapie a KBT. Dále subjektivně stále zhoršování stavu, objektivně bez výrazného neurologického postižení. Přetrvává depresivita a tak přidáno Trittico. Po 3-týdenním pobytu na horách snížení akcentace depresivní složky. Ustálený průběh onemocnění. V říjnu 2005 pacientka přichází pro akcentaci únavy a stavu vyčerpanosti během posledních 14 dnů. Přidružena i akcentace psychické rozlady pro opětovné domácí problémy. Objektivně není přítomna výraznější deprese ani anxieta, stav stabilizovaný. Poslední kontrola v srpnu 2006, kdy není přítomna výraznější deprese ani anxieta.

**Kazuistika č.2** : 62-letá pacientka M.M. dg. v roce 1998 remitentní forma RS, nekuřačka. Prosinec 2000 subdepresivní, EDSS 2,5-3,0, užívá Ranisan na noc a Letrox.. V srpnu 2002 se pacientka cítí velmi dobře, bolesti v zádech ovlivněny terapií, doporučena komplexní lázeňská léčba. Stav stabilizovaný až do září 2003, kdy operována matka pacientky. Pacientka tuto situaci psychicky hůře snášela, objevilo se u ní zhoršení chůze, a to více na pravé dolní končetině, ušla s oporou pouze několik metrů. Pacientka přijata k hospitalizaci. Listopad 2003 pacientka depresivní, RR forma s relativně rychlejší progresí, EDSS 5,5, doporučen Citalec. Přes stálou terapii Citalecem v červenci 2004 objektivně depresivní syndrom přetrvávající do listopadu, doporučená terapie Citalec 20 3×1. V červnu 2005 cílené psychologické vyšetření se závěrem: ladění středně těžké depresivní se suicidálními symptomy vázané na významné omezení aktivit a ztrátu pracovního uplatnění a zájmů. V aktuálním psychickém stavu významné úzkostné projevy u premorbidně instabilní osobnosti s tendencí dělat si starosti. Celkový stav pacientky, její utvrzení v nemoci a v bolestech a významné snížení aktivit posiluje příliš úzkostný manžel. V lednu 2006 při kontrole změna terapie místo Deprexu doporučen Efectin. Srpen 2006 pacientka subdepresivní, EDSS 4,5-5,0, neurologický nález stabilizovaný, místo Efectinu Esprital 0,5 na noc. Doporučení: posouzení míry depresivní složky u chronických bolestí a eventuálně posílit antidepressivní léčbu.



**Kazuistika č.3** : 51-letý pacient P.Z. dg. v roce 2001, od té doby užívá Deprex. Při kontrole v dubnu 2001 pro neúčinek zvýšena dávka Deprexu na 2 tbl. denně. Za měsíc poté přichází pro děsivé tragické sny po Deprexu, doporučeno jeho postupné vysazení. V srpnu 2001 obtíže se sháněním pracovního místa, t.č. bez antidepressivní terapie. Duben 2002 stav po další atace, k terapii přidán Neurol. Za 3 týdny poté přidán Deprex 1-0-0. Říjen 2002 po dohodě s obvodním lékařem a psychiatrem vysadil před 1 týdnem Deprex. Prožil stresující událost - ukradení nového auta, které vlastnil 3 hodiny, a došlo ke zhoršení křečí v horních končetinách. V lednu 2003 nepozorováno žádné zřetelnější zhoršení stavu. S psychiatrem domluvena léčba Citalecem, již 2 týdny, ale zatím nepomáhá. Deprex dle pacienta byl účinnější. U pacienta přetrvávají vizuální pseudohalucinace, zejména noční, velmi děsivé. Prožívá řadu stresových momentů v rodině – opakované krádeže, poruchy domácích spotřebičů. Citalec užívá nadále. Duben 2003 Citalec pacienta uklidňuje, děsivé sny se vyskytují již méně často. Toho dne se pohádal s policisty po soudním líčení k návratu jeho ukradeného vozu, poté ztratil sílu v dolních končetinách. Leden 2004 relativně příznivá stabilizace neurologického nálezu na kmenově-mozečkovém reziduu, do jisté míry i díky posílené antidepressivní léčbě. Červenec 2004 nově diagnostikovaný tumor jater - zatím neuzavřeno. V říjnu toho roku doporučeno neuropsychologické vyšetření na depresi a kognitivní funkce. Červenec 2005 pobyt na Sázavsku, výrazné zlepšení stavu – nepadá, zlepšená stabilita, avšak stále kouří. Remise RS, EDSS 3,0. Skoro celé září strávil na Kokořínsku u příbuzných a výrazně mu to svědčilo, EDSS 2,5. Duben 2006 cítí se unavený, bolí ho klouby a svaly, kvůli změnám počasí se cítí celkově hůře, což se projevuje i ve fyzickém stavu. Má jarní depresi, současně úmrtí tchýně. Objektivně zhoršení stability a menší dosah chůze. Červenec 2006 pacient se cítí hůře kvůli vedrům. Popisuje zhoršenou stabilitu, motání hlavy, křeče ve všech končetinách a kratší dosah chůze, zapomíná a plete si výrazy a na pravé oko vidí stabilně hůře. Cítí se unavený, stále by spal. Pacient je v plném invalidním důchodu, v blízké době má jít před posudkovou komisí. EDSS 4,0. Doporučení: není schopen soustavné výdělečné činnosti.

## Závěr

Cílem mé diplomové práce bylo shromáždit současné poznatky o vlivu psychické zátěže na rozvoj onemocnění RS a z nich vyplývající hypotézy porovnat se souborem pacientů poradny pro RS neurologické kliniky FNKV. Novější studie ze kterých jsem čerpala tento vztah potvrzují, avšak upozorňují na důležitost objektivizace a přesnost kritérií pro hodnocení psychického stresu. V některých těchto studiích již byl neurologický stav hodnocen lékařem, který nebyl seznámen s předchozí psychickou zátěží pacienta, což také přispělo k objektivitě posouzení. Některé dřívější studie, které souvislost mezi stresem a následnou progresí onemocnění nepotvrdily, byly novějšími výzkumy označeny za nedokonale provedené a to především pro nepřesnost definování kritérií, jak stresujících událostí, tak i rozvoje onemocnění. Jedním z důležitých pokroků bylo nasbírání dostatečného množství dat v prospektivních studiích s přesně definovanými škálovacími systémy. I když stále přetrvává nepřesnost plynoucí ze subjektivního hodnocení stresující události a jejího prožívání pacientem. Také je nutné brát v úvahu možnou komorbiditu, případně exogenní vlivy podílející se na progresi onemocnění a povahu samotného onemocnění.

V závěru se tedy přikláním k názorům podporujícím vzájemnou souvislost mezi psychickým stresem, imunitním systémem a progresí onemocnění RS. Hypotézy vyplývající ze studií se potvrdily také při mém pozorování v poradně pro RS, avšak tak malý soubor pacientů nelze statisticky hodnotit a vzhledem k retrospektivnímu sběru dat nelze vyvodit validní a přesvědčivý výstup, neboť se jednalo o velmi rozmanitá a neporovnatelná data a také vzhledem k možnosti současného působení více vlivů na progresi onemocnění.

Svou prací chci upozornit na důležitost psychické pohody pacientů, neboť jak vyplývá z výše uvedených studií a mého pozorování, stres může zhoršovat průběh onemocnění. Z preventivního hlediska je tedy velmi důležité nejen odhalit depresivní či jiné poruchy chování, které by mohly vést k nadměrnému psychickému zatěžování pacienta, ale také jejich efektivní léčba, která bývá často velmi komplikovaná.

## Souhrn

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrální nervové soustavy, které vede k demyelinizaci nervových vláken a jejich přímému poškození. Je řazena mezi autoimunitní degenerativní choroby. Prevalence v naší oblasti je mezi 50-150 na 100 000 obyvatel. Onemocnění nejčastěji začíná mezi 20-30 rokem a postihuje 2×více ženy. Na vznik onemocnění má kromě zevních faktorů vliv také genetická predispozice jedince. Iniciátory onemocnění jsou autoagresivní T-lymfocyty, které jsou po aktivaci schopny procházet hematoencefalickou bariérou a společně s dalšími působky iniciují nebo podporují zánětlivý proces. U pacientů s RS se často objevují depresivní poruchy chování, avšak léčba antidepresivy bývá často nedostatečná. Psychická zátěž pacientů je těžko hodnotitelná pro náročnou objektivizaci a nelze vyloučit současné působení i jiných exogenních vlivů na rozvoj onemocnění. Samotné přijetí diagnózy je často pro pacienta velmi náročné a je na ošetřujícím lékaři, aby sdělování diagnózy nebylo zdrojem iatrogenní traumatizace pacienta. Ve výše uvedených studiích se potvrdila souvislost mezi stresujícími životními událostmi a rozvojem nových lézí nebo progresí klinické symptomatologie, stejně jako při mém pozorování v poradně pro RS neurologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze.

## Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, which leads to demyelination of the nervous fibres and their destruction. This disease belongs to the group of autoimmune degenerative diseases. Prevalence rate in our area is about 50-150 for 100 000 inhabitants. The disease begins mostly at the age of 20-30 years and influences twice that much women than men. In the genesis of the disease there can be found external factors as well as individual genetic predisposition. Initiators of the disease are autoaggressive T-cells, that can cross the brain-blood-barrier after their activation and are able to initiate or support inflammatory process in the participation of another active substances. Patients with MS often suffer from depressive disorders, but the therapy has not been adequate and sufficient yet. Difficult objectification makes the psychological stress very hard to evaluate. At the same time there can not be ignored another exogenetic synchronous influences in the pathogenesis of the disease. The diagnosis acceptance by itself is enormously difficult for a patient and it is in the compatibility of the medic not to cause iatrogenic traumatization for the patient. Connection between stressful life events and developement of new laesions or clinnical symptomatology progress has been confirmed in the studies listed above, as well as my researching in the centrum for multiple sclerosis at the neurologic clinic of Faculty Hospital Královské Vinohrady in Prague.

## Seznam použité literatury

1. NEVŠÍMALOVÁ, S. a kol. *Neurologie*. Praha : Galén, 2002. 368 s. ISBN 80-7262-160-2.
2. FROHMAN, E.M. et al.. Multiple sclerosis – The Plaque and Its Pathogenesis. *The New England journal of medicine*, 2006, vol. 354, p. 942-955.
3. MALE, D. et al. Lymphocyte migration into central nervous systém modelled in vitro. *J. Neuroimmunol*, 1992, vol. 40, p.167-176.
4. MUSSETE, P. et al. The pattern of production of cytokine mRNA is markedly altered at the onset of multiple sclerosis. *Res Immunol*, 1996, vol. 147, p. 435-441.
5. JINOCHOVÁ, M. a kol. Roztroušená skleróza mozkomíšní a magnetická rezonance. *Čas. Lék. čes.*, 2003, roč. 142, č. 3, s. 144-149.
6. KOZÁK, T. a kol. Imunoablace s transplantací krvetvorných buněk v léčbě roztroušené sklerózy. *Čas. Lék. čes.*, 2000, roč.139, č. 9, s.263-266.
7. HAVRDOVÁ, E. a kol. *Neuroimunologie*. Praha : Maxdorf, 2001. 451 s. ISBN 80-85912-24-4.
8. ANDERS, M., UHROVÁ, T., ROTH, J. a kol.. *Depresivní porucha v neurologické praxi*. Praha : Galén , 2005. 280 s. ISBN 80-7262-306-0.
9. BUTT, Z.and DEMAREE, H.A.. Assessing depression in patients with multiple sclerosis. *Int. Journal of MS care*. 2004, vol. 6, issue 3, p.116-122.
10. VALIŠ, M. a kol. Únava u roztroušené sklerózy mozkomíšní a možnosti jejího ovlivnění v neurologické praxi. *Neurologie pro praxi*, 2005, č. 1, s. 40-41.
11. SLÁDKOVÁ, V. a kol. Výskyt depresí u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.*, 2006, č. 4, s. 280-285.
12. MOHR, D.C. et al. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific Th1 responses in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 2001, vol. 58, no. 7, p. 1081-1086.
13. MOHR, D.C. et al. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Multiple sclerosis*, 2006, vol.12, no. 2, p. 204-208.
14. KOVÁŘŮ, H. a KOVÁŘŮ, F. *Základy neuroimunomodulace*. Praha : Galén, 2005. 216 s. ISBN 80-7262-316-8.
15. GULÁŠOVÁ, I. Psychické problémy pacientov s diagnózou sclerosis multiplex. *Neurologie pro praxi*, 2004, č. 1, s. 42 - 46.
16. MOHR, D.C., GOODKIN, D.E. et al. Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology*, 2000, vol. 55, p. 55-61.
17. GOODIN, D.S. et al. The relationship of MS to physical trauma and psychological stress. *Neurology*, 1999, vol. 52, p. 1737.
18. ACKERMAN, K.D. et al. Stressful life events precede exacerbations of multiple sclerosis. *Psychosomatic Medicine*, 2002, vol. 64, no. 6, p. 916-920.

19. BULJEVAC, D. et al. Self reported stressful life events and exacerbations in multiple sclerosis : prospective study. *British Medical Journal*, 2003, 327 : 646.

## Seznam obrázků, tabulek a grafů

<b>Obr. č. 1</b> Plaka u roztroušené sklerózy	11
<b>Obr. č. 2</b> Aktivní léze u RS v lidské a myší tkáni	12
<b>Tab. č. 1</b> Vliv psychologického stresu na imunitní odpověď	25
<b>Graf. č. 1</b> Doba od posledního stresujícího zážitku k nástupu exacerbace	29
<b>Graf. č. 2</b> Diagram rozptylu intervalu mezi exacerbacemi a mírou stresujících událostí	29