proLékaře.cz | 4.5.2024

Autonomní dysfunkce a její diagnostika u roztroušené sklerózy

Autonomic Dysfunction and its Diagnostic Tools in Multiple Sclerosis

Souhrn

Dysfunkce autonomního nervového systému patří k častým klinickým projevům roztroušené sklerózy (RS). Incidence autonomní dysfunkce (AD) u pacientů s RS se v různých studiích pohybuje mezi 16 a 80 % a jednoznačně se zvyšuje s délkou trvání RS a progredující disabilitou. Může se však projevit v kterékoli fázi demyelinizačního onemocnění a dokonce může být jeho prvním klinickým projevem. AD významně ovlivňuje kvalitu života pacientů s RS a přispívá k celkové disabilitě. Přesto postižení autonomního nervového systému patří mezi stále relativně poddiagnostikované symptomy tohoto onemocnění. Nejčastějším a nejzávažnějším typem AD u pacientů s RS je narušení funkce kardiovaskulárního a/nebo urogenitálního systému. Méně častá je dysfunkce gastrointestinální, sudomotorická či narušení pupilomotoriky. Autonomní (především kardiovaskulární) dysfunkce u pacientů s RS také úzce souvisí s rozvojem únavy. Cílem tohoto sdělení je poskytnout přehled jednotlivých typů AD u pacientů s RS a možností jejich diagnostiky.

Abstract

Autonomic nervous system dysfunction (AD) represents a frequent clinical presentation of multiple sclerosis (MS). According to published studies, the incidence of AD in MS patients ranges between 16 and 80% and gradually increases with the length of the demyelinating disease and with the progression of disability. However, AD can occur in any phase of MS and can even represent its first symptom in some patients. Autonomic dysfunction has a significant negative impact on the quality of life in MS patients and contributes to overall disability. Even so, autonomic nervous system dysfunction is frequently underdiagnosed in patients with multiple sclerosis. Cardiovascular and urogenital dysfunction are the most frequent types of AD in MS patients with the highest impact on their clinical status and the quality of life. Less frequently, gastrointestinal, sudomotor or pupilomotor dysfunction can be found. Autonomic (in particular cardiovascular) dysfunction in multiple sclerosis is closely related to fatigue, another frequent clinical symptom in MS patients. The aim of this paper is to sum up the spectrum of symptoms of autonomic dysfunction in multiple sclerosis and its diagnostic tools.

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Diagnostika a patofyziologie neuropatické bolesti“ číslo MUNI/A/1072/2015 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2016, grantovým projektem Interní Grantové Agentury (IGA MZ ČR NT 13523-4), projektem MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a interními zdroji CEITEC MUNI.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

I. Šrotová, E. Vlčková, J. Bednařík

Neurologická klinika LF MU a FN Brno
CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: evlckova@email.cz

Přijato k recenzi: 12. 11. 2015
Přijato do tisku: 14. 1. 2016

Klíčová slova

roztroušená skleróza – dysfunkce autonomního nervového systému – ortostatická intolerance – močová inkontinence – močová retence – sexuální dysfunkce – gastrointestinální dysfunkce – pocení

Key words

multiple sclerosis – autonomic nervous system diseases – orthostatic intolerance – urinary incontinence – urinary retention – sexual dysfunction – gastrointestinal dysfunction – sweating

proLékaře.cz | 4.5.2024

Úvod

Autonomní dysfunkce (AD) je častý a závažný symptom roztroušené sklerózy (RS) [1,2], který významně ovlivňuje kvalitu života pacientů s tímto onemocněním [3].

Incidence autonomních symptomů se u pacientů s RS dle různých studií pohybuje v rozmezí od 16 do 80 % [4]. Výskyt subjektivně vnímaných obtíží je přitom poněkud častější než objektivní průkaz AD pomocí příslušných paraklinických (většinou elektrofyziologických) metod [1].

Postižení autonomního nervového systému (ANS) se může objevit již v počátečních fázích neurologického onemocnění [4], nejčastěji ale výskyt symptomů vegetativní dysfunkce narůstá s délkou trvání onemocnění RS [5].

U pacientů s RS dochází v různé míře k postižení sympatického i parasympatického nervového systému. Sympatická dysfunkce vzrůstá s délkou trvání RS, zatímco postižení parasympatiku koreluje spíše s progresí klinické disability [6].

Etiopatogeneze rozvoje AD u RS je vysvětlována přítomností demyelinizačních lézí ve strukturách mozku a míchy, odpovědných za centrální regulaci ANS. Jedná se především o léze oblasti v okolí 4. mozkové komory v mozkovém kmeni a o postižení prodloužené a spinální míchy [7,8]. Saari et al prokázali, že míra postižení ANS u pacientů s RS je přímo úměrná celkovému objemu lézí na magnetické rezonanci (MR) mozku [9]. Tato korelace neplatí u postižení spinální míchy, kde míra AD souvisí spíše s míšní atrofií než s přítomností demyelinizačních ložisek. AD u pacientů s RS tedy vzniká nejen jako důsledek demyelinizace, ale také v rámci axonální ztráty (např. jako podkladu spinální atrofie) [10].

Klinická manifestace AD u pacientů s RS je poměrně variabilní. Mezi nejčastější projevy patří sfinkterová dysfunkce a dysfunkce kardiovaskulární [4]. Ostatní symptomy (např. sudomotorické, gastrointestinální, sexuální a pupilomotorické) se vyskytují méně často [4]. Většina zmíněných projevů vegetativní dysfunkce přispívá k celkové disabilitě pacientů s RS [5].

Ačkoliv postižení ANS jednoznačně patří mezi časté projevy RS, řada jeho symptomů zůstává stále poddiagnostikována a klinická manifestace AD převážně není zohledňována ani při hodnocení disability. V současné době je k popsání celkové míry disability u pacientů s RS nejčastěji využívána Kurtzkeho škála (Kurtzke Expanded Disability Status Scale; EDSS) [11]. V této škále jsou však symptomy AD uváděny pouze okrajově (jedná se především o dotazy zaměřené na sfinkterové a sexuální dysfunkce) [4].

Projevy AD významně ovlivňují kvalitu života pacientů s RS a jedná se o závažné a zčásti ovlivnitelné symptomy. V klinické praxi je proto vhodné diagnostikovat jejich přítomnost, a to zejména pomocí cílených anamnestických dotazů. Ještě výhodnější jsou pro tento účel specializované dotazníky, z nichž některé umožňují nejen zhodnotit přítomnost daného typu klinických obtíží, ale také do určité míry kvantifikovat jejich závažnost [12–14].

Pro účely vědeckých studií je v současné době zřejmě nejčastěji využívaným dotazníkem, zaměřeným na dysfunkci ANS, tzv. Autonomic Symptom Profile (ASP) [12]. Tento dotazník zahrnuje 169 položek a je rozdělen na dílčí škály odpovídající jednotlivým typům AD. Je zaměřen na nejvýznamnější a nejčastější symptomy AD. Dotazník je strukturován, což usnadňuje jeho vyplňování. Část otázek je cílena na přítomnost daného typu klinických obtíží. V případě potvrzení jejich výskytu je pacient následně směřován k zodpovězení doplňujících otázek umožňujících zpřesnění informací o příslušných autonomních symptomech. Vyplnění trvá asi 30 min a po základní instruktáži jej zvládne pacient vyplnit samostatně [12]. Dotazník byl poprvé publikován v roce 1999 a dále se rutinně využívá. Poskytuje komplexní a detailní informace o celém spektru autonomních funkcí. Jedinou nevýhodou je velký rozsah dotazníku a s ním související již zmiňovaná časová náročnost jeho použití. Dosud nebyla publikována žádná studie zabývající se hodnocením ASP u pacientů s RS.

Dalším dotazníkem zaměřeným na diagnostiku AD je COMPASS 31 (Composite Autonomic Symptom Score) [13,14]. Jedná se v podstatě o zkrácenou verzi ASP, která opět umožňuje diagnostikovat přítomnost celého spektra symptomů AD a také kvantifikovat jejich závažnost. Skládá se z dílčích škál zaměřených na ortostatickou intoleranci a vazomotorickou, sudomotorickou, gastroinstestinální, sfinkterovou a pupilomotorickou dysfunkci. Dotazník se široce využívá k diagnostice AD u periferních neuropatií vč. polyneuropatie tenkých vláken [14]. Recentně byl validován také k diagnostice AD u pacientů s RS [3].

K základní orientační diagnostice AD je možné využít též jednoduchý dotazník [15], který byl cíleně vytvořen právě za účelem rychlé a snadné identifikace příznaků AD u pacientů s RS [15]. Zahrnuje šest základních položek, z nichž každá reflektuje jeden ze základních typů AD při RS (ortostatickou intoleranci, změny kožního prokrvení, dysfunkci termoregulační, sfinkterovou a sexuální a gastroparézu) [15]. U každé z těchto položek jsou podrobněji vysvětleny možné klinické projevy. Pacient pak každou z těchto šesti položek skóruje „ano" nebo „ne" podle toho, zda pociťuje alespoň některý z vyjmenovaných příznaků [15].

AD lze dále objektivizovat pomocí paraklinických metod, a to nejčastěji metod elektrofyziologických. K diagnostice kardiovaskulární AD je využíván především HUT test (Head Up Tilt test – test na nakloněné rovině), analýza variability srdeční frekvence (tzv. Ewingovy testy či analýza spektrální), případně handgrip test. K průkazu dysfunkce sudomotorické lze využít např. sympatickou kožní odpověď (Sympathetic Skin Response; SSR), kvantitativní sudomotorický axon reflex (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test; QSART) nebo termoregulační potní test (Thermoregulatory Sweat Test; TST). Pro diagnostiku sfinkterové a sexuální dysfunkce mohou být použity urodynamické vyšetřovací metody a dále somatosenzorické evokované potenciály (SEP) n. pudendus a motorické evokované potenciály (MEP) svalů pánevního dna.

Typy AD u RS

Narušení centrální autonomní regulace může u pacientů s RS postihovat řadu funkčních systémů organizmu. Z tohoto hlediska nejčastěji rozlišujeme dysfunkci kardiovaskulární, gastrointestinální, sexuální, pupilomotorickou, sudomotorickou a dysfunkci močového měchýře. K poruše autonomních funkcí má úzký vztah také únava a potíže se spánkem.

Kardiovaskulární dysfunkce

Jedním z nejčastějších typů AD u pacientů s RS je kardiovaskulární autonomní dysfunkce (KD), která se projevuje zejména ortostatickou intolerancí. Kardiální dysfunkce se však u pacientů s RS může objevit i v jiné souvislosti než v rámci narušení funkce ANS (např. jako nežádoucí účinek terapie).

KD postihuje více než dvě třetiny pacientů s RS [16,17] a její výskyt vzrůstá s trváním onemocnění [16]. Podle některých studií její výskyt a závažnost korelují se zvýšenou únavností u pacientů s RS [18,19].

Dominující klinickou manifestací KD je ortostatická intolerance, která je přítomna asi

proLékaře.cz | 4.5.2024

u 50 % pacientů s RS [20]. Mezi typické symptomy ortostatické intolerance patří závrať, nauzea a palpitace, které se objevují v bezprostřední návaznosti na změnu polohy na vertikální (tj. obvykle po postavení) nebo při dlouhodobém stání nebo sezení.

V případě, že se u pacienta s RS náhle objeví recentní kardiální symptomy, je nezbytné na tyto obtíže nahlížet také jako na možný příznak akutní exacerbace RS (zejména v případě léze v oblastech relevantních centrální autonomní regulaci – viz výše). Akutně vzniklá léze centrálního nervového systému může navíc vést ke zvýšenému uvolnění katecholaminů, které následně způsobují nekrotické změny v kardiálních myocytech [21]. Tímto mechanizmem pak může dojít k narušení endokardiálního převodního systému a vzniku sinusové bradykardie nebo paroxysmální fibrilace síní [22,23].

Popsány byly i případy rozvoje kardiogenního šoku a plicního edému, které se rozvinuly v rámci akutního relapsu RS [23,24], a to pravděpodobně v důsledku přítomnosti demyelinizačních lézí v mozkovém kmeni, jež vedou k narušení centrální autonomní regulace kardiopulmonálního systému [24,25].

KD se může objevit u pacientů s RS i jako nežádoucí účinek terapie demyelinizačního onemocnění, a to nejčastěji při léčbě kortikosteroidy, mitoxantronem nebo fingolimodem.

Kortikosteroidy jsou indikovány k léčbě akutní ataky RS. Standardní postup je podání metylprednizolonu v dávce 3–5 g během 3–7 dnů intravenózně [27]. Kortikosteroidy v uvedeném dávkování mohou vyvolat srdeční arytmie [28], nejčastěji sinusové tachykardie nebo bradykardie. V ojedinělých případech se po podání kortikosteroidů objevují potíže charakteru atrioventrikulárního bloku, fibrilace síní nebo ventrikulární tachykardie [28]. Riziko rozvoje srdečních arytmií po podání vysokých dávek kortikoidů je vyšší u pacientů s RS s již prokázanou AD a dále u kuřáků [28].

Mitoxantron se v terapii RS používal především v minulosti. Jedná se o cytostatikum s antrachinonovou strukturou, které v současné době není v České republice pro léčbu RS registrováno, ale vzhledem k prokázanému klinickému efektu v terapii RS je jeho podání možné po individuálním schválení revizním lékařem především v indikaci rychle progredující RS [29]. Mitoxantron je přímo toxický pro kardiomyocyty a může vyvolat akutní, subakutní či chronické změny kardiální funkce, a to s vyšším rizikem u osob s preexistujícím kardiálním onemocněním. Chronická kardiotoxicita je závislá na kumulativní dávce preparátu. Proto je v průběhu léčby nutné monitorovat srdeční ejekční frakci [30]. Echokardiografické vyšetření je nutno provádět před zahájením léčby a během ní. Pokles ejekční frakce pod 55 % je spojen s rizikem srdečního selhání a terapie mitoxantronem musí být ukončena [31].

Fingolimod patří mezi perorální specifickou terapii RS. Indikací k jeho nasazení je rychle progredující relaps-remitentní RS [32]. Fingolimod může způsobit zpomalení srdeční frekvence, a to jak u zdravých jedinců, tak u pacientů s RS [33]. Zpomalení tepové frekvence je většinou rychle regulováno a ke kompletní úpravě dochází během 4–6 hod [33]. Přechodné, klinicky asymptomatické bradykardie se po podání fingolimodu vyskytují u 0,5–2,4 % pacientů. U menší části nemocných (cca 0,9 %) může terapie fingolimodem vést k výraznějšímu ovlivnění kardiovaskulárních funkcí, přičemž mezi nejzávažnější patří atrioventrikulární blokáda, která se objevuje u 0,4 % pacientů léčených tímto přípravkem [34]. Pacienti s RS, u kterých je diagnostikováno postižení ANS, projevující se zvýšenou parasympatickou a sníženou sympatickou modulací, jsou vznikem bradykardie po podání fingolimodu ohroženi více [35].

Vzhledem k uvedenému riziku rozvoje bradykardie je důležité monitorovat pacienta po zahájení léčby během prvních 6 hod 12svodovým elektrokardiografickým vyšetřením (EKG), měřit krevní tlak a pulz každou hodinu a kontaktovat kardiologa v případech, kdy tepová frekvence klesne pod 40/min. Obecně je asymptomatická bradykardie po podání fingolimodu častá, ale přechodná a asistenci kardiologa obvykle nevyžaduje [35].

Diagnostika KD pacientů s RS

K nejčastěji užívaným diagnostickým testům KD patří HUT test, statický zátěžový test (tzv. handgrip) využívající izometrickou svalovou kontrakci a testy variability srdeční frekvence s využitím metod časové a/nebo frekvenční analýzy.

HUT test

Při diagnostice KD u pacientů s RS se využívá především testu na nakloněné rovině s hlavou vzhůru (Head Up Tilt test; HUT test). HUT test je diagnostickou modalitou funkční kardiologie. S jeho pomocí lze studovat jak časné autonomní kardiovaskulární reflexy (časná odpověď během 30–60 s), tak neurokardiogenní reflexy (pozdní odpověď za 30–60 min). V úvodu testu je změřen základní krevní tlak a srdeční frekvence po dobu 5 min u pacienta v horizontální poloze. Poté se provede elevace pacienta do 80° a oba parametry (tlak i tepová frekvence) se měří dalších 5–45 min (případně do objevení synkopy) v závislosti na tom, zda testujeme časné kardiovaskulární či neurokardiogenní reflexy. Časné autonomní kardiovaskulární reflexy jsou obdobné jako reflexní změny po postavení – změny tlaku jsou řízeny sympatikem, změny tepové frekvence parasympatikem. Na rozdíl od postavení dochází v časné fázi k přesunu 25–30 % venózní krve z centrálního do periferního kompartmentu, snížení venózního návratu k srdci a snížení srdečního výdeje. Snížená aferentace z baroreceptorů vede ke snížení tonu parasympatiku a následně zvýšení tonu sympatiku, k zvýšení cévního tonu a periferní rezistence. Krevní tlak fyziologicky nepoklesne. Neurokardiogenní reflexy jsou používány k detekci neurokardiogenní synkopy, u které dochází k hypotenzi a paradoxní bradykardii [36].

U pacientů s RS je pomocí HUT testu často diagnostikována ortostatická hypotenze (významný pokles krevního tlaku po postavení) nebo syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS) [37]. Za příčinu rozvoje obou těchto abnormit je považováno narušení funkce sympatiku. U ortostatické hypotenze dochází vlivem této dysfunkce k dysbalanci vazokonstrikčních reflexů, které jsou odpovědné za udržení krevního tlaku po vertikalizaci [38]. POTS je charakterizován nárůstem tepové frekvence v návaznosti na vertikalizaci bez rozvoje ortostatické hypotenze a klinicky se projevuje symptomy ortostatické intolerance [39]. POTS se u pacientů s RS vyskytuje poměrně často a předpokládá se, že přímo souvisí s demyelinizačními změnami mozkového kmene [17,39].

Statický zátěžový test („handgrip“) – izometrická svalová kontrakce

Mezi další klinické testy, které slouží k hodnocení kardiovaskulární autonomní regulace, patří statický zátěžový test („handgrip“). Pacient vyvine izometrickou svalovou kontrakci (např. stisk ruky) po dobu 3–5 min silou odpovídající 30 % maxima. Svalová kontrakce zvyšuje afterload kompresí arteriol a zvýšením celkové periferní cévní rezistence. Fyziologicky by mělo dojít k vzestupu diastolického tlaku o 15 mm Hg a vzestupu tepové frekvence. Hodnoty vzestupu tlaku

proLékaře.cz | 4.5.2024

mezi 11–15 mm Hg jsou hodnoceny jako hraniční, hodnoty pod 10 mm Hg jsou jednoznačně patologické [40]. Test odráží především funkci sympatického nervového systému. U pacientů se sympatickou dysfunkcí při RS je většinou prokazován signifikantně nižší vzestup krevního tlaku oproti zdravým kontrolám [19,38].

Hodnocení variability srdeční frekvence

Vliv autonomních nervových funkcí na kardiovaskulární systém odráží také hodnocení variability srdeční frekvence [41]. Pro její testování lze využít metody tzv. časové analýzy [41] (souhrnně označované jako tzv. Ewingovy testy) nebo analýzy frekvenční (pomocí tzv. spektrální analýzy) [42]. Obě metody vycházejí ze skutečnosti, že srdeční frekvence (obdobně jako další biologické parametry, např. krevní tlak) vykazuje při hodnocení v delších časových úsecích fyziologickou variabilitu, která se mění při dysfunkci ANS. Testování lze provádět v klidových podmínkách (vleže, při spontánním dýchání) nebo při aktivaci s použitím standardizovaných zkoušek se známým vlivem na aktivitu ANS, jakými jsou např. hluboké dýchání, Valsalvův manévr, statický zátěžový test („handgrip") a zejména aktivní vertikalizace (tzv. ortostatická zkouška), resp. ortoklinostatický test (zkouška leh-stoj-leh) [41,42].

Nevýhodou metodiky je skutečnost, že variabilita srdeční frekvence je významně ovlivněna řadou patologických stavů, farmakologických vlivů i fyziologických proměnných, a nálezy tak mohou být zkresleny např. medikací (typicky betablokátory, digoxinem apod.), stejně jako výraznější aktuální psychickou zátěží a dalšími fyziologickými i patologickými proměnnými [41,42]. Testování také není hodnotitelné u pacientů s většinou typů srdečních arytmií.

Časová analýza variability srdeční frekvence (Ewingovy testy)

Hodnocení variability srdeční frekvence (HRV) časovou analýzou je široce dostupný a relativně nenáročný test, jehož provedení umožňuje i většina běžně dostupných elektromyografických (EMG) přístrojů. Hodnocena bývá řada parametrů [41,42], které odráží zejména parasympatické autonomní funkce (i když v obecné rovině se na modulaci srdeční frekvence, tedy i na nálezech většiny zmíněných parametrů, podílí jak složka parasympatická, tak složka sympatická). Vedle hodnocení klidové HRV při normálním dýchání je sledována také reakce ANS na různé typy aktivačních manévrů (nejčastěji Valsalvův manévr, hluboké dýchání a/nebo aktivní vertikalizaci) [41,42]. K hodnocení každého ze zmíněných zátěžových testů jsou užívány specifické parametry odrážející dynamiku fyziologické reakce kardiovaskulárního systému na daný typ aktivace.

Studie využívající pro hodnocení AD u pacientů s RS metody časové analýzy HRV nepřinášejí jednoznačné výsledky. Některé práce prokazují u pacientů s RS při 24hod holterovské monitoraci srdeční frekvence při normálním dýchání signifikantní pokles její HRV oproti zdravým kontrolám [43,44]. Hodnoty HRV v těchto studiích vykazovaly signifikantní negativní korelaci s disabilitou. Signifikantní alterace HRV v testu hlubokého dýchání byla prokázána i v další studii [45], zatímco jiné práce [19,38,46] prokazují sice mírnou redukci HRV, většinou ale nedosahující statistické významnosti. Test reakce na postavení bývá u pacientů s RS často významně abnormální a koreluje se zvýšenou únavností [19,38]. Reakce HRV na Valsalvův manévr se u pacientů s RS většinou signifikantně neliší od zdravých kontrol [19,38,46].

Frekvenční (spektrální) analýza variability srdeční frekvence (SAHRV)

Alternativou předchozí metodiky je testování variability srdeční frekvence pomocí spektrální analýzy (SAHRV) [47]. Na rozdíl od analýzy časové umožňuje tato metoda validnější odlišení aktivity sympatické a parasympatické složky ANS, a tedy hodnocení balance vagu a sympatiku [47]. Podstatou metodiky je skutečnost, že kolísání srdeční frekvence probíhá současně v různých rytmech, které mají z fyziologického hlediska odlišný význam. Jednotlivé frekvence, na nichž ke zmíněné oscilaci dochází, lze pomocí spektrální analýzy vzájemně odlišit a rozdělit do několika (obvykle čtyř) pásem [47], která odrážejí funkce různých složek ANS [47,48].

Nejvýznamnější je pásmo nízkofrekvenční (v rozsahu 0,04–0,15 Hz), které reflektuje současně aktivitu sympatiku i vagu (přičemž míra jejich zastoupení závisí na vyšetřované situaci, např. poloze těla). Souvisí zřejmě s periodickými změnami periferní cévní rezistence a dále s baroreflexními mechanizmy. Vysokofrekvenční pásmo (0,15–0,40 Hz) odráží zejména aktivitu vagu spojenou s fyziologickou respirační arytmií. Fyziologický podklad zbylých dvou frekvenčních pásem, tj. pásma ultranízko frekvenčního (do 0,0033 Hz) a velmi nízkofrekvenčního (very low frequency, 0,0033– 0,04 Hz), není dosud jednoznačně objasněn. Tato frekvenční pásma proto většina publikovaných studií nezohledňuje [48].

Obdobně jako při využití metod časové analýzy lze HRV testovanou pomocí spektrální analýzy hodnotit v klidovém stavu (při spontánním dýchání) a/nebo za standardizovaných zkoušek. Nejčastějším aktivačním manévrem je zde ortoklinostatický test (zkouška leh-stoj-leh) [47].

SAHRV představuje, zejména s ohledem na zmíněnou lepší možnost odlišení podílu sympatické a vagové aktivity, vylepšení dříve užívaných metodik.

Podobně jako v případě metod časové analýzy HRV přináší také vyšetření SAHRV u pacientů s RS v různých studiích poměrně nejednoznačné výsledky. Brezinova et al prokázali u pacientů s RS metodou spektrální analýzy pokles HRV ve všech hodnocených frekvenčních pásmech [45], který koreluje s alterací sympatických i parasympatických funkcí. Jiní autoři nalezli signifikantní změny parametrů SAHRV pouze u pacientů s RS s klinickými známkami ortostatické intolerance [38]. Další studie prokazují zase změny především v nízkofrekvenčních pásmech [46].

Příčinou rozdílných výsledků zmíněných studií může být různý klinický stav sledovaných pacientů. Variabilita srdeční frekvence signifikantně klesá v důsledku inaktivity, a negativní korelace s disabilitou je tedy logická a zcela očekávatelná. U pacientů s pokročilejší disabilitou jsou proto alterovány nálezy více testů HRV, a to výrazněji oproti pacientům s méně pokročilým základním onemocněním.

Dysfunkce močového měchýře

Celoživotní prevalence symptomů vyplývajících z dysfunkce močového měchýře je u pacientů s RS u více než 97 % [49]. U 9 % pacientů s RS je porucha močení prvním příznakem neurologického onemocnění a u 2 % pacientů je mikční dysfunkce jeho jediným symptomem [49].

Dysfunkce močového měchýře vzniká nejčastěji jako přímý důsledek demyelinizačních lézí v míše, které vedou k narušení spojení mezi mikturickým centrem v dorzálním segmentu pontu a parasympatickými ganglii močového měchýře [50].

U pacientů s predilekční míšní lokalizací neurologického postižení je nejčastěji se vyskytující dysfunkcí močových cest hyperreflexie detruzoru. Klinicky se projevuje

proLékaře.cz | 4.5.2024

symptomy hyperaktivního močového měchýře: frekventní močení u 17–65 %, urgence 24–86 % a urgentní inkontinence 34–72 % pacientů s RS. Další (méně častou) skupinou potíží jsou obstrukční příznaky [51].

Na základě suprapontinních lézí se až u 40 % pacientů s RS rozvine detruzorosfinkterová dyssynergie (DSD), při níž dochází k současným kontrakcím běžně antagonisticky působících svalů, tj. m. detrusor a m. sphincter, což vede ke zvýšení intravezikálního tlaku. Klinickými projevy DSD jsou epizody inkontinence provázené nedostatečným vyprázdněním. V menší míře dochází u pacientů s RS také k hypokontraktilitě detruzoru až k retenci moči. Jímací a evakuační příznaky se mohou i kombinovat. Asi 33 % pacientů s RS s diagnostikovanou hyperreflexií detruzoru trpí zároveň DSD [51]. Močová retence a přítomnost močového rezidua mohou vést k hydronefróze a chronickému renálnímu selhání [49]. Vysoká incidence poruch funkce močového měchýře u pacientů s RS je také podkladem podstatně častějších močových infekcí v této skupině pacientů ve srovnání se zdravou populací [52]. Uroinfekce (stejně jako jiné infekce u pacientů s RS) mohou u nich způsobit přechodné zhoršení neurologické symptomatiky a/nebo vyvolat relaps základního onemocnění [52].

Diagnostika dysfunkce močového měchýře

Pro diagnostiku dysfunkce močového měchýře je využíváno především urologické a urodynamické vyšetření a dále elektrofyziologické metody, zejména elektromyografie svalů pánevního dna, vyšetření sakrálních reflexů a evokované potenciály n. pudendus.

Urologické a urodynamické vyšetření

Diagnostika dysfunkce močového měchýře je komplexní a zahrnuje urologické a urodynamické vyšetření, případně některé elektrofyziologické metody. V rámci urologického vyšetření se provádí mj. sonografické vyšetření ledvin k vyloučení dilatace horních cest močových, a dále vyšetření močového měchýře, vč. měření postmikčního rezidua [53]. Vždy je také nutno vyšetřit močový sediment a kultivaci moči kvůli případné uroinfekci, která (jak již bylo uvedeno) může zhoršovat již přítomné symptomy i základní onemocnění jako takové [53]. Zásadní význam v diagnostice močové dysfunkce má urodynamické vyšetření. Základem je provedení uroflowmetrie (metoda, pomocí které se měří rychlost a event. objem proudu moči za určitou časovou jednotku). Při patologickém nálezu a/nebo při anamnestických údajích svědčících pro evakuační poruchu je nezbytné doplnění cystometrického vyšetření (tedy měření vztahu mezi intravezikálním tlakem a objemem močového měchýře) [4,53]. Obě metody jsou zejména v kompetenci urologů.

Uvedená urodynamická vyšetření mohou být doplněna o elektromyografické vyšetření (EMG) svalů pánevního dna, vyšetření sakrálních reflexů a /nebo evokované potenciály nervus pudendus. Tato vyšetření jsou již většinou prováděna v neurofyziologických laboratořích.

Elektromyografické vyšetření svalů pánevního dna

Elektromyografie svalů pánevního dna vč. sfinkterů umožňuje hodnocení integrity inervace těchto svalů, tedy především posouzení funkce dolního motoneuronu a sakrálních míšních kořenů (tj. úseku mezi motoneurony v Onufově jádru v sakrální míše (S3–S5) a vyšetřovaným svalem). Nepřímo (prostřednictvím hodnocení volní kontrakce) lze tímto vyšetřením získat také informace o integritě spojení mikturického centra v dorzálním segmentu pontu s Onufovým jádrem, která může být diagnosticky přínosná u pacientů s DSD. Vzhledem k relativně snadnému přístupu a dostatečně objemné svalové hmotě je zevní anální sfinkter nejčastěji vyšetřovaným svalem pánevního dna [54–57]. Na rozdíl od končetinových svalů, kde je ve zdravém relaxovaném svalu přítomno elektrické ticho, ve sfinkteru některé motorické jednotky vybíjejí kontinuálně. Při volní kontrakci dochází samozřejmě k aktivaci dalších MUPs. Metoda tedy umožňuje vyšetření potenciálů obou populací motorických jednotek (MUP): reflexně (nebo volně) aktivovaných vysokoprahových MUP a kontinuálně aktivních nízkoprahových MUP [56]. Hodnocení abnormální spontánní aktivity (fibrilací a pozitivních ostrých vln) je však v tomto svalu z důvodu kontinuální aktivity nízkoprahových MUPs obtížné a méně spolehlivé než ve svalech končetinových. Při vyšetření se elektroda zavádí vleže na boku, bez lokální anestezie asi 1 cm laterálně od análního ústí na rozhraní mukokutánní junkce. Jehlovou elektrodou lze vyšetřit povrchovou i hlubokou část zevního análního svěrače. Správná poloha elektrody je ověřena sluchovým hodnocením svalové aktivity.

Záchyt abnormit v jehlové EMG análního sfinkteru je u pacientů s RS poměrně častý. Rodi et al prokázali na malém souboru pacientů s RS a mikční dysfunkcí lehce abnormální EMG nález ze zevního análního sfinkteru (korelující s dysfunkcí dolního motoneuronu) u 42 % vyšetřených jedinců (a to zejména u žen, kde byla abnormita přítomna dokonce v 54 % oproti 12 % abnormit u mužských pacientů s RS) [57]. Jednalo se především o drobné odchylky zjištěné pomocí analýzy parametrů motorických jednotek (vyšší výskyt polyfázií, lehce delší trvání MUPs) či o ojedinělý výskyt komplexních repetitivních výbojů. Výskyt uvedených abnormit je zřejmě podmíněn především přítomností lézí v oblasti conus medullaris (prokázané cca u 1/4 pacientů v této studii), u žen je pak možný vliv puerperálních poranění. Dále se pacientů s RS udává výskyt změn v jehlové EMG z análního sfinkteru také jako důsledek excesivního natažení svalových vláken při defekaci v důsledku obstipace [58].

Vyšetření sakrálních reflexů

Sakrální reflexy představují reflexní kontrakci příčně pruhovaných svalů pánevního dna jako odpověď na stimulaci senzitivních vláken oblasti perinea či genitální oblasti.

Nejčastěji jsou vyšetřovány reflexy bulbokavernózní, vezikoanální a anální. Aferentní část reflexního oblouku je ve všech případech zprostředkována senzitivními vlákny n. pudendus (v klinické praxi většinou v návaznosti na elektrickou stimulaci tohoto nervu), eferentní složka pak motorickými vlákny téhož nervu. Všechny reflexy odrážejí funkci sakrálních míšních segmentů v rozsahu S2–S4. U sakrálních reflexů jsou obecně hodnoceny dvě komponenty odpovědí. Časná, která je lépe vybavitelná, stabilní a nepodléhá habituaci, představuje pravděpodobně oligosynaptický reflex. Pozdní komponenta má delší latenci, je méně konstantní a při opakovaném vyšetření má tendenci k habituaci a odpovídá reflexu polysynaptickému [57]. Hodnocena je výbavnost odpovědí a jejich latence, event. stranová asymetrie.

V případě bulbokavernózního reflexu je stimulován n. dorsalis penis, resp. clitoridis (u mužů při kořeni penisu, u žen na klitorisu), který je konečnou větví n. pudendus. Stimulace probíhá povrchovou bipolární elektrodou. Registrace je z m. bulbocavernosus, a to povrchovou nebo jehlovou elektrodou.

Při vyšetření vezikoanálního reflexu je stimulace zprostředkována prstencovou elek-

proLékaře.cz | 4.5.2024

trodou připevněnou na Foleyův katétr, který je zaveden uretrou až ke sliznici močového měchýře nebo do jeho krčku. Registrovány jsou kontrakce análního sfinkteru pomocí anální elektrody.

V případě análního reflexu je pomocí anální elektrody elektricky stimulována anální sliznice, odpovědí je kontrakce análního sfinkteru, registrovatelná buďto jehlovou elektrodou nebo elektrodou povrchovou.

Abnormita sakrálních reflexů je u RS (zejména v případě relevantní klinické symptomatiky) prokazována řadou studií. Například Rodi et al zachytili abnormitu sakrálních reflexů (nejčastěji prolongaci jejich latencí) u 33 % pacientů s mikční dysfunkcí při RS [58]. Tento nález je (podobně jako abnormity jehlové EMG) většinou dáván do souvislosti s demyelinizací v sakrálních míšních segmentech.

Motorické a senzitivní evokované potenciály n. pudendus

V diagnostice dysfunkce močového měchýře u pacientů s RS lze využít také evokované potenciály n. pudendus. Cílem těchto vyšetření je prokázat integritu spojení suprapontinních center a mikturického centra v dorzálním segmentu pontu s Onufovým jádrem v sakrální míše (S3–S5). Vyšetření tedy reflektují funkci celé dráhy regulující mikci a jsou indikována zejména u hyperreflexie detruzoru či DSD.

Princip MEP n. pudendus vychází z faktu, že při magnetické či elektrické stimulaci motorického kortexu může být registrována odpověď ze svalů pánevního dna, nejčastěji z m. sphincter ani externus a/nebo m. bulbocavernosus [56,57,59]. U pacientů s míšními lézemi při RS a klinickým postižením sfinkterů je prokazován signifikantně delší kondukční čas ve srovnání se zdravými kontrolami [60].

Pudendální SEP jsou poměrně jednoduše výbavné elektrickou stimulací n. dorsalis penis či clitoridis a snímáním odpovědí z oblasti kortexu [61]. Metoda je vcelku snadná, dostupná a nevyžaduje použití speciálního instrumentária. Její nevýhodou je zejména negativní emoční kontext.

Hlavní indikací těchto metod je neurogenní močový měchýř (kde je cílem vyšetření stanovení integrity mikčních drah) a dále erektilní dysfunkce [62]. Častá abnormita SEP n. pudendus je však popisována již v časných fázích RS, a to dokonce i u klinicky asymptomatických pacientů [63,64]. Na druhou stranu senzitivita vyšetření není vysoká. Rodi et al prokázali abnormitu pudendálních SEP (většinou prolongaci latence, event. nevýbavnost odpovědí) pouze u 48 % pacientů s mikční dysfunkcí při RS [58].

V klinické praxi je přínos pudendálních SEP obdobný jako přínos SEP k periferním nervům DKK. Ertekin et al srovnávali abnormity SEP n. peroneus a SEP n. pudendus u mužů se spinální formou RS (s klinickou manifestací charakteru neurogenního močového měchýře a/nebo impotencí) nebo s míšní lézí jiného původu [65]. Zjistili, že přítomnost i charakter abnormity, tj. nevýbavnost odpovědi, prodloužení latence nebo pokles amplitudy skalpové odpovědi, jsou obdobné u obou vyšetření. Při podezření na spinální lézi je tedy možné použít místo SEP n. pudendus, který může být z výše uvedených důvodů někdy hůře tolerován, SEP n. tibialis [65].

Gastrointestinální dysfunkce

Z multicentrické studie, v rámci které bylo 280 pacientů s RS dotazováno na gastrointestinální (GIT) potíže, vyplývá, že se GIT dysfunkce objevují až u 68 % pacientů s RS [66]. Mezi její nejčastější příznaky patří zácpa, která je diagnostikována u 43 % pacientů s RS. Fekální inkontinence, která přímo souvisí s porušenou funkcí zevního análního svěrače, postihuje 51 % pacientů s RS [66]. Dalším příznakem může být paradoxní puborektální kontrakce, kdy se při defekaci (na rozdíl od fyziologického stavu) puborektální sval kontrahuje a iliococcygeální sval relaxuje. Klinickou manifestací tohoto stavu je nejčastěji zácpa. Paradoxní puborektální kontrakce je často spojena s DSD [66,67]. Mezi méně časté příznaky GIT dysfunkce, které však mohou být pro pacienta značně obtěžující, patří také hypersalivace nebo škytavka.

Další studie zaměřená na výskyt GIT obtíží sledovala tyto symptomy u 218 pacientů s RS [69]. Výsledky byly obdobné jako v předchozí práci [66], navíc ale pacienti uváděli často další obtíže charakteru dysfagie, dyspepsie, pocitu plnosti po jídle a nadýmání [68].

Na rozvoji GIT dysfunkce se vedle poruchy centrální autonomní regulace jako přímého důsledku vlastního onemocnění podílí také nežádoucí účinky specifické terapie RS [4]. Nejvýznamnější GIT dysfunkce je popisována u perorálně podávaného preparátu druhé linie – dimetylfumarátu (Tecfidera). Potíže mají nejčastěji charakter nevolnosti, bolestí v epigastriu a průjmu. K jejich zmírnění se doporučuje symptomatická terapie (např. prokinetika), režimová opatření (užívání tablety s tučnější stravou) a pozvolná titrace dávkování (první týden 120 mg dvakrát denně, až poté se přechází na plnou dávku dvakrát denně 240 mg) [69].

Za prediktory rozvoje GIT dysfunkce u pacientů s RS jsou považovány: stupeň disability, močové dysfunkce a ženské pohlaví. Výskyt tohoto typu potíží stoupá také s věkem pacientů a je častější u jedinců s primárně progresivní RS oproti relaps-remitentní nebo sekundárně progresivní RS [70].

Dvakrát častější než v běžné populaci je u pacientů s RS také syndrom dráždivého tračníku [71], který je charakterizován poruchou vyprazdňování stolice spojenou s břišním dyskomfortem nebo bolestí břicha. Podklad tohoto funkčního onemocnění trávicího traktu není dosud jednoznačně objasněn, onemocnění však zřejmě není přímým důsledkem poruchy autonomní regulace GIT.

Diagnostické metody gastrointestinální dysfunkce

K diagnostice GIT autonomní dysfunkce lze kromě cílené anamnézy a klinického vyšetření využít např. perkutánní elektrogastrografii [72,73]. Jedná se o neinvazivní metodu sloužící k záznamu myoelektrické aktivity žaludku z povrchu břišní stěny. Snímaná motorická aktivita je cyklický periodický děj, který je vytvářen a šířen z tzv. žaludečního pacemakeru. Ten je tvořen specializovanými intersticiálními buňkami myenterického plexu, tzv. IC-MY buňkami. Tyto buňky jsou odpovědné za genezi tzv. pomalých žaludečních vln. Jejich záznam pomocí speciálního hardware je zpracováván Fourierovou spektrální analýzou a prezentován ve formě sinusoidy s přesně hodnotitelnými parametry. Metoda je široce využívána v diagnostice diabetické autonomní neuropatie [72,73], není však specifická pro konkrétní typ onemocnění a lze ji použít pro průkaz poruchy motorické funkce žaludku v rámci gastroparézy jako projevu GIT autonomní dysfunkce jakékoli etiologie [73].

Další metodou využitelnou v indikaci hodnocené GIT autonomní dysfunkce je scintigrafické vyšetření evakuace žaludku. Metoda má řadu výhod: je neinvazivní, senzitivní, přesná a existuje jen malé množství kontraindikací k jejímu provedení. Nevýhodou vyšetření je expozice radiačnímu záření. K určení rychlosti vyprazdňování pevných soust ze žaludku se jako radioaktivní izotop používá nejčastěji techneciem (^{99}mTc) označená nízkotučná pevná strava [74]. Vyšetření trvá 90–120 min, v rozšířenější verzi testu event.

proLékaře.cz | 4.5.2024

až čtyři hod. Retence více než 60 % testační stravy v žaludku po dvou hod a 10 % po čtyřech hod je považována za důkaz významně opožděného vyprazdňování žaludku [74]. El-Maghraby et al popsali u pacientů s RS signifikantně zpomalené vyprazdňování žaludku ve srovnání s kontrolním souborem [75]. Tento nález koreloval s výskytem symptomů charakteru pocitu plnosti po jídle, nauzeou nebo zvracením, a s výskytem gastroeozofageálního refluxu [75].

U pacientů s RS jsou prokazovány i abnormity při vyšetření jícnové manometrie a manometrie sfinkterů (vnitřního a zevního análního svěrače). K došetření zácpy lze využít také EMG vyšetření análního sfinkteru [4,57].

Sexuální dysfunkce

Incidence sexuální dysfunkce (SD) u pacientů s RS je v různých studiích variabilní (zejména v závislosti na charakteristice vyšetřované skupiny a použitých diagnostických metodách) a v mužské populaci se pohybuje v rozmezí od 50 do 84 %, u žen pak mezi 34 a 85 % [76].

Na rozvoji SD se kromě postižení centrálního nervového systému při základním neurologickém onemocnění podílí celé spektrum dalších příčin. Z tohoto hlediska lze SD u pacientů s RS rozdělit na primární, sekundární a terciární [77,78].

Primární SD je důsledkem přímého postižení centrálního nervového systému. Dle recentních studií zaměřených na korelaci SD s nálezy na MR mozku a míchy SD úzce souvisí především s přítomností demyelinizačních lézí v mozkovém kmeni, dominantně v pontu, a s pontinní atrofií. Dále je popisována korelace s postižením pyramidových drah, celkovým objemem lézí a s přítomností demyelinizačních lézí v míše [78].

Klinicky se primární SD v důsledku strukturálních lézí mozkomíšního systému projevuje nejčastěji snížením až absencí libida, genitální hypestezií nebo alodynií. Časté jsou také potíže charakteru snížené vaginální lubrikace u žen a poruchy erekce a ejakulace u mužů s RS [79].

Dalším faktorem, který může podmínit rozvoj primární SD, je endokrinní dysfunkce s postižením hypothalamo-hypofyzární osy. U pacientek s RS se jedná především o signifikantně zvýšenou hladinu folikuly stimulačního hormonu (FSH), luteinizačního hormonu (LH) a sníženou hladinu estrogenu ve srovnání se zdravými ženami [80]. RS má vliv také na hladiny dalších hormonů, zejména prolaktinu a androgenů. Všechny uvedené změny se podílejí na zvýšené incidenci oligo- až amenorei u pacientek s RS ve srovnání se zdravými ženami [81].

Postižení hypothalamo-hypofyzární osy se u mužských pacientů s RS může manifestovat snížením hladiny testosteronu v séru, což negativně ovlivňuje spermatogenezi a další sexuální funkce, a způsobuje tak např. poruchy erekce a pokles libida [82].

Podkladem sekundárních SD jsou sfinkterové potíže a další organické symptomy doprovázející RS, jako jsou únava, deprese, spasticita, svalová slabost a neuropatická bolest [83].

Současně jsou mezi sekundární příčiny SD zahrnuty i nežádoucí účinky terapie užívané při léčbě RS. Jednoznačně největší vliv na fertilitu má mitoxantron: u žen se jedná o chemoterapií indukovanou amenorheu a u mužů se jedná o přechodný negativní vliv na spermatogenezi [84].

Mezi terciární obtíže patří psychosociální problémy, které jsou důsledkem základního onemocnění [78].

Nejčastější SD, která je popisována u pacientek s RS, je snížení libida (36–86 %), dále potíže při dosažení orgazmu (28–58 %), poruchy genitální citlivosti (43–62 %) a dyspareunie, tj. nepříjemné až bolestivé pocity ženy během soulože (8–40 %) [76].

Pokles libida patří mezi nejčastější SD také u mužů s RS (37–86 %), u kterých se mnohdy vyskytuje také erektilní dysfunkce (34–80 %), genitální hypestezie (21–72 %) a problémy s ejakulací (34–61 %) [76].

Recentní studie popisují pozitivní korelaci mezi SD a celkovým skóre disability (EDSS) [84]. Signifikantními prediktory SD jsou také únava, poruchy paměti a koncentrace a dále sfinkterové obtíže [84].

SD se mohou negativně podílet na ovlivnění plodnosti pacientů a pacientek s RS. Ačkoliv dosud neproběhla žádná systematická studie, která by cíleně mapovala výskyt poruch plodnosti u pacientů a pacientek s tímto onemocněním, z dosavadních údajů vyplývá, že existuje trend ke snížené plodnosti u RS, i když se většinou nejedná o významné narušení reprodukčních schopností [76]. Dle recentních demografických studií jsou pacienti s RS častěji bezdětní a častěji podstupují metody asistované reprodukce (ART) ve srovnání se zdravou populací [76].

Diagnostika sexuální dysfunkce

Diagnostika SD se opírá především o cílenou anamnézu, specializované dotazníky [78] a klinické vyšetření (neurologické, gynekologické a/nebo urologické). Využít lze také elektrofyziologické metody, a to identické jako v případě dysfunkce sfinkterové. Jejich přínos je však (zejména s ohledem na multifaktoriální etiologii SD) limitovaný. Jedná se především o EMG ze svalů pánevního dna, MEP ke svalům pánevního dna a SEP n. pudendus, případně vyšetření sakrálních reflexů. Zivadinov et al prokázali abnormální SEP n. pudendus a MEP ke svalům pánevního dna u 50 % pacientů s RS a SD, ale dokonce u 57 % pacientů s RS bez SD [85]. Jednoznačný vztah mezi abnormitou MEP k pánevním svalům a SEP n. pudendus a výskytem a tíží erektilní dysfunkce u mužských pacientů s RS nebyl nalezen ani v dalších studiích [86]. Yang et al prokázali sice abnormitu SEP n. pudendus u většiny žen se SD u RS, nálezy však nebyly srovnány s výskytem abnormit tohoto testu u pacientek s RS bez známek SD, a význam tohoto nálezu je tedy sporný [87].

Sudomotorická dysfunkce

Dle epidemiologických studií se prevalence sudomotorické dysfunkce u pacientů s RS pohybuje od 26 do 94 %, v závislosti na použité metodice jejího průkazu [88]. Sudomotorická dysfunkce se může objevit již v časné fázi RS, její výskyt se však zvyšuje s trváním onemocnění a tíží neurologického deficitu [89]. Klinicky se manifestuje sníženým pocením až anhidrózou, jejichž důsledkem je narušení termoregulace [90].

Pocení je fyziologickou reakcí organizmu na zvýšení teploty. Tato funkce je regulována aktivitou sympatiku (potní žlázy mají sympatickou cholinergní inervaci, ale nikoli inervaci parasympatickou). Poruchy potivosti vedou k narušení termoregulace, a tedy negativně ovlivní reakci organizmu na zvýšení tělesné teploty, což může vést ke zhoršení symptomů RS [4]. Tento jev se nazývá Uhthoffův fenomén. Jeho podkladem je negativní ovlivnění vedení nervového vzruchu demyelinizovanými axony zvýšenou teplotou [91].

U pacientů s RS lze očekávat narušení sudomotorických funkcí zejména v důsledku narušení funkce centrálních sudomotorických drah, které začínají v preoptické oblasti hypothalamu, tegmentu, latelární retikulární formaci a sestupují k neuronům intermediolaterální šedé hmoty míšní v cerviko-thorako-lumbální oblasti [90].

Saari et al prokázali, že celkový objem demyelinizačních lézí na MR mozku, objem lézí v oblasti pontu, mozečku a spánkovém laloku

proLékaře.cz | 4.5.2024

a přítomnost lézí v hrudní míše koreluje s narušením sudomotorických funkcí (hodnocených pomocí sympatické kožní odpovědi) [88]. Kromě vlastní centrální sudomotorické dysfukce však tyto změny vedou sekundárně i ke změnám periferním: porucha centrálních sudomotorických drah má za následek nedostatečnou sympatickou inervaci kožních potních žláz a vede k periferní adaptaci charakteru down regulace muskarinových receptorů, a tím ke snížení cholinergní citlivost a atrofii potních žláz [92], které se u pacientů s RS podílejí na poruše potivosti a termoregulace.

Diagnostika sudomotorické dysfunkce

Pro hodnocení sudomotorických funkcí je nejčastěji využívána sympatická kožní odpověď a/nebo tzv. kvantitativní sudomotorický test. Existuje i řada komplexnějších metod poskytujících detailnější informaci o sudomotorických funkcích (např. termoregulační potní test), které však vyžadují specializované vybavení a jejich uplatnění v běžné klinické praxi je limitováno.

Sympatická kožní odpověď

Mezi nejčastěji využívané neurofyziologické testy určené k diagnostice sudomotorické dysfunkce patří sympatická kožní odpověd (Sympathetic Skin Response; SSR). SSR je definována jako přechodná změna elektrického potenciálu kůže, která může být reflexně vyvolána řadou vnitřních či zevních stimulů [93]. Vyvolávajícím zevním podnětem může být např. nadprahová elektrická či magnetická stimulace nebo neočekávaný sluchový podnět. Mezi vnitřní stimuly, které mohou vyvolat přechodnou změnu elektrického potenciálu kůže, patří prudké inspirium nebo úleková reakce. Podkladem změny kožního potenciálu je pohyb iontů zejména přes membránu buněk ekrinních potních žláz [94]. Proto je SSR řazena mezi testy sudomotorických funkcí, i když ve skutečnosti netestuje vlastní potivost. SSR je polysynaptický reflex s variabilní aferentací a společnou eferentní částí sestávající z míšních autonomních neuronů, pre- a postganglionárních sympatických nervových vláken a potní žlázy jako efektoru. Reflex je modifikován suprasegmentálními strukturami, především hypothalamem a retikulární formací horního kmene [93]. SSR tedy může být využívána i k hodnocení funkce spinálního a supraspinálního sympatického systému [95]. Publikované studie shodně potvrzují, že SSR je výbavná u všech zdravých jedinců [96]. Nejspolehlivější abnormitou SSR při různých typech AD vč. postižení centrálních autonomních drah je nevýbavnost (event. snížená výbavnost) odpovědí [10,97,98]. Naopak názory na význam hodnocení amplitud odpovědí a jejich latencí se různí. Při zohlednění výrazné interindividuální variability těchto parametrů a jejich často jen mírné alterace v rámci různých typů AD je jejich hodnocení zatíženo nízkou senzitivitou [99]. U pacientů s klinicky izolovaným syndromem [100], optickou neuritidou [101] a RS [88] bylo zachyceno prodloužení SSR latencí na horních a dolních končetinách. Všechny zmíněné studie jsou však limitovány relativně malým počtem vyšetřených pacientů a uvedené výsledky jsou poněkud kontroverzní vzhledem k tomu, že prodloužení latencí reflektuje především postižení pre- a postgangliových nervových vláken, tedy periferního (a nikoli centrálního) úseku sudomotorických drah [97]. Každopádně je senzitivita SSR v diagnostice autonomních AD porovnání s kardiovaskulárními testy významně nižší [24].

Kvantitativní sudomotorický test

Mezi testy sudomotorických dysfunkcí s vyšší diagnostickou validitou patří kvantitativní sudomotorický test (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test; QSART) a termoregulační testování potivosti (thermoregulatory sweat testing). Tyto metody jsou prokazatelně senzitivnější než SSR, zároveň však jsou daleko méně dostupné, vyžadují speciální vybavení. Z těchto důvodů jsou využívány zejména k vědeckým účelům [102,103].

Pupilomotorická dysfunkce

Jedním z celkově nejčastějších symptomů RS je optická neuritida, která může být asociována s poruchou pupilomotorických vláken [104]. Dysfunkce těchto vláken se však může se vyskytovat i samostatně. Prevalence narušení pupilomotoriky u pacientů s RS se pohybuje v rozmezí 26–60 % [105]. Tato dysfunkce ale pacienty většinou významně neomezuje a je spíše náhodným nálezem v rámci neurologického vyšetření, bez jednoznačné klinické manifestace vnímané pacientem.

U většiny AD narůstá jejich výskyt s dobou trvání RS a stupněm disability. U pupilomotorické dysfunkce však tato závislost prokázána nebyla, a to nejspíše právě v souvislosti se skutečností, že k narušení pupilomotoriky dochází často v rámci optické neuritidy, která může být iniciální manifestací RS [105].

Vyšetření pupilomotorické dysfunkce

Porucha pupilomotorických vláken vede k postižení zornicových reakcí. Pozzessere et al prokázali, že dysfunkce zornicové reakce je u pacientů s RS většinou způsobena sníženým tonem parasympatiku a zvýšeným tonem sympatiku a pravděpodobně odráží postižení v průběhu zrakové dráhy [107]. Zornicové reakce mohou být postiženy v důsledku léze aferentní či eferentní části reflexního oblouku. V případě postižení aferentní části (tedy při lézi zrakové dráhy) je vzhledem k obvykle jednostrannému postižení přínosná klinická zkouška fotoreakce zornic zaměřená na vyšetření tzv. relativního aferentního pupilárního defektu (RAPD, také Gunnova zornice). Toto vyšetření je plně v kompetenci oftalmologů [106,107].

Únava a potíže se spánkem u pacientů s RS

Potíže se spánkem jsou u pacientů s RS relativně časté. V rozsáhlé multicentrické studii je udávalo více než 50 % pacientů s tímto onemocněním [108]. Oka et al prokázali, že poruchy spánku u pacientů s RS přímo souvisí s demyelinizačními lézemi hypothalamu [109]. Mezi nejčastější potíže se spánkem patří problémy s usínáním a udržením spánku [4].

Častější probouzení během spánku může být u pacientů s RS způsobeno také jinými symptomy RS. Jedná se např. o křeče dolních končetin nebo častější močové urgence během spánku [110]. Spánek může být narušen také vlivem specifické imunomodulační terapie RS (insomnie je např. poměrně častým nežádoucím účinkem terapie interferonem beta 1a a beta 1b) [111]. Tyto potíže vedou k tomu, že spánek je méně kvalitní a může přispívat ke zvýšené únavě během dne [111].

Únava postihuje více než 90 % pacientů s RS. Více než polovinu nemocných s tímto onemocněním únava omezuje v běžných denních aktivitách. Nejméně třetina pacientů jí přikládá největší význam z faktorů ovlivňujících kvalitu jejich života [112].

Příčina nadměrné únavy je multifaktoriální. Jedním ze základních faktorů je primární poškození centrálního nervového systému a dysfunkce imunitního systému. Významný vliv mají také sekundární faktory onemocnění jako bolest, poruchy afektivity, již zmíněné poruchy spánku a nežádoucí účinky farmakoterapie. Nezanedbatelný je

proLékaře.cz | 4.5.2024

také podíl snížení fyzické kondice u pacientů s motorickou dysfunkcí [112].

Stejně jako postižení spánku i zvýšená únava u pacientů s RS souvisí především s demyelinizačními změnami, které postihují hypothalamus [113]. Jak již bylo uvedeno, podle některých studií má zvýšená únava vztah ke kardiovaskulární dysfunkci u pacientů s RS [18,19].

Diagnostika zvýšené únavy a poruch spánku u pacientů s RS

Při kvantifikaci únavy se v praxi využívají dotazníkové metody. Mezi nejrozšířenější patří stupnice tíže únavy označovaná jako Fatigue Severity Scale (FSS) sestávající z devíti jednoduchých testovacích otázek [114]. Nejužívanější multidimenzionální škálou je stupnice vlivu únavy s názvem Fatigue Impact Scale (FIS), kterou tvoří 40 otázek zaměřených na vliv únavy na sociální, kognitivní a fyzickou aktivitu pacienta [115].

K diagnostice spánkové dysfunkce přispívá polysomnografie, která umožní určení spánkového vzorce [4].

Závěr

RS může vést k postižení kterékoli části ANS. Klinická manifestace jednotlivých typů AD je variabilní [4] a její symptomy jsou stále relativně poddiagnostikované. Diagnostika a terapie AD vyžaduje komplexní interdisciplinární přístup, který může přispět k výraznému zlepšení kvality života pacientů s RS.

Seznam použitých zkratek

AD – autonomní dysfunkce
ANS – autonomní nervový systém
ART – metody asistované reprodukce
ASP – autonomní dotazník (Autonomic Symptom Profile)
COMPASS – autonomní dotazník (Composite Autonomic Symptom Score)
DSD – detruzorosfinkterová dyssynergie
EDSS – Kurtzkeho škála (Kurtzke Expanded Disability Status Scale)
EKG – elektrokardiografické vyšetření
EMG – elektromyografické vyšetření
FIS – stupnice vlivu únavy (Fatigue Impact Scale)
FSS – stupnice tíže únavy (Fatigue Severity Scale)
GIT – gastrointestinální
HRV – variabilita srdeční frekvence (Heart Rate Variability)
HUT – test na nakloněné rovině (Head Up Tilt test)
KD – kardiální dysfunkce
MEP – motorické evokované potenciály
MUP – potenciály motorických jednotek
POTS – posturální ortostatická tachykardie
QSART – kvantitativní sudomotorický test (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test)
RAPD – relativní aferentní pupilární defekt
RS – roztroušená skleróza
SAHRV – spektrální analýza variability srdeční frekvence (Spectral Analysis of Heart Rate Variability)
SD – sexuální dysfunkce
SEP – somatosenzorické evokované potenciály
SSR – sympatická kožní odpověď (Sympathetic Skin Response)

Literatura

1. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2003;215(2):79–85.
2. Thomaides TN, Zoukos Y, Chaudhuri KR, et al. Physiological assessment of aspects of autonomic function in patients with secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol 1993;240(3):139–43.
3. Cortez MM, Nagi Reddy SK, Goodman B, et al. Autonomic symptom burden is associated with MS-related fatigue and quality of life. Mult Scler Relat Disord 2015;4(3):258–63. doi: 10.1016/j.msard.2015.03.007.
4. Adamec I, Habek M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2013;115(Suppl 1): S73–8. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.026.
5. Gunal DI, Afsar N, Tanridag T, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with disease-related parameters. Eur Neurol 2002;48(1):1–5.
6. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. Mult Scler 2001;7(5):327–34.
7. Vita G, Fazio MC, Milone S, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. J Neurol Sci 1993;120(1):82–6.
8. Stenager E, Asbeth NS. Sexual aspect of multiple sclerosis. Sem Neurol 1992;12(2):120–4.
9. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. Clin Neurophysiol 2004;115(6):1473–8.
10. De Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. J Neurol 2001;248(4): 297–303.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33(11):1444–52.
12. Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, et al. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. Neurology 1999;52(3):523–8.
13. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, et al. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. Mayo Clin Proc 2012;87(12):1196–201. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013.
14. Treister R, O'Neil K, Downs HM, et al. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. Eur J Neurol 2015;22(7):1124–30. doi: 10.1111/ene.12717.
15. Kale N, Magana S, Agaoglu J, et al. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis and association with clinical disability. Neurol Int 2009;1(1):5–10. doi: 10.4081/ni.2009.e5.
16. Acevedo AR, Nava C, Arriada N, et al. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2000;101(2):85–8.
17. Nasseri K, TenVoorde BJ, Adèr HJ, et al. Longitudinal follow-up of cardiovascular reflex tests in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1998;155(1):50–4.
18. Keselbrener L, Akselrod S, Ahiron A, et al. Is fatigue in patients with multiple sclerosis related to autonomic dysfunction? Clin Auton Res 2000;10(4):169–75.
19. Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. Neurology 2003;61(6):851–3.
20. Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, et al. Autonomic dysfunction presenting as postural orthostatic tachycardia syndrome in patients with multiple sclerosis. Int J Med Sci 2010;7(1):62–7.
21. Sörös P, Hachinski V. Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke. Lancet Neurol 2012;11(2):179–88. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70291-5.
22. Juric S, Mismas A, Mihic N, et al. Newly onset sinus bradycardia in context of multiple sclerosis relapse. Intern Med 2012;51(9):1121–4.
23. Chagnac Y, Martinovits G, Tadmor R, et al. Paroxysmal atrial fibrillation associated with an attack of multiple sclerosis. Postgrad Med J 1986;62(727):385–7.
24. Uriel N, Kaluski E, Hendler A, et al. Cardiogenic shock in a young female with multiple sclerosis. Resuscitation 2006;70(1):153–7.
25. Padley JR, Feneley MP, Hayward CS, et al. Neurocardiogenic pulmonary oedema: initial presentation of multiple sclerosis. Heart Lung Circ 2012;21(12):853–5. doi: 10.1016/j.hlc.2012.06.003.
26. Bramow S, Faber-Rod JC, Jacobsen C, et al. Fatal neurogenic pulmonary edema in a patient with progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2008;14(5):711–5. doi: 10.1177/1352458507087848.
27. Paty DW, Ebers GC, Hartung HP. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis and treatment guidelines. Eur J Neurology 1999;1(1):1–35.
28. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, et al. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 2001;309(2):75–8.
29. Štourač P. Imunomodulační léčba roztroušené sklerózy mozkomíšní v klinických a zobrazovacích parametrech. Cesk Slov Neurol N 2012;75/108(4):404–10.
30. Meluzínová E. Současné možnosti léčb roztroušené sklerózy. Neurol Prax 2010;11(5):303–7.
31. Piťha J. Imunosupresiva v léčbě neurologických onemocnění. Neurol Prax 2011;12(6):389–93.
32. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362(5):387–401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
33. Budde K, Schmouder RL, Brunkhorst R, et al. First human trial of FTY720, a novel immunomodulator, in stable renal transplant patients. J Am Soc Nephrol 2002;13(4):1073–83.
34. Gold R, Comi G, Palace J, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. J Neurol 2014;261(2):267–76. doi: 10.1007/s00415-013-7115-8.
35. Rossi S, Rocchi C, Studer V, et al. The autonomic balance predicts cardiac responses after the first dose of fingolimod. Mult Scler 2015;21(2):206–16. doi: 10.1177/1352458514538885.
36. Ambler Z, Bednařík J, Růžička E. Klinická neurologie – část obecná. Praha: Triton 2008.
37. Adamec I, Bach I, Barušić AK, et al. Assessment of prevalence and pathological response to orthostatic provocation in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 2013;324(1–2):80–3. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.006.
38. Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. J Neurol 1999;246(7):578–86.
39. Adamec I, Lovric' M, Zaper D, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome associated with multiple sclerosis. Auton Neurosci 2013;173(2):65–8. doi: 10.1016/j.autneu.2012.11.009.
40. Martin CE, Shaver JA, Leon DF, et al. Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. J Clin Invest 1974;54(1):104–15.
41. Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. Clin Endocrinol Metab 1986;15(4):855–88.
42. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996;93(5):1043–65.

proLékaře.cz | 4.5.2024

43. Mahovic D, Lakusic N. Progressive impairment of autonomic control of heart rate in patients with multiple sclerosis. Arch Med Res 2007;38(3):322–5.

44. Tombul T, Anlar O, Tuncer M, et al. Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg 2011;111(2):116–20.

45. Brezinova M, Goldenberg Z, Kucera P. Autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis patients. Bratisl Lek Listy 2004;105(12):404–7.

46. Frontoni M, Fiorini M, Strano S, et al. Power spectrum analysis contribution to the detection of cardiovascular dysautonomia in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1996;93(4):241–5.

47. Opavsky MA, Martino T, Rabinovitch M, et al. Enhanced ERK-1/2 activation in mice susceptible to coxsackievirus-induced myocarditis. J Clin Invest 2002;109(12):1561–9.

48. Vlčková E, Bednařík J, Buršová Š, et al. Spektrální analýza variability srdeční frekvence – normativní data a variabilita metodiky. Cesk Slov Neurol N 2010; 73/106(4):469–70.

49. Haensch CA, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol 2006;253(1):3–9.

50. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. Lancet Neurol 2010;9(12):1182–99. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70249-0.

51. Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56(3):245–50.

52. Metz LM, McGuinness SD, Harris C. Urinary tract infections may trigger relapse in multiple sclerosis. Axone 1998;19(4):67–70.

53. Blaivas JG, Bhimani G, Labib KB. Vesicourethral dysfunction in multiple sclerosis. J Urol 1979;122(3):342–7.

54. Podnar S, Vodusek DB. Standardization of anal sphincter electromyography: uniformity of the muscle. Muscle Nerve 2000;23(1):122–5.

55. Podnar S, Rodi Z, Lukanovic A, et al. Standardisation of anal sphincter EMG: technique of needle examination. Muscle Nerve 1999;22(3):400–3.

56. Thiry AJ, Deltrenre PF. Neurophysiological assessment of the central motor pathway to the external urethral sphincter in man. Br J Urol 1989;63(5):515–9.

57. Kadaňka Z jr. Elektrofyziologické vyšetření pánevního dna. Cesk Slov Neurol N 2013;76/109(2):155–61.

58. Rodi Z, Vodusek DB, Denislic M. Clinical uro-neurophysiological investigation in multiple sclerosis. Eur J Neurol 1996;3(6):574–80.

59. Vodusek DB, Zidar J. Perineal motor evoked responses. Neurourol Urodynamic 1988;7(1):236–7.

60. Eardley I, Nagendran K, Lecky B, et al. Neurophysiology of the striated urethral sphincter in multiple sclerosis. Br J Urol 1991;68(1):81–8.

61. Haldeman S, Bradley WE, Bhatia N. Evoked responses from the pudendal nerve. J Urol 1982;128(5):974–80.

62. Bojar M, Mazanec R, Kučera Z. Role neurologa v diagnostice, léčbě a rehabilitaci osob trpících inkontinencí moči (část I). Neurol Prax 2006;4(1):212–9.

63. Sau G, Siracusano S, Aiello I, et al. The usefulness of the somatosensory evoked potentials of the pudendal nerve in diagnosis of probable multiple sclerosis. Spinal Cord 1999;37(4):258–63.

64. Sau GF, Aiello I, Siracusano S, et al. Pudendal nerve somatosensory evoked potentials in probable multiple sclerosis. Ital J Neurol Sci 1997;18(5):289–91.

65. Ertekin C, Reel F. Bulbocavernosus reflex in normal men and in patients with neurogenic bladder and/or impotence. J Neurol Sci 1976;28(1):1–15.

66. Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. Gastroenterology 1990;98(6):1538–42.

67. Chia YW, Gill KP, Jameson JS, et al. Paradoxical puborectalis contraction is a feature of constipation in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60(1):31–5.

68. Levinthal DJ, Rahman A, Nusrat S, et al. Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis. Mult Scler Int 2013;2013:319201. doi: 10.1155/2013/319201.

69. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367(12):1098–107.

70. Preziosi G, Raptis DA, Raeburn A, et al. Gut dysfunction in patients with multiple sclerosis and the role of spinal cord involvement in the disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013;25(9):1044–50. doi: 10.1097/MEG.0b013e328361eaf8.

71. Marrie RA, Reider N, Stuve O, et al. The incidence and prevalence of comorbid gastrointestinal, musculoskeletal, ocular, pulmonary, and renal disorders in multiple sclerosis: a systematic review. Mult Scler 2015;21(3):332–41. doi: 10.1177/1352458514564488.

72. Mlčáková L, Bednařík J, Ošlejšková E, et al. Spektrální analýza variability srdeční frekvence a elektrogastrografie – metody popisující funkce autonomního nervového systému. Cesk Slov Neurol N 2008;71/104(5): 621–22.

73. Riezzo G, Russo F, Indrio F. Electrogastrography in adults and children: the strength, pitfalls, and clinical significance of the cutaneous recording of the gastric electrical activity. Biomed Res Int 2013;2013:282757. doi: 10.1155/2013/282757.

74. Chang J, Rayner CK, Jones KL, et al. Diabetic gastroparesis-backwards and forwards. J Gastroenterol Hepatol 2011;26(Suppl 1):46–57. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06573.x.

75. El-Maghraby TA, Shalaby NM, Al-Tawdy MH, et al. Gastric motility dysfunction in patients with multiple sclerosis assessed by gastric emptying scintigraphy. Can J Gastroenterol 2005;9(1):141–5.

76. Zorzon M, Zivadinov R, Monti Bragadin L, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. J Neurol Sci 2001;187(1–2):1-5.

77. Šrotová I, Crha I, Vlčková E, et al. Roztroušená skleróza, neplodnost a její léčba. Cesk Slov Neurol N 2015;78/11(6):655–60.

78. Foley FW, Zemon V, Campagnolo D, et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire – revalidation and development of a 15-item version with a large US sample. Mult Scler 2013;19(9):1197–203. doi: 10.1177/1352458512471876.

79. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med 1998;339(5):285–91.

80. Grinsted L, Heltberg A, Hagen C, et al. Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. J Intern Med 1989;226(4):241–4.

81. Falaschi P, Martocchia A, Proietti A, et al. High incidence of hyperandrogenism-related clinical signs in patients with multiple sclerosis. Neuro Endocrinol Lett 2001;22(4):248–50.

82. Fode M, Krogh-Jespersen S, Brackett NL, et al. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. Asian J Androl 2012;14(1):61–8. doi: 10.1038/aja.2011.70.

83. Cocco E, Sardu C, Gallo P, et al. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. Mult Scler 2008;14(9):1225–33. doi: 10.1177/1352458508094882.

84. Cavalla P, Rovei V, Masera S, et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. Neurol Sci 2006;27(4):231–9.

85. Zivadinov R, Zorzon M, Locatelli L, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a MRI, neurophysiological and urodynamic study. J Neurol Sci 2003;210(1–2): 73–6.

86. Ghezzi A, Malvestiti GM, Baldini S, et al. Erectile impotence in multiple sclerosis: a neurophysiological study. J Neurol 1995;242(3):123–6.

87. Yang CC, Bowen JR, Kraft GH, et al. Cortical evoked potentials of the dorsal nerve of the clitoris and female sexual dysfunction in multiple sclerosis. J Urol 2000;164(6):2010–3.

88. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, et al. Sympathetic skin responses in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2008;118(4):226–31.

89. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, et al. Sweating impairment in patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2009;120(5):358–63. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01164.x.

90. Noronha MJ, Vas CJ, Aziz H. Autonomic dysfunction (sweating responses) in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1968;31(1):19–22.

91. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. J Neurol Sci 1995;129(1): 1–8.

92. Davis SL, Wilson TE, Vener JM, et al. Pilocarpine-induced sweat gland function in individuals with multiple sclerosis. J Appl Physiol 1985;98(5):1740–4.

93. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, et al. Sympathetic skin response – a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47(5):536–42.

94. Wang GH. The galvanic skin reflex; a review of old and recent works from a physiologic point of view. Am J Phys Med 1957;36(5):295–320.

95. Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. Clin Auton Res 2009;19(2):79–87. doi: 10.1007/s10286-008-0506-8.

96. Vlčková E, Šrotová I, Bednařík J. Sympatická kožní odpověď v diagnostice neuropatie tenkých vláken. Cesk Slov Neurol N 2016;79/112(1):52–60.

97. Claus D, Schondorf R. Sympathetic skin response. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1999;52(1):277–82.

98. Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. J Neurol Sci 1985;67(2): 239–51.

99. Vinik AI, Nevoret M, Casellini C, et al. Neurovascular function and sudorimetry in health and disease. Curr Diab Rep 2013;13(4):517–32. doi: 10.1007/s11892-013-0392-x.

100. Aghamollaii V, Harirchian MH, Modabbernia A, et al. Sympathetic skin response (SSR) in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: a case-control study. Neurophysiol Clin 2011;41(4):161–71. doi: 10.1016/j.neucli.2011.08.003.

101. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, et al. Sudomotor dysfunction in patients with optic neuritis. Clin Auton Res 2010;20(3):199–204. doi: 10.1007/s10286-009-0052-z.

102. Pintér A, Cseh D, Sárközi A, et al. Autonomic dysregulation in multiple sclerosis. Int J Mol Sci 2015;16(8):16920–52. doi: 10.3390/ijms160816920.

103. Crnošija L, Adamec I, Lovrić M, et al. Autonomic dysfunction in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Clin Neurophysiol 2016;127(1):864–9. doi: 10.1016/j.clinph.2015.06.010.

104. Blazek P, Davis SL, Greenberg BM, et al. Objective characterization of the relative afferent pupillary defect in MS. J Neurol Sci 2012;323(1–2):193–200. doi: 10.1016/j.jns.2012.09.015.

105. Surakka J, Ruutiainen J, Romberg A, et al. Pupillary function in early multiple sclerosis. Clin Auton Re 2008;18(3):150–4. doi: 10.1007/s10286-008-0471-2.

proLékaře.cz | 4.5.2024

106. Ampapová M, Ampapa R. Optická neuritida a roztroušená skleróza. Klin Farmakol Farm 2013;27(2):75–9.
107. Pozzessere G, Rossi P, Valle E, et al. Autonomic involvement in multiple sclerosis: a pupillometric study. Clin Auton Res 1997;7(6):315–9.
108. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, et al. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. Mult Scler 2008;14(8):1127–30. doi: 10.1177/1352458508092807.
109. Oka Y, Kanbayashi T, Mezaki T, et al. Low CSF hypocretin-1/orexin-A associated with hypersomnia secondary to hypothalamic lesion in a case of multiple sclerosis. J Neurol 2004;251(7):885–6.
110. Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, et al. Sleep problems in multiple sclerosis. Eur Neurol 1994;34(6):320–3.
111. Fleming WE, Pollak CP. Sleep disorders in multiple sclerosis. Semin Neurol 2005;25(1):64–8.
112. Vališ M, Taláb R, Masopust J. Únava u roztroušené sklerózy mozkomíšní a možnosti jejího ovlivnění. Neurol Prax 2005;1(1):40–1.
113. Zellini F, Niepel G, Tench CR, et al. Hypothalamic involvement assessed by T1 relaxation time in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2009;15(12):1442–9. doi: 10.1177/1352458509350306.
114. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1989;46(10):1121–3.
115. Kos D, Kerckhofs E, Ketelaer P, et al. Self-report assessment of fatigue in multiple sclerosis: A critical evaluation. Occupational Therapy in Health Care 2004;17(3–4): 45–62.