

Received: 2016.03.15
Accepted: 2017.03.07
Published: 2017.06.30

Stwardnienie rozsiane – etiopatogeneza i możliwości diagnostyczne

Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential

Joanna Kamińska¹, Olga M. Koper¹, Kinga Piechal², Halina Kemonia¹

¹Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Laboratorium RH+, Piaseczno

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis, MS) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym, w powstawaniu której biorą udział czynniki egzogenne, środowiskowe oraz genetyczne. Charakteryzuje się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (central nervous system, CNS), które prowadzą do utraty aksonów. Wśród postaci klinicznych stwardnienia rozsianego wyróżnia się: rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS), wtórnie postępujące MS (secondary progressive multiple sclerosis, SPSM), pierwotnie postępujące MS (primary progressive multiple sclerosis, PPMS) oraz postępująco-nawracające MS (progressive-relapsing multiple sclerosis, RPMS). W zależności od ciężkości przebiegu MS można podzielić na postać łagodną i złośliwą. Rozpoznanie MS opiera się na kryteriach diagnostycznych McDonalda, które łączą obraz kliniczny z charakterystycznymi zmianami w badaniach obejmujących diagnostykę obrazową, tj. badanie rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging, MRI), ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego (cerebrospinal fluid, CSF) oraz badania elektrofizjologiczne. Wśród badań laboratoryjnych CSF w diagnostyce MS znalazły zastosowanie m.in.: indeks IgG wg Tibblinga i Linka, reinbegramy, izoelektroogniskowanie CSF w celu wykrycia prążków oligoklonalnych. Należy podkreślić, iż mimo znacznego postępu w badaniach MS i ogromnego rozwoju i dostępności różnorodnych metod diagnostycznych MS jest nadal dużym wyzwaniem diagnostycznym. Dlatego, iż MS jest chorobą o bardzo różnorodnym przebiegu i ciągle brakuje pojedynczego testu diagnostycznego, który charakteryzowałby się wystarczającą czułością i swoistością diagnostyczną pozwalającą na trafne i szybkie zdiagnozowanie choroby.

Słowa kluczowe:

stwardnienie rozsiane • diagnostyka MS • płyn mózgowo-rdzeniowy

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and demyelinating disease of autoimmune originate. The main agents responsible for the MS development include exogenous, environmental, and genetic factors. MS is characterized by multifocal and temporally scattered central nervous system (CNS) damage which lead to the axonal damage. Among clinical courses of MS it can be distinguish relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), secondary progressive multiple sclerosis (SPSM), primary progressive multiple sclerosis (PPMS), and progressive-relapsing multiple sclerosis (RPMS). Depending on the severity of signs and symptoms MS can be described as benign MS or malignant MS. MS diagnosis is based on McDonald's diagnostic criteria, which link clinical manifestation with characteristic lesions demonstrated by magnetic resonance imaging (MRI), cerebrospinal fluid (CSF) analysis, and visual evoked potentials. Among CSF laboratory tests used to the MS diagnosis are applied: Tibbling & Link IgG index, reinbegrams, and CSF isoelectrofocusing for oligoclonal bands detection. It should

Key words:	be emphasized, that despite huge progress regarding MS as well as the availability of different diagnostics methods this disease is still a diagnostic challenge. It may result from fact that MS has diverse clinical course and there is a lack of single test, which would be of appropriate diagnostic sensitivity and specificity for quick and accurate diagnosis. multiple sclerosis (MS) • MS diagnostics • cerebrospinal fluid
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1241460
DOI:	10.5604/01.3001.0010.3836
Word count:	4162
Tables:	5
Figures:	5
References:	76

Adres autorki: dr n. med. Joanna Kamińska, Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Waszyngtona 15A, 15-269 Białystok; e-mail: joanna.kaminska@umb.edu.pl

Wykaz skrótów: **ADEM** - ostre rozlane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (Acute Disseminated Encephalomyelitis), **AIDS** - zespół nabytego niedoboru odporności (Acquired Immune Deficiency Syndrome), **ALS** - stwardnienie zanikowe boczne (amyotrophic lateral sclerosis), **BAEP** - słuchowe potencjały wywołane (brain stem auditory evoked potentials), **BBB** - bariera krew-mózg (blood brain barrier), **CDMS** - klinicznie pewne stwardnienie rozsiane (clinically definite multiple sclerosis), **CIS** - izolowany zespół kliniczny (clinically isolated syndrome), **CNS** - ośrodkowy układ nerwowy (central nervous system), **CSF** - płyn mózgowo - rdzeniowy (cerebrospinal fluid), **EBV** - wirus Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus), **FLAIR** - (Fluid Attenuated Inversion Recovery), **HHV-6** - ludzki herpeswirus typu 6 (Human Herpesvirus 6), **HIV** - ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus), **HLA** - antygen ludzkich leukocytów (human leucocyte antigen), **IgA** - immunoglobulina A (immunoglobulin A), **IgG** - immunoglobulina G (immunoglobulin G), **IgM** - immunoglobulina M (immunoglobulin M), **MAG** - glikoproteina skojarzona z mieliną (myelin-associated glycoprotein), **MBP** - zasadowe białko mieliny (myelin basic protein), **MEP** - ruchowe potencjały wywołane (magnetically evoked motor potentials), **MOG** - mielinowe białko oligodendrocytów (myelin oligodendrocyte protein), **MRI** - badanie rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging), **MRZ** - odra, różyczka, ospa wietrzna (Measles, Rubella, Zoster), **MS** - stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis), **NMO** - zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych, zespół Devica (neuromyelitis optica, Devic syndrome), **NO** - tlenek azotu (nitrous oxide), **ON** - zapalenie nerwu wzrokowego (optic neuritis), **PLP** - białko proteolipidu (proteolipid protein), **PPMS** - pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (primary progressive multiple sclerosis), **Q_{Alb}** - współczynnik albuminowy (coefficient of albumin), **Q_{IgG}** - współczynnik immunoglobuliny G (coefficient of immunoglobulin G), **ROS** - reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species), **RPMS** - postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (progressive-relapsing multiple sclerosis), **RRMS** - rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (relapsing-remitting multiple sclerosis), **SEP** - somatosensoryczne potencjały wywołane (somatosensory evoked potentials), **SPSM** - wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (secondary progressive multiple sclerosis), **TLR** - receptor Toll-podobny (toll-like receptors), **TNF-α** - czynnik martwicy nowotworu-α (tumor necrosis factor-α), **VEP** - wzrokowe potencjały wywołane (visual evoked potentials).

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*; ang. multiple sclerosis, MS) jest przewlekłą, zapalno-zwrodnieniową chorobą ośrodkowego układu nerwowego (central nervous system, CNS). Charakteryzuje się wielogniskowym i rozsiałym w czasie powstawaniem zmian zapalno-demielinizacyjnych prowadzących do uszkodzenia i utraty aksonów [8,27,42,64]. Patogeneza

choroby jest złożona i jeszcze niedokładnie poznana, wymienia się kilka głównych elementów: uszkodzenie bariery krew-mózg (blood brain barrier, BBB), powstawanie wielogniskowych okołonaczyniowych nacieków komórkowych, uszkodzenie mieliny oraz utrata aksonów i oligodendrocytów, a ponadto wtórny przerost astrogleju. Wiele wymienionych nieprawidłowości wynika najprawdopodobniej z procesu autoimmunologicznego, do powstania którego przyczyniają się zarówno czynniki

środowiskowe, jak i egzogenne oraz predyspozycje genetyczne [7,38].

Przewlekłość procesu doprowadza do znacznego zaniku tkanki ośrodkowego układu nerwowego. Przekłada się to na widoczny deficyt neurologiczny, a ostatecznie do niewydolności ruchowej, wykluczenia społecznego i istotnych konsekwencji ekonomicznych [31]. MS jest bowiem jedną z najczęstszych przyczyn nieurazowej niepełnosprawności osób młodych na przełomie drugiej/trzeciej dekady życia. W początkowym etapie chorzy tracą produktywność, z powodu niepełnosprawności fizycznej potrzebują pomocy w wykonywaniu codziennych czynności życia, następnie są zmuszeni do korzystania z leczenia immunomodulującego oraz wszechstronnej opieki zdrowotnej [54,70].

Mimo znacznego postępu jaki dokonał się w badaniach MS oraz ogromnego rozwoju i dostępności różnorodnych metod diagnostycznych, choroba nadal sprawia wiele trudności diagnostycznych. Wynika to głównie z tego, iż MS jest chorobą o bardzo różnorodnym przebiegu i brakuje ciągle pojedynczego testu diagnostycznego, który charakteryzowałby się wystarczającą czułością i swoistością diagnostyczną, aby trafnie i szybko zdiagnozować chorobę.

EPIDEMIOLOGIA MS

Pierwsze doniesienia epidemiologiczne na temat MS pochodzą z lat 20 XX w. W 1922 r. Bailey zaobserwował, że choroba występuje częściej u skandynawskich żołnierzy [4]. Również Dovenport potwierdził występowanie MS częściej w populacji ludności skandynawskiej [11]. Poser w pracy z 1944 r. sugeruje, że MS rozwinęło się w Skandynawii, a dopiero przemieszczanie się wikingów rozpowszechniło chorobę na inne tereny. Wskazuje to na zależność występowania MS od dryfu genetycznego, co może podważyć wpływ szerokości geograficznej, uważanej za epidemiologiczny czynnik środowiskowy wpływający na częstość występowania choroby [51].

W Polsce szacunkowo żyje 40-60 tysięcy chorych na stwardnienie rozsiane. Co roku przybywa 1 300-2 100 nowych zachorowań. Zestawienia są jednak prawdopodobnie niedoszacowane ponieważ pochodzą z badań epidemiologicznych przeprowadzonych tylko w niektórych regionach kraju. Brak jest natomiast danych obejmujących całą populację. W skali całego świata liczba chorych na MS wynosi około 2,5 miliona. W samej Europie dotyczy około 630 tysięcy przypadków [9,52,60].

MS częściej występuje u kobiet, w Europie stosunek wynosi 2:1, ale może być nieco zmienny w zależności od położenia geograficznego. Częstsze występowanie MS u kobiet tłumaczy się większą liczbą zachorowań na choroby wirusowe bądź przewagą tej płci w ogólnej populacji [16,53]. MS dotyczy głównie młode, dorosłe osoby, średnio między 20 a 40 rokiem życia [1,62]. W Polsce tendencja również się utrzymuje, bowiem notuje się zaled-

wie 3-5% przypadków zachorowań przed 10 rokiem życia, jest to tzw. „dziecięca postać MS” i około 1-6% po 50 roku życia, tzw. „późne MS” [61]. Duży odsetek zachorowań na tzw. postać rodzinną (10-15%) potwierdza wpływ uwarunkowań genetycznych na występowanie MS. Szacuje się, iż ryzyko zachorowania u krewnych pierwszego stopnia wzrasta nawet 20-30-krotnie, a wśród drugiego stopnia prawie 3-krotnie [15,63]. Badania Kułakowskiej i wsp. obejmujące grupę badaną 3581 chorych wykazują dodatni wywiad rodzinny w przypadku 6,4% chorych na MS [29]. Czas przeżycia chorych na MS wynosi średnio 35-40 lat, jednak znacznie skraca się u osób, u których MS diagnozuje się w późniejszym wieku oraz u chorych z wysokim wskaźnikiem rzutów choroby i znacznymi zmianami demielinizacyjnymi w pierwszych latach procesu chorobowego [10,44].

ETIOPATOGENEZA

Etiologia stwardnienia rozsianego nie jest jeszcze szczegółowo wyjaśniona, ze względu na skomplikowane, wieloczynnikowe zaburzenia. MS uznaje się za chorobę przewlekłą o podłożu immunologicznym, na której rozwój mają wpływ czynniki środowiskowe, egzogenne oraz uwarunkowania genetyczne. Wśród czynników środowiskowych najczęściej wymienia się infekcje wirusowe, np. zakażenia wirusem Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus, EBV), ludzkim herpeswirusem typu 6, zwyczajowo zwanym wirusem rumienia nagłego (Human herpesvirus 6, HHV-6) oraz zakażenia nieswoiste (np. bakteriami *Chlamydia*), choroby przebiegające z gorączką (wysoka temperatura ciała upośledza przewodnictwo w zdemielinizowanych włóknach nerwowych), stres (sytuacje emocjonalne mogą modulować układ immunologiczny) oraz urazy. Do czynników egzogennych zalicza się niedobór witaminy D, a także palenie tytoniu [3,46,52,55,69]. Niektóre badania naukowe sugerują również wpływ diety jako potencjalnego czynnika ryzyka rozwoju choroby [40,69]. Natomiast badania genetyczne umożliwiły zidentyfikowanie ponad 50 alleli, których występowanie jest związane z ryzykiem rozwoju MS. Prawdopodobieństwo choroby znacznie zwiększają geny obecne na chromosomie 6, w rejonie kodującym antygeny ludzkich leukocytów (human leucocyte antigen, HLA) [65].

Wymienione czynniki indukują proces autoagresji, który uszkadza BBB, powstawania wielogniskowych, okołona-czyniowych nacieków komórkowych, uszkodzenia mieliny oraz utraty aksonów, oligodendrocytów, a ponadto wtórnego przerostu astrogleju [31]. Migrujące do CNS przez uszkodzoną BBB limfocyty T oraz makrofagi powodują powstawanie licznych ognisk zapalno-demielinizacyjnych wokół naczyń - tzw. „plak”. Mediatorami procesu toczenia się leukocytów z krwi do CNS są cząsteczki adhezyjne, chemokiny oraz metaloproteazy podłoża [38]. Dochodzi do aktywacji komórek mikrogleju, które uwalniają cytokiny prozapalne (czynnik martwicy nowotworu- α , tumor necrosis factor- α , TNF- α ; interleukiny, leukotrieny, interferon, enzymy proteolityczne), mają zdolności fagocytarne oraz promują stres oksy-

dacyjny. Prowadzi to do rozległego uszkodzenia, głównie istoty białej (deep white matter) w obrębie nerwów wzrokowych, ciała modzelowatego, okołokomorowego i okolicach podnamiotowych, a także rdzenia kręgowego, zwłaszcza w odcinku szyjnym. Proces zapalny jest siłą napędową procesu demielinizacji [18].

Patomechanizm neurodegeneracji w MS również nie jest jeszcze dokładnie poznany [39]. Lucchinetti i wsp. na podstawie szeroko zakrojonych badań wyodrębnili cztery główne rodzaje zmian (tzw. „Patterns I-IV”, czyli „Wzorów I-IV”), które mogą być obserwowane w przebiegu procesu neurodegeneracji w MS. Zmiany zdefiniowano na podstawie utraty białka mieliny, rozmieszczenia występowania plak, wzoru destrukcji oligodendrocytów oraz obecności aktywacji dopełniacza. „Pattern I” wykazuje bliskie podobieństwo do autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego, w którym pośredniczą limfocyty T. W „Pattern II” dodatkowo są zaangażowane przeciwciała. Pozostałe dwie zmiany demielinizacyjne („Patterns III i IV”) bardziej przypominają pierwotną dystrofię oligodendrocytów wywołaną przez wirus lub toksynę niż przez proces autoimmunologiczny [37].

Pogłębione badania Marika i wsp. nad „Wzorami” demielinizacyjnymi w MS umożliwiły opisanie zmian poprzedzających „Pattern III” i wyodrębnienie tzw. „pre-demyelinating Pattern III-hipoxia like”, w którym wykazano, że istotne znaczenie w rozwoju zmian neurodegeneracyjnych u tych chorych mają zaburzenia odporności wrodzonej. We „Wzorze III” zmiany przypominają ogniska powstałe w wyniku niedotlenienia (hypoxia-like lesion). Ogniskowe obszary zwyrodnieniowe w istocie białej wykazują łagodny obrzęk, aktywację komórek mikrogleju oraz niewielkie uszkodzenie aksonów, natomiast bez cech jawnej demielinizacji [39]. Na podstawie badań własnych Marik i wsp. sugerują serię zdarzeń mogących doprowadzić do tych zaburzeń. Początkowo dochodzi do ogniskowej aktywacji mikrogleju, wytwarzania reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species, ROS) i związków azotowych, zwłaszcza tlenu azotu (nitric oxide, NO). Uszkadza to mitochondria, sąsiadujące aksony oraz otaczające komórki. Czynniki, które aktywują mikroglej nie są poznane. Autorzy sugerują, iż istotną przyczyną mogą być depozyty fibryny, która precypituje w przestrzeni międzykomórkowej oraz częściowo w cytoplazmie aksonów i neuronów. Do CNS fibryna może się przedostać przez nieznacznie uszkodzoną BBB. Aktywuje komórki mikrogleju przez receptory Toll-podobne (Toll-like receptors, TLR), przede wszystkim TLR-4, których aktywacja wzmacnia syntezę cytokin prozapalnych oraz metaloproteinaz. Ponadto, stymulacja receptorów TLR zwiększa zdolności fagocytarne makrofagów oraz powoduje wzrost wytwarzania ROS i NO, co prowadzi do tzw. wybuchu tlenowego i zmian w wyniku niedotlenienia [39]. Również inni autorzy wskazują, że aktywacja mikrogleju może być wynikiem zaburzonej wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [24]. Henderson i wsp.

wykazali, że w miejscach gdzie ubytek oligodendrocytów był nieznaczny obserwowano słabą infiltrację przez limfocyty T i B [24].

Zmiany degeneracyjne mogą powstawać również pierwotnie w CNS, gdzie aktywowane, dojrzałe limfocyty B oraz plazmocyty miejscowo indukują wytwarzanie przeciwciał przeciw białkom mieliny oraz oligodendrocytów, takimi jak zasadowe białko mieliny (mielin basic protein, MBP); mielinowe białko oligodendrocytów (mielin oligodendrocyte protein, MOG); białko proteolipidu (proteolipid protein, PLP), glikoproteinie skojarzonej z mielina (myelin-associated glycoprotein, MAG) [14,23,59]. Dlatego u większości chorych na MS w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się prążki oligoklonalne, które są wynikiem nadmiernego wytwarzania przeciwciał w klasie G przeciwko tym białkom. Pozbawione osłonki mielinowej aksony stają się natomiast bardziej podatne na uszkodzenie [33]. Należy jednak podkreślić, iż równocześnie do rozległego procesu demielinizacji CNS toczy się również proces naprawczy, o charakterze remielinizacji, który przekłada się na czasowy powrót funkcji neurologicznych po okresie rzutu choroby.

OBJAWY STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Kliniczne objawy stwardnienia rozlanego obejmują zaburzenia neurologiczne, takie jak zaburzenia wizualne i czuciowe oraz osłabienie kończyn, zaburzenia chodu, funkcji pęcherza moczowego (nagłać parcie na mocz, przerywane oddawanie moczu, nietrzymanie moczu bądź zaleganie moczu w pęcherzu), zaburzenia pracy jelit (zaparcia) [17]. Jednak u około 80% pacjentów występują objawy nieswoiste, do których należą m.in. spastyczność, zmęczenie, osłabienie, zaburzenia czynności seksualnych, depresja lub euforia, niewielkie upośledzenie funkcji poznawczych [19,38]. Głównym powodem, który sprawia iż pacjenci trafiają do lekarza specjalisty jest nagłe pojawienie się ogniskowych zmian neurologicznych, takich jak parestezje, drętwienie, zaburzenia widzenia lub afazja [44].

NATURALNY PRZEBIEG I PODTYPY KLINICZNE STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Naturalny przebieg kliniczny stwardnienia rozlanego jest osobniczy i nieprzewidywalny, zależny od częstości i natężenia rzutów choroby, czasu w jakim następuje progresja i stopnia niepełnosprawności chorych oraz miejsc, w których pojawiają się zmiany demielinizacyjne w CNS. Ocena postaci MS jest dokonywana zarówno w oparciu o dane kliniczne, badania obrazowe, ocenę aktualnego stanu chorego oraz na podstawie danych zawartych w historii choroby. Należy jednak podkreślić, iż pierwotnie zdiagnozowany typ MS może się zmieniać z czasem, ponieważ choroba przebiega dynamicznie [36]. Rozpoczyna się najczęściej bezobjawowo, a u prawie 85% chorych przyjmuje postać izolowanego klinicznie zespołu (clinically isolated syndrome, CIS). CIS to ostry lub podostry epizod neurologiczny, powstający

w wyniku pojedynczej zmiany w istocie białej, ujawniający się pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego (optic neuritis, ON), zespołem pnia mózgu lub częściowym zespołem rdzenia kręgowego. Statystyki wskazują, iż CIS u 30-70% chorych w późniejszym czasie przechodzi w MS [27,42]. Do czynników predysponujących konwersję CIS w klinicznie pewne stwardnienie rozsiane (clinically definite multiple sclerosis, CDMS) można zaliczyć obecność przeciwciał w klasie G przeciwko zasadowemu białku mieliny oraz mielinowemu białku oligodendrocytów [6,30], występowanie prążków oligoklonalnych IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym (cerebrospinal fluid, CSF), nieprawidłowy wynik wzrokowych potencjałów wywołanych [20,45], rozsiane w przestrzeni liczne ogniska demielinizacyjne oraz nieprawidłowy wynik rezonansu magnetycznego [46].

Dużym problemem klinicznym mogą być chorzy z tzw. radiologicznie izolowanym zespołem (radiologically isolated syndrome, RIS), u których przypadkowe badanie MRI sugeruje zmiany zapalno-demielinizacyjne przy jednoczesnym braku klinicznych objawów lub symptomów. RIS nie jest rozpoznawany jako podtyp MS jeżeli brak jest dowodów choroby demielinizacyjnej, a same wyniki badań MRI są nieswoiste. Prawdopodobieństwo obecności MS u chorych z RIS zależy od morfologii i lokalizacja zmian widocznych w badaniach obrazowych. Jeśli zmiany w badaniu MRI mózgu wskazują bardziej na ich demielinizacyjny charakter (asymptomatyczne zmiany w rdzeniu kręgowym, wzmocnienie obrazu po podaniu gadoliny) lub wynik badania CSF jest pozytywny, wówczas wzrasta prawdopodobieństwo rozpoznania MS [22,47,48].

Wyróżnia się 4 podtypy kliniczne MS:

- **Rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane** (relapsing-remitting multiple sclerosis RRMS) – jest najczęściej występującą postacią MS (około 85% chorych), charakteryzuje się występowaniem rzutów choroby, a następnie w mniejszym lub większym stopniu jej wyciszeniem, dotyczy najczęściej kobiet w młodszym wieku. Rzuty choroby występują z częstością wynoszącą 0,4-1,2/rok, które w początkowej fazie choroby zwykle ustępują całkowicie, a wraz z jej postępem narastają.
- **Wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane** (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) – zwykle rozwija się u pacjentów z RRMS, jednak brak jest obecnie jednoznacznych kryteriów, w dostępnych badaniach neurologicznych, immunologicznych, obrazowych i in., które mogą być dobrym wyznacznikiem punktu przejścia RRMS w SPMS. SPMS charakteryzuje się najpierw przebiegiem rzutowo-remisyjnym, a następnie postępującym ze zróżnicowanym przebiegiem (rzuty choroby, remisja, stabilność).
- **Pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane** (primary progressive multiple sclerosis, PPMS) – charakteryzuje się stałym narastaniem objawów neuro-

logicznych, z pojedynczymi okresami stabilności bądź remisji, występuje u 15-20% chorych, zwykle u osób, które zachorowały w późniejszym wieku. Niektóre dane wskazują, iż PPMS jest odrębną chorobą, w której stan zapalny nie jest obecny lub odgrywa mniejszą rolę. Jednak zwiększające się dane kliniczne, obrazowe i genetyczne sugerują, że PPMS jest objawem postępującej postaci MS.

- **Postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane** (progressive-relapsing multiple sclerosis, RPMS) – charakteryzuje się stałą progresją choroby z ostrymi rzutami, między którymi jest widoczny ciągły postęp choroby, występuje u około 6-10% chorych [7,36,70].

W zależności od ciężkości objawów klinicznych MS można podzielić na:

- **łagodne stwardnienie rozsiane** – charakteryzuje się ok 15-letnim okresem braku zaburzeń w układzie nerwowym, występuje u 10-15% chorych, zwykle młodych kobiet;
- **złośliwe stwardnienie rozsiane** – charakteryzuje się gwałtownym przebiegiem, który w krótkim czasie prowadzi do znacznej niepełnosprawności lub śmierci chorego. Jest to postać, która występuje bardzo rzadko, może przyjmować jeden z trzech typów: stwardnienie Marburga, koncentryczne Baló, rozlane Schildera [34,35].

Proponuje się jednak, aby oba terminy opisujące stopień ciężkości objawów w MS były używane z dużą ostrożnością [36]. Należy jednak podkreślić, iż potrzebne są dalsze badania, które pomogłyby lepiej zrozumieć i jednoznacznie opisać naturalny przebieg i zdefiniować podtyp stwardnienia rozsianego.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA MS

W diagnostyce różnicowej należy uwzględniać choroby, które powodują objawy neurologiczne, przebiegają w sposób przewlekły lub nawrotowy oraz mogą powodować zmiany w badaniu MRI, należą do nich: migrena, zespół Sjögrena, zapalenie naczyń, choroba Behçeta, zespół antyfosfolipidowy, nowotwory mózgu, niedobory żywieniowe (witaminy B₁₂, miedzi), ściskające uszkodzenie rdzenia kręgowego, zakażenia (HIV, kiła), stwardnienie zanikowe boczne (amyotrophic lateral sclerosis, ALS), zespoły paranowotworowe, choroby psychiczne, toczeń rumieniowaty układowy, neurosarkoidoza, neuroborelioza [66,67]. Ponadto przy podejrzeniu stwardnienia rozsianego, szczególne przy pierwszym ciężkim rzucie choroby ważnym elementem jest również diagnostyka różnicowa MS z zespołem Devica – zapaleniem rdzenia i nerwów wzrokowych (neuromyelitis optica, NMO, devic syndrome) oraz z ostrym rozsianym zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM), które uważa się za oddzielną chorobę [49].

Tabela 1. Kryteria rozpoznania MS wg McDonald [41]

OBJAWY	DODATKOWE BADANIA KONIECZNE DO ROZPOZNANIA MS
Dwa lub > dwa rzuty, objawy kliniczne z dwóch ognisk	żadne
Dwa lub > dwa rzuty, objawy kliniczne z jednego ogniska	w MRI rozsiane zmiany lub co najmniej dwie zmiany + pozytywny wynik CSF (obecność prążków oligoklonalnych lub indeks IgG > 0,7) lub oczekiwanie na kolejny rzut o innej lokalizacji klinicznej
Jeden rzut, objawy kliniczne z dwóch lub > dwóch ognisk	nowe zmiany w MRI w okresie > trzech miesięcy lub oczekiwanie na kolejny rzut
Jeden rzut, objawy kliniczne z jednego ogniska	w MRI rozsiane zmiany lub co najmniej dwie zmiany w MRI + pozytywny wynik CSF (obecność prążków oligoklonalnych lub indeks IgG > 0,7) oraz nowe zmiany w MRI w okresie > trzech miesięcy lub oczekiwanie na kolejny rzut
Progresywne narastanie objawów neurologicznych	pozytywny wynik CSF (obecność prążków oligoklonalnych lub indeks IgG > 0,7) i dodatkowo dziewięć lub > dziewięć zmian w sekwencji T2 w MRI lub dwie lub > dwie zmiany w sekwencji T2 w rdzeniu kręgowym lub cztery-osiem zmian w sekwencji T2 w mózgu i jedna zmiana w rdzeniu lub zaburzone VEP + cztery-osiem zmian w sekwencji T2 lub < cztery zmiany w mózgu i jedna zmiana w rdzeniu oraz dodatkowo nowe zmiany w MRI w okresie > trzech miesięcy lub postęp progresji objawów w ciągu roku

KRYTERIA ROZPOZNANIA MS

Kryteria diagnostyczne MS obejmują ocenę kliniczną i laboratoryjną, podkreślając konieczność wykazania rozpowszechnienia zmian w przestrzeni i w czasie oraz wykluczenia alternatywnej diagnozy. Kryteria rozpoznania MS zostały opracowane przez McDonald w 2001 r. (tabela 1) [41], a następnie w 2005 r. uporządkowane, a przez to uproszczone przez Polmana [50]. Kryteria McDonald obejmowały obserwację kliniczną (m.in. objawy, testy oceniające stan funkcjonalny, skale szacujące nasilenie depresji i zmęczenia), dodatkowo badania obrazowe (MRI głowy i rdzenia kręgowego), badania elektrofizjologiczne (wzrokowe, słuchowe, somatosensoryczne, ruchowe potencjały wywołane) oraz badanie CSF i surowicy [41,50]. Rozpoznanie MS wymagało wystąpienia dwóch zdarzeń klinicznych w odstępie co najmniej miesiąca [50]. Ostatnią modyfikację kryteriów McDonald opracowano w 2010 r. (tabela 2) [49]. Ich zastosowanie w diagnostyce MS pozwala wyróżnić 4 sytuacje kliniczne umożliwiające rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz wskazują kryteria zdiagnozowania pierwotnie postępującej postaci choroby.

Badanie MRI jest najlepszą metodą pozwalającą uwioczyć rozpowszechnienie zmian, zobrazować zmiany demielinizacyjne u ponad 90% pacjentów z objawami klinicznymi choroby. MRI ułatwia również diagnostykę różnicową, przydatne jest do monitorowania przebiegu choroby oraz może być wykorzystane do oceny ryzyka wystąpienia MS u chorych z CIS. Należy jednak podkreślić, że u niektórych chorych na MS badanie MRI nie daje jednoznacznego rozpoznania [41].

Badanie MRI opiera się na ocenie umiejscowienia oraz charakteru zmian widocznych w obrazach T1-, PD- i T2-zależnych bądź w sekwencji FLAIR (fluid attenuated

inversion recovery). Technika FLAIR wykorzystuje zjawisko odwrócenia magnetyzacji, pozwalając na tłumienie sygnału z CSF i dokładniejsze obrazowanie. Objętość zmian w sekwencji FLAIR w porównaniu do obrazów T2-zależnych bardziej koreluje z deficytem neurologicznym [25]. Zmiany demielinizacyjne na obrazach PD- i T2-zależnych są widoczne jako ogniska hiperintensywne, natomiast na obrazach T1-zależnych jako zmiany hipointensywne. Badanie MRI głowy uwidocznia najczęściej ogniska demielinizacyjne, czyli tzw. „plaki” w istocie białej. Zmiany hipointensywne tzw. czarne dziury (black holes) są zwykle miejscami, w których doszło do silnej destrukcji istoty białej i utraty aksonów [41,45]. W celu oceny aktywności procesu demielinizacyjnego wykonuje się MRI z kontrastem (pochodną gadoliny), umożliwiające ocenę na obrazach T2-zależnych miejsc, które uległy wzmocnieniu. Określane są jako obszary aktywne, których obecność świadczy o uszkodzeniu BBB i toczącym się intensywnym procesie zapalnym [41,45]. Wzmocnienie zmian może mieć różny charakter (całkowite, częściowe, obrączkowate). Jednolite, całkowite wzmocnienie obszarów najczęściej wiąże się z aktywnym procesem zapalnym i znacznymi zmianami demielinizacyjnymi. Możliwa jest również większa intensywność na obrzeżach (wzmocnienie obrączkowate), co może sugerować etiologię nowotworową lub chorobę infekcyjną CNS [43].

Badanie MRI rdzenia kręgowego u ponad 27% chorych uwidocznia zmiany w odcinku szyjnym, znacznie rzadziej w piersiowym. Na przekrojach strzałkowych długość zmian obejmuje 1-2 segmenty rdzenia i wynosi około 10 mm [44]. Badania Honinga i Sheremata wskazują, że u 12% chorych stanowiły jedyne odstępstwo w badaniu MRI [25].

Należy podkreślić, iż obraz MRI chorych na MS jest zmienny, a jego wieloogniskowość zależy od postaci

Tabela 2. Kryteria rozpoznania MS wg McDonalda [49]

OBJAWY	DODATKOWE BADANIA KONIECZNE DO ROZPOZNIANIA MS
≥ 2 rzuty ^a ; objawy kliniczne z ≥ 2 ognisk lub objawy kliniczne z 1 ogniska z wiarygodnie potwierdzonym rzutem choroby w przeszłości ^b	żadne ^c
≥ 2 rzuty ^a ; objawy kliniczne z 1 ogniska	rozpowszechniane w przestrzeni, wykazane przez: ≥ 1 zmiany T2, w co najmniej dwóch z czterech MS-typowych regionach CNS (okołokomorowym, podkorowym, podnamiotowym lub w rdzeniu kręgowym) ^d lub oczekiwanie na kolejny rzut w innej lokalizacji CNS
1 rzut ^a ; objawy kliniczne z ≥ 2 ognisk	rozpowszechniane w czasie, wykazane przez: jednoczesne występowanie bezobjawowych zmian ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia obrazu po podaniu gadoliny w dowolnym momencie lub nowa T2 zmiana i/lub wzmocnienie obrazu po podaniu gadoliny w kolejnym MRI, niezależnie od czasu jego wykonania w odniesieniu do wyjściowego obrazu oczekiwanie na drugi rzut ^a
1 rzut ^a ; objawy kliniczne z 1 ogniska (clinically isolated syndrome)	rozpowszechniane w przestrzeni, wykazane przez: ≥ 1 T2 zmiany w co najmniej dwóch z czterech MS-typowych regionach CNS (okołokomorowym, podkorowym, podnamiotowym lub w rdzeniu kręgowym) ^d lub oczekiwanie na drugi rzut w innej lokalizacji CNS; rozpowszechniane w czasie, wykazane przez: jednoczesne występowanie bezobjawowych zmian ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia obrazu po podaniu gadoliny w dowolnym momencie lub nowa T2 zmiana i/lub wzmocnienie obrazu po podaniu gadoliny w kolejnym MRI, niezależnie od czasu jego wykonania w odniesieniu do wyjściowego obrazu; lub oczekiwanie na drugi rzut ^a
Odosobniony zespół kliniczny (PPMS)	1 rok progresji choroby (określone retrospektywnie lub prospektywnie) oraz 2 z 3 następujących kryteriów ^d : • dowody na rozpowszechnienie w przestrzeni w mózgu na podstawie ≥ 1 T2 zmiany w MS-typowych regionach CNS (okołokomorowym, podkorowym, podnamiotowym lub w rdzeniu kręgowym) • dowody na rozpowszechnienie w przestrzeni w rdzeniu kręgowym na podstawie ≥ 2 T2 zmian w rdzeniu • pozytywny wynik CSF (obecność prążków oligoklonalnych i/lub podwyższony indeks IgG)

Jeżeli Kryteria są spełnione i nie ma bardziej trafnego wyjaśnienia przyczyn występowania objawów klinicznych, diagnozowane jest MS; jeżeli podejrzewa się MS, ale Kryteria nie są całkowicie spełnione, wówczas diagnozą jest „prawdopodobne MS”; jeśli inna diagnoza powstaje w trakcie badań, która lepiej wyjaśnia obecność objawów klinicznych, to znaczy, iż nie jest to MS.

a – Rzut (nawrót, zaostrzenie) jest zdefiniowany jako zgłoszony przez pacjenta lub obiektywnie zaobserwowany ciąg zdarzeń typowy dla ostrych zapalno-demielinizacyjnych zmian w CNS, występujący obecnie lub w przeszłości, z nasileniem trwania objawów co najmniej 24 godziny, przy braku gorączki lub zakażenia. Powinno to być udokumentowane aktualnie stosowanym badaniem neurologicznym wskazującym na występowanie zmian demielinizacyjnych. Niektóre z tych objawów obserwowanych w przeszłości powinny wykazywać przebieg i rozwój typowy dla MS, mimo że nie zostały potwierdzone obiektywnymi badaniami neurologicznymi. Doniesienia o napadowych objawach (w przeszłości lub obecnie) powinny zawierać wiele epizodów trwających nie mniej niż 24 godziny. Przed ostateczną diagnozą MS, przynajmniej 1 rzut musi być potwierdzony wynikami badań neurologicznych, badaniem wzrokowych potencjałów wywołanych u pacjentów zgłaszających wcześniejsze zaburzenia widzenia lub badaniem MRI uwidoczniającym zmiany demielinizacyjne w obszarach CNS wskazujące na występowanie symptomów neurologicznych w przeszłości.

b – Najbardziej bezpieczna jest diagnoza oparta na klinicznie obiektywnym potwierdzeniu 2 rzutów choroby. Wiarygodny dowód na wystąpienie 1 ataku w przeszłości, przy braku udokumentowania obiektywnymi badaniami neurologicznymi, może obejmować serię zdarzeń z objawami i przebiegiem charakterystycznym dla zmian zapalno-demielinizacyjnych.

c – Nie są wymagane dodatkowe badania, jednak jest pożądane aby diagnoza MS była postawiona w oparciu o badania obrazowe opisane w Kryteriach. Jeśli wyniki obrazowania lub inne badania (np. CSF) są negatywne, należy być ostrożnym w diagnozowaniu MS i alternatywne diagnozy muszą być brane pod uwagę. Aby diagnoza MS mogła być postawiona, nie może być lepszego wyjaśnienia objawów klinicznych i powinny być przedstawione obiektywne dowody na potwierdzenie choroby.

d – Wzmocnienie obrazu po podaniu gadoliny nie jest wymagane. Nie są brane pod uwagę zmiany u osób z objawami zespołu pnia mózgu lub zespołu rdzenia kręgowego.

choroby. Heterogenność obrazu MRI oceniana jest wg kryteriów Barkofa z 1997 r. [5], zmodyfikowanych przez Tintoré w 2000 r. (tabela 3) [72]. Natomiast aby potwier-

dzić występowanie zmian w czasie, konieczne jest powtórzenie badania MRI po około 30 dniach, najczęściej w okresie 3-6 miesięcy [41,45].

Tabela 3. Kryteria rozpoznania MS w badaniu obrazowym MRI wg [5,72]

NALEŻY SPEŁNIĆ TRZY Z PONIŻSZYCH CZTERECH KRYTERIÓW
Obecność przynajmniej dziewięciu zmian hiperintensywnych na obrazach T2-zależnych lub jednej zmiany wzmacniającej się po podaniu kontrastu w badaniu MRI
Minimum jedna zmiana położona podkorowo
Minimum trzy zmiany położone przykomorowo
Minimum jedna zmiana położona podnamiotowo*

* obecność jednej zmiany w MRI rdzenia kręgowego odpowiada jednej zmianie położonej podnamiotowo w badaniu MRI głowy

Badania elektrofizjologiczne są wykorzystywane do potwierdzenia, iż proces zapalno-demielinizacyjny szerzy się wieloogniskowo. Pozwalają uwidocznić dodatkowe miejsca uszkodzenia CNS, które nie dają objawów klinicznych. Najczęściej w praktyce są wykorzystywane wzrokowe potencjały wywołane (visual evoked potentials, VEP), co jest związane z najwcześniejszym zajęciem nerwów wzrokowych, rzadziej słuchowe potencjały wywołane (brain stem sistory evoked potentials, BAEP), somatosensoryczne potencjały wywołane (somatosensory evoked potentials, SEP) czy ruchowe potencjały wywołane (magnetically evoked motor potentials, MEP) [12,68].

Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) polega na ocenie elektrycznej odpowiedzi CNS w wyniku zadziałania bodźca świetlnego na swoisty receptor nerwu wzrokowego, promienistości wzrokowej, pasma wzrokowego i kory potylicznej. Wynik badania jest przedstawiany w postaci czasu latencji, amplitudy oraz kształtu odpowiedzi. Głównym parametrem jest latencja, która u chorych na MS jest opóźniona od kilku do kilkudziesięciu milisekund w stosunku do czasu pojawienia się potencjału prawidłowego. Ze względu na uszkodzenie osłonki mielinowej obserwuje się dodatkowo poszerzony kształt potencjału (prawidłowo zwykle przypomina literę V, rzadziej W i jest trójfazowy) oraz odnotowuje się również obniżenie amplitudy potencjału (<5 μ V) [12,68].

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) stało się integralną częścią procesu diagnostycznego chorych na stwardnienie rozsiane od czasu uwzględnienia oceny CSF w kryteriach diagnostycznych McDonalda. Kryteria obejmują ocenę obecności prążków oligoklonalnych w CSF, które są wykrywane u około 90% chorych oraz ocenę indeksu IgG [41,68,73]. Uważa się, że CSF można uznać za „pozytywny” jeśli obecny jest w nim więcej niż jeden prążek oligoklonalny, a indeks IgG wynosi powyżej 0,7, co wskazuje na wielomiejscowe uszkodzenie CNS. Prążki oligoklonalne pojawiają się w CSF najczęściej w początkowym okresie choroby i utrzymują się przez cały jej przebieg, bez względu na stosowane leczenie [73]. Najbardziej czułą metodą wykrywania prążków oligoklonalnych jest ogniskowanie izoelektryczne na

żelu agarozowym lub poliakrylamidowym. W metodzie tej immunoglobuliny są rozdzielane w polu elektrycznym w zależności od ich punktów izoelektrycznych [32]. Obecność prążków oligoklonalnych w CSF, które nie występują w surowicy pacjenta, świadczy o migracji limfocytów B i plazmocytołów do CNS i wewnątrzoponowej syntezie immunoglobulin [21,32,76]. W warunkach zdrowia immunoglobuliny obecne w CSF pochodzą wyłącznie z krwi, skąd trafiają do płynu w wyniku dyfuzji prostej. Dysfunkcja bariery krew-CSF zwiększa dyfuzję wszystkich białek z krwi do CSF, w tym również immunoglobulin. Jednak podwyższone stężenie immunoglobulin w CSF będące tylko skutkiem zwiększonej biernej dyfuzji z krwi bez obecności frakcji wewnątrzoponowej IgG nie ma znaczenia diagnostycznego [32]. U większości chorych na MS funkcja bariery krew-CSF jest prawidłowa, natomiast może dochodzić do przejściowego wzrostu przepuszczalności BBB, co dobrze uwidocznia badanie MRI po dożylnym podaniu środków kontrastowych. Dlatego istotne jest aby podczas ogniskowania izoelektrycznego na żelu agarozowym umieścić jednocześnie zarówno CSF jak i surowicę chorego (pamiętając o znacznej różnicy stężenia immunoglobulin między CSF a surowicą i wcześniejszym dostosowaniu stężeń w obu materiałach, najczęściej przez rozcieńczenie surowicy). Pozwala to na właściwą ocenę uzyskanego obrazu prążków. Metodą ogniskowania izoelektrycznego można uzyskać 5 typów obrazów prążków, które przedstawia rycina 1, a tabela 4 wyjaśnia sposób ich interpretacji zgodnie ze standardami opracowanymi przez Charcot Foundation [2,32,56]. W MS najczęściej obserwowany jest obraz prążków oligoklonalnych odpowiadający typowi 2, rzadziej 3 [2]. Należy jednak podkreślić, iż wykrycie prążków oligoklonalnych nie jest jednoznaczne z diagnozą MS, ponieważ wewnątrzoponową syntezę immunoglobulin G obserwuje się również w innych chorobach CNS, np. sarkoidozie, neuroboreliozie, AIDS czy w toczniu rumieniowatym układowym [28]. W niektórych przypadkach MS (około 2%) stwierdza się również wewnątrzoponową syntezę IgA i IgM. Jeśli synteza któregoś z tych przeciwciał znacznie przewyższa stężenie IgG, zwykle jest to związane z innym procesem patologicznym niż MS [26]. Są jednak przypadki (5-10% pacjentów), u których obserwuje się oprócz IgG również syntezę IgM, co najczęściej jest związane z niekorzystnym rokowaniem

w przebiegu MS [33].

Zgodnie z kryteriami McDonalda na wewnątrzoponową syntezę immunoglobuliny G, poza prążkami oligoklonalnymi w CSF może wskazywać również podwyższony indeks IgG według Tibblinga i Linka, obliczany zgodnie z poniższym wzorem [71]:

$$\text{Indeks IgG} = \frac{\text{IgG w CSF [mg/dL]} / \text{IgG w surowicy [g/dL]}}{\text{stężenie albumin w CSF [mg/dL]} / \text{stężenie albuminy w surowicy [g/dL]}}$$

U zdrowych ludzi indeks IgG wynosi 0,3-0,7. Uzyskanie wartości powyżej 0,7 wskazuje na wewnątrzoponową syntezę immunoglobuliny G. Takie wartości obserwuje się prawie u 70% chorych na MS [21,32]. Ocena jedynie podwyższonego stężenia immunoglobuliny G w CSF (powyżej 8 mg/dL) bez jednoczesnego uwzględnienia stężenia IgG w surowicy może się wiązać z wyciągnięciem fałszywych wniosków (błędna kwalifikacja CSF jako „pozytywny”). Dotyczy to tych chorych, u których obserwuje się wysokie stężenie immunoglobuliny w surowicy i jej znaczną dyfuzję bierną do CSF [68].

Alternatywnym sposobem oceny wewnątrzoponowej syntezy IgG, z wykorzystaniem stężeń IgG i albuminy w CSF oraz w surowicy, jest wyliczenie indeksu IgG na podstawie wzoru zaproponowanego przez Delpecha-Lichtblaua:

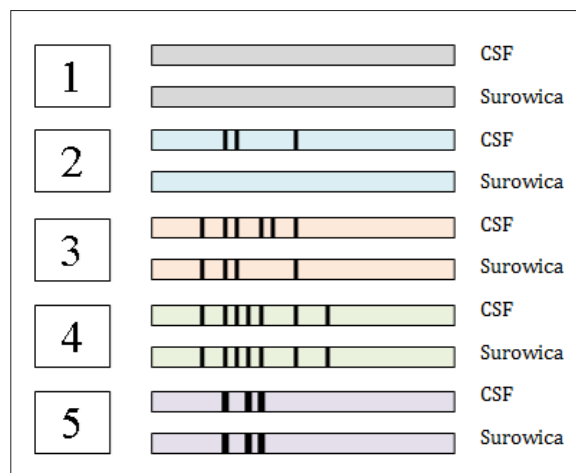
$$\text{Indeks IgG} = \frac{\text{IgG w CSF [mg/dL]} / \text{stężenie albumin w CSF [mg/dL]}}{\text{IgG w surowicy [g/dL]} / \text{stężenie albuminy w surowicy [g/dL]}}$$

W zdrowiu indeks powinien wynosić <0,65, natomiast uzyskanie wartości powyżej 0,65 wskazuje na wewnątrzoponową syntezę immunoglobuliny G [13].

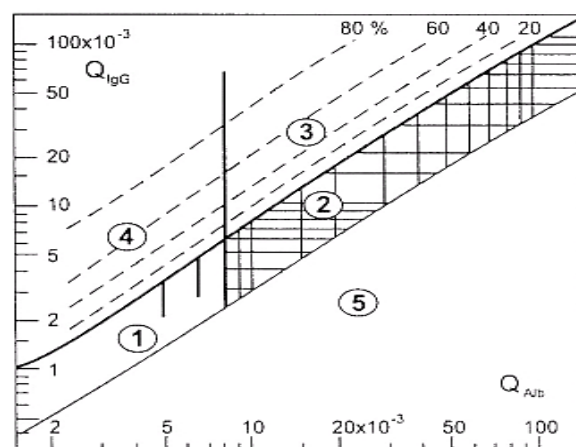
Białkiem, które jest szczególnie przydatne w ocenie funkcjonalności bariery krew-CSF jest albumina. Wynika to z tego, iż albumina jest syntetyzowana wyłącznie w wątrobie i przechodzi przez barierę krew-CSF za pośrednictwem dyfuzji prostej. Ponadto komórki CNS nie zużywają albuminy, w stanie prawidłowym albumina w CSF znajduje się tylko w śladowych ilościach, prawidłowe stężenie wynosi 10-30 mg/dL. Analiza stężenia albuminy w CSF oraz w surowicy pozwala na wyliczenie współczynnika albuminowego (Q_{Alb}), który służy do oceny funkcjonalności bariery krew-CSF. Q_{Alb} wylicza się korzystając z następującego wzoru:

$$Q_{Alb} = \frac{\text{stężenie albuminy w CSF [mg/dL]}}{\text{stężenie albuminy w surowicy [g/dL]}}$$

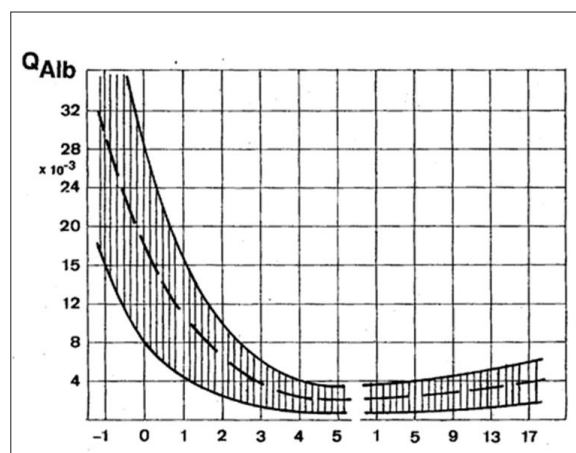
Stężenie albuminy w obu materiałach jest wyrażane w odmiennych jednostkach, co wiąże się ze znacznie większym jej stężeniem w surowicy względem CSF.



Ryc. 1. Obraz prążków oligoklonalnych IgG otrzymanych metodą ogniskowania izoelektrycznego na żelu agarozowym (CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy) [2]



Ryc. 2. Reibergram dla IgG [56]



Ryc. 3. Q_{Alb} w zależności od wieku [57]

Podczas wyliczania współczynnika należy jednak ujednolicić jednostki, gdyż dzielenie różnych jednostek przez siebie byłoby błędem. W wyniku dzielenia uzyskuje się współczynnik stężeń będący ułamkiem, co jest niewygodne w codziennej praktyce. Dlatego Q_{Alb} jest podawany najczęściej jako liczba całkowita pomnożona przez 10^{-3} [33,57,68]. Na przykład stężenie albuminy w CSF wynosi 25 mg/dL (0,025 g/dL), a w surowicy 4,5 g/dL. Po podstawieniu powyższych wartości do wzoru uzyskuje się:

$$Q_{Alb} = \frac{0,025 \text{ g/dL}}{4,5 \text{ g/dL}} = 0,00555$$

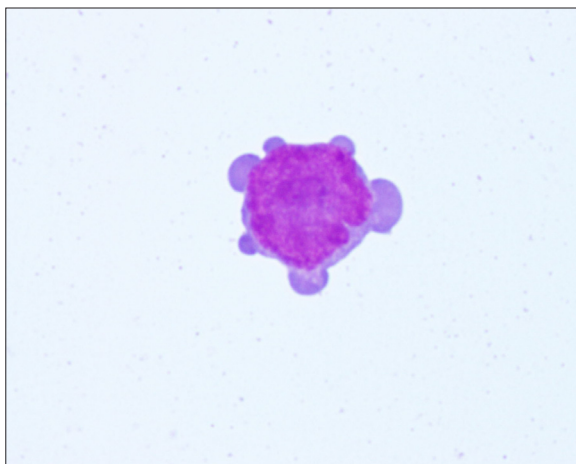
W nawiązaniu do tego, co wspomniano wyżej, uzyskaną wartość Q_{Alb} należy podawać jako liczbę całkowitą pomnożoną przez 10^{-3} , czyli współczynnik albuminowy w tym przypadku wyniesie $5,55 \times 10^{-3}$. Należy podkreślić, iż Q_{Alb} zależy od wieku. Dlatego w procesie diagnostycznym znajduje zastosowanie wzór przedstawiony niżej, który umożliwia obliczenie górnej granicy Q_{Alb} w zależności od wieku (dolnej granicy Q_{Alb} nie ma):

$$Q_{Alb} = [(\text{wiek w latach})/15] + 4$$

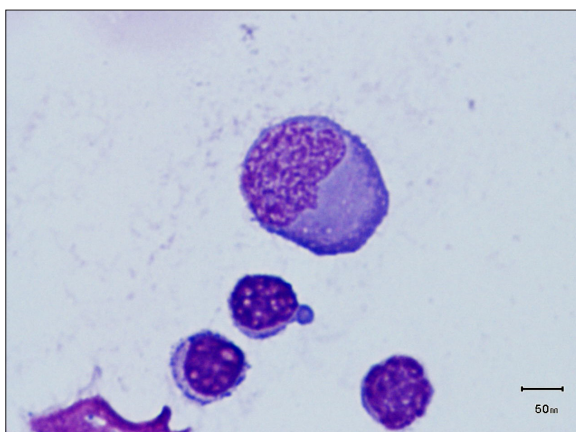
Powyższy wzór jest wykorzystywany u osób w wieku 15-60 lat; u osób >60 lat przyjęło się stosować górną granicę $Q_{Alb} < 8,00 \times 10^{-3}$; natomiast u dzieci <15 roku życia górny zakres Q_{Alb} jest określany z wykorzystaniem wykresu przedstawiającego zależność Q_{Alb} od wieku (ryc. 2) [57].

Należy podkreślić, że badania Reibera z 1994 r. wykazały, iż bierna dyfuzja białek o różnej masie cząsteczkowej przez barierę krew-CSF ma charakter funkcji hiperbolicznej, czego nie uwzględnia indeks IgG według Tibblinga i Linka [56,71]. Funkcja hiperboliczna odzwierciedla górną granicę normy dla danych współczynników immunoglobulinowych: $Q_{Lim}(IgG)$, $Q_{Lim}(IgM)$, $Q_{Lim}(IgA)$ w zależności od stanu funkcjonalnego bariery krew-CSF, tj. współczynnika albuminowego (Q_{Alb}) [32,58]. Diagramy przedstawiające zależności współczynników immunoglobulin względem Q_{Alb} nazwano od nazwiska twórcy „reinbegramami”. Pozwalają szybko ocenić, czy doszło do dysfunkcji bariery płyn-CSF oraz wewnątrzoponowej syntezy immunoglobulin. Należy najpierw obliczyć wartości Q_{Alb} oraz współczynników immunoglobulinowych (IgG, IgA, IgM), a następnie uzyskane wartości obliczonych współczynników nanieść punktowo na odpowiedni diagram np. punkt o współrzędnych Q_{Alb} i Q_{IgG} na reinbegram dla IgG (ryc. 3). Pozostałe współczynniki nanosi się analogicznie na odpowiedni diagram dla IgA i IgM. Położenie przecięcia się uzyskanych punktów w jednym z 5 obszarów reinbegramu interpretuje się zgodnie z tabelą 5 [32,57].

Oznaczenie stężenia albuminy oraz IgG zarówno w CSF jak i surowicy umożliwia również wyliczenie dziennej syntezy IgG za pomocą dosyć skomplikowanego wzoru matematycznego, przedstawionego niżej:



Ryc. 4. Reaktywny limfocyt w CSF (x1000, barwienie May-Grünwalda Giemsa, fot. pochodzi z archiwum Zakładu Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej UMB, autorstwo J. Kamińska)



Ryc. 5. Plazmocyty w CSF, (x1000, barwienie May-Grünwalda Giemsa, fot. pochodzi z archiwum Zakładu Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej UMB, autorstwo J. Kamińska)

$$IgG \text{ [mg/24h]} = [(IgG \text{ w CSF} - IgG \text{ w surowicy}/369) - (Alb \text{ w CSF} - Alb \text{ w surowicy}/230) \times (IgG \text{ w surowicy}/Alb \text{ w surowicy}) \times 0,43] \times 5$$

Prawidłowo dzienna synteza IgG nie powinna przekraczać 6 mg/24 h, natomiast u około 90% chorych na MS obserwuje się wzrost syntezy IgG powyżej tej wartości [33].

U znacznego odsetka chorych na MS (94%) obserwuje się poliklonalną odpowiedź immunologiczną, wyrażoną syntezą swoistych przeciwciał przeciwko antygenom wirusów neurotropowych: odry (Measles), różyczki (Rubella) i ospy wietrznej (Zoster) w CSF, jest to tzw. „reakcja MRZ”. Wówczas należy ocenić stężenie danych przeciwciał zarówno w CSF jak i w surowicy i wyliczyć indeks IgG. Jeśli indeks jest wyższy niż 1,5 świadczy to o ich wewnątrzoponowej syntezie [26,29].

Badanie ogólne CSF z cytodiagnostyką właściwie nie umożliwia żadnego charakterystycznego odchylenia, które mogłyby okazać się decydujące w diagnostyce MS [32,57].

Tabela 4. Typy ogniskowania izoelektrycznego IgG na żelu agarozowym według standardów Charcot Foundation [2]

TYP	PRAŻKI W SUROWICY	PRAŻKI W CSF	INTERPRETACJA
1	brak	brak	wynik prawidłowy
2	brak	obecne	wewnątrzoponowa synteza IgG (np. w chorobach zapalnych CNS)
3	obecne	poza prążkami obecnymi w surowicy, obecne dodatkowe prążki	zapalenie ogólnoustrojowe z zajęciem CNS (np. neurosarkoidoza)
4	obecne	prążki wyłącznie identyczne jak w surowicy	zapalenie ogólnoustrojowe, bierna dyfuzja IgG z krwi do płynu (np. zespół Guillain-Barré)
5	jeden lub kilka silnie wysyconych prążków (prążki monoklonalne)	prążki wyłącznie identyczne jak w surowicy	obraz dość znamieny dla dysproteinemii (np. szpiczak mnogi, makroglobulinemia Waldenströma), bierna dyfuzja IgG

Tabela 5. Interpretacja wyników Q_{Alb} i Q_{IgG} w zależności od położenia na reinbegracie IgG w jednym z 5 obszarów (wyniki IgA i IgM są interpretowane w analogiczny sposób) [56]

OBSZAR	Q_{Alb}	Q_{IgG}	INTERPRETACJA
1	norma	norma	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowa funkcja bariery krew-CSF • brak wewnątrzoponowej syntezy IgG
2	powyżej normy	norma dla danego Q_{Alb}	<ul style="list-style-type: none"> • dysfunkcja bariery krew- CSF • brak wewnątrzoponowej syntezy IgG
3	powyżej normy	powyżej normy	<ul style="list-style-type: none"> • dysfunkcja bariery krew- CSF • wewnątrzoponowa synteza IgG
4	norma	powyżej normy	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowa funkcja bariery krew- CSF • wewnątrzoponowa synteza IgG
5	norma lub powyżej normy	poniżej normy	• błąd, powtórzyć badanie

U chorych obserwuje się prawidłową bądź nieznacznie podwyższoną liczbę komórek (pleocytoza, tj. liczba komórek jądrzastych $> 5/\mu\text{l}$ płynu u osób dorosłych), a w preparacie cytologicznym dominują limfocyty, które wykazują cechy reaktywności (anizocytoza, wypustki cytoplazmatyczne, zasadochłonność obwodowa lub promieniowa cytoplazmy, zmienna morfologia jądra, tj. jądro nieregularne, wydłużone, rozciągnięte) oraz u niektórych chorych obecne są plazmocyty (ryciny 4,5) [26,68].

Część neurologów uważa, iż punkcja lędźwiowa jest zbędna u pacjentów z klinicznie izolowanym zespołem, u których pierwsze badanie MRI nie wykazało nieprawidłowości. [75]. Jednak takie podejście jest niewłaściwe i niezgodne z kryteriami McDonalda, ponieważ badanie CSF jest równie istotne jak badanie MRI. Uważa się bowiem, iż uzyskanie u chorego „pozytywnego” CSF jest równoznaczne z wykryciem zmiany w MRI.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Amato M.P., Ponziani G., Bartolozzi M.L., Siracusa G.: A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J. Neurol. Sci.*, 1999; 168: 96106
- [2] Andersson M., Alvarez-Cermeño J., Bernardi G., Cogato I., Fredman P., Fredriksen J., Fredrikson S., Gallo P., Grimaldi L.M., Grønning M.: Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 1994; 57: 897-902
- [3] Ascherio A., Munger K.L.: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann. Neurol.*, 2007; 61: 288-299
- [4] Bailey P.: Incidence of multiple sclerosis in United States troops. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1922; 7: 582-583
- [5] Barkhof F., Filippi M., Miller D.H., Scheltens P., Campi A., Polman C.H., Comi G., Adèr H.J., Losseff N., Valk J.: Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.*, 1997; 120: 2059-2069
- [6] Berger T., Rubner P., Schautzer F., Egg R., Ulmer H., Mayringer I., Dilitz E., Deisenhammer F., Reindl M.: Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 1391-145
- [7] Bonek R., Maciejek Z.: Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurol.*, 2009; 9: 1161-125
- [8] Bradburn J., Broughton S., Chadwick D., Royal College of Physicians of London: Multiple sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. 2004; 8: 39-46
- [9] Broła W., Fudala M., Flaga S., Ryglewicz D.: O potrzebie stworzenia polskiego rejestru chorych na stwardnienie rozsiane. *Neuro. Neurochir. Pol.*, 2013; 47: 484-492
- [10] Cendrowski W.: Survival in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 1998; 4: 369-370
- [11] Davenport C.B.: Multiple sclerosis: from the standpoint of geographic distribution and race. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1922; 8: 51-58
- [12] Davidson A.W., Scott R.F., Mitchell K.W.: The effect of contrast reduction on pattern-reversal VEPs in suspected multiple sclerosis and optic neuritis. *Doc. Ophthalmol.*, 2004; 109: 157-161
- [13] Delpech B., Lichtblau E.: Immunochemical estimation of IgG and albumin in cerebrospinal fluid. *Clin. Chim. Acta.*, 1972; 37: 15-23
- [14] Duddy M., Bar-Or A.: B-cells in multiple sclerosis. *Int. MS J.*, 2006; 13: 8490
- [15] Dyment D.A., Ebers G.C., Sadovnick A.D.: Genetics of multiple sclerosis. *Lancet. Neurol.*, 2004; 3: 1041-110
- [16] Ebers G.C.: Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *J. Neurol.*, 2005; 252: iii15-iii20
- [17] Ebers M.: Natural history of multiple sclerosis. W: Compston A. (red.) *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*, New York, Churchill Livingstone, 1998, 191-221
- [18] Foote A.K., Blakemore W.F.: Inflammation stimulates remyelination in areas of chronic demyelination. *Brain.*, 2005; 128: 5285-539
- [19] Freal J.E., Kraft G.H., Coryell J.K.: Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1984; 65: 135-138
- [20] Frederiksen J.L., Larsson H.B., Olesen J., Stigsby B.: MRI, VEP, SEP and biothesiometry suggest monosymptomatic acute optic neuritis to be a first manifestation of multiple sclerosis. *Acta. Neurol. Scand.*, 1991; 83: 343-350
- [21] Freedman M.S., Thompson E.J., Deisenhammer F., Giovannoni G., Grimsley G., Keir G., Ohman S., Racke M.K., Sharief M., Sindic C.J., Sellebjerg F., Tourtellotte W.W.: Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch. Neurol.*, 2005; 62: 865-870
- [22] Giorgio A., Stromillo M.L., Rossi F., Battaglini M., Hakiki B., Portaccio E., Federico A., Amato M.P., De Stefano N.: Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 2011; 77: 1896-1899
- [23] Hartung H.P., Bar-Or A., Zoukos Y.: What do we know about the mechanism of action of disease modifying treatments in MS? *J. Neurol.*, 2004, 251: V12-V29
- [24] Henderson A.P., Barnett M.H., Parratt J.D., Prineas J.W.: Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann. Neurol.*, 2009; 66: 739-753
- [25] Honig L.S., Sheremata W.A.: Magnetic resonance imaging of spinal cord lesions in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1989; 52: 459-466
- [26] Jurewicz A.: Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w stwardnieniu rozsianym. *Pol. Przegl. Neurol.*, 2005, 1: 114-117
- [27] Kantarci O.H., Weinshenker B.G.: Natural history of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.*, 2005; 23: 1738
- [28] Kostulas V.K., Link H., Lefvert A.K.: Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch. Neurol.*, 1987; 44: 1041-1044
- [29] Kułakowska A., Mroczo B., Mantur M., Lelental N., Tarasiuk J., Kapica-Topczewska K., Schulz U., Lange P., Zimmermann R., Kornhuber J., Lewczuk P.: Multiplexing analysis of the polyspecific intrathecal immune response in multiple sclerosis. *Methods.*, 2012; 56: 528-531
- [30] Lampasona V., Franciotta D., Furlan R., Zanaboni S., Fazio R., Bonifacio E., Comi G., Martino G.: Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM patients and healthy subjects. *Neurology*, 2004; 62: 2092-2094
- [31] Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C.F.: The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.*, 2007; 17: 2102-18
- [32] Lewczuk P., Mantur M.: Płyn mózgowo-rdzeniowy. Badanie i interpretacja wyników. Wydawnictwo Ekonomia i Środowisko. Białystok, 2002
- [33] Link H., Huang Y.M.: Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J. Neuroimmunol.*, 2006; 180: 1728
- [34] Lublin F.D.: Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.*, 2005; 23: 115
- [35] Lublin F.D., Reingold S.C.: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 1996; 46: 907-911
- [36] Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Sørensen P.S., Thompson A.J., Wolinsky J.S., Balcer L.J., Banwell B., Barkhof F., Bebo B. Jr., Calabresi P.A., Clanet M., Comi G., Fox R.J. i wsp.: Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 2014; 83: 278-286
- [37] Lucchinetti C., Brück W., Parisi J., Scheithauer B., Rodriguez M., Lassmann H.: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.*, 2000; 47: 707-717
- [38] Maciejek Z.: Diagnostyka stwardnienia rozsianego. *Farmako. Psych. Neurol.*, 2005; 3: 209-217
- [39] Marik C., Felts P.A., Bauer J., Lassmann H., Smith K.J.: Lesion genesis in a subset of patients with multiple sclerosis: a role for innate immunity? *Brain*, 2007; 130: 2800-2815

- [40] Marrie R.A.: Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.*, 2004; 3: 709-718
- [41] McDonald W.I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H.P., Lublin F.D., McFarland H.F., Paty D.W., Polman C.H., Reingold S.C., Sandberg-Wollheim M., Sibley W., Thompson A., van den Noort S., Weinschenker B.Y., Wolinsky J.S.: Recommended diagnostics criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2001; 50: 121-127
- [42] Miller D., Barkhof F., Montalban X., Thompson A., Filippi M.: Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.*, 2005; 4: 281-288
- [43] Miller D.H., Barkhof F., Nauta J.J.: Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain*, 1993; 116: 1077-1094
- [44] Miller D.H., Hornabrook R.W., Purdie G.: The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1992; 55: 341-346
- [45] Morrissey S.P., Miller D.H., Kendall B.E., Kingsley D.P., Kelly M.A., Francis D.A., MacManus D.G., McDonald W.I.: The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5 year follow up study. *Brain*, 1993; 116: 135-146
- [46] Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinschenker B.G.: Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 938-952
- [47] Okuda D.T., Mowry E.M., Beheshtian A., Waubant E., Baranzini S.E., Goodin D.S., Hauser S.L., Pelletier D.: Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 2009; 72: 800-805
- [48] Okuda D.T., Mowry E.M., Cree B.A., Crabtree E.C., Goodin D.S., Waubant E., Pelletier D.: Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 2011; 76: 686-692
- [49] Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M., Fujihara K., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Lublin F.D., Montalban X., O'Connor P., Sandberg-Wollheim M., Thompson A.J. i wsp.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.*, 2011; 69: 292-302
- [50] Polman C.H., Reingold S.C., Edan G., Filippi M., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Metz L.M., McFarland H.F., O'Connor P.W., Sandberg-Wollheim M., Thompson A.J., Weinschenker B.G., Wolinsky J.S.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann. Neurol.*, 2005; 58: 840-846
- [51] Poser C.M.: The dissemination of multiple sclerosis: a Viking saga? A historical essay. *Ann. Neurol.*, 1994; 36: S231-S243
- [52] Potemkowski A.: Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce - ocena epidemiologiczna. *Aktualności Neurol.*, 2009; 9: 91-97
- [53] Pugliatti M., Riise T., Sotgiu M.A., Sotgiu S., Satta W.M., Mannu L., Sanna G., Rosati G.: Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia. *Neuroepidemiology*, 2005; 25: 129-134
- [54] Pugliatti M., Rosati G., Carton H., Riise T., Drulovic J., Vécsei L., Milanov I.: The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur. J. Neurol.*, 2006; 13: 700-722
- [55] Ramagopalan S.V., Dobson R., Meier U.C., Giovannoni G.: Multiple sclerosis: Risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.*, 2010; 9: 727-739
- [56] Reiber H.: Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J. Neurol. Sci.*, 1994; 122: 189-203
- [57] Reiber H.: Cerebrospinal fluid – physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult. Scler.*, 1998; 4: 99-107
- [58] Reiber H., Lange P.: Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin. Chem.*, 1991; 37: 1153-1160
- [59] Rieckmann P., Toyka K.V., Bassetto C., Beer K., Beer S., Buettner U., Chofflon M., Götschi-Fuchs M., Hess K., Kappos L., Kesselring J., Goebels N., Ludin H.P., Mattle H., Schlupe M. i wsp.: Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. New aspects and practical application. *J. Neurol.*, 2004; 251: 1329-1339
- [60] Rosati G.: The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol. Sci.*, 2001; 22: 117-139
- [61] Runmarker B., Andersen O.: Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty five years of follow up. *Brain*, 1993; 116: 1171-134
- [62] Sadovnick A.D.: Genetic epidemiology of multiple sclerosis: a survey. *Ann. Neurol.*, 1994; 36: S194-S203
- [63] Sadovnick A.D., Baird P.A., Ward R.H.: Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am. J. Med. Genet.*, 1988; 29: 533-541
- [64] Sadovnick A.D., Ebers G.C.: Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Canad. J. Neurol. Sci.*, 1993; 20: 17-29
- [65] Sawcer S., Hellenthal G., Pirinen M., Spencer C.C., Patsopoulos N.A., Moutsianas L., Dilthey A., Su Z., Freeman C., Hunt S.E., Edkins S., Gray E., Booth D.R., Potter S.C., Goris A. i wsp.: Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 2011; 476: 214-219
- [66] Selmaj K.: Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Pol. Przegl. Neurol.*, 2005; 1: 99-105
- [67] Shaw C., Chapman C., Butzkueven H.: How to diagnose multiple sclerosis and what are the pitfalls. *Intern. Med. J.*, 2009; 39: 792-799
- [68] Siger M.: Diagnostyka laboratoryjna stwardnienia rozsianego. *Aktualn. Neurol.*, 2009; 9: 101-108
- [69] Smolders J., Damoiseaux J., Menheere P., Hupperts R.: Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis: a review. *J. Neuroimmunol.*, 2008; 194: 7-17
- [70] Stuart W.H.: Clinical management of multiple sclerosis: the treatment paradigm and issues of patient management. *J. Manag. Care. Pharm.*, 2004, 10: S19-S25
- [71] Tibbling G., Link H., Ohman S.: Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1977; 37: 385-390
- [72] Tintoré M., Rovira A., Martínez M.J., Rio J., Díaz-Villoslada P., Brieva L., Borrás C., Grivé E., Capellades J., Montalban X.: Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MRI imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am. J. Neuroradiol.*, 2000; 21: 702-706
- [73] Tourtellotte W.W., Baumhefner R.W., Syndulko K., Shapshak P., Osborne M., Rubinshtein G., Newton L., Ellison G., Myers L., Rosario I.: The long march of the cerebrospinal fluid profile indicative of clinical definite multiple sclerosis; and still marching. *J. Neuroimmunol.*, 1988; 20: 217-227
- [74] Trapp B.D., Peterson J., Ransohoff R.M., Rudick R., Mörk S., Bö L.: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 278-285
- [75] Tur C., Montalban X.: CSF oligoclonal bands are important in the diagnosis of multiple sclerosis, unreasonably downplayed by the McDonald Criteria 2010. *No. Mult. Scler.*, 2013; 19: 717-718
- [76] Zwiabel H.L., Smrtka J.: Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am. J. Manag. Care*, 2011; 17: S139-S145

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.