

Κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά ασθενών με υποτροπιάζουσα μορφή πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) ή κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (Clinically Isolated Syndrome- CIS) κατά την χρονική στιγμή της λήψης της ιατρικής απόφασης για έναρξη νοσοτροποποιητικής θεραπείας

Δήμος- Δημήτριος Μπισικώστας (1), Νικόλαος Φάκας (2), Κλημεντίνη Καραγεωργίου (3), Νικόλαος Βλαϊκίδης (4), Γεώργιος Βλάχος (5), Μιχαήλ Βικελής (5)

(1) Νευρολογική Κλινική ΝΝΑ, (2) Νευρολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ, (3) Νευρολογική Κλινική, ΓΚΝΑ «Γ. Γεννηματάς», (4) Γ' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, (5) Ιατρικό Τμήμα Novartis (Hellas) Α.Ε.Β.Ε.

Περίληψη

ΣΚΟΠΟΣ. Η διερεύνηση των κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών δεδομένων ασθενών με υποτροπιάζουσα μορφή πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) ή κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (Clinical Isolated Syndrome- CIS) κατά τη χρονική στιγμή λήψης της ιατρικής απόφασης για έναρξη νοσοτροποποιητικής θεραπείας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ. Αναδρομική μελέτη σε 226 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ ή CIS σε 17 κέντρα στην Ελλάδα. Οι ασθενείς λάμβαναν ήδη θεραπεία κατά την κρίση των θεραπόντων ιατρών. Ανασκοπήθηκαν οι φάκελοι των ασθενών για την αξιολόγηση των κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών δεδομένων που υπήρχαν κατά την χρονική στιγμή της λήψης της ιατρικής απόφασης για έναρξη νοσοτροποποιητικής θεραπείας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ. Κατά την έναρξη νοσοτροποποιητικής αγωγής, η πλειονότητα ασθενών με CIS είχε παρουσιάσει συμπτώματα από την κινητική οδό, πληρούσε τα απεικονιστικά κριτήρια Barkhof – Tintoré και είχε θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες στην εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ, κατά την έναρξη της αγωγής η μέση βαθμολογία στην κλίμακα EDSS ήταν 3,7 και η συντριπτική πλειονότητα πληρούσε τα απεικονιστικά κριτήρια Barkhof – Tintoré και Mc Donald (97,9% και 91,7%, αντίστοιχα). Στην ίδια ομάδα ασθενών, ο μέσος αριθμός των υποτροπών πριν την έναρξη θεραπείας ήταν 3,2 (SD=1,9) και το μέσο χρονικό διάστημα από την αρχική έναρξη συμπτωμάτων 18,1 μήνες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ. Συνδυασμός απεικονιστικών χαρακτηριστικών (κριτήρια Barkhof – Tintoré και Mc Donald), κλινικών (συμπτώματα από την κινητική οδό) και εργαστηριακών (θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY) ευρημάτων φαίνεται να συνυπάρχουν στην πλειονότητα των ασθενών με υποτροπιάζουσα ΠΣ ή CIS κατά την έναρξη της θεραπείας.

Λέξεις-Κλειδιά: πολλαπλή σκλήρυνση, υποτροπιάζουσα διαλείπουσα, κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, μονοεστιακό, πολυεστιακό, νοσοτροποποιητική θεραπεία

Clinical, laboratory and imaging features of patients with relapsing remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome at the time of decision to start disease modifying treatment

Dimos-Dimitrios Mitsikostas (1), Nikolaos Fakas (2), Clementine E. Karageorgiou (3), Nikolaos Vlaikidis (4), Georgios Vlachos (5), Michail Vikelis (5)

Department of Neurology, Athens Naval Hospital (1), Department of Neurology, Athens Military Hospital (2), Department of Neurology, Athens General Hospital "G. Gennimatas" (3), Department of Neurology, University of Thessaloniki (4), Medical Department Novartis (Hellas) S.A.C.I. (5).

Abstract

The study investigated the factors considered by physicians in order to choose a disease-modifying treatment for patients with a) relapsing-remitting multiple sclerosis, or b) a single demyelinating event having high risk for clinically definite disease. The retrospective analysis of 226 patients showed evidence: at least one lesion in the brain reported with MRI (mean number of lesions in the brain: 1.5 and 1.7 respectively), satisfying the criteria Barkhof-Tintoré (97,9% and 97,5% respectively), and multifocal form of the last episode (60.3% and 65% respectively). The majority of patients had oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid (CSF) (66.2% and 78.8% respectively), and were in the early stages of the disease based on the EDSS rating scale (3.7 and 3.9 respectively). Almost all patients with relapsing-remitting disease were positive according to McDonald criteria (91.5%). Most patients (84.7% and 84%) received corticosteroids to treat acute episode. Patients with relapsing-remitting disease were treated with a disease-modifying factor after three episodes were preceded –which in approximately half of the population (median) were apart by six months. Treatment of first choice was interferon beta, in all its forms (83.4% and 92.6% respectively). Very low preference was noted for glatiramer acetate (7.6% and 7.4% respectively) and natalizumab (9% and 0%, respectively). Preference for the 1b subcutaneous injected form of interferon was recorded for the majority (54.3%) of patients with a clinically isolated syndrome. The study showed that the main factors influencing the decision for a disease-modifying treatment are the findings of magnetic resonance imaging, detection of oligoclonal bands in CSF, and the multifocal form of the episode. The choice for this treatment is usually done early in disease progression, suggesting that in clinical practice the benefits of early initiation of treatment with disease modifying factors are positively assessed. There is however a need for greater vigilance and inform attending physicians on the positive effect of early treatment with disease modifying factors on development of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, relapsing remitting, clinically isolated syndrome, monofocal, multifocal, disease modifying treatment

Εισαγωγή

Η σκλήρυνση κατά πλάκας ή πολλαπλή σκλήρυνση είναι η πλέον συχνή φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, προσβάλλει συνήθως νέα άτομα και κυρίως γυναίκες (20–40 έτη) [1,2]. Η παθολογοανατομική της εικόνα είναι χαρακτηριστική, με φλεγμονώδεις απομυελινωτικές βλάβες στον εγκέφαλο και στην σπονδυλική στήλη οι οποίες ονομάζονται «σκληρύνσεις» ή «ουλές» και στις οποίες οφείλεται το όνομα της νόσου [3].

Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή της νόσου είναι η συχνότερη (85%) [3]. Χαρακτηρίζεται από αλληλουχία επεισοδίων – υποτροπών και περιόδων ύφεσης πλήρους ή μερικής αποκατάστασης [3]. Μετά την ύφεση μιας υποτροπής, μπορεί να παραμένουν υπολειμματικές βλάβες, ενώ εγκεφαλικές βλάβες που δεν έδωσαν συμπτώματα μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση κλινικής σημειολογίας σε επόμενο επεισόδιο [3].

Το πρώτο απομυελινωτικό επεισόδιο που οδηγεί τον ασθενή στον ιατρό ονομάζεται κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και μετά από αυτό ο ασθενής έχει αυξημένο κίνδυνο για υποτροπή [3]. Οι περισσότεροι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και παρουσία βλαβών στην αρχική μαγνητική τομογραφία θα έχουν και δεύτερο επεισόδιο [3,4].

Η διάγνωση της νόσου βασίζεται στη συνολική εκτίμηση συμπτωμάτων, ιατρικού ιστορικού, νευρολογικών σημείων, ευρημάτων απεικονιστικών και εργαστηριακών μεθόδων [3-5]. Τα σύγχρονα κριτήρια διάγνωσης της νόσου απαιτούν την επιβεβαίωση χωρικής και χρονικής διασποράς νευρολογικών βλα-

βών που είναι τυπικές για την σκλήρυνση κατά πλάκας και οι οποίες διαφοροποιούνται από βλάβες παρούσες σε άλλες νόσους (νεοπλασίες, αγγειακά νοσήματα, ιδιοπαθή απομυελινωτική νόσο κ.ά.) [4-6]. Για τον ίδιο λόγο, του αποκλεισμού δηλαδή άλλων νοσημάτων με εικόνα νευρολογικών βλαβών, μπορεί να απαιτηθεί και η εργαστηριακή ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) [7]. Στις τελευταίες δεκαετίες έχουν ανανεωθεί τα διαγνωστικά κριτήρια, ώστε να περιλαμβάνουν και τις πιο ευαίσθητες νέες τεχνικές όπως είναι η μαγνητική τομογραφία με έγχυση παραμαγνητικής ουσίας, εξέλιξη που έχει βοηθήσει στην πρωιμότερη διάγνωση της νόσου [4,7].

Η διάγνωση της νόσου είναι σημαντικό να γίνεται όσο το δυνατό νωρίτερα καθώς η πρωιμότερη έναρξη θεραπείας μπορεί να μεταβάλει προς το ευμενέστερο την πορεία της νόσου, ιδιαίτερα με τη χορήγηση θεραπειών τροποποιητικών της νόσου [8]. Οι θεραπείες που αποκαλούνται τροποποιητικές της νόσου, όπως οι ιντερφερόνες, η οξική γλατιραμέρη και η ναταλιζουμάμπη, έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία είκοσι χρόνια και έχουν καταστεί πλέον θεραπείες πρώτης επιλογής για τη σκλήρυνση κατά πλάκας [9]. Από τα δεδομένα των κλινικών μελετών προκύπτει ότι η επιλογή της σωστής χρονικής στιγμής στην οποία θα χορηγηθεί θεραπεία τροποποιητική της νόσου είναι κρίσιμη για την έκβαση της θεραπείας, ενώ πρωιμότερη έναρξη της προσιωνίζει ευνοϊκότερη εξέλιξη της νόσου [10]. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η έγκαιρη έναρξη αγωγής με θεραπείες τροποποιητικές της νόσου μπορεί να αυξήσει έως και 50% την αποτελεσματικότητά τους [10].

Η παρούσα αναδρομική μελέτη ερευνήσε τους παρόντες που λαμβάνουν υπόψη οι θεράποντες ιατροί προκειμένου να επιλέξουν θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε ασθενείς με α) υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας ή β) κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο σε υψηλό κίνδυνο για κλινικά βέλβαιη νόσο.

Μεθοδολογία

Μη παρεμβατική αναδρομική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με α) υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας ή β) κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο σε υψηλό κίνδυνο για κλινικά βέλβαιη νόσο. Οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν θεραπεία τροποποιητική της νόσου και να μην έχουν λάβει άλλη μακροχρόνια θεραπεία για τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν σχετικά με τη μελέτη και παραχώρησαν ενυπογραφή συγκατάθεση.

Στην επίσκεψη κατά την οποία γίνονταν η ένταξη του ασθενούς στη μελέτη έγινε και η ανασκόπηση του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς και συλλέχθηκαν τα δημογραφικά στοιχεία στο έντυπο καταγραφής της μελέτης (case report form). Συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικές με το ιατρικό ιστορικό και τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών: ηλικία, φύλο, επίπεδο εκπαίδευσης, χρόνος μεταξύ εμφάνισης συμπτωμάτων και επίσκεψης στο θεράποντα ιατρό, ειδικότητα ιατρού, συνοδά νοσήματα, τύπος των επεισοδίων, σχετικές νοσηλείες, βαθμός ανάρρωσης από προηγούμενες υποτροπές και ιστορικό λήψης κορτικοστεροειδών. Επίσης καταγράφηκαν τα ευρήματα της ιατρικής εξέτασης: είδος σημείων και συμπτωμάτων, ευρήματα μαγνητικών τομογραφιών, ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY, κριτήρια McDonald και Barkhof-Tintoré.

Καταγράφηκε επίσης η βαθμολογία στην κλίμακα Expanded Disability Status Scale (EDSS) στους 3 μήνες μετά το επεισόδιο, το κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο ή την τελευταία υποτροπή πριν την έναρξη αγωγής με τροποποιητικό της νόσου φάρμακο. Η κλίμακα EDSS αξιολογεί τα λειτουργικά συστήματα του νευρικού συστήματος του ασθενούς: πυραμιδική λειτουργία, παρεγκεφαλιδική λειτουργία, εγκεφαλικό στέλεχος, αισθητική λειτουργία, λειτουργία εντέρου και ουροδόχου κύστης, οπτική λειτουργία, ανώτερες νοητικές λειτουργίες κ.ά. που επηρεάζονται από την σκλήρυνση κατά πλάκας [11]. Έγινε καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών, κατηγοριοποίησή τους σε βαθμό σοβαρότητας, συσχέτισή τους με την αγωγή και καταγραφή της έκβασής.

Τέλος καταγράφηκε το είδος της αγωγής τροποποιητικής της νόσου που επιλέχθηκε.

Αποτελέσματα

Ιατρικό ιστορικό και δημογραφικά στοιχεία των ασθενών

Συνολικά συμμετείχαν 226 ασθενείς, οι περισσότεροι εκ των οποίων είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα

σκλήρυνση κατά πλάκας (145/226, 64%) (Πίνακας 1). Οι ασθενείς ήταν γυναίκες επί το πλείστον (156/226, 69%) και τέσσερις στους δέκα είχαν ανώτερη εκπαίδευση (Πίνακας 1).

Οι μισοί ασθενείς επισκέφτηκαν το θεράποντα ιατρό τους μέσα σε 15 ημέρες (διάμεσος) από την πρώτη εμφάνιση συμπτωμάτων (Πίνακας 1). Σε σχέση με αυτόν τον χρόνο, παρατηρούμε ότι υπάρχει αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ μέσου όρου και διαμέσου (Πίνακας 1). Αυτή η διαφορά φανερώνει ότι υπήρχαν κάποιοι, αν και λιγότεροι, ασθενείς οι οποίοι άφησαν πολύ περισσότερο χρόνο (μέσος όρος 3 χρόνια) να περάσει μέχρι να επισκεφτούν για πρώτη φορά τον θεράποντα ιατρό τους. Η ειδικότητα του θεράποντα ιατρού που επέλεξαν οι ασθενείς ήταν κατά κύριο λόγο νευρολόγος. Οι ασθενείς επίσης επισκέφτηκαν γενικούς ιατρούς, οφθαλμιάτρους και ορθοπεδικούς (Πίνακας 1).

Το πιο συχνό συνοδό νόσημα των ασθενών ήταν η κατάθλιψη (Πίνακας 1), για την οποία οι ασθενείς ακολουθούσαν και αντίστοιχη θεραπευτική αγωγή (87% των ασθενών με κατάθλιψη).

Ευρήματα ιατρικής εξέτασης

Πιο συχνά διαπιστώθηκε νευρολογική σημειολογία από το πυραμιδικό σύστημα ή την αισθητικότητα (Πίνακας 2). Η βαθμολόγηση στην κλίμακα EDSS, 3 μήνες από το επεισόδιο, ήταν αντίστοιχη περιπατητικών ασθενών με κάποια νευρολογική βλάβη (Πίνακας 2). Στη συντριπτική τους πλειοψηφία οι ασθενείς είχαν νοσηλευτεί, για περίπου έξι ημέρες (Πίνακας 2). Πλήρη ανάνηψη μετά το επεισόδιο είχε τουλάχιστον ένας στους τρεις ασθενείς (Διάγραμμα 3 A&B). Τα κορτικοστεροειδή ήταν θεραπεία επιλογής για βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων της νόσου πριν την έναρξη θεραπείας τροποποιητικής της νόσου (Πίνακας 2).

Ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο

Στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών αυτής της ομάδας το επεισόδιο ήταν πολυεστιακό (Διάγραμμα 1), η ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY ήταν θετική και σχεδόν σε όλους τους ασθενείς ικανοποιούνταν τα κριτήρια Barkhof-Tintoré (Διάγραμμα 2).

Η τροποποιητική της νόσου θεραπεία που επιλέχθηκε για την πλειοψηφία αυτών των ασθενών ήταν ιντερφερόνη β 1b χορηγούμενη υποδόρια. Αντιθέτως δεν χορηγήθηκε σε κανέναν ασθενή νταλιζουμάμπη (Διάγραμμα 4).

Ασθενείς με διαλείπουσα-υποτροπιάζουσα νόσο

Στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών αυτής της ομάδας το επεισόδιο στην 1η υποτροπή ήταν πολυεστιακό ενώ το επεισόδιο στην 2η υποτροπή ήταν πολυεστιακό (Διάγραμμα 1). Και σε αυτήν την ομάδα ασθενών ήταν θετική στην πλειονότητα των ασθενών η ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY και σε όλους τους ασθενείς ικανοποιούνταν τα κριτήρια Barkhof-Tintoré και τα κριτήρια McDonald (Διάγραμμα 2 και Πίνακας 2).

Χρειάστηκαν κατά μέσο όρο τρεις υποτροπές έως

όπου να επιλεγεί ως φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου κάποια θεραπεία τροποποιητικής της νόσου (Πίνακας 3). Για τους μισούς ασθενείς, η χρονική απόσταση μεταξύ αυτών των υποτροπών ήταν έξι μήνες (διάμεσος) (Πίνακας 2). Η θεραπεία τροποποιητικής της νόσου που επιλέχθηκε για την πλειοψηφία αυτών των ασθενών ήταν ιντερφερόνη β, χωρίς να υπάρχει προτίμηση μεταξύ των μορφών της 1b (υποδόρια), ή 1a (υποδόρια ή ενδομυϊκά) (Διάγραμμα 4). Για ελάχιστο αριθμό ασθενών επιλέχθηκε η χορήγηση ναταλιζουμάμπης ή οξικής γλιταραμέρης (Διάγραμμα 4).

Ασφάλεια

Μόνο επτά ασθενείς (3,1%) είχαν την εμπειρία ανεπιθύμητων ενεργειών, όλες ήπιες έως μέτριες και καμία σοβαρή. Τρεις ασθενείς είχαν δερματική αντίδραση στο σημείο της ένεσης, η οποία ήταν ήπια στον έναν ασθενή και μέτρια στους άλλους δύο, και στον έναν από τους τρεις απαιτήθηκε περαιτέρω φαρμακευτική φροντίδα. Δύο ασθενείς παρουσίασαν ήπια τρανσaminsαιμία η οποία διήρκεσε 60 ημέρες. Ένας ασθενής παρουσίασε ουδετεροπενία / λεμφοπενία μέτριας βαρύτητας, η οποία διήρκεσε 78 ημέρες.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και ιατρικό ιστορικό των σθενών της μελέτης

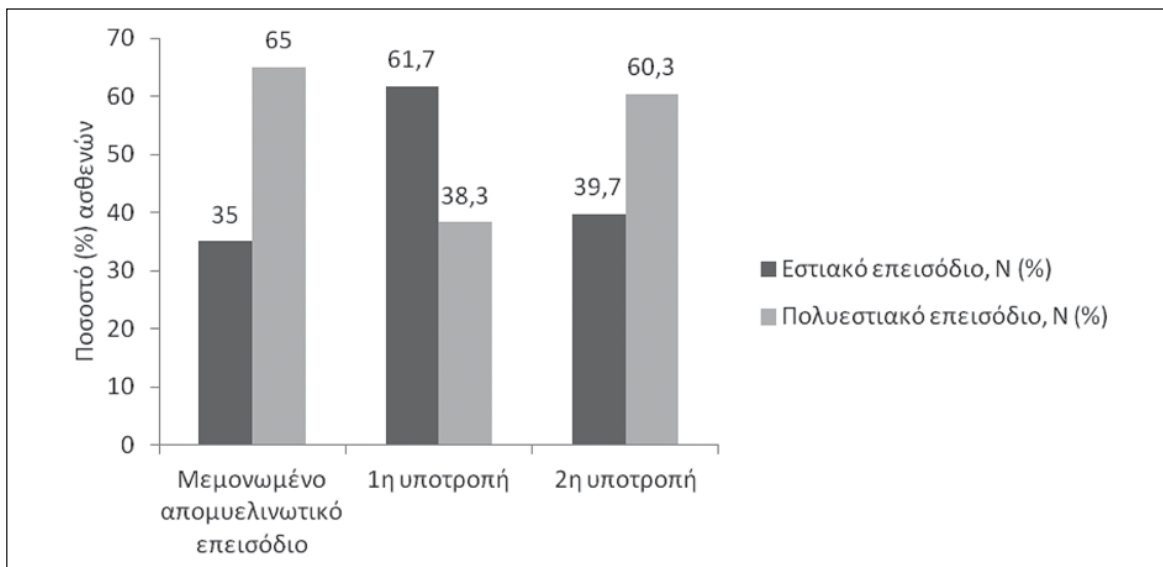
Ηλικία, μέσος όρος σε έτη (τυπική απόκλιση)	37,8 (9,7)
Φύλο, Άνδρες N (%)	70 (31,0)
Εκπαιδευτικό επίπεδο, N (%)	
Καμία εκπαίδευση	1 (0,4)
Πρωτοβάθμια εκπαίδευση	23 (10,3)
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	103 (46,2)
Ανώτερη εκπαίδευση	96 (43,0)
Ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, N (%)	145 (64)
Ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για κλινικά οριστική νόσο με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, N (%)	81 (36)
Χρόνος από την πρώτη επίσκεψη στο θεράποντα ιατρό (χρόνια), Μέσος όρος (Τυπική απόκλιση)	6,6 (5,7)
Διάρκεια της περιόδου από τα πρώτα συμπτώματα της νόσου στον ασθενή μέχρι την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς στον θεράποντα ιατρό (μήνες)	
Μέσος όρος (Τυπική απόκλιση)	3,0 (14,5)
Διάμεσος (IQR)	0,5 (0,2–1,5)
Ειδικότητα ιατρού στον οποίο απευθύνθηκε ο ασθενής στην πρώτη του επίσκεψη σχετικά με τα συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας, N (%)	
Νευρολόγος	99 (43,8)
Γενικός ιατρός	46 (20,4)
Οφθαλμίατρος	46 (20,4)
Ορθοπεδικός	36 (15,9)
Άλλη	9 (4,0)
Χρόνος από την πρώτη επίσκεψη σε Νευρολόγο (μήνες)	
Μέσος όρος (Τυπική απόκλιση)	6,1 (5,6)
Διάμεσος (IQR)	4,1 (2,1–8,8)
Νοσοκομείο παρακολούθησης: Δημόσιο, N (%)	193 (87,3)
Συνοδά νοσήματα, N (%)	
Κατάθλιψη	46 (20,4)
Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή	23 (10,2)
Θυρεοειδοπάθεια	19 (8,4)
Νοσήματα του κολληγόνου	3 (1,3)
Άλλη	29 (12,8)

Πίνακας 2. Ευρήματα ιατρικής εξέτασης και ιστορικό ανά ομάδα ασθενών

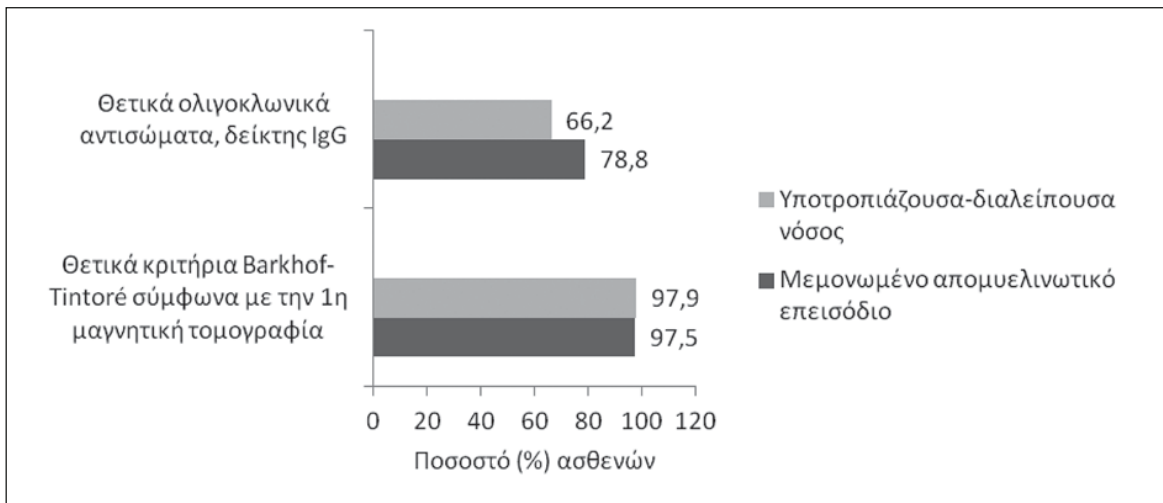
	Υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα νόσος Τελευταία υποτροπή* N=145	Κλινικά Μεμονωμένο σύνδρομο N=81
Εντόπιση βλάβης, N (%)		
Νωτιαίος μυελός	65 (46,1)	49 (60,5)
Εγκεφαλικά ημισφαίρια	65 (46,1)	43 (53,1)
Στέλεχος/παρεγκεφαλίδα	61 (43,3)	33 (40,7)
Οπτικό νεύρο	31 (22)	21 (25,9)
Άλλο	1 (0,7)	0
Νευρολογικές λειτουργίες που επηρεάστηκαν, N (%)		
Πυραμιδική	107 (73,8)	66 (81,5)
Αισθητική	90 (62,1)	60 (74,1)
Παρεγκεφαλιδική	48 (33,1)	25 (30,9)
Οπτική	33 (22,8)	22 (27,2)
Στελεχιαίες	39 (26,9)	15 (18,5)
Εντερική/ουροδόχος κύστη	20 (13,8)	8 (9,9)
Ανώτερες νοητικές	3 (2,1)	1 (1,2)
EDSS 3 μήνες μετά το επεισόδιο, μέσος όρος (τυπική απόκλιση)		
Συνολική βαθμολογία	3,7 (5)	3,9 (4,6)
Πυραμιδική	1,8 (1,1)	1,5 (1)
Παρεγκεφαλιδική	1 (1,2)	0,8 (1)
Αισθητική	1,4 (1,2)	1,4 (1,3)
Εντερική/ουροδόχος κύστη	0,6 (0,9)	0,4 (0,6)
Οπτική	0,6 (0,8)	0,7 (1)
Στελεχιαία	0,8 (1,1)	0,6 (0,9)
Ανώτερες νοητικές λειτουργίες	0,4 (0,9)	0,3 (0,6)
Προσλαμβάνουσες γαδολίνιο βλάβες στη μαγνητική τομογραφία που προηγήθηκε της έναρξης αγωγής με θεραπεία τροποποιητική της νόσου, μέσος όρος (τυπική απόκλιση)		
Εγκέφαλος	1,5 (2,2)	1,7 (1,6)
Αυχενική μοίρα νωτιαίου μυελού	0,4 (0,8)	0,6 (0,6)
Θωρακική μοίρα νωτιαίου μυελού	0,2 (0,5)	0,3 (0,7)
Θετικά κριτήρια McDonald, N (%)	129 (91,5)	
ENY, N(%)*		
Λήψη i.v. κορτικοστεροειδών*, N (%)	122 (84,7)	68 (84)
Αριθμός λήψεων i.v. κορτικοστεροειδών*, N (%)	2,5 (5,5)	
Συνέχιση με λήψη p.os κορτικοστεροειδών*, N (%)	56 (42,1)	41 (52,6)
Ασθενείς που είχαν νοσηλευθεί*, N (%)	115 (79,9)	79 (97,5)
Διάρκεια νοσηλείας, μέσος όρος ημερών (τυπική απόκλιση)	5,4 (2,3)	6,3 (2,5)
Αριθμός υποτροπών* μέσος όρος (τυπική απόκλιση)	3,2 (1,9)	
Χρόνος μεταξύ 1ης και 2ης υποτροπής*		
μέσος όρος μηνών (τυπική απόκλιση)	18,1 (28,3)	
διάμεσος μηνών (IQR)	6 (3-24)	

* πριν την έναρξη αγωγής με θεραπεία τροποποιητικής της νόσου IQR: interquartile range

Διάγραμμα 1. Τύπος επεισοδίου πριν την επιλογή αγωγής τροποποιητικής της νόσου



Διάγραμμα 2. Παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY και ικανοποίηση κριτηρίων Barkhof-Tintoré πριν τη χορήγηση αγωγής τροποποιητικής της νόσου



Συζήτηση

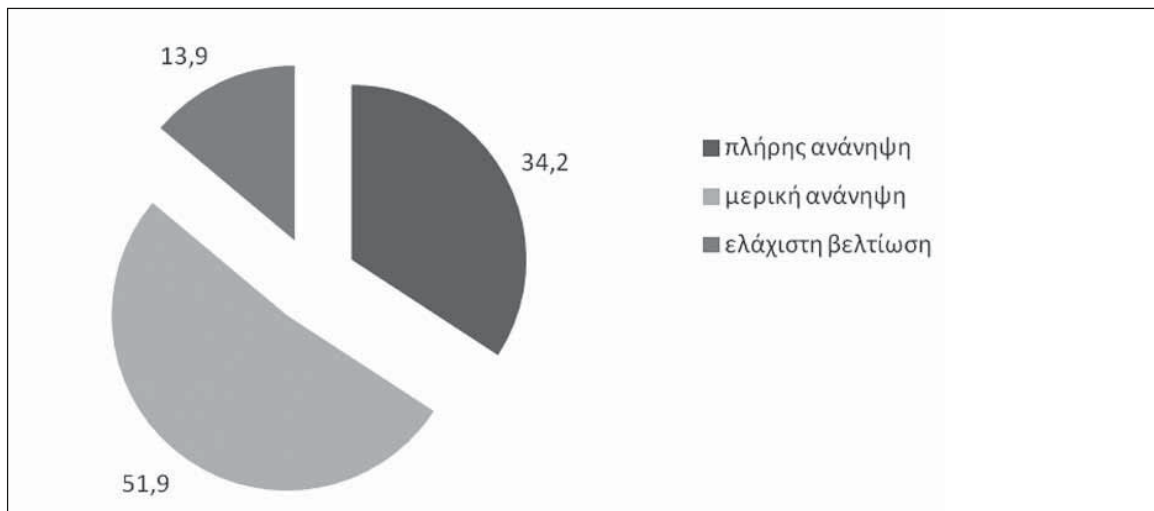
Η παρούσα μελέτη σε ασθενείς με α) υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας ή β) κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο σε υψηλό κίνδυνο για κλινικά βέβαιη νόσο είχε στόχο να διερευνήσει τις παραμέτρους που επηρεάζουν την απόφαση του ιατρού για χορήγηση θεραπείας τροποποιητικής της νόσου. Η μελέτη ανέδειξε ως κύριους παράγοντες την ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY, τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας και την πολυεστιακή μορφή του επεισοδίου. Πράγματι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία ένδειξη βλάβης στον εγκέφαλο σύμφωνα με τη μαγνητική τομογραφία, ικανοποιώντας τα κριτήρια Barkhof-Tintoré για την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά

πλάκας ενώ η νόσος ήταν ακόμη στα αρχικά της στάδια, όπως φαίνεται από τη βαθμολογία στην κλίμακα EDSS. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν θετική σε ολιγοκλωνικά αντισώματα στο ENY, και σχεδόν όλοι οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα νόσο ήταν θετικοί στα κριτήρια McDonald. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν νοσηλευτεί και τα κορτικοστεροειδή ήταν η θεραπεία για την αντιμετώπιση του οξέος επεισοδίου.

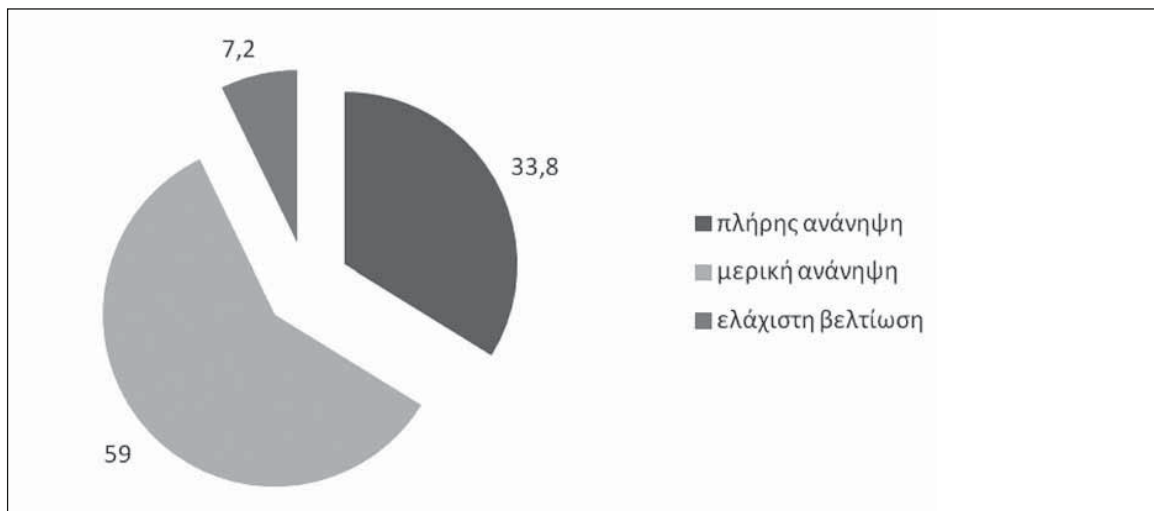
Ειδικότερα για την ομάδα ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση, διαπιστώνουμε ότι οι θεράποντες ιατροί επέλεξαν θεραπεία τροποποιητικής της νόσου όταν τα επεισόδια μετατράπηκαν από μονοεστιακά σε πολυεστιακά. Στους ασθενείς χορηγήθηκε αγωγή με τροποποιητικό της νόσου φάρμα-

Διάγραμμα 3. Ποσοστά ύφεσης μετά από κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (Α) και μετά από διαλειπούσα-υποτροπιάζουσα νόσο (Β)

Α. Μεμονωμένο απομυελινωτικό επεισόδιο



Β. Υποτροπιάζουσα-διαλειπούσα νόσος

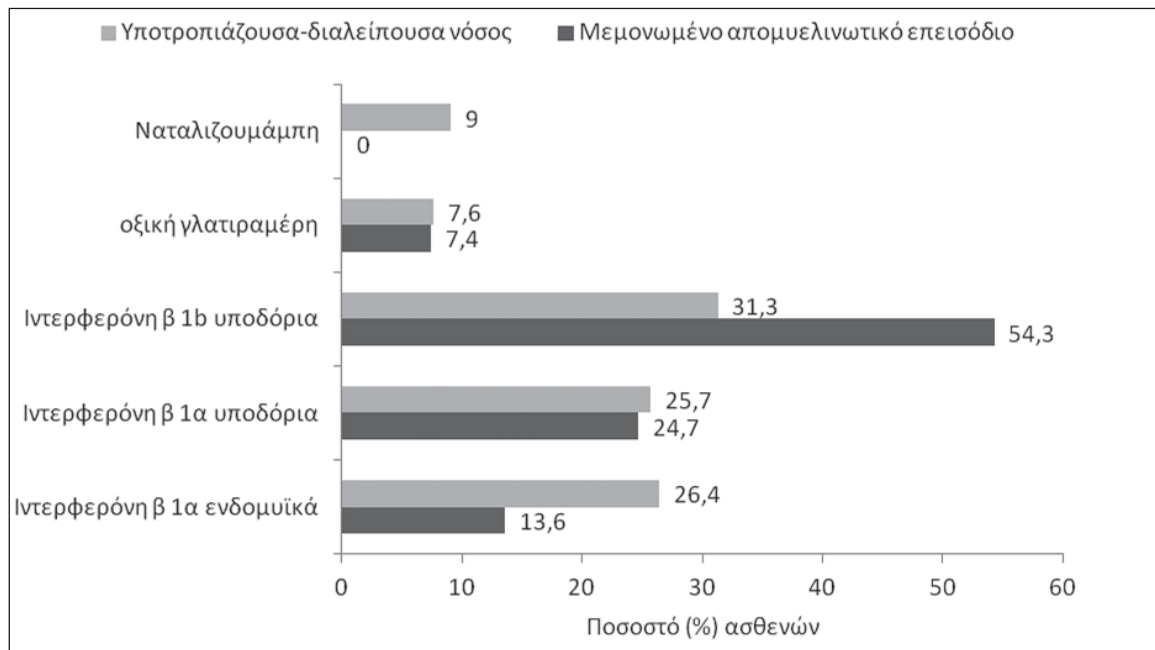


κο αφού είχαν προηγηθεί τρία επεισόδια - τα οποία για το μισό πληθυσμό ασθενών απείχαν μεταξύ τους έξι μήνες. Η πρακτική αυτή υποδηλώνει ότι οι θεράποντες ιατροί θέλησαν να προλάβουν την περαιτέρω επιδείνωση της νόσου με τη χορήγηση θεραπείας τροποποιητικής της νόσου.

Η χορήγηση θεραπείας τροποποιητικής της νόσου ήδη από τα πρώιμα στάδια είναι σύμφωνη με τα διεθνή δεδομένα [10]. Η πρακτική αυτή βασίζεται στο ότι η πορεία της νόσου στα αρχικά στάδια, όπως ο αριθμός των υποτροπών, μπορεί μεταξύ άλλων παραγόντων να καθορίσει τη μακροχρόνια εξέλιξη της [10]. Υπάρχει ένα «παράθυρο ευκαιρίας» στα πρώτα στάδια της νόσου, στη διάρκεια του οποίου εάν επέμβει κανείς χορηγώντας θεραπείες τροποποιητικές της νόσου μπορεί να επηρεάσει την έντονη φλεγμονώδη δρα-

στηριότητα που παρατηρείται σε αυτά τα στάδια και συνεπώς τις βλάβες που λαμβάνουν χώρα σε αυτήν την περίοδο, οι οποίες επηρεάζουν καθοριστικά την μακροχρόνια εξέλιξη της νόσου [10,12].

Η ανάκαμψη που παρατηρήθηκε στους ασθενείς της μελέτης είναι συγκρίσιμη με τα διεθνή δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία 30–40% των ασθενών που λαμβάνουν ιντερφερόνη β έχουν μειωμένο ρυθμό υποτροπών [12]. Η ιντερφερόνη β, σε όλες τις μορφές της, ήταν η θεραπεία επιλογής για όλους σχεδόν τους ασθενείς της μελέτης (83,4% και 92,6% αντίστοιχα). Πολύ μικρή προτίμηση σημειώθηκε για την οξική γκλατιραμέρη και την ναταλιζουμάμη και καμία για άλλες θεραπείες. Προτίμηση για την υποδόρια μορφή της ιντερφερόνης β 1β καταγράφηκε για την πλειονότητα των ασθενών με κλινικά μεμονωμέ-

Διάγραμμα 4. Θεραπεία τροποιοτική της νόσου που χορηγήθηκε

νο σύνδρομο.

Η καταγραφή στη μελέτη της προτίμησης προς την ιντερφερόνη β βρίσκεται σε συμφωνία με τη από εικασίας διεθνή πρακτική επιλογής της ιντερφερόνης β ως φαρμάκου πρώτης γραμμής για τη σκλήρυνση κατά πλάκας [9,12]. Πράγματι η αποτελεσματικότητα της ιντερφερόνης β έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση, στις οποίες δεν έχει καταγραφεί μη αναμενόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια [7]. Η ιντερφερόνη β είναι εγκεκριμένη για θεραπεία και στους δύο πληθυσμούς της μελέτης –κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας [9]. Οι πιο γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αυτές που καταγράφηκαν και στην παρούσα μελέτη, δηλαδή δερματική αντίδραση στο σημείο της ένεσης, μη φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ηευκοπενία και γριποειδή συμπτώματα [9,12,13]. Σε επίπεδο ποσοστών εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ωστόσο, πρέπει να σημειώσουμε ότι τα ποσοστά στην παρούσα μελέτη ήταν περί του 1%, ποσοστό αξιολογούμενα χαμηλότερο από τα αντίστοιχα ποσοστά που έχουν καταγραφεί σε άλλες κλινικές μελέτες [13]. Η διαφορά αυτή πιθανότατα ερμηνεύεται από την αναδρομική φύση της μελέτης.

Σύμφωνα με τη διεθνή πρακτική, οι θεράποντες ιατροί προκειμένου να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης χρησιμοποίησαν τα ευρέως αποδεκτά κριτήρια Barkhof-Tintoré, McDonald και την ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY. Πράγματι, είναι σύμφωνο με τη διεθνή πρακτική ότι οι επιμέρους εξετάσεις, όπως το αποτέλεσμα της κλινικής

εξέτασης, της μαγνητικής τομογραφίας ή της ανάλυσης του ENY δεν είναι από μόνες τους ικανές να οριστικοποιήσουν διάγνωση σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο με την συνολική εκτίμηση των επιμέρους εξετάσεων [14]. Τα κριτήρια McDonald επισημαίνουν τη σημασία της διασποράς στο χώρο και το χρόνο, χαρακτηριστικού που διαφοροποιεί τη σκλήρυνση κατά πλάκας από άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους [4]. Τα κριτήρια αυτά έχουν βοηθήσει στην πρωιμότερη διάγνωση της νόσου βοηθώντας έτσι στην καλύτερη παρεχόμενη βοήθεια και θεραπεία προς τον ασθενή [15,16]. Στη διάγνωση λαμβάνονται υπόψη και εργαστηριακά δεδομένα, όπως τα ευρήματα ανάλυσης του ENY και ειδικότερα η ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών (παρουσία IgG ζωνών στην ηλεκτροφόρηση του ENY που δεν ανιχνεύονται στον ορό) [17]. Η συνολική εκτίμηση των μελετών στη σκλήρυνση κατά πλάκας δείχνει ότι ο συνδυασμός των ευρημάτων της μαγνητικής τομογραφίας με εκείνα της ανάλυσης του ENY καθιστά δυνατή τη διάγνωση σε περισσότερους ασθενείς [16].

Μαγνητική τομογραφία

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στη σκλήρυνση κατά πλάκας πρόσφερε πολλά στην καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης, της κλινικής έκφρασης και της νευροπαθολογίας της σκλήρυνσης κατά πλάκας [18]. Η μαγνητική τομογραφία παραμένει θεμελιώδης εξέταση για τη διάγνωση, την παρακολούθηση της πορείας και την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και έτσι εμπεριέχεται στα σχετικά διαγνωστικά κριτήρια και σε κάθε ανανέωσή τους [3,15,19]. Η επανάληψη

της μαγνητικής τομογραφίας είναι σημαντική για την όσο γίνεται πρωιμότερη διάγνωση της νόσου. Αυτή μπορεί να γίνεται σε μεσοδιαστήματα των τριών μηνών. Ενδέχεται όμως –σύμφωνα με τα τελευταία αναθεωρημένα κριτήρια McDonald– ακόμη και μία μόνο μαγνητική τομογραφία με ευρήματα νευρολογικών βλαβών σε περιοχές τυπικές για την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας να είναι αρκετή για τη διάγνωση, ακόμη και εντός 30 ημερών από το πρώτο επεισόδιο [7,8,15]. Προτερήματα της μεθόδου είναι η ευαισθησία της στην ανίχνευση νευρολογικών βλαβών που σχετίζονται με την σκλήρυνση κατά πλάκας, το γεγονός ότι δεν αποτελεί παρεμβατική μέθοδο, και οι δυνατότητες επανάληψης και αναπαραγωγής του αποτελέσματός της [20]. Υπάρχουν τρεις κύριοι λόγοι για τους οποίους οι νευρολόγοι θα κάνουν συχνά χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στην καθημερινή κλινική πρακτική: ο αποκλεισμός άλλης νόσου, η ανίχνευση κλινικά σιωπηλών βλαβών και η ανίχνευση βλαβών που δημιουργήθηκαν με την πρόοδο της νόσου [21].

Καθοριστικές σημασίας για τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στην σκλήρυνση κατά πλάκας είναι και η μεγάλη προγνωστική αξία των ευρημάτων της, όπως αυτά ενσωματώνονται στα κριτήρια McDonald: 78,4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 65-89%) [3]. Ειδικά για τον πληθυσμό της μελέτης μας: α) σχεδόν σε όλους τους ασθενείς (>95%) με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας ανιχνεύονται εγκεφαλικές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία [3] και β) τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα στους ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο δείχνουν ότι 88% όσων έχουν ευρήματα νευρολογικής βλάβης στην αρχική μαγνητική τομογραφία θα έχουν και δεύτερο επεισόδιο –από τους ασθενείς με φυσιολογική αρχική μαγνητική τομογραφία, 19% θα έχει τελικά και δεύτερο επεισόδιο 14 χρόνια μετά το από πρώτο [22]. Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας είναι ευρύτατα διαδεδομένη και όσον αφορά ειδικότερα στην έναρξη αγωγής με θεραπείες τροποποιητικές της νόσου [21].

ENY

Ανάλυση στο ENY είναι χρήσιμη για την επιβεβαίωση της νόσου και για τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων [21]. Η εργαστηριακή ανάλυση του ENY αναδεικνύει μη φυσιολογικά αποτελέσματα στους περισσότερους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (85–90%) και σχεδόν σε όλους (95–98%) τους Καυκάσιους ασθενείς [3,23]. Πλειάδα αναλύσεων στο ENY με στόχο την ανίχνευση διαφορετικών ευρημάτων (τουλάχιστον 37) έχουν πραγματοποιηθεί στις μελέτες της σκλήρυνσης κατά πλάκας [21]. Σημαντικά ευρήματα που υποδεικνύουν πολλαπλή σκλήρυνση, και οι πιο συχνά συνιστώμενες για τη διερεύνηση της νόσου δοκιμασίες, είναι η αυξημένη παρουσία IgG ή η ύπαρξη δύο ή περισσότερων ανιχνεύσιμων ολιγοκλωνικών ζωνών [3,14,15,21]. Έχει αναφερθεί ότι η

ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών ενδεχομένως να έχει προγνωστική αξία για την εξέλιξη της νόσου και ότι σχετίζεται με χειρότερη έκβαση της [24-26].

EDSS

Η κλίμακα EDSS έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως τα τελευταία 30 χρόνια προκειμένου να ανιχνευθούν αντικειμενικές μεταβολές σε νευρολογικές λειτουργίες σχετιζόμενες με την σκλήρυνση κατά πλάκας και έτσι οι ειδικοί ιατροί έχουν αποκτήσει μεγάλη εξοικείωση με τη χρήση της [27]. Σημαντικό προσόν της κλίμακας είναι η δυνατότητα σύγκρισης στο χρόνο, της εκάστοτε κατάστασης του ίδιου ατόμου, και η συσχέτιση της με άλλες μεθοδολογικές αξιολογήσεις όπως η μαγνητική τομογραφία [27]. Καθώς η κλίμακα είναι ευρέως αποδεκτή από τις ρυθμιστικές αρχές ως μέθοδος αξιολόγησης της εξέλιξης της νόσου, είναι δύσκολο να αντικατασταθεί από άλλο εργαλείο αξιολόγησης της νευρολογική λειτουργίας παρά τα όποια μειονεκτήματά της έχουν αναφερθεί από την επιστημονική κοινότητα [27]. Ακόμη και οι σκεπτικιστές για τη χρήση της EDSS προτείνουν να χρησιμοποιείται χωρίς σοβαρές μετατροπές ώστε να διατηρείται το πλεονέκτημα της ιστορικότητας και ευρείας αποδοχής της [27].

Η εμπλοκή του ασθενούς

Είναι σημαντική η συμμετοχή του ασθενούς στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας ακόμη από το στάδιο κατά το οποίο θεωρείται πιθανή η διάγνωση σκλήρυνσης κατά πλάκας και πριν ακόμη επιβεβαιωθεί με τις απαραίτητες εξετάσεις [21]. Ανάλογα με τις προθέσεις και προτιμήσεις του ίδιου του ασθενούς θα πρέπει ο θεράπων ιατρός να παρέχει την αντίστοιχη ενημέρωση εξηγώντας τη φύση και σημασία των εξετάσεων. Εφόσον επιβεβαιωθεί η ύπαρξη της νόσου, θα πρέπει να παρασχεθεί πλήρης ενημέρωση για τη νόσο, για τα αναμενόμενα οφέλη από τη θεραπεία, τον τρόπο δράσης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων [7]. Η άποψη του ασθενούς είναι καθοριστική και για τον χρόνο έναρξης της θεραπείας. Ιδιαίτερα στην περίπτωση που ο ασθενής έχει υποστεί κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, θα πρέπει να ενημερωθεί για τη σημασία του επεισοδίου, τους κινδύνους και την πιθανότητα περαιτέρω εξέλιξης της νόσου. Βεβαίως, θα πρέπει να καθοριστεί επόμενη επίσκεψη, να γίνει επαφή με νοσηλευτές (-τριες) ειδικευμένους (-ves) στη σκλήρυνση κατά πλάκας και να δοθεί πληροφόρηση σχετικά με υπάρχοντες συλλόγους/οργανισμούς υποστήριξης των ασθενών [21]. Στη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας, συνιστάται να παρακολουθείται τακτικά η αποτελεσματικότητα και η συμμόρφωση στη θεραπεία με επισκέψεις στον θεράποντα ιατρό κάθε τρεις μήνες, στις οποίες θα γίνεται εκ νέου κλινικός έλεγχος και αξιολόγηση με τη χρήση των κατάλληλων κλιμάκων [7].

Ισχυρό σημείο της μελέτης μας είναι ο μη παρεμβατικός σχεδιασμός της, εξαιτίας του οποίου τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης εί-

vai απολύτως σύμφωνα με τα αντίστοιχα που συναντούν οι θεράποντες ιατροί στην καθημερινή τους κλινική πρακτική. Αδύναμο σημείο είναι η αναδρομική αξιολόγηση των δεδομένων.

Συμπεράσματα

Η μελέτη έδειξε ότι στην καθημερινή κλινική πρακτική έχουν εκτιμηθεί θετικά τα οφέλη από την πρώιμη έναρξη θεραπείας με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Πράγματι, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι θεράποντες ιατροί επιλέγουν τη χορήγηση ιντερφερόνης στα πρώτα στάδια της νόσου βάσει ευρημάτων από τις εξετάσεις μαγνητικής τομογραφίας και ENY.

Ωστόσο η πρακτική αυτή δεν ακολουθήθηκε σε όλους τους ασθενείς της μελέτης. Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι σε πολλούς ασθενείς δεν χορηγείται έγκαιρα θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, γεγονός με αναμενόμενες αρνητικές επιπτώσεις στην εξέλιξη της νόσου.

Παραμένει λοιπόν ως ανάγκη η ακόμη μεγαλύτερη εγρήγορση και ενημέρωση των θεραπόντων ιατρών σχετικά με την ευνοϊκότερη εξέλιξη της νόσου μετά από έγκαιρη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, καθώς επιτυγχάνεται μείωση της σοβαρότητας των επακόλουθων επεισοδίων αθλή και των υποτροπών της νόσου.

Ευχαριστίες. Η μελέτη υλοποιήθηκε με τη χρηματοδότηση της φαρμακευτικής εταιρείας Novartis (Hellas) A.E.B.E. Οι συγγραφείς επιθυμούν να ευχαριστήσουν τη Medical Writer κ. Αθανασία Μπενέκου για τη συμβολή της στη δημιουργία του αρχικού χειρογράφου.

Βιβλιογραφία.

- Mortazavi D, Kouzani AZ, Soltanian-Zadeh H: Segmentation of multiple sclerosis lesions in MR images: a review. *Neuroradiology* 2012;54:299-320.
- Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G: Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. *Br Med Bull* 2010;95:79-104.
- Cree BA: Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2010;16:19-36.
- Nylander A, Hafler DA: Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012;122:1180-1188.
- Tsang BK, Macdonell R: Multiple sclerosis-diagnosis, management and prognosis. *Aust Fam Physician* 2011;40:948-955.
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Galetta SL, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, McFarland HF, Montalban X, Panitch H, Richert JR, Reingold SC, Polman CH: Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157-1174.
- Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R: Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449-1463.
- Pelidou SH, Giannopoulos S, Tzavidi S, Lagos G, Kyritsis AP: Multiple sclerosis presented as clinically isolated syndrome: the need for early diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:627-630.
- Buck D, Hemmer B: Treatment of multiple sclerosis: current concepts and future perspectives. *J Neurol* 2011;258:1747-1762.
- Tintore M: Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol* 2008;255 Suppl 1:37-43.
- Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
- Saidha S, Eckstein C, Calabresi PA: New and emerging disease modifying therapies for multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1247:117-137.
- Giovannoni G, Southam E, Waubant E: Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler* 2012;18:932-946.
- Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Ohman S, Racke MK, Sharief M, Sindic CJ, Sellebjerg F, Tourtellotte WW: Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62:865-870.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- Schaffler N, Kopke S, Winkler L, Schippling S, Inglese M, Fischer K, Heesen C: Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis--a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2011;124:151-164.
- Whitaker JN, Layton BA, Herman PK, Kachelhofer RD, Burgard S, Bartolucci AA: Correlation of myelin basic protein-like material in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients with their response to glucocorticoid treatment. *Ann Neurol* 1993;33:10-17.
- Moore GR, Laule C: Neuropathologic correlates of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:762-778.
- Ceccarelli A, Bakshi R, Neema M: MRI in multiple sclerosis: a review of the current literature. *Curr*

- Opin Neurol 2012;25:402-409.
20. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Bruck W, Chen JT, Comi G, DeLuca G, De SN, Erickson BJ, Evangelou N, Fazekas F, Geurts JJ, Lucchinetti C, Miller DH, Pelletier D, Popescu BF, Lassmann H: Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012;11:349-360.
 21. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Multiple Sclerosis. National clinical guidance for diagnosis and management in primary and secondary care; in NHS by NICE, (ed): 2004.
 22. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH: A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158-164.
 23. Huttner HB, Schellinger PD, Struffert T, Richter G, Engelhorn T, Bassemir T, Maurer M, Garcia M, Schwab S, Kohrmann M, Doerfler A: MRI criteria in MS patients with negative and positive oligoclonal bands: equal fulfillment of Barkhof's criteria but different lesion patterns. *J Neurol* 2009;256:1121-1125.
 24. Avasarala JR, Cross AH, Trotter JL: Oligoclonal band number as a marker for prognosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58:2044-2045.
 25. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, 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;168:96-106.
 26. Paolino E, Fainardi E, Ruppi P, Tola MR, Govoni V, Casetta I, Monetti VC, Granieri E, Carreras M: A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:572-575.
 27. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS: Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2012;11:467-476.