
Izoliuoti klinikiniai sindromai (IKS): anamnezė, konversijos į kliniškai patvirtintą išsėtinę sklerozę ir ateities negalios prognozė, diagnostika, nekonvencinė MRT, atsistatymo procesai, gydymo tendencijos.

Literatūros apžvalga

Ž. M. Duobaitė
R. Kizlaitienė
G. Kaubrys

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos

Santrauka. Išsėtinė sklerozė (IS) – dažna lėtinė centrinės nervų sistemos liga, nulemiama uždegiminės demielinizacijos židinių, kuriems būdingas išsibarstymas laike ir erdvėje visoje centrinėje nervų sistemoje. 85% pacientų, kuriems vėliau išsivysto IS, pradinė klinikinė išraiška yra ūmiai ar poūmiai atsiradusi neurologinė židininė simptomatika dėl vienintelio baltosios medžiagos pažeidimo. Tai vadinama izoliuotu klinikiu sindromu (IKS). Atsiradus naujoms neurovizualinių tyrimų rūšims pacientai su IKS yra gausiai tiriama ir aprašoma grupė, kadangi nauji tyrimo būdai leidžia prognozuoti ligos pasireiškimo laiką, tikslina diagnostines galimybes bei numato prognozę. Stengiamasi kuo anksčiau ir tiksliau numatyti IKS konversiją į kliniškai patvirtintą IS, ir kuo anksčiau, pritaikius ligą modifikuojantį gydymą, pradėti kovą su invalidizuojančia liga. Šiame straipsnyje apžvelgiama IKS klinikinės išraiškos, konvencinės ir nekonvencinės MRT duomenų, prognozės bei negalios laipsnio ryšys, diagnostinių kriterijų reikšmė, gydymo pradžios laikas, galimybės ir įtaka ateities negalios laipsniui.

Raktažodžiai: Išsėtinė sklerozė, izoliuotas klinikinis sindromas, demielinizuojantis optinis neuritas, diagnostiniai kriterijai

Neurologijos seminarai 2006; 10(27): 14–24

Išsėtinė sklerozė (IS) – dažna lėtinė centrinės nervų sistemos liga, lemiamą uždegiminės demielinizacijos židinių, kuriems būdingas išsibarstymas laike ir erdvėje visoje centrinėje nervų sistemoje. Rizika susirgti IS per visą gyvenimą – 1 iš 400, ją serga daugiau nei vienas milijonas pasaulio gyventojų, taigi IS yra dažniausia jaunų suaugusių žmonių negalios priežastis [1]. 85% pacientų, kuriems vėliau išsivysto IS, pradinė klinikinė išraiška yra ūmiai ar poūmiai atsiradusi neurologinė židininė simptomatika dėl vienintelio baltosios medžiagos pažeidimo. Tai vadinama **izoliuotu klinikiu sindromu (IKS)** [2]. Pastaruoju metu, atsiradus naujoms neurovizualinių tyrimų rūšims (magnetizacijos perkėlimo santykio matavimai, MRT spektroskopija ir kt.), pacientai su IKS yra plačiai tiriama ir aprašoma grupė, kadangi nauji tyrimo būdai leidžia prognozuoti ligos pasireiškimo laiką, tikslina diagnostines galimybes bei numato prognozę. Stengiamasi kuo anksčiau ir tiksliau numatyti IKS konversiją į kliniškai patvirtintą IS, nes anksčiau pritaikius ligą modifikuojantį gydymą, laiku sto-

jama į kovą su ateities invalidizacija; kita vertus, siekiant išvengti klaidingai teigiamos IS diagnostikos, išvengiama brangaus ir šiuo atveju nereikalingo gydymo taikymo IKS pacientams, kuriems ateityje nėra rizikos susirgti IS. Tiriama ankstyviausią IS pasireiškimą – IKS, atsiranda naujas požiūris į ligos patogenezę bei patologinius pokyčius. Tai gi pacientas su IKS, pvz., ūmiai ar poūmiai pasireiškusių optiniu neuritu (ON), izoliuotu kamieno pažeidimu ar daliniu nugaros smegenų pažeidimu, pirmiausia priverčia spręsti šiuos klausimus: ar tai nėra kito neurologinio susirgimo požymis; kokia tikimybė, kad šiam pacientui išsivystys IS ateityje, jei išsivystys, kaip greitai; kokia paciento darbingumo ir gyvenimo kokybės prognozė; kaip tirti pacientą (MRT, likvoro analizė, kiti papildomi tyrimai); kokią informaciją suteikti pacientui IKS pasireiškimo metu; kokia gydymo taktika: gydyti išskirtinai IKS ar pradėti IS modifikuojantį gydymą, atitolinantį kliniškai patvirtintą IS [2]?

KLINIKINĖ IŠRAIŠKA

Plačios duomenų bazės duomenimis, tirtiems pacientams su IKS 21% atvejų nustatytas optinis neuritas (ON); 46% – piramidiniai simptomai, 10% – kamieno pažeidimas ir

Adresas:

Živilė M. Duobaitė
VUL SK Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel./faks. (8 5) 236 52 50, el. paštas: neuro@santa.lt

1 lentelė. IKS ir ankstyvos IS požymiai, lemiantys prognozę [2]

Gera prognozė	Bloga prognozė
Optinis neuritas	„Daugiažidininiai“ IKS
Izoliuoti sensoriniai simptomai	Pažeista eferentinė (motorinė) sistema
Ilgas tarpas iki antros atakos	Didelis recidyvų dažnis pirmaisiais 2–5 metais
Nėra negalios reiškinių po 5 metų	Ryški negalia po 5 metų
Normali MRT	Nenormali MRT su ryškiais pažeidimais

23% – daugiažidininiai pažeidimai. Taigi izoliacija erdvėje buvo stebima 77% atvejų, 100% simptomai buvo izoliuoti laike (1 lentelė) [2].

Negydytų IKS ir IS formų duomenys imti iš trijų šaltinių: *North American Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) [3], *Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study* (CHAMPS) [4], *Early Treatment of Multiple Sclerosis Study* (ETOMS) [5]. Šių trijų studijų placebo grupės išeitys nėra tiesiogiai lyginamos dėl klinikinių ir MRT kriterijų skirtumų. Antro recidyvo tikimybė: ONTT – 16,7%, CHAMPS – 38%, ETOMS – 45%. Pastebėta blogesnė prognozė daugiažidininės pradžios atveju. ONTT pacientams, sirgusiems ON, kliniškai patvirtinta IS po vidutinio 0,9–4 metų stebėjimo išsivystė 4% iš 80 pacientų, kurių pradinė MRT buvo normali, ir 30% iš 108 pacientų, turėjusių pakitimus pradinėje MRT [3]. ETOMS studijoje IS daugiau pasireiškė grupėje, kuriai būdingas daugiasimptomis pasireiškimas, negu toje, kur IKS pasireiškė vienu simptomu ($p=0,015$) [5]. MRT stebimi židiniai bei jų skaičius lemia susirgimo eigą – didesnė rizika išsivystyti IS esant pakitimams MRT [2].

Lyon (Prancūzija) ligos eigos studijoje, kurioje dalyvavo 1215 pacientų, nustatytas vidutinis laikas iki atkryčio – 1,9 metų. Ilgesnis periodas iki atkryčio stebėtas ON grupėje, lyginant su kamieno ar nugaros smegenų pažeidimo grupėmis. Nerasta skirtumo tarp daugiažidininio ir vieno simptomo IKS. Lėtesnis progresavimas iki 4–6 invalidumo lygio pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS) stebėtas ON, greito pasveikimo po IKS, ilgo periodo iki antros atakos grupėse bei grupėje su nedažniais atkryčiais 5 metų laikotarpiu [6].

Gothenburg (Švedija) ilgo stebėjimo studija, kurioje dalyvavo 308 pacientai su IKS, pogrupis su eferentinės sistemos pažeidimais turėjo dvigubai didesnę riziką sirgti IS, 2,8 kartų didesnę riziką pasiekti 7 negalios lygį. Taip pat didesnė rizika būti prikaustytiems prie vežimėlio (7 negalios lygis) buvo būdinga nevisiškai pasveikusiems po IKS nei pasiekusiems pilną remisiją (3,1 kartų didesnė rizika) bei dažnų recidyvų (5 ir daugiau) per pirmuosius 5 metus grupėje (2,8 kartų didesnė rizika). Iš 220 pacientų su IKS – 45 po 25 metų stebėjimo buvo išlikusi nepakitusi IKS diagnozė. Išvadosse pabrėžiama, kad blogą prognozę lemia ne tik išvardyti faktoriai, kurie būdingi ankstyvai ligos fazei (daugiažidininė pradžia, nepilna remisija, eferentinės sistemos pažeidimas), bet ir antrinis ligos progresavimas, kuris su IKS tiesiogiai nėra susijęs [7].

London (UK) ligos eigos studijos duomenys, kurioje dalyvauja 71 pacientas, dar kartą įrodo, kad tolimesnė ateiti

ties negalios prognozė dėl IS koreliuoja su pakitimais, randamais MRT per pirmuosius 5 metus, ypač su židinių apimtimi, o ne skaičiumi. Pacientai (procentais), kuriems išsivystė IS, neatsižvelgiant į tai, buvo ar ne pokyčiai MRT: 43% – per 5 metus, 59% – per 10 metų, 68% – per 14 metų. Turėjusiems pakitimus pradinėje MRT IS išsivystė 88% pacientų, o kurių pradinė MRT buvo normali – tik 19%. Klinikinė IKS išraiška neturėjo įtakos konversijai į IS (69% ON grupėje, 64% smegenų kamieno grupėje, 67% nugaros smegenų pažeidimo grupėje). Prailgintas sekmio laikotarpis tų pacientų, kurių MRT pradžioje buvo normalus, įrodo gerą prognozę: kliniškai galima ar patvirtinta IS išsivystė tik 1/5 pacientų ir nė vienas nebuvo neįgalus [8].

Kitose panašios trukmės perspektyvinėse studijose nurodomi mažesni skaičiai, konvertuojantys iki IS nuo izoliuoto ON – 38–58% per 13–15 metų stebėjimo laikotarpį [9, 10]. Skirtumus galima paaiškinti geografinėmis ypatybėmis ar pacientų iškritimu iš studijų.

Tiek MRT radiniai, tiek klinikinė išraiška per pirmuosius 2–5 metus po IKS yra labiausiai atspindintys ateities negalios laipsnį [8].

MRT pakitimai pradiniam tyrimo yra pranašaujantys konversiją į IS, o židinių skaičius buvo susijęs su recidyvo laiku bei ateityje atsirasiančiais negalios reiškiniais [2].

Lundo universitete (Švedija) atliktoje studijoje 1969–1981 m. įtraukti 86 pacientai, sergantys izoliuotu vienu ON ir tirti iki kliniškai patvirtintos IS. 33 pacientams išsivystė IS, 3 mirė, 50 pacientų liko su IKS diagnoze. 43 pacientams atlikti tyrimai: likvoro tyrimas ligos pradžioje, MRT stebėjimo laikotarpiu ir šioje grupėje rizika susirgti IS 15 metų laikotarpiu buvo 40%, 60% iš jų liga išsivystė per 3 metus. Išvadosse didesnė rizika susirgti IS buvo siejama su rasta uždegimo požymiais likvoroje (49%), ON recidyvu, jaunesniu amžiumi, susirgimu žiemos laikotarpiu. 30 pacientų su izoliuotu ON 19–31 metų po įvykio atlikta MRT, iš jų 20 pacientų parodė pokyčius, leidžiančius įtarti demielinizacinį procesą, nors neatsirado jokių klinikinių požymių [11].

DIAGNOZĖ

Klinikinis demielinizuojančios ligos įtarimas kyla tada, kai jaunam žmogui nustatomas pažeidimas baltosios medžiagos traktuose. Tačiau panašius pakitimus gali sąlygoti ir kitos ligos. Todėl IKS ir IS turėtų diagnozuoti patyręs

klinicistas, gerai žinantis šių pažeidimų diferencinę diagnostiką. Kai kurias uždegimines ir infekcines ligas (pvz., sisteminę raudonąją vilkligę ir neuroboreliozę) galima atvesti arba patvirtinti pagal kraujo serumo ir likvoro tyrimus. MRT labai svarbus atskiriant IKS demielinizuojantį pažeidimą nuo kitų struktūrinių pakitimų (smegenų kamieno kraujagyslinės malformacijos ir nugaros smegenų kompresijos). Ligoniams su įtariamu ON yra daug kliniki- nių faktorių, leidžiančių šią patologiją diferencijuoti nuo uždegiminės demielinizacinės kilmės ON (2 lentelė) [12].

Aukso standartas IS diagnostikoje – demielinizuojan- čio pažeidimo išsibarstymo laike ir erdvėje įrodymas, at- metus kitus įmanomus susirgimus. Poser komiteto kriteri- jai IS diagnostikai rėmėsi laboratoriniais duomenimis [13]. Nenormali intratekalinė IgG sintezė, nustatoma kaip dvi ar daugiau oligokloninių grandžių likvoro, nerandant jų kraujo serume, randama 60–70% ligonių su IKS ir sieja- ma su didele rizika susirgti IS. Ankstyvos MRT studijos nustatė, kad 50–70% ligonių su IKS T2 režimu randami pakitimai baltojoje medžiagoje. Kelios stebėjimo studijos įrodė, kad ligoniai, kuriems iš pat pradžių buvo nustatomi pakitimai MRT, vėliau dažniausiai progresuoja iki IS, tuo tarpu kiti, kuriems pakitimų pradinėje MRT nerandama, rečiau progresuoja iki IS, jų prognozė kur kas geresnė. Daugumai jų neišsivysto kliniškai patvirtinta IS bent jau nurodomu stebėjimo periodu (iki 14 metų) [2].

DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI

MRT naudojimas IS diagnostikoje remiasi tam tikrais ver- tinimo kriterijais. Paty [14], Fazekas [15] siūlyti diagnosti- niai kriterijai taikant juos pacientams su IKS prospektyvinėse studijose pasirodė esą nepakankamai jautrūs ir specifiški [16]. 1997 m. Barkhof suformulavo MRT ver- tinimo kriterijus, padedančius numatyti IKS konversiją į kliniškai patvirtintą IS. Tai mažiausiai vienas jukstakorti- kalinis židiny, mažiausiai vienas židiny, stebimas naudo- jant gadolinio kontrastinę medžiagą, mažiausiai vienas in- fratentorinis židiny ir trys ar daugiau periventrikulinių ži- dinių. Mažiausiai trijų iš keturių kriterijų buvimas pasirodė esantis tikslesnis IS prediktorius negu Paty ar Fazekas kri- terijai [17], kaip ir Tintoré modifikacija – gadolinium sustip- rintą židinių pakeitus devyniais T2 režimu stebimais židi- niais [18]. MRT kriterijus galima paaiškinti ligos histopa- tologija: periventrikulinius židinius – perivenuline IS plokštelių lokalizacija, gadolinio kontrastinę stiprinimą – ankstyva IS židinių uždegimine reakcija ir t. t. Barkhof stu- dija neakcentuoja židinių skaičiaus, o daugiau dėmesio su- telkia į židinių rūšį ir lokalizaciją [17]. Tintoré tyrimas, ku- ris truko vidutiniškai apie 28 mėnesius, parodė, kad kon- trastu sustiprintas ir jukstakortikalinis židiniai suteikė dau- giausia informacijos, infratentoriniai ir periventrikuliniai židiniai buvo antraeiliai, o optimalus tikslumas buvo pa- siekiamas patenkinus tris iš keturių kriterijų [18].

2001 metų tarptautinės IS diagnostikos nuorodose, kaip ir Poser kriterijuose, labiausiai atsižvelgta į pažeidimo plitimą laike ir erdvėje. Pritarta, kad MRT ši išplitimą pa-

2 lentelė. **Simptomai, nebūdingi uždegiminių demielinizuo- jančiam ON [12]**

- Optinė atrofija ligos pradžioje
- Sunki optinė edema su stiklakūnio reakcija
- Optinio disko hemoragija
- Abipusis apakimas
- Neoplazija anamnezėje
- Afro – Karibų etninė grupė su regos aštrumu < 0,5 be ank- styvo pagerėjimo
- Apakimas be reakcijos į šviesą, be ankstyvo pagerėjimo
- Neskausmingas apakimas iki < 0,1 be ankstyvo pagerėjimo
- Stiprus arba pastovus skausmas >2 savaitės nuo pradžios
- Regos silpnėjimas >2 savaitės nuo pradžios
- Nepasveikimas >3 savaitės po regos simptomų pradžios
- Regos pablogėjimas, nutraukus kortikosteroidų vartojimą

tvirtina IKS ligoniams [19]. Jei pastarieji griežti kriterijai lieka neišpildyti, dviejų židinių T2 režimu stebėjimas kartu su oligokloninių grandžių išsiskyrimu likvoro įrodo pliti- mą erdvėje. Tačiau šis alternatyvus kriterijus sumažina diagnozės tikslumą. Kriterijų jautrumas tėra 63%, kalbant apie kliniškai patvirtinamą IS ligoniams po IKS per 3 me- tus [20]. Pagal McDonald kriterijus, MRT įrodyti išsibars- tymą laike ir erdvėje reikalingas gadolinium sustiprintas ži- dinys, rastas 3 ir daugiau mėnesių po klinikinio įvykio prad- zios, su sąlyga, kad židiny nesujęs su klinikinio įvykio vieta. Jei židinio nerandama, rekomenduojama atlikti pa- kartotinį MRT dar po 3 mėnesių, ir naujas T2 režimu ar ga- dolinio kontrastine medžiaga sustiprintas židiny įrodo iš- sibarstymą laike [19].

Dvi studijos tyrė McDonald kriterijų tikslumą, siekiant numatyti per 1 metus, ar išsivystys, ar ne IS ligoniams su IKS per 3 metus. Dalton [21] nustatė jautrumą, specifišku- mą ir tikslumą 83%, Tintoré [20] jautrumą – 74%, specifiškumą – 86%, tikslumą – 80%. Dalton duomenimis, 82% li- gonių, kurie išpildė naujuosius kriterijus per 3 mėnesius, konvertavo į IS per 3 metus, tuo tarpu 13% šių kriterijų ne- atitiko [22]. Atitinkamai Tintoré duomenimis: 80% ir 20% ligonių įvyko konversija į IS per 3 metus [20]. Nors nema- žai studijų patvirtina McDonald kriterijų naudojimo tiks- lingumą, išlieka daug tikslinimo ir papildymo galimybių, siūloma dažniau juos taikyti studijose ligoniams su IKS. Pastaruoju metu siūloma, kad plitimas laike būtų įrodomas po 3 mėnesių stebimu nauju židiniu T2 režimu (o ne išryš- kėjusiu stiprinant gadolinium) [2].

Infratentorinis pažeidimas nėra išplitimo erdvėje krite- rijus. Vienoje studijoje pakitimai nugaros smegenyse buvo rasti 83% (iš 104) ligonių, kuriems buvo diagnozuota IS, ir padėjo įrodyti ligos plitimą erdvėje [23]. Tačiau studijoje, kur buvo nagrinėjami ligoniai su ON (115 tiriamųjų) ir McDonald kriterijus buvo pakeistas (iš galvos smegenų pažeidimo į nugaros smegenų), diagnozės tai labai nepa- keitė [24].

33 tiriamųjų grupėje po IKS, iš kurių pakitimai galvos smegenyse buvo stebimi 67%, kliniškai tylūs nugaros smegenų židiniai stebėti 27% pacientų [26].

3 lentelė. Ilgo stebėjimo laikotarpio IKS studijų charakteristika [2]

Studija	IKS tipas	Ligonių skaičius	Vidutinis stebėjimo periodas (metai)	Ligoniai, kuriems diagnozuota IS (%)
• Brex ir kt., 2002	Mišrus	71	14	68
• Optic Neuritis Study Group 2003	ON	388	10	38
• Minneboo ir kt., 2004	Mišrus	42	8	62
• Tintoré ir kt., 2004	Mišrus	136	6,5	46

Koks spinalinės MRT vaidmuo IKS pacientams? Vyresniems nei 50 metų pacientams nugaros smegenų židiniai yra specifiskesni demielinizacijai nei galvos smegenų baltosios medžiagos; asimptominiai spinaliniai židiniai gali lemti IS vystymąsi taip pat, kaip ir židiniai galvoje; spinaliniai židiniai gali būti randami tada, kai galvos smegenų pažeidimų nestebima, tačiau dėl duomenų stokos nerekomenduojama rutininė nugaros smegenų MRT pacientams su izoliuotu ON ar smegenų kamieno pažeidimo simptomatika [25].

MRT NAUDOJIMAS ATOKIAM PROGNOZAVIMUI

Įdiegus MRT klinikinėje praktikoje, 1980-aisiais buvo pradėta keletas studijų, vertinančių MRT pakitimus ilgos trukmės stebėjimo laikotarpiu. Šios studijos aprašo tiriamuosius, kurių konversijos laikas iki IS yra ilgas, bei apibrėžia MRT pakitimų ir negalios ryšį. Apžvelgiamos 5 tokios studijos (iš jų viena dar nepublikuota), stebėjimo intervalas yra mažiausiai 5 metai, kuriose apžvelgiami po grupiai nuo ON iki mišrių (3 lentelė). Ligoniai su nustatomu ON rečiau konvertuoja iki IS nei ligoniai su kitų lokalizacijų IKS net po 10 metų stebėjimo laikotarpio, matyt, dėl to, kad ON rečiau stebima MRT patologija pradiniuose tyrimuose [2]. Tuo tarpu mišraus tipo IKS lokalizacijų populiacijose konversijos dažnis buvo didesnis, tačiau nesiekė 100%, vadinasi, demielinizacijos židiniai, esantys CNS, gali ilgai išlikti monofaziniai ir netenkinti IS diagnostikai reikalingų MRT kriterijų, reikalaujantys atlikti papildomus paraklininius tyrimus [2].

Ilgos trukmės studijose pakitimai MRT patvirtino konversiją daugiau nei 50% ligonių su ON ir iki 90% ligonių su kitos lokalizacijos IKS. Kai MRT yra normali, konversija į kliniškai patvirtintą IS yra mažiau tikėtina: po 14 stebėjimo metų 19% ligonių su prieš tai normaliais MRT duomenimis išsivystė kliniškai patvirtinta IS, be to, dar 21% tiriamųjų atsirado nauji židiniai [8].

Reikia atkreipti dėmesį, kad ilgalaikes studijas veikia iškritimo iš studijos faktorius bei pasikeitusi vaizduojamojo tyrimo kokybė ir skiriamoji geba. Todėl tikėtina, kad anksčiau nepastebėti židiniai gali būti nustatomi kaip nauji, taip pat bėgant metams gali klaidinti nauji kraujagyslinės, o ne demielinizuojančios kilmės pakitimai.

MRT radiniai pradiniam tyrimo lieka pagrindiniu faktoriumi, nurodančiu konversiją į kliniškai patvirtintą IS [2].

4 lentelė. Kliniškai patvirtinta IS, lyginant su pradiniais MRT radiniais [2]

Studija	Normali MRT	Patologinė MRT
• Brex ir kt.	19%	88%
• Optic Neuritis Study Group	22%	56%
• Minneboo ir kt.	24%	72%
• Tintoré ir kt.	8%	63%

5 lentelė. EDSS iki 3 balų duomenų ir MRT duomenų palyginimas [2]

	Normalus MRT	Pakitęs MRT
• Brex ir kt.	0%	45%
• Minneboo ir kt.	12%	39%
• Optic Neuritis Study Group	29%	38%

Kaip yra svarbu nuspėti konversijos į kliniškai patvirtintą IS riziką, taip yra svarbu numatyti negalios išsivystymo riziką. Išplėstinė negalios vertinimo skalė (*the Expanded disability status scale* – EDSS) naudojama negalios rizikai įvertinti, lyginant jos duomenis su MRT pakitimais. 5 lentelėje nurodomas ligonių skaičius procentais, kurių negalia pasiekė 3 balus (lengvo laipsnio, tačiau aiški negalia) priklausomai nuo MRT patologijos baziniuose tyrimuose. Prognostinė reikšmė akivaizdi dviejose mišrių populiacijų studijose (113 ligonių, stebėjimo laikas – nuo 8 iki 14 metų). Trečioje studijoje šis kontrastas neišryškėja, nors konversija į IS patvirtinama. Aiškinama tuo, kad šioje studijoje EDSS vertinti tik ligoniai su jau nustatyta IS, kitose dviejose – ir ligoniai su IKS [2].

ONTT tiriamieji, stebėti daugiau nei dešimtmetį, įrodė negalios laipsnį, mažesnę nei 3 balai, 65% tiriamųjų. Invalidumo reiškiniai, pasirodo, nepriklauso nuo to, buvo ar ne patologija bazinėje MRT. Išvadose nurodoma, kad dauguma pacientų, kuriems izoliuotas ON konvertavo į IS, mažiausiai 10 metų patirs santykinai lengvą ligos eigą [26].

Brex ir kt. atliktoje studijoje dar kartą įrodomas ryšys tarp židinių skaičiaus bazinėje MRT ir surenkamų EDSS balų (6 lentelė) [8]: pažeidimų skaičius yra svarbus faktorius pasiekiant 3 ir 6 EDSS balus po 14 stebėjimo metų. Pakitimų skaičiaus analizė po ligos 5, 10 ir 14 metų parodė, kad galutinė negalios išraiška labiausiai koreliuoja su pažeidimų skaičiumi po 5 metų, o po to keičiasi nežymiai. Šie duomenys dar gali pakisti, pradėjus vertinti pažeidimus normaliai atrodančioje baltojoje ir pilkojoje medžiagoje.

6 lentelė. Ryšys tarp pažeidimų skaičiaus bazinėje MRT ir EDSS balų ateityje [8]

	Pažeidimų skaičius pradinėje MRT			
	0	1-3	4-10	>10
EDSS>3	0%	31%	54%	80%
EDSS>5,5	0%	13%	31%	60%
EDSS 10	0%	0%	8%	13%

Logistinės regresinės analizės metu buvo nustatyta, kad negalios laipsniui yra svarbi ir pažeidimo lokalizacija: EDSS 3 balai labiausiai tikėtini esant dviems ar daugiau in-fratentoriniams pažeidimams [27].

NEKONVENCINĖS MRT PATOLOGINIAI RADINIAI

IS metu progresuojanti smegenų atrofija yra negrįžtamo audinio pažeidimo žymuo. Kol kas tikslios priežastys ir atrofijos formavimosi laikas nežinomi. Atrofija rodo funkciškai svarbių struktūrų, mielino ir aksonų, praradimą, kurie sudaro didžiąją baltosios medžiagos dalį. Esant galimybei tiksliai įvertinti atrofiją galvos bei nugaros smegenyse, būtų galima numatyti, kada atsiranda negrįžtami audinio pakitimai sergantiesiems IS. Dalton atliko prospektyvinių 3 metų tyrimą, kuriame dalyvavo 55 IKS pacientai [28]. Pacientams, kuriems pagal McDonald kriterijus per pirmuosius metus pasitvirtino IS, buvo nustatytas didesnis skilvelių tūris nei pacientams be IS. Po 3 metų 53% pacientų IKS progresavo iki IS, ir skilvelių matmenys bei pilkosios medžiagos atrofija buvo ryškesni negu nesusirgusiems IS. Nė viename pogrupyje nepakito baltosios medžiagos apimtis. Studijos išvados: židiniai ir atrofija yra susiję su ankstyva konversija į IS, kadangi židinių kiekis ir atrofijos apimtis buvo nelabai susiję, tai leidžia spėti, kad atrofijos mechanizmai gali būti kitos kilmės, arba yra disociacija laike tarp ankstyvų pažeidimo židinių bei vėlesnio atrofijos formavimosi. Tiek židinių, tiek atrofijos dinamika yra svarbūs faktoriai IS eigos monitoravimui. Aprašoma sąsaja tarp smegenų atrofijos ir sumažėjusio neuroninio markerio N-acetil aspartato (NAA) kiekio baltojoje medžiagoje [29].

Konvencinė MRT T2 režimu parodo ryškius židinius, bet neatskleidžia kitos patologijos, kuri slypi normaliai atrodančiame smegenų audinyje, todėl yra ribotos prognostinės vertės ankstyvoje ligos stadijoje. Tai galima iširti kiekybiniais MRT tyrimais, kurie tobulina supratimą apie IS patofiziologiją bei suteikia daugiau informacijos apie prognozę. Magnetizacijos perkėlimo (*magnetisation – transfer*) MRT naudojamas plačiausiai ir gali nustatyti „slaptą“ audinio pažeidimą nugaros ir galvos smegenyse. Magnetizacijos perkėlimo santykio (MPS) pakitimai aiškunami remiantis ligos patologija: astrocitų hiperplazija, perivaskulinis uždegimas, suplonėjęs mielinas, aksonų netekimas lemia makroskopinių židinių išorėje vykstančius baltosios medžiagos mikropakitimus. Žemi MPS buvo rasti normaliai atrodančiame audinyje pacientams su IKS vie-

noje studijoje, ir šis dydis buvo įrodytas kaip nepriklausomas būsimos konversijos į IS rodiklis. Manoma, kad kuo didesnė mikroskopinių pakitimų apimtis, tuo didesnė rizika, kad vienas iš jų yra netoli reikšmingos srities, nulemsiančios naują neurologinį simptomą [30]. Tačiau kita studija su tam tikros srities arba visų smegenų histogramos analize paneigė, kad žemas MPS lemia ligos progresavimą. Tai mėginta aiškinti tuo, kad pastaroji studija netyrė pilkosios medžiagos MPS, bei tuo, kad tirtų židinių apimtys buvo mažesnės, kas rodė gerybiškesnę patologijos eigą [31]. Kita studija parodė nenormalų MPS grupei pacientų su neseniai atsiradusiu IKS ir grupei su anksčiau buvusiu IKS; panašūs radiniai abiejose grupėse ir visiems, tiek su normalia, tiek su patologine konvencine MRT, pastūmėjo tyrėjus teigti, jog patologinis MPS IKS atveju rodo jautrumą demielinizacijai [32]. Publikuotose išvadose teigiama, kad, nagrinėjant MPS ir difuziją, subtilus baltosios medžiagos pažeidimas gali atsirasti labai ankstyvose stadijose pacientams su IKS, tačiau neįrodo židinių formavimosi progresijos netolimoje ateityje.

Apie 20% pacientų su IS IKS pasireiškia ON. Nors optinio nervo patologijos įvertinimas yra ribojamas kelių metodologinių faktorių (smulkus nervas, judėjimo artefaktai, artefaktai, sukelti aplinkinio likvoro, kaulinių struktūrų, lipidų), bet įmanoma gauti aukštos kokybės T1 ir T2 režimų vaizdus, kaip ir patikimą kiekybinę analizę. Pacientams su IS MPS buvo gerokai žemesnis pažeistuose optiniuose nervuose negu nepažeistuose, be to, žemas MPS buvo susijęs su uždelsta latencija regos sukeltuosiuose potencialuose [33, 34].

Sergantiems IS protono magnetinio rezonanso spektroskopijoje buvo rastas mažas NAA ir didelis mioinozitolio kiekiai, tačiau, palyginimui, mažos imties studijos su IKS pacientais nerado smegenų metabolitų kiekių pakitimo [35].

Pastebėta, kad pacientai su IKS ir kognityvinių funkcijų sutrikimu turėjo mažesnę NAA ir kreatino santykį ir atrofavusią smegenų parenchimą negu pacientai su IKS ir normaliom kognityvinėm funkcijom, nors nebuvo skirtumo tarp šių pogrupių T2 ir T1 režimu stebimų židinių dydžio, o pažeidimai apėmė tik baltąją, o ne pilkąją medžiagą [36].

SVEIKIMO PROCESAI

Struktūriniai regeneracijos mechanizmai bandomi aiškinti MRT pakitimais ON atvejais, kadangi optinis nervas atstojama langą, atspindintį bendrus simptomų atsiradimo bei ny-

kimo mechanizmus, vienodai būdingus izoliuotam ir pasikartojančiam demielinizaciniam procesui bet kurioje CNS srityje. Simptomų atsiradimo bei sveikimo procesai aiškiami pakitusių kompleksinio vieneto oligodendrocitas-aksonas struktūra bei funkcija. Atsižvelgiant į CNS plastiškumą ir funkcinę adaptaciją, klinikinis pagerėjimas priklauso ne tik nuo pradinio pažeidimo struktūros atsistatymo. Esant nepažeistam mielinui ir aksonams, sveikimo mechanizmai apima uždegiminių mediatorių eliminavimą ir funkcinio deficito atstatymą. Ilgesnė ekspozicija pažeidžia ir struktūrą, ir funkciją, sukelia persistuojančią demielinizaciją ir aksono pažeidimą. Aksono pažeidimas gali būti ūmus, sukeltas uždegiminių faktorių, arba lėtinis, sukeltas persistuojančio uždegimo ar mielino trofikos sutrikimo [37]. 1 metus MPS pakitimai buvo tirti atliekant MP MRT 29 pacientams su ūmiu ON ir sveikiems žmonėms. Nepažeistų bei sveikų žmonių optinių nervų MPS buvo stabilus visą stebėjimo periodą, pažeisto optinio nervo MPS mažėjo palaipsniui ir pasiekė žemiausią ribą apie 240 dieną. Pasiekus žemiausią lygį, pažeisto optinio nervo MPS ėmė didėti, tačiau nereikšmingai. Tai, kad vidutinis MPS ir vidutiniai regos sukeltųjų potencialų latentiniai periodai buvo susiję, leido daryti prielaidą, kad MPS yra optinio nervo struktūros vientisumo ir galimo demielinizacijos išplitimo rodiklis. MPS mažėjimas pačioje ligos pradžioje atspindi demielinizaciją ir degeneraciją, o žemiausias MPS lygis pažengus ligai gali būti dėl lėto mielino liekanų valymosi; po to vykstantis MPS kilimas gali būti nulemtas remielinizacijos [34]. ON atveju per 1 metus pereinamos nervo paburkimo (spindžiui padidėjus 20%), uždegimo remisijos, atrofijos formavimosi (nervo skersmeniui per 1 metus sumažėjus vidutiniškai 12%) stadijos. Nereikšmingas nervinio audinio praradimas po vienintelės ON atakos rodo, kad tik keletas optinio nervo aksonų buvo prarasta ir tuo aiškinamas geras regos atsistatymas [38].

Dar vienas faktorius, galintis sietis su geru regos funkcijos atsistatymu po ON, yra žievinė adaptacija. 20 pacientų su ūmiu vienušiu ON palyginimas su 46 sveikais asmenimis 1 metų laikotarpiu, naudojant funkcinę MRT (fMRT), tiriant tiek pažeistas, tiek nepažeistas akis, nurodė skirtingu laiku stebimus pakitimus pacientų žievėje ir ekstraokcipitaliniuose regionuose – lateralinėje temporalinės skilties žievėje, insuloje, *corpus striatum*, orbitofrontalinėje žievėje, apatinėje parietalinės skilties dalyje. Šie skirtumai buvo raiškūs tiriant ką tik atsiradus klinikai ir dingo po kelių mėnesių. Optinio nervo struktūriniai markeriai (spindis, kontrastavimas gadoliniu), klinikinė funkcija ir fMRT atsakas tiek pažeistoms, tiek sveikoms akims buvo susiję, ypač duomenys, gauti iš pradinio tyrimo. Pradinė regos funkcija buvo atvirkščiai susijusi su optinio nervo pažeidimu ir tiesiogiai susijusi su fMRT atsako išplitimu. Pradžioje ir po 1 mėnesio žemi fMRT atsakai (tiek pažeistoms, tiek sveikoms akims) buvo susiję su ryškiau optinio nervo pažeidimu, tuo tarpu po 3 mėnesių pradinis optinio nervo pažeidimas siejosi su fMRT aktyvumo kiekiu kitose nei vizualinė žievė srityse [39].

fMRT taip pat naudojama ištirti funkcinis žievės kitimus, atliekant motorines užduotis pacientams su IKS. Kai

pacientai atlieka paprastą judesio pratimą dominuojančia ranka, žievės aktyvumas „klasikinėse“ motorinėse zonose skiriasi, todėl manoma, kad žievinė reorganizacija gali atsirasti ankstyvose IS stadijose. Šių žievinų aktyvacijų išplitimas griežtai siejasi su NAA koncentracija smegenų audinyje. Pacientams su IKS stebimas padidėjęs kontralateralinės pirminės somatomotorinės žievės srities aktyvumas, kai tas pats pratimas atliekamas nedominantine ranka. Panašūs radiniai stebimi, kai pratimą pacientai atlieka dominantine pėda ir matomas aktyvacijos centro poslinkis į priekį. Atliekant kompleksinį pratimą, kuriame dalyvauja dominantinė ranka ir pėda, pacientams su IKS stebimas padidėjęs įsijungimas plataus žievės tinklo (įskaitant frontalinę skiltį, insula, gumburą), matyt, atliekančio motorinio, sensorinio ir multimodalinio faktorių kompleksinio apdorojimo funkciją [40, 41]. Tolesnės studijos parodė, kad išplitęs papildomų regionų įsijungimas, stebimas fMRT, yra sietinas su artimiausiu ligos aktyvumu, tuo tarpu padidėjusi aktyvacija regionuose, kurie yra fiziologiškai susiję su atliekamu veiksmu, yra dėkingas prognostinis rodiklis. Apskritai fMRT tyrimai rodo, kad žievinė reorganizacija pacientams su IKS atsiranda ir potencialiai gerina ilgalaikes išėitis [35].

GYDYMAS

IKS gijimo spartinimas

Dauguma pacientų po lengvo IKS pasveiks spontaniškai, netaikant jokio specifinio gydymo. Kai simptomai yra invalidizuojantys arba kai pacientas savaime nepagyja, naudojami kortikosteroidai. Iš visų IKS nuosekliausiai, remiantis randomizuotomis kontroliuojamomis studijomis, yra ištirtas ON. ONTT tyrimas įrodė, kad gydymas 3 dienas intraveniniu metilprednizolonu (IVMP), po to pratęsiant 11 dienų peroralinio prednizolono skyrimą, lėmė greitesnę regos atsistatymą negu placebo grupėje [3]. Po 1 metų nebuvo stebėta skirtumo tarp gydytos ir placebo grupių. 2 savaites skiriant vien peroralinį prednizoloną, neturėjo įtakos sveikimui, lyginant su placebo, bet siejosi su padidėjusia tikimybe patirti pasikartojančius ON epizodus. IS per pirmuosius dvejus metus išsivystė 7,5% IVMP grupėje, 14,7% oralinio prednizolono grupėje ir 16,7% placebo grupėje. Ryškiausias gydymo efektas buvo pacientams su patologija bazinėje MRT.

Amerikos neurologijos akademijos kokybės standartų grupės išvados: „Didesnės peroralinio ar IVMP ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH) dozės gali pagreitinti ir padidinti regos funkcijos atsistatymą pacientams, sergantiems ūminiu monosimptominiu ON. Tačiau nėra įrodymų, kad tai būtų ilgalaikė nauda. Taigi sprendimas skirti šiuos medikamentus, siekiant paspartinti sveikimą, bet ne pagerinti galutinę regos funkciją, turi būti priimtas atsižvelgiant į kitus ne įrodymais grįstus faktorius, tokius kaip gyvenimo kokybė, rizika pacientui, regos funkcija sveikoje akyje ar kitus faktorius, kuriuos gydytojas laiko reikšmingais [42].“

Kadangi pasitelkiant jautrius struktūrinius tyrimo metodus (pvz., MRT spektroskopija) jau IKS atveju gali būti nustatomas aksonų netekimas, bet kokio paūmėjimo gydymas turi būti aktyvus. Taigi IS gydymo konsensuso grupė [43] siūlo tokią paūmėjimo pakopinio gydymo schemą sunkių motorinių, smegenėlių, smegenų kamieno pažeidimų bei ON atvejais:

Po išsamaus neurologinio tyrimo, gretutinių infekcijų ekskliudavimo bei galimų kontraindikacijų įvertinimo kiek galima anksčiau turi būti pradėtas gydymas IVMP (3×1 g).

Gydymas gali būti prailgintas iki 5 dienų, jeigu nestebima žymaus pagerėjimo. Oralinio prednizolono skyrimas turėtų būti apsvaistytas kiekvienu individualiu atveju.

Jei numanomas pagerėjimas nepasiekiamas per 2 savaites po IVMP, skiriamas antras IVMP kursas galimai didesne doze – iki 5×2 g.

Jei praėjus 2 savaitėms po antro IVMP kurso nėra ryškaus pagerėjimo, siūloma skirti pakaitinės plazmaferezės kursą.

Jei neurologinė simptomatika toliau blogėja pradinėmis IVMP gydymo dienomis, plazmaferezės indikuotinas po pirmojo IVMP kurso.

Atliekant mažos apimties tyrimą, lyginti pacientai, kuriems taikyta plazmaferezė, su ryškiu neurologiniu deficitu, atsiradusiu dėl CNS uždegiminio proceso ir neišnykusiu po konvencinio IVMP gydymo, su kontroline grupe, kuriai buvo atliekama pakaitinė placebo terapija. 8 (42%) iš 19 gydytos grupės pacientų pagerėjo neurologinė simptomatika, lyginant su 1 (6%) iš 17 kontrolinės grupės pacientų. Labiausiai tikėtinas teigiamas efektas buvo gautas, kai plazmaferezė buvo atliekama per 2 savaites po ryškaus neurologinio deficito atsiradimo [44]. Plazmaferezė yra reikšminga tik tuo atveju, jei paciento ryškus neurologinis deficitas priklauso nuo vienetinio CNS uždegiminio židinio, o ne kai daugybė židinių nulemia palaipsniui sunkėjančią neurologinę simptomatiką. Teigiamas atsakas į pakaitinę plazmaferezę atspindi antikūnų nulemtą ligos patogenezę, kai židinius sudaro IgG ir komplemento depozitai.

Naujas dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, gydant IV imunoglobulinu 68 pacientus su ūminiu ON, parodė, kad po 6 mėnesių regos gydymo efekto negauta [45].

Kliniškai patvirtintą IS atitolinantis gydymas

Nors ONTT rasta mažesnė rizika susirgti IS pacientams, gydytiems IVMP ir peroraliniu prednizolonu per artimiausius 2 metus, negu pacientams, gavusiems placebo, tačiau po 3 metų stebėjimo konversijos į IS riziką tarp gydytų ir placebo grupių nebesiskyrė [3].

CHAMPS ir ETOMS tyrimai pacientams su IKS ir patologine MRT parodė sąsają tarp gydymo interferonu beta-1a ir kliniškai patvirtintos IS išsivystymo atitolinimo [4, 5]. ETOMS tyrime pogrupių analizė parodė, kad konversija į IS buvo dažnesnė, kai MRT atitiko daugiau Barkhof kriterijų. IS išsivystė tiems pacientams, kurie pačioje pra-

džioje atitiko vieną ar du Barkhof kriterijus: 5 (23%) pacientams iš 22, kurie vartojo placebo, ir 4 (21%) iš 19, kurie vartojo interferon beta-1a; tiems, kurie atitiko 3–4 kriterijus, šie skaičiai buvo atitinkamai: 64 (49%) iš 132 placebo grupėje ir 48 (35%) iš 135 interferon beta-1a grupėje [46]. CHAMPS tyrime IS išsivystymas buvo labiau būdingas pacientams, kuriems pradžioje stebėti židiniai išryškinti gadoliniumu. Gydymo efektas taip pat buvo didesnis šioje pacientų grupėje. ETOMS ir CHAMPS tyrimų stebėjimo periodas buvo per trumpas numatyti, kaip gydymas paveikė, atitolino negrįžtamos negalios išsivystymą. Tačiau ETOMS studijoje nedidelė savaitinė interferono beta-1a dozė sumažino smegenų audinio nykimą per 2 metus net iki 30% [47]. Kelių CHAMPS tyrimo pacientų ilgnesnio stebėjimo (daugiau nei 5 metus) duomenys parodė, kad ligos eiga pagerėjo tiems, kurie iš karto buvo gydyti interferonu beta-1a, tačiau 30% pacientų šiame stebėjimo etape atkrito. Nors skyrėsi abiejų studijų įtraukimo kriterijai bei stebėjimo periodai, jos abi įrodė, kad ankstyvoje stadijoje pradėjus gydyti interferonu beta-1a gali būti atitolintas laikas iki antrojo atkryčio bei lemiamą gerybiškesnę ligos eiga.

Tikimasi, kad dabartiniai ankstyvo ligos gydymo tyrimai su interferonu beta-1b (BENEFIT), glatiramero acetatu (PRECISE) ir statiniais pateiks naujų įrodymų dėl MRT reikšmės ankstyvos IS vystymosi greičiui bei ligos evoliucijai ilgu stebėjimo laikotarpiu, taip pat nurodys tiksliausias rekomendacijas, kuriuo preparatu pradėti gydyti yra geriausia [48].

Amerikos neurologijos akademijos darbo grupės rekomendacijos yra naudoti interferoną beta recidyvuojančiai – remituojančiai IS (RRIS) eigai bei antrinei progresuojančiai IS, jei dar stebimi recidyvai; glatiramero acetatą – RRIS ir interferoną beta – IKS, kurie turi didelę riziką konversijai į IS [48].

Intraveninis imunoglobulinas (IVIG) tirtas placebo kontroliuotam tyrime su 91 pacientu, patyrusiu pirmą įtariamą demielinizacijos ataką; po 1 metų aktyvaus gydymo pacientams buvo mažesnė tikimybė konvertuoti į IS, tačiau tyrimo duomenis trukdo interpretuoti trumpas sekimo periodas bei per maža imtis [49].

Individualių pacientų diagnostika ir gydymas

Aktualiausi visų čia minimų studijų klausimai ir užduotys: galimybė susirgti kliniškai patvirtinta IS, negalios vystymasis, diagnostinių testų nauda ir gydymo efektyvumas. Šiuo metu kaupiasi įrodymų, kad gydymas gali atitolinti IS išsivystymą, tačiau duomenų apie poveikį negaliai dar trūksta dėl per trumpų stebėjimo periodų. Dauguma kliniškų, dirbdami su pacientais, turinčiais IKS ar kuriems įtariama IS, sutiks, kad labai svarbu yra tiksliai diagnozuoti ligą ir įvertinti potencialią naudą, riziką bei abejones dėl ligą modifikuojančio gydymo, pačiam pacientui aktyviai dalyvaujant priimant sprendimą.

Ginčijamasi, ar gali pakakti vienintelio kontrastu sustiprinto židinio MRT tyrime pacientui su IKS diagnozuoti IS, nes išsibarstymui laike ir erdvėje įrodyti reikalingi tiek

7 lentelė. MRT stebimo išsibarstymo laike ir erdvėje, pacientams su IKS diagnozuojant IS, privalumai [35]

- Palengvina atvirą diskusiją apie potencialią IS ir tinkamą MRT vertinimą aiškinantis prognozę (nenormali MRT – didelė rizika; normali MRT – maža rizika) ar diagnozę.
- Ankstyva diagnozė, patvirtinta MRT radiniais pagal kriterijus, yra labai specifinė IS diagnostikai.
- Suformulavus IS diagnozę galima sumažinti paciento nerimą dėl nežinomos diagnozės ir pradėti teikti IS medicininio personalo paramą.
- Galimybė ankstyvoje ligos stadijoje pradėti švietimo programą, padedančią pacientui suvokti ligą ir dalyvauti kuriant tolesnį gydymo planą, kuris apima su gyvenimu, šeima, darbu susijusius sprendimus.
- Galimybė pacientui ir gydytojui apsvarstyti IS modifikuojančio gydymo pradžią dar prieš tai, kai bus pažeista daugiau CNS audinio.

kontrastu sustiprintas, tiek nesustiprintas židiniai, vienu metu stebimi MRT. Pradžioje atlikto tyrimo MRT kriterijai tik nežymiai siejasi su konversija į IS, ir negalima atmesti monofazinio ūminio demielinizuojančio encefalito – retesnės, tačiau kliniškai ir radiologiškai diferencijuotinos diagnozės. Alternatyvi strategija yra atlikti MRT tyrimus dinamikoje, taip įrodant išsibarstymą laike, atsirandant naujiems, subklinikiniais židiniams mažiausiai po 3 mėnesių nuo IKS pradžios, kaip rekomenduoja McDonald kriterijai [19], ypač jei atsiranda naujas T2 židynys bet kuriuo metu per 3 stebėjimo mėnesius [22]. Remiantis šiais kriterijais, apie 50% pacientų su IKS patvirtinama IS per 1 metus. Naudojant MRT išsibarstymui laike ir erdvėje įrodyti, be abejonės, galima sumažinti diagnostines bei gydymo klaidas, daromas neapgalvotai skubant. Šis požiūris pagrįstas prospektiniais tyrimais, kuriuose naudojami kriterijai buvo įrodyti esantys labai specifiški kliniškai patvirtintai IS [20, 21]. Kol kas yra ribotas kiekis įrodymų patvirtinti atraktyvų teiginį, kad ankstyvas IKS imunomoduliuojantis gydymas bus veiksmingesnis ir daugiau atitolins invalidumo reiškinius negu gydymo atidėjimas iki atitikimo McDonald kriterijus [48].

Diagnozės formulavimas vėliau, laikantis konservatyvių McDonald kriterijų, gali sumažinti klaidingai teigiamos diagnozės riziką, pvz., pacientams su pasikartojančiais galvos smegenų kraujotakos sutrikimais, klaidingai palaikomais demielinizacija, – tokiu būdu mažėja rizika pradėti imunomoduliuojantį gydymą netikslinei grupei. Tačiau konservatyvi diagnostika turi ir trūkumų: paneigiama IS diagnozė pacientams, kurie ja jau serga; pavėluota diagnozė didina atrofijos riziką ir negalios laipsnį daugiausia didelės rizikos pacientams (pvz., IKS, kurie yra kliniškai sunkūs ar turi daugybinius MRT židinius), kuriems gydymas būtų efektyvesnis, pradėjus jį nedelsiant [46].

Ankstyva MRT grindžiama diagnozė patvirtina, kad pacientas serga rimta, lėtine, invalidizuojančia liga. Nors šie pacientai galėjo būti nediagnozuoti dar kelerius metus, remiantis konservatyviaisiais diagnostiniais kriterijais, apklausų duomenys rodo, kad patvirtinus diagnozę labai sumažėja pacientų nerimas [35]. Dabartinės nuostatos pagrįstos maksimaliu paciento, sergančio IKS, informavimu apie galimą IS net ir tada, kai diagnostiniai kriterijai dar nėra išpildyti. Potenciali diagnozė turi svarbią įtaką ligonio asmeninio gyvenimo ir sveikatos bei gyvybės draudimo klausimų sprendimams.

KADA PRADĖTI LIGĄ MODIFIKUOJANTĮ GYDYMĄ?

Nors pakanka įrodymų, kad pacientams su IKS ir patologine bazine MRT greičiausiai prasidės IS ir kad interferono beta skyrimas atitolina kliniškai patvirtintą IS, tačiau ilgalaikio stebėjimo duomenų nepakanka. Daugelis pacientų konvertuoja į IS, bet liga yra gerybinės eigos, ir negalia neišsivysto ar būna lengva pirmuosius 10–14 metų [8, 26]. Be to, ne visiems simptomai kartosis, pvz., ONTT tyrime 44% pacientų per 10 metų neišsivystė IS [27]. Gydymas interferonu beta taikomas visiems pacientams su IKS, kuriems stebima patologija pradinėje MRT, apims ir tuos, kurie būtų turėję gerą prognozę ir negydyti. Plati ligos eigos tyrimų apžvalga rodo, kad dauguma pacientų patiria gerybinę IS eigą, ypač jeigu jie nepatiria negalios per 5 metus nuo IKS pasireiškimo [35].

Nežinoma, ar gydymas po pirmos atakos yra efektyvesnis negu atidėtas iki antro epizodo. Daugumoje šalių tradicinis kriterijus yra antras epizodas. MRT patologija pradiniam tyrimo bei didėjantis židinių skaičius per 5 metus yra susijęs su ateities negalios laipsniu [8]. Kadangi interferonas beta mažina MRT stebimų židinių kaupimąsi, tai anksčiau pradėto gydymo potenciali nauda yra didesnė.

Taigi yra keletas būdų reaguoti į IKS, atsižvelgiant į įvairias aplinkybes. Delsimo taktika gydymo atžvilgiu tiks pacientams su IKS, kurių epizodas kliniškai buvo švelnus ir grįžtamas, net jei pradinėje MRT stebėta patologija. Tačiau lieka neaiški optimali tolesnė taktika – ar šie pacientai turėtų atlikti kartotinius MRT tyrimus, ir jei juose būtų stebimi nauji židiniai, ar tada reikėtų iš karto pradėti ligą modifikuojantį gydymą? Atsakymams reikalingi prospektyviniai tyrimai.

Riba tarp to, ar gydyti visus pacientus po IKS su patologine MRT, ar negydyti nė vieno, yra labai jautri. 8 lentelė apžvelgia ligą modifikuojančio gydymo už ir prieš ir patvirtina modifikuojantį gydymą, kai IS yra diagnozuota [35].

Jungtinių Valstijų nacionalinė IS asociacija (*National Multiple Sclerosis Society of the United States*) bei Kanados IS klinikinė draugija (*Canadian Multiple Sclerosis Clinical Network*) rekomenduoja pradėti gydymą kuo anksčiau, tačiau nenurodo tikslių laiko rekomendacijų. IS gydymo konsensuso grupė (*Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group*, MSTCG) rekomenduoja pradėti imu-

8 lentelė. IKS pacientams ligą modifikuojančio gydymo skyrimo už ir prieš

UŽ	PRIEŠ
Kliniškai sunkus IKS su persistuojančia negalia.	Kliniškai lengvas IKS su pasveikimu.
Įvykdyti MRT kriterijai kliniškai patvirtintai IS (išsibarstymas laike ir erdvėje).	Normali MRT ar keletas židinių.
Atitolina laiką iki kito atkryčio.	Nežinoma, ar apsaugoma nuo negalios ilgam laikui.
Ankstyvas gydymas suteikia didesnę ilgalaikio pagerėjimo galimybę.	Ankstyvas gydymas apims ir pacientus, kurie ir be gydymo turėtų ilgalaikę gerybinę ligos eigą.

nomoduliuojantį gydymą jau po pirmos atakos, jei atmetamos kitos, primenančios IS būklės, o kartu su intratekaline IgG sinteze ir MRT įrodytu subklinikinio išsibarstymo yra patenkinamas vienas iš toliau išvardytų teiginių [43]:

- vienas iš funkcijos sutrikimų nevisiškai atsistatė per 2 mėnesius, taikius puls terapiją kortikosteroidais;
- galvos smegenų MRT stebimi daugiau nei 6 židiniai;
- per 6 mėnesių stebėjimo laikotarpį MRT įrodomi aktyvūs uždegiminiai židiniai (patvirtintas T2 režimu stebimų židinių pagausėjimas arba židynys, išryškintas gadoliniumu).

ATEITIES PERSPEKTYVOS

Atliekant intensyvias studijas su IKS pacientais, geriau suprantami IKS ir IS metu pasireiškiančios ūmios difunkcijos, sveikimo ir persistuojančio deficito mechanizmai. Tiriama patologiją normaliai atrodančioje baltojoje ir pilkojoje medžiagoje ir vertinant progresuojančią smegenų atrofiją, kuri rodo aksoninį pažeidimą, galima aiškiau numatyti IS vystymąsi bei ligos progresavimo laipsnį. Gydymo monitoravimo galimybės – tiek klinikinės, tiek paraklinikinės – suteikia efektyvesnę ir išsamesnę gydymo, kuris dalyvauja uždegimo, aksono išsaugojimo, remielinizacijos mechanizmuose, vertinimą. Diagnostiniai kriterijai ateityje tobulės, kadangi daugiau duomenų gaunama iš neurovizualinių ir biocheminių likvoro tyrimų; svarstomas naujų biomarkerių diagnostinis pritaikymas. Esant ribotoms galimybėms atlikti IKS pacientų patologinius audinių tyrimus, geresnis ankstyvų patogenezinių mechanizmų supratimas remsis tyrimais *in vitro*. Ieškomi ir tvirtinami nauji rodikliai ląsteliniame, patologiiniame ir imunologiniame lygiuose, siekiant kuo anksčiau rasti potencialius IS pacientus ir laiku pritaikyti moduliuojantį gydymą, optimaliai apsaugant aktyvų, jauną visuomenės narį nuo ateities negalios.

Gauta:
2006 02 02

Priimta spaudai:
2006 02 20

Literatūra

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–31.
2. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclero-

sis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 281–8.

3. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1764–9.
4. Jacobs L, Beck R, Simon J, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during the first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
5. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis. *Lancet* 2001; 357: 1576–82.
6. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770–82.
7. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long term follow-up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 260–74.
8. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRT and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158–64.
9. Rizzo JF III, Lessell S. Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: a long-term prospective study. *Neurology* 1988; 38: 185–90.
10. Sandberg-Wollheim M, Bynke H, Cronqvist S, Holtas S, Platz P, Ryder LP. A long-term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors. *Ann Neurol* 1990; 27: 386–93.
11. Nilsson P, Larsson E-M, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predictive of outcome of optic neuritis – evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neuro* (in press).
12. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, Plant GT. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002; 360: 1953–62.
13. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research proposals. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–31.
14. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38: 180–5.
15. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822–5.
16. Tas MW, Barkhof F, van Walderveen MA, Polman CH, Hommes OR, Valk J. The effect of gadolinium on the sensitivity and specificity of MRI in the initial diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1995; 2: 259–64.
17. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059–69.

18. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702–6.
19. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–7.
20. Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; 60: 27–30.
21. Dalton CM, Brex PA, Miszkiewski KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 47–53.
22. Dalton CM, Brex PA, Miszkiewski KA, et al. New T2 lesions to enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Ann Neurol* 2003; 53: 673–6.
23. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examinations. *Neurology* 2004; 62: 226–33.
24. Dalton CM, Brex PS, Miszkiewski KA, et al. Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1577–80.
25. O’Riordan JI, Losseff NA, Phatouros C, Thompson AJ, et al. Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 353–7.
26. Beck RW, Smith CH, Gal RL, Xing D, et al. Optic Neuritis Study Group. Neurologic impairment 10 years after optic neuritis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1386–9.
27. Optic Neuritis Study Group. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 944–9.
28. Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, Fox CN, Miszkiewski KA, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 141–7.
29. Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 296–304.
30. Iannucci G, Tortorella C, Rovaris M, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1034–8.
31. Brex PA, Leary SM, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Magnetization transfer imaging in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 947–51.
32. Traboulsee A, Dehmshki J, Brex PA, et al. Normal-appearing brain tissue MTR histograms in clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Neurology* 2002; 59: 126–8.
33. Thorpe JW, Barker GJ, Jones SJ, et al. Magnetisation transfer ratios and transverse magnetisation decay curves in optic neuritis: correlation with clinical findings and electrophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 487–92.
34. Hickman SJ, Toosy AT, Jones SJ, et al. Serial magnetization transfer imaging in acute optic neuritis. *Brain* 2004; 127: 692–700.
35. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part II: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol* 2005; 4: 341–8.
36. Arevalo M, Rovira A, Porcel J, et al. Cognitive performance related to brain MR imaging and MR spectroscopy in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2004; 10: S222.
37. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–31.
38. Hickman SJ, Toosy AT, Jones SJ, et al. A serial magnetic resonance imaging study following optic nerve mean area in acute optic neuritis. *Brain* 2004; 127: 2498–505.
39. Toosy AT, Hickman SJ, Plant GT, et al. Adaptive cortical reorganization in acute optic neuritis: longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 2004; 56: S58.
40. Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A, et al. Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003; 18: 847–55.
41. Filippi M, Rocca MA, Mezzapesa DM, et al. Simple and complex movement-associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Hum Brain Map* 2004; 21: 108–17.
42. Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, Whitaker JN. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 2039–44.
43. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. New aspects and practical application. *J Neurol* 2004; 251: 1329–39.
44. Weinschenker BG, O’Brien PC, Petterson TM, et al. A randomised trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878–86.
45. Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, et al. The effect of IVIG treatment on visual outcome after acute optic neuritis (ON): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2004; 62(suppl5): A261.
46. Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta-1a. *Ann Neurol* 2003; 53: 718–24.
47. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain atrophy tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1489–96.
48. Bates D, Toyka KV, Wolinsky JS, Arnold D. Disease management in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2005; 53: 203–5.
49. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis at randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1515–20.

Ž. M. Duobaitė, R. Kizlaitienė, G. Kaubrys

**CLINICALLY ISOLATED SYNDROMES (CIS):
NATURAL HISTORY, PROGNOSIS OF THE
CONVERSION TO THE CLINICALLY DEFINITE
MULTIPLE SCLEROSIS AND FUTURE DISABILITY,
DIAGNOSTIC FEATURES, NON-CONVENTIONAL
MRI, RECOVERY PROCESSES AND TREATMENT
POSSIBILITIES. LITERATURE REVIEW**

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disorder of the central nervous system characterised pathologically by areas of inflammatory demyelination that spread throughout the central nervous system over time. In 85% of patients who later develop MS the disease manifests with an acute or subacute episode of neurologi-

cal deficit due to the white-matter lesion. This presentation is called a clinically isolated syndrome (CIS). This group of patients is under a great research in recent years. The new possibilities of the non-conventional MRI provides the opportunity to predict the manifestation of the disease, the diagnostic possibilities, and gives a clearer prognosis. It is obviously very important to predict the conversion to the clinically definite MS and to initiate the disease modifying treatment as soon as possible to protect the patient of the future disability. This review article covers the correlation between the clinical appearance of the CIS, conventional and non-conventional MRT data, prognosis, and disability level. Also the value of the diagnostic criteria, the time of the treatment initiation, and possibilities and the influence to the future prognosis are discussed.

Keywords: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, demyelinating optic neuritis, diagnostic criteria.