

Roztroušená skleróza – naše současné možnosti při diagnostice, stanovení prognózy nemoci a sledování efektivity léčby

MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Roztroušená skleróza je zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému, které bez léčby způsobuje významnou invaliditu u většiny pacientů. V současnosti jedinou prevencí je časná protizánětlivá léčba. Bohužel dosud používané léky vedou ke stabilizaci nemoci pouze u části pacientů. Významný pokrok posledních let přináší nové léčebné možnosti, a tím zároveň zvýšené nároky na objektivní vyhodnocení aktivity nemoci a včasné odhalení pacientů, kteří neodpovídají na léčbu. To má zásadní význam pro možnost změny na jinou, potenciálně účinnější terapii. Sledování musí být komplexní, zahrnovat nejen klinická, ale i moderní paraklinická vyšetření, která umožňují objektivnější hodnocení patologických procesů v nervovém systému.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, prognostické znaky, časná léčba, magnetická rezonance.

Multiple sclerosis – current diagnostics, prognosis and treatment efficacy monitoring

Multiple sclerosis is an inflammatory disease of the central nervous system that, without treatment, causes significant disability in most patients. At present, the only prevention is early antiinflammatory treatment. Unfortunately, currently used drugs are only partially effective, and, in most patients clinical activity persists. Accurately assessing the treatment response to disease-modifying agents enables non-responder patients to be identified at an early stage of therapy. Patients can then be switched to another, potentially more effective treatment. The follow up must be comprehensive and involve clinical and modern paraclinical examinations with objective evaluation of underlying pathological processes in the central nervous system.

Key words: multiple sclerosis, prognostic markers, early treatment, magnetic resonance imaging.

Neurol. praxi 2011; 13(4): 265–269

Seznam zkratk

BPF – brain parenchymal fraction
CDMS – clinically definite multiple sclerosis
DIS – dissemination in space
DIT – dissemination in time
EDSS – Expanded Disability Status Scale
HLA – human leukocyte antigen
IMSGC – International Multiple Sclerosis Genetics Consortium
MHC – major histocompatibility complex, hlavní histokompatibilní komplex
MR – magnetická rezonance
MSFC – Multiple Sclerosis Functional Composite
OCT – optical coherence tomography, optická koherentní tomografie
PP RS – primárně progresivní roztroušená skleróza
RNFL – retinal nerve fiber layer
RS – roztroušená skleróza
RR RS – relaps remitentní roztroušená skleróza
SP RS – sekundárně progresivní roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza – společné rysy a variabilita nemoci, stanovení diagnózy

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému, které převážně postihuje mladé osoby, 2–3× častěji ženy. Prevalence nemoci se v současnosti v České republice odhaduje na 170–200 pacientů na 100 tisíc obyvatel, tedy kolem 17–20 tisíc nemocných.

RS ve většině případů (85 %) začíná střídáním relapsů a remisí (RR RS), které v průměru po 10–20 letech přechází do sekundární progresy (SP RS). Ne všichni pacienti ale přecházejí do sekundární progresy a existují jistě benigní a maligní formy s výrazně vyhraněnější tíží klinického průběhu. Asi u 15 % pacientů relapsy chybí, dochází k pozvolnému nárůstu neurologické disability a tito pacienti minimálně odpovídají na protizánětlivou léčbu. Přesto i v tomto případě zatím mluvíme o roztroušené skleróze, tzv. primárně progresivní formě (PP RS), neboť pacienti naplňují většinu ostatních diagnostických kritérií.

Co přesně způsobuje RS, není známo. Obecně přijímanou je teorie o autoimunitním zánětu centrálního nervového systému, který je spuštěn různými faktory vnějšího prostředí u geneticky disponovaného jedince (Weiner, 2009). Jasně je, že se jedná o onemocnění polygenní. Lokus s jednoznačně nejvýznamnějším vztahem pro vnímavost a pravděpodobně i tíži onemocnění je hlavní histokompatibilní komplex (MHC, major histocompatibility complex), jehož geny jsou lokalizované v oblasti krátkého raménka 6. chromozomu. Hlavní rizikovou oblastí uvnitř MHC lokusu je alela HLA (human leukocyte antigen) DRB1*1501 (Oksenberg et al., 2008) patřící mezi MHC molekuly II. třídy. Zajímavé je, že některé z těchto genů HLA systému pravděpodobně riziko vzniku nemoci zvyšují a jiné by mohly působit protektivně (jakýsi gradient vulnerability od vysoce rizikových genů HLA-DRB1*15 homozygot a HLA-DRB1*15/HLA-DRB1*08 heterozygot, až po nízkorizikové, či dokonce protektivní alely HLA-DRB1*15/HLA-DRB1*14 heterozygot, včetně protektivních alel

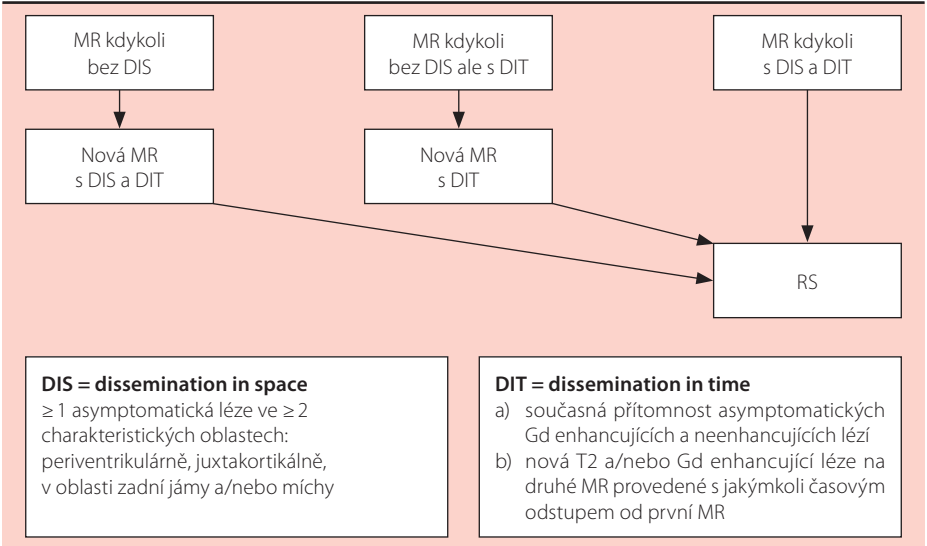
z oblasti MHC I. třídy) (Healy et al., 2010). Jakým mechanismem se geny HLA systému v patogenezi RS uplňují, není zatím zcela přesně známo, nejpravděpodobnější mechanismus souvisí s jejich fyziologickou funkcí, tedy kódováním struktur MHC molekul na povrchu buněk, a tím ovlivněním výběru antigenů, které jsou předkládány imunitnímu systému. Významnost HLA systému ve vnímavosti RS je natolik velká (tyto geny mají v asociačních studiích signifikanci $p < 1 \times 10^{-81}$, odds ratio pro HLA-DRB1*1501 se popisuje 5,4 (Ramagopalan et Ebers, 2008)), že k jejímu objevení stačily studie s méně než 200 pacienty a tato oblast byla objevena již v 70. letech. Trvalo dalších 30 let, než byly díky mezinárodnímu úsilí International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) publikovány první výsledky dalších vazebných a asociačních studií, které postupně odkrývají nové kandidátní geny (např. gen pro interleukin-2, interleukin-7 a další). Hlavním důvodem je fakt, že žádný z těchto lokusů zdaleka nedosahuje významu HLA systému a jejich odds ratio je maximálně 2. Stále více se také ukazuje, že kromě konkrétní alelické varianty hrají významnou roli i interakce mezi jednotlivými geny (epistáze) a epigenetické mechanismy. Ty díky různým chemickým procesům (např. metylace), mohou významně ovlivnit (zesílit či oslabit) expresi jednotlivých genů, aniž by měnily původní genetickou informaci.

Vlastní genetická dispozice ovšem ještě neznamená, že se u daného jedince RS musí projevit. Ke spuštění jsou zapotřebí další faktory z vnějšího prostředí. Mezi nejvíce studované patří v současnosti virové infekce, nedostatek vitamínu D a kouření.

Výše uvedené spletité interakce mezi geneticky různým pozadím (genotypem) a vlivy zevního prostředí jsou zřejmě příčinou toho, že je RS ve svém klinickém průběhu (fenotypu) tak variabilní. Přesto ale pacienti s RS mají určité společné rysy, které nám umožňují mluvit o společné klinické jednotce a stanovit diagnózu RS. Bez definice jasných diagnostických kritérií totiž jinak nelze stanovit léčebné algoritmy ani vyhodnocovat výsledky nově zkoušených léčebných strategií.

Diagnostická kritéria pro RS byla v poslední dekádě opakovaně aktualizována s cílem zajistit jejich vyšší senzitivitu při zachování specifity. Klíčovým momentem byl rok 2001, kdy byla poprvé do diagnostických kritérií začleněna magnetická rezonance (MR) a bylo akceptováno, že nové léze na MR mohou nahradit prodělanou klinickou ataku (McDonald et al., 2001).

Schéma 1. Nově navržený diagnostický algoritmus u pacientů s klinicky izolovaným syndromem. Algoritmus lze použít pouze u pacientů s typickým CIS při vyloučení jiných diferenciálně diagnostických možností (převzato z Montalban et al., MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes, Neurology, 2010)



Poslední aktualizace je z roku 2010, viz obrázek (Montalban et al., 2010; Polman et al., 2011). Nová kritéria přináší možnost diagnostikovat RS již po 1. klinické atace (CIS, clinically isolated syndrom), a to z prvního MR skenu v případě, že tento sken naplňuje kritéria diseminace procesu v prostoru a čase. Jako diseminace v prostoru je brána přítomnost alespoň 1 asymptomatické léze ve 2 typických lokalizacích ze 4 (periventrikulárně, juxtakortikálně, v oblasti zadní jámy nebo v míše). Pro potvrzení diseminace v čase je nově akceptována současná přítomnost enhancing a neenhancing ložisek na jednom skenu. Pokud nejsou naplněna tato kritéria, je nutno provést další MR s časovým odstupem. Vyšetření mozkomíšního moku je považováno za pomocné kritérium a přispívá k diferenciální diagnostice. Pro vlastní potvrzení diagnózy není potřeba, ale je silně doporučováno, především pro minimalizaci chybné diagnostiky. Opakovaně je přitom zdůrazněno, že tato kritéria lze použít pouze v případě typického klinicky izolovaného syndromu a při vyloučení jiných diferenciálně diagnostických možností (Miller et al., 2008).

Stanovení prognózy pacienta po vyslovení diagnózy RS

Lékař, který sdělí pacientovi diagnózu RS, musí být připraven na dvě hlavní otázky. Co mohu od RS očekávat, tedy jaká je pravděpodobnost mého zhoršení a s tím související druhý dotaz, co se s tím dá dělat?

Bohužel zatím nemáme žádné spolehlivé vyšetření, které by mohlo přesně předpovědět prognózu individuálního pacienta. Neznamená

Tabulka 1. Rizikové faktory pro možný těžší průběh RS

Motorické, sfinkterové a cerebelární obtíže
Polysymptomatický začátek
Reziduum po 1. atace
Krátký interval mezi relapsy
Vícečetná ložiska na vstupní MR mozku

to ovšem, že bychom se k prognoze nemoci neuměli vyjádřit vůbec.

Zásadním zdrojem informací o pravděpodobnosti budoucího klinického vývoje, pokud pacient nebude léčen, jsou data o přirozeném průběhu nemoci, která jsou čerpána ze 2 rozsáhlých epidemiologických studií provedených ve Francii (Lyonská kohorta zahrnující 2021 pacientů sledovaných v letech 1957–1997) a v Kanadě (London Ontario, skupina 1099 pacientů sledovaná v letech 1972–1984). Z těchto studií jasně vyplývá, že přibližně u 50% pacientů dochází během 15 let k závažné invaliditě (hodnoceno pomocí klinické hodnotící škály Expanded Disability Status Scale, EDSS 6 = nutnost chůze s oporou hole) (Weinshenker, 1994). Po 25 letech nemoci zůstává jen asi 10% pacientů bez závažnějšího postižení. Doba, kdy dochází k přechodu z fáze relaps remitentní do sekundárně progresivní, je 15–20 let (medián odhadnutý pomocí Kaplan Meier analýzy je 19 let) (Vukusic et Confavreux, 2003).

Pro vlastní stanovení individuálního rizika vývoje nemoci a její tíže se zdají užitečné určité znaky klinické a MR. Kombinací těchto znaků můžeme vytipovat pacienty s klinicky izolovaným syndromem v nejvyšším ohrožení vývoje klinicky definitivní RS (CDMS, clinically definite multiple sclerosis) a event. dalšího rizika rychlého

horšení stavu, u kterých bychom určitě neměli váhat se zahájením terapie.

Z klinických příznaků jsou prognosticky nevýhodné vyšší věk v době počátku nemoci, mužské pohlaví, určitý typ první ataky (zejména sfinkterové, motorické a cerebelární obtíže) a polysymptomatický začátek, dále reziduum po 1. relapsu, krátký interval mezi relapsy a vyšší frekvence relapsů během prvních let, viz tabulka 1 (Bergamaschi, 2006).

V případě magnetické rezonance jsou prognosticky významné počet a objem ložisek na vstupní MR mozku. Pokud je vstupní MR negativní, tak riziko vývoje CDMS se pohybuje mezi 10–25 %. Naproti tomu 2 a více lézí na vstupní MR zvyšuje toto riziko na 60–80 % (Fisniku et al., 2008). Větší objem ložisek v úvodu nemoci se přitom zdá, že predikuje pacienty k těžšímu průběhu nemoci v dalších letech.

Sledování aktivity nemoci a vyhodnocení efektu léčby v průběhu nemoci

Pokud pacienta na základě kombinace klinických a MR znaků vyhodnotíme jako rizikového, tak bychom neměli otálet se zahájením léčby. Oddálení léčby totiž umožňuje rozvoj zánětlivého procesu s jeho amplifikací vedoucí k nevratné axonální ztrátě. Tu zatím neumíme žádným léčebným způsobem ovlivnit. Jedinou možností zůstává včasná protizánětlivá terapie, která, pokud je úspěšná, jako jediná dává šanci na ochranu nervového systému.

Současné ale nelze opomenout druhou stranu mince, a to jednak riziko nadměrného léčení pacientů s relativně mírnější formou nemoci, u kterých mohou převážit nežádoucí účinky léčby nad jejím benefitem, a dále fakt, že odpovědávost na léčbu je velmi individuální a konkrétní pacient nemusí na daný lék odpovídat vůbec.

Jak tedy postupovat, abychom včas a správně léčili pacienty, kteří léčbu potřebují a zároveň nepoškodili ty, kteří potřebují léčbu zcela minimální nebo žádnou?

Při našich současných znalostech a léčebných možnostech je medicínsky, eticky i ekonomicky jednoznačně obhajitelné včasné zahájení terapie u všech pacientů, kteří naplňují kritéria pro RS. Zahájení terapie je prvním krokem v chronickém, prakticky celoživotním sledování pacienta, při kterém je nutné neustále vyhodnocovat aktivitu nemoci a efektivitu/selhání příslušné léčby a podle toho upravovat léčebnou strategii u konkrétního pacienta.

Při hodnocení aktivity nemoci v současnosti v běžné klinické praxi využíváme jednak měření

klinická – počet a tíže klinických atak a hodnocení disability, dále paraklinická měření – magnetickou rezonanci a nově zaváděnou optickou koherentní tomografii. Velkým příslibem pro budoucnost zůstává farmakogenomika, která má zatím pouze velmi limitované využití.

Klinická měření

Ataka (relaps) – je definována jako akutní rozvoj neurologických příznaků, které pacient nikdy v minulosti neměl, nebo které již měl, ale buď vymizely, nebo se stabilizovaly. Obtíže musí trvat konstantně déle než 24 hodin, nejsou dány současným febrilním stavem a objevily se v odstupu alespoň 30 dní od předchozí ataky. Počet a tíže atak do určité míry odráží aktivitu nemoci, bohužel ale není spolehlivým prediktorem dlouhodobé stabilizace. Tato diskrepance má řadu příčin – relapsy jsou vždy subjektivní události a jejich počet a tíže je ovlivněna jak osobou pacienta a lékaře, tak četností klinických návštěv, v některých případech se nemusí jednat o skutečné ataky, ale pouze o tzv. pseudoexacerbace, dané např. zvýšenou teplotou (Uhthoffův fenomén), infektem, depresivitou pacienta. Nezanedbatelným faktem je i přirozené vyhasínání relapsů v čase při přechodu nemoci z RR do SP formy.

Disabilita (invalidita, handicap) – měření skutečného handicapu pacienta je poměrně obtížné a v běžné klinické praxi bohužel značně nedokonalé. Pokusem o objektivizaci je využívání různých hodnotících škál. Mezi nejčastěji užívané patří **EDSS** (Expanded Disability Status Scale) = nejpoužívanější škála hodnotící 7 funkčních podsystémů (zrak, motorika, kmenové a mozečkové funkce, sfinktery, senzitivní obtíže, orientační hodnocení kognitivního postižení a únavy) s výslednou hodnotou v rozmezí čísel 0–10 (0 = normální neurologický nálezn, 10 = úmrtí v důsledku RS) (Kurtzke, 1983) a **MSFC** (Multiple Sclerosis Functional Composite) = doplňková škála sestávající ze 3 podtestů – testu rychlosti chůze na 7,6 m, testu jemné motoriky horních končetin a orientačního testu paměti a koncentrace (Fischer et al., 1999). Obě škály mají řadu nedostatků a při jejich užívání je třeba mít vždy na paměti, že hodnotí pouze část celkového handicapu. V ideálním případě by součástí klinického sledování mělo být i objektivní hodnocení fyzického výkonu (např. chůze prostřednictvím moderních přístrojů, jako je analyzátor GAITrite), dále pravidelné hodnocení kognitivních funkcí speciálně vyškoleným psychologem (doporučená je v současnosti validovaná baterie psychologických testů MACFIMS), v neposlední

řadě sledování kvality života pomocí standardizovaných testů. Bohužel tato sledování v běžné praxi zatím ve většině center chybí.

Paraklinická měření

Magnetická rezonance – v průběhu posledních dvou dekád byly standardem sledování u RS klasické, konvenční MR sekvence (T1 vážené obrazy bez a s gadoliniem a T2 vážené obrazy zaměřené na sledování počtu a objemu lézí). Postupně se stále více ukazují limitace těchto metod, zejména jejich poměrně malá korelace se současným i budoucím klinickým stavem. Důvody tohoto tzv. „klinicko-radiologického paradoxu“ (Barkhof, 2002) jsou vícečetné, mezi hlavními jde o fakt, že T2 léze odráží histopatologicky velmi různorodé procesy (zánět, edém, demyelinizaci, remyelinizaci či gliózu), dále klasické sekvence minimálně zobrazují patologické procesy v tzv. normálně vypadající bílé hmotě a v oblasti šedé hmoty. V průběhu nemoci dochází dále ke změně charakteru zánětu s uzavřením hematoencefalické bariéry a tedy postupnému vyhasínání enhancementu, aniž by to bohužel znamenalo vymizení zánětlivého procesu. Určitou možností překonání limitů těchto konvenčních MR metod je využití moderních softwarových zpracování dat v kombinaci s nekonvenčními MR technikami (např. magnetizační transfer, MR difuze, MR spektroskopie či funkční magnetická rezonance), které lépe zobrazují patologické procesy u RS. V roce 2009 skupina expertů vyhodnotila v současnosti užívané MR techniky (Barhof et al., 2009). Jako hlavní techniky, které dobře zobrazují patologické procesy a přitom jsou dostupné proveditelné v klinické praxi a reprodukovatelné mezi různými centry, byly doporučeny metody měřící vývoj celkové mozkové atrofie, dále techniky odrážející ložiskovou patologii, buď sledováním permanentních T1 lézí/či magnetizační transfer v oblasti lézí. Jako doplňkovou metodu lze užít optickou koherentní tomografii.

Optická koherentní tomografie (OCT, optical coherence tomography) – zraková dráha je jednou z nejčastěji postižených oblastí u RS, navíc v přední části zrakové dráhy se nacházejí čistá axonální vlákna bez myelinových obalů umožňující možnost přímého sledování neurodegenerativních procesů, ev. neuroprotektivního působení nových léků. OCT je relativně nová, neinvazivní technologie, která využívá odraz infračerveného světla v oblasti sítnice ke kvantifikaci tloušťky sítnice (RNFL, retinal nerve fiber layer) a makuly. Moderní přístroje, které díky vysoké citlivosti umožňují měření s přesností na mikrometry,

dávají velmi spolehlivé výsledky. OCT se tak stává slibným nástrojem ke kvantifikaci neuronálního postižení a sledování efektu léčby.

Jak tedy postupovat v naší každodenní praxi? Rozhodně už dnes nemusíme pouze pasivně přihlížet nedostatečné stabilizaci nemoci u pacientů v časně fázi nemoci. Nově zaváděné léky (ať už registrované, nebo v současnosti zkoušené v klinických studiích) nám přinášejí podstatně širší terapeutické možnosti, které stojí zato plně vyzkoušet. Ideálním cílem našeho snažení by měla být plná stabilizace nemoci, tzv. disease free concept (Havrdová et al., 2010), tedy pacient bez klinických atak, bez progresu disability a bez nových lézí na MR, pokud lze, doplněno i o měření vývoje mozkové atrofie, která by měla odpovídat úbytku mozku u zdravých kontrol. Dosažení tohoto cíle je samozřejmě obtížné a ne vždy uskutečnitelné. Velké úsilí je v současnosti věnováno hledání a validaci jednotných kritérií definujících uspokojivou stabilizaci nemoci. Toto nastavení je klíčové, protože podle obtížnosti nastavených kritérií se může procento non-responderů dramaticky lišit (Rio, Comabella et Montalban, 2009).

Jeden z velmi praktických přístupů nabízí práce Ria a spol. z r. 2009 (Rio et al., 2009). V této práci byla ve skupině 222 pacientů hodnocena předpovědní síla klinických (relaps a/nebo progresu EDSS) a MR parametrů (2 a více nových T2 lézí). Pozitivita alespoň 2 ze 3 těchto parametrů během prvního roku po zahájení léčby významně zvyšovala pravděpodobnost klinického zhoršení v následujícím období 12–36 měsíců léčby (odds ratio 5,9–13,2) ve srovnání se skupinou pacientů, kteří se během prvního roku zhoršili pouze v parametru 1 nebo žádném. Práce čeká na validaci dat v nezávislé studii, přesto již teď může být praktickým pomocníkem v každodenním rozhodování o selhání příslušné terapie u konkrétního pacienta.

V našem vlastním centru se nám podařilo zavést do rutinní praxe nejen kvalitativní MR měření (sledování počtu T2 lézí), ale také kvantitativní měření objemu T2 lézí a zejména vývoje mozkové atrofie v čase (reprezentované parametrem brain parenchymal fraction, BPF, a procentuální změnou objemu mozkové tkáně v čase) (Vaneckova et al., 2010). V souboru 172 pacientů jsme analyzovali 6letá klinická (počet a tíže relapsů, EDSS) a MR (objem T2 lézí, BPF

a procentuální změna objemu mozkové tkáně) data. Analýza prokázala, že nejvýznamnějšími prediktory budoucího horšení jsou počet a tíže relapsů během 1 roku (nově definovaný parametr relapse score, zohledňující nejen počet, ale i tíži ataky) a dále vývoj mozkové atrofie v prvním roce, který v regresní analýze prokázal signifikantně významnější předpovědní sílu než změna objemu T2 lézí. I tato analýza samozřejmě potřebuje další nezávislé ověření.

Roztroušená skleróza je onemocnění, které bohužel ještě neumíme vyléčit, u řady pacientů ho ale umíme již velmi dobře léčit. V současnosti užívané léky mají pouze částečnou efektivitu. Časné vytipování non-responderů má zásadní význam pro možnost změny terapie na jinou, potenciálně účinnější léčbu, a to ještě v době, kdy nedošlo k nevratné axonální ztrátě. Klíčovým je trvalé sledování s nutností objektivního posouzení aktivity nemoci. Toho lze dosáhnout pouze kombinací klinického vyšetření a moderních paraklinických metod.

*Podpořeno výzkumným záměrem
MSM 0021620849.*

Literatura

1. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 239–245.
2. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 256–266.
3. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 357–364.
4. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler* 1999; 5: 244–250.
5. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkil KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808–817.
6. Havrdová E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(Suppl 3): S3–7.
7. Healy BC, Liguori M, Tran D, Chitnis T, Glanz B, Wolfish C, Gauthier S, Buckle G, Houtchens M, Stazzone L, Houry S, Hartzmann R, Fernandez-Vina M, Hafler DA, Weiner HL, Guttman CR, De Jager PL. HLA B*44: protective effects in MS susceptibility and MRI outcome measures. *Neurology* 2010; 75: 634–640.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
9. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den

Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.

10. 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.

11. Montalban X, Tintore M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Kappos L, Palace J, Polman C, Rovaris M, de Stefano N, Thompson A, Yousry T, Rovira A, Miller DH. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74: 427–434.

12. Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 516–526.

13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdová 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.

14. Ramagopalan SV, Ebers GC. Genes for multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 371: 283–285.

15. Rio J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, Nos C, Comabella M, Aymerich X, Montalban X. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009a; 15: 848–853.

16. Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2009b; 5: 553–560.

17. Vaneckova MS Z, Krásenský J, Horáková D, Havrdová E, Němcová J, Daneš. Naše zkušenosti s MR monitorováním pacientů s roztroušenou sklerózou v klinické praxi. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 716–720.

18. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206: 135–137.

19. Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol* 2009; 65: 239–248.

20. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36(Suppl): S6–11.

Článek doručen redakci: 15. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 18. 4. 2011

MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Neurologická klinika
a Centrum klinických neurověd
Univerzita Karlova v Praze,
1. lékařská fakulta a Všeobecná
fakultní nemocnice v Praze
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2
dana.horak@post.cz

