

TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Terapeutický algoritmus u roztroušené sklerózy (RS) se v posledních 15 letech významně změnil. Zlatým standardem léčby akutní ataky zůstává 3–5 g metylprednisolonu. Vzhledem k tomu, že je zřejmé, že největší škody na centrálním nervovém systému (CNS) pacientů s RS se odehrávají v prvních 5 letech nemoci, je snaha zavést dlouhodobou imunomodulační léčbu (interferon beta, glatiramer acetát, intravenózní imunoglobuliny, azatioprin) co nejdříve. V Evropské Unii je intramuskulární interferon beta 1-a dostupný již po první atace nemoci. Při nedostatečném účinku léčby profitu pacienta se přistupuje k eskalaci léčby buď přidáním imunosuprese nebo přechodem na pulzní imunosupresivní terapii (mitoxantron, cyklofosfamid). Tato léčba by měla být užita i u rychle progredující chronické progresi, kde již léčba pro menší rozsah zánětu a větší rozsah neurodegenerace s vyčerpáním rezerv CNS často není dostatečně úspěšná. U maligního průběhu nemoci je vhodné ještě před ztrátou důležitých funkcí zvážit možnost intenzivní immunoablace s podporou autologních hematopoetických kmenových buněk. Obecně platí, že pouze včasná a intenzivní léčba je schopná oddálit jinak nevratnou invaliditu nemocných s RS. Do algoritmu léčby patří navíc kromě symptomatické léčby i péče o fyzickou kondici zahrnující nejen neurorehabilitaci, ale i aerobní i anaerobní trénink.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, klinicky izolovaný syndrom, interferon beta, glatiramer acetát, natalizumab, magnetická rezonance.

Úvod

Roztroušená skleróza je onemocnění, u něhož se do nedávné doby rovnalo sdělení diagnózy sdělení osudu. Teprve v posledních dvaceti letech se začaly objevovat – krystalizovat určité možnosti ovlivnění průběhu RS – nejprve šlo o urychlení uzdravy z akutní ataky, od r. 1993 o ovlivnění přirozeného průběhu choroby u remitentní RS. Tato doporučení jsou již postavena na tzv. medicíně založené na důkazech. Dřívější postupy byly také zčásti úspěšné, nebylo však možno říci, v jakém procentu a u jaké skupiny nemocných, protože metodologie klinického zkoušení u RS nebyla dobře propracována a nebyly k dispozici objektivní metody, jako je nyní MRI. O několik let později začalo být jasné, že protizánětlivé léky jsou neúčinnější v době začátku nemoci, zatímco v chronicko-progresivním stadiu jsou téměř neúčinné. Relativně nedávno byly podány důkazy o tom, že neúčinnější ovlivnění RS je možné již v době prvního příznaku onemocnění, tedy v době tzv. klinicky izolovaného syndromu (CIS, clinically isolated syndrome) (2). Zároveň se ukázalo, že léky první volby užívané k ovlivnění přirozeného průběhu nemoci nejsou stejně účinné u všech pacientů, a začaly se zkoušet přístupy ovlivnění u těch pacientů, kteří na těchto léčích dále progredují. Řada odborných společností vypracovala guidelines, která jsou určitým vodítkem pro léčbu pacienta s RS v různých stadiích nemoci (14).

Podklady pro současné terapeutické algoritmy

Již v době prvních klinických příznaků bylo zjištěno snížení N-acetylaspartátu v mozku

pacientů s RS, a to dokonce o 23% (5). N-acetylaspartát je v MR spektroskopii markerem integrity axonů. Znamená to tedy, že onemocnění nezačíná jen zánětlivými lézemi, ale že již v době začínajícího onemocnění je přítomna určitá míra axonálního poškození. Je zřejmé individuálně dané genetickými faktory – kandidátním genem je např. alela pro ApoE4 (4). Během prvního roku po CIS dochází u pacientů na úplném klinickém začátku RS k úbytku bílé hmoty CNS o 4,9% (zatímco u kontrol o pouhých 0,2%) a k úbytku šedé hmoty o 2,8% (u kontrol o pouhých 0,3%) (7). Ztráta mozkového objemu v prvních pěti letech choroby přitom u pacientů s RS koreluje s vývojem kognitivních změn (21). Zdá se, že k úbytku rezerv CNS dochází především v prvních letech po stanovení diagnózy. Je to tedy v době, kdy většinou pacient netrpí závažnou invaliditou, mezi atakami může být zcela v pořádku, a tak ani jeho ošetřující lékař často nevidí důvod k terapeutické aktivitě. Přesto – pokud se měří objem míšních segmentů C1-C3, zjistí se, že během prvních 4 let dojde k jeho zmenšení o 41%, zatímco za dalších 7 let je to už pouze o 11% (8). V horní krční míše jsou přítomny dráhy pro horní i dolní končetiny, úbytek těchto nervových vláken je v průběhu choroby korelovan s trvalým neurologickým deficitem. Tyto nálezy vysvětlují dřívější pozorování, v nichž i 20% pacientů, kteří při iniciálním CIS nemají žádný nález na MRI, vyvíjí během dalších 10 let RS, a to s neurologickým nálezem hodnoceným Kurtzkeho rozšířenou desetistupňovou škálou invalidity EDSS (Expanded Disability Status Scale) stupněm 3 (11).

U neléčené choroby dochází do 11–15 let k rozvoji invalidity charakterizované nutností

používat oporu při chůzi i na vzdálenost pouhých 200 m u 57% pacientů (19).

Ztráta axonů do značné míry koreluje s mírou zánětu (22). Zánětlivé změny nenačítáme pouze v ohraničených ložiscích patrných na MRI, ale i v tzv. normálně vypadajících bílé hmotě a také v kůře. Jediný způsob, který máme v současné době k dispozici k ochraně axonů, je omezit zánět. Ve výzkumu je řada látek, které by mohly chránit axony před poškozením, v reálné praxi však zatím k dispozici není žádná s tímto výhradním účinkem.

Léčba ataky

Pro léčbu ataky a pro léčbu remitentní RS existuje mezinárodní konsenzus (12). Při léčbě akutní ataky má být co nejdříve po vzniku příznaků použito 3–5 g metylprednisolonu (většinou se podává jeden gram intravenózně denně, není to však podmínkou, důležitá je celková dávka). Pokud pacient není na dlouhodobé udržovací léčbě imunomodulačními léky, je nutný následný perorální „taper“ (13), tedy postupné snižování prednisolonu nebo metylprednisolonu od dávek kolem 40 mg do vysazení většinou během 2–4 týdnů.

Methylprednisolon lze podávat ambulantně, hospitalizace není nezbytná, doporučuje se v případě těžšího hybného postižení nemocného. Během podávání kortikoidů můžeme chránit gastrointestinální trakt antacidy a blokátory H₂ receptorů nebo protonové pumpy, pacient by měl přijímat stravu s nízkým glykemickým indexem, pokud v krvi dojde k poklesu hladiny draslíku, měl by dostávat suplementaci kaliumem.

Včasné podání adekvátní léčby je velmi důležité: bylo prokázáno, že rychlé užití vysokých dávek metylprednisolonu vede ke sníženému poškození tkáně v místě léze, které je patrné ještě i po 19 měsících (15). Váhání a čekání, zda ataka neodezní sama je závažnou chybou přispívající k nárůstu poškození axonů u RS.

Dlouhodobá léčba u remitentní RS

Dlouhodobá léčba má sloužit k omezení počtu relapsů a ke zpomalení progresu choroby. Má být zahájena podle mezinárodního konsenzu co nejdříve, aby se předešlo nevratné ztrátě axonů, která je největší v prvních 5 letech choroby. K tomuto účelu slouží jako léky první volby interferon beta (IFNB) a glatiramer acetát (GA) (6). Ačkoli jejich mechanismus účinku je zcela odlišný, jejich efektivita v klinických pokusech byla kolem 30–35 % oproti placebo ve schopnosti snížit počet relapsů. Vliv na progresi invalidity nebyl příliš přesvědčivý. Interferon beta působí proti aktivitám interferonu gama, produktu aktivovaných T lymfocytů, má na tyto lymfocyty antiproliferativní účinek, snižuje působení tumor nekrotizujícího faktoru beta. Má zřejmě řadu dalších regulačních funkcí v imunitním systému pacienta s RS (6). Glatiramer acetát funguje jako falešný antigen vazbou na MHC molekulu antigen-přezentující buňky a stimulováním TH2 subpopulace specifické pro glatiramer acetát. Ta přechází přes hematoencefalickou bariéru a produkuje v mozku transformující růstový faktor beta, interleukin 10 (tlumivé cytokiny) a k ochraně axonů přispívá i tvorbou růstového faktoru „brain derived neurotrophic factor“ (1). Efektivita léčby se v reálné praxi liší mezi jednotlivými pacienty. (Klinické pokusy je třeba „čist“ tak, že zahrnují populaci, která má určité podobné vnější charakteristiky, nevíme však nic o genetických faktorech, které rozhodují o odpovědi na daný lék – o těchto faktorech nám v blízké budoucnosti více vypoví farmakogenomická vyšetření.)

Nadějným lékem, který v listopadu 2004 sice registrovala FDA, ale jehož podávání bylo v celém světě v únoru 2005 zastaveno, byl natalizumab, selektivní inhibitor adhezivních molekul alfa4 integrinů. Dvouletá monoterapie v klinickém pokuse AFFIRM ukázala jeho schopnost snížit počet relapsů o 68 % a aktivitu na MRI (hodnocenou přítomností gadolinium vychytávajících lézí) o 90 %, stejně tak jako progresi invalidity o 42 %. Ačkoli se v této klinické studii neobjevily žádné závažné vedlejší účinky, v jiné studii, kde byl natalizumab kombinován s interferonem beta, se vyskytly dva případy progresivní multifokální leukoencefalopatie. Jeden tento případ se vyskytl i v klinické studii u Crohnovy choroby, kde byl natalizumab též kombinován s imunosupresi-

vy. Do vyjasnění příčin a dokončení kontroly bezpečnosti pacientů na monoterapii nebude další podávání natalizumabu možné, ačkoli jde o zatím nejúčinnější lék u RS.

Pokud nejsou léky první volby efektivní nebo pacient na ně dostatečně neodpovídá, lékem druhé volby jsou podle mezinárodního konsenzu z r. 1999 intravenózní imunoglobuliny. Metaanalýza provedených klinických studií, které byly méně rozsáhlé než studie s předchozími léky, ukázala velmi podobnou účinnost, jako je účinnost IFNB a GA (17).

Pokud není k dispozici žádný z těchto léků, měl by být použit azatioprin. I přesto, že je užíván u RS řadu let, nejsou k dispozici data z oficiálních prospektivních dvojité slepých studií objektivizujících o jeho vlivu především na MRI mozku. Považuje se za hlavního kandidáta pro kombináční terapii zaměřenou ke zvýšení efektu léčby IFNB (9). (Tyto dvojité slepé studie probíhají.) U pacientů je třeba zvláště na začátku léčby pečlivě sledovat krevní obraz a jaterní testy, protože asi 11 % populace je heterozygotní pro nefunkční alelu pro enzym thiopurinmetyltransferázu (genetické vyšetření je u nás dostupné) a 0,3 % populace je homozygotní – u těchto jedinců může vést podávání azatioprinu k útlumu kostní dřeně hromaděním toxických metabolitů (u heterozygotů k mírnějším příznakům toxicity).

Léčba chronické progresivní a rychle progresující RS

Pro toto období nemoci neexistuje mezinárodní konsenzus kromě použití pulzů mitoxantronu (20 mg měsíčně po dobu 6 měsíců spolu s metylprednisolonom nebo 10 mg jednou za 3 měsíce). Tento lék je kardiotoxickým cytostatikem, které patří do rukou zkušeného odborníka. Je třeba kontrolovat nejen krevní obraz, ale především provádět v pravidelných intervalech echokardiografické vyšetření srdce. Lék nelze použít u nemocných s ejection frakcí levé komory nižší než 55 %. Nelze také překročit kumulativní dávku 140 mg/m² povrchu těla.

Dalším cytostatikem, které je užíváno mnoho let a u které dosud není jasné nejbezpečnější a nejefektivnější dávkování, je cyklofosfamid (18). Používá se také v pulzech jednou měsíčně, většinou s metylprednisolonom. Základní dávka je 800 mg/m². Lze ho použít v případě nedostatečného efektu léků první volby, dobrý účinek je také na začátku chronické progresivní, zvláště u mladších pacientů.

V posledních letech byla publikována studie o pravidelných pulzech metylprednisolonu, které v dlouhodobé perspektivě brání nárůstu atrofie CNS u pacientů s RS (20). Tato práce vyvrátila dohady o negativním trofickém působení kortikoidů na CNS u RS a doložila, že kortikoidy mají zásadní vliv na přirozený průběh

choroby a nejsou tak pouhou symptomatickou léčbou, urychlující úzdravu z ataky.

I u chronické progresivní lze použít IFNB, ale efekt lze očekávat pouze v případě, že pacient má ještě jasné ataky choroby jako doklad zánětlivé aktivity.

V začátku chronické progresivní při nedostatečném efektu výše zmíněných postupů by měl být vyzkoušen i perorální metotrexát v dávce 2,5 mg 3x týdně a intravenózní imunoglobuliny.

Primární progresivní choroby

Pro toto onemocnění není žádný doporučený léčebný postup, protože je spojeno s menší intenzitou zánětu a větší mírou neurodegenerace a oligodendropatie. Přesto se zkoušejí postupy používající pulzy cytostatik i intravenózní imunoglobuliny. Těžiště je však v symptomatické terapii.

Maligní průběh choroby

Při velmi rychlé progresi a selhání konvenčních výše popsanych postupů léčby je možno nabídnout pacientovi intenzivní imunoblastaci s podporou autologních hematopoetických kmenových buněk (3). Tato terapie má smysl pouze tehdy, pokud má pacient ještě zachovanou schopnost chůze. Největší efekt je patrný při použití této léčby u pacientů, jejichž choroba netrvá více než 5 let a v posledním roce došlo k nárůstu invalidity. U 60–70 % pacientů dochází ke stabilizaci stavu.

Symptomatická léčba

V kterémkoli stadiu choroby je nutno poskytnout pacientovi úlevu od symptomů choroby.

Spasticita: lehkou spasticitu pomáhá odstranit samotná fyzioterapie, pokud není dostačující, je třeba přidat farmakoterapii centrálními myorelaxanciemi – baklofenem, tizanidinem, tetrazepamem, thiocolchicosidem. Vzhledem k rozdílnému místu zásahu těchto léků na úrovni interneuronů v míše, lze tyto léky v případě neúspěchu nebo vedlejších účinků monoterapie kombinovat. Léčba by vždy měla začínat malými dávkami a řídit se individuální reakcí pacienta. Cílem není normalizace svalového napětí ale zlepšení hybnosti. Lokalizovanou spasticitu a klonus lze řešit lokální aplikací botulotoxinu. Při výrazné spasticitě dobře odpovídající na baklofen, ale vyžadující nadměrně vysoké dávky, lze zavést baklofenovou pumpu. Fyzioterapie je nedílnou součástí léčby spasticity v kterémkoli stadiu choroby.

Sfinkterové poruchy by vždy měly být posouzeny pomocí urodynamického vyšetření, které odhalí typ poruchy a podle toho je možno určit další postup (10). Zavedení anticholinergik bez znalosti míry reziduálního může situaci pouze zhoršit a snížit skladovací kapacitu močového měchýře. U pacientů s reziduem nad 100–

150 ml je na místě zavedení čisté intermitentní autokaterizace. Léčba močových infekcí a jejich aktivní vyhledávání pravidelnou kultivací moče musí být samozřejmostí, protože stěny bakterie vyvolávající uroinfekce působí velmi často jako superantigeny, aktivující vlastní onemocnění RS. Uroinfekce u pacientů s RS nejsou často provázeny typickými dysuriemi a není-li na ně aktivně pomýšleno, vedou k chronické pyelonefritidě se všemi jejími důsledky.

Se sfinkterovými poruchami souvisí velmi často i poruchy sexuální. V určitém období nemoci 60% mužů s RS trpí erektilní dysfunkcí. Místo složitějšího vyšetřování se v současné době přistupuje nejprve k terapeutickému testu se sildenafilem, teprve při neúspěšnosti pokračuje vyšetřovací program a testování dalších léčiv.

Deprese postihuje až 50% pacientů (na rozdíl od dříve zdůrazňované euforie, která se vyskytuje pouze u pokročilých stadií nemoci s výrazným postižením frontálních a temporálních laloků, a to u 2% pacientů). Je třeba ji aktivně diagnostikovat a ovlivňovat léčebně, protože její efektivní léčba výrazně mění kvalitu života nemocných. Nejúčinnější jsou antidepresiva typu SSRI (dříve doporučovaný amitriptylin má nepříjemné tlumivé účinky). SSRI mají efekt i u inkontinence afektu a spastického pláče a smíchu. Vysazení SSRI vede často k relapsu deprese, je proto lépe ponechat dlouhodobě nízké dávky (i pouze dvakrát týdně) ke stabilizaci nálady.

Bolesti a parestzie u RS reagují dobře na podávání magnezia a antiepileptik, jako je gabapentin, eventuálně karbamazepin, který má ovšem nevýhodné tlumivé účinky. Bolesti je nutno pečlivě vyšetřit, protože mohou souviset se sekundárním postižením hybného aparátu při asymetrických parézách a ztrátě posturálních reflexů. Někdy tak mohou pomoci správně vybrané léčebné a ortopedické pomůcky, jindy fyzioterapie.

Mozečkový třes lze u RS ovlivnit jen velmi omezeně. Používá se clonazepam, který však vede k útlumu většinou dříve, než se dá dosáhnout účinné dávky. Ve světě se zkouší hluboká mozková stimulace, která však u RS není zdaleka tak účinná, jako u Parkinsonovy choroby.

Únava provází v určitém období choroby asi 85% pacientů. Ti ji vnímají často jako daleko více zatěžující symptom než parézu nebo jiné objektivní obtíže. Pokud vyloučíme sekundární příčiny únavy jako je dysfunkce štítné žlázy, infekce, anémie apod., je hlavní příčinou u RS snížení rychlosti vedení nervovými vlákny v důsledku demyelinizace, snížení počtu nervových vláken a trvalá přítomnost prozánětlivých cytokinů v CNS, kde mohou narušovat normální neurotransmisí. V posledních 10 letech byl zcela zásadně přehodnocen přístup k aerobní námaze pacientů s RS, protože řada studií potvrdila příznivý vliv aerobního cvičení na celkovou kondici nemoc-

ných a především na únavu. Kombinace fyzioterapie na neurofyziologickém podkladě s aerobní zátěží je tedy nejvhodnějším řešením. Míra zátěže se však musí zvyšovat pozvolna a nejlépe za dohledu zkušeného terapeuta (16).

Kognitivní problémy v důsledku lézí v CNS a zániku řady vláken mohou některé pacienty i bez velkého motorického postižení invalidizovat. Kromě včasné a důsledné léčby vlastního onemocnění (tedy prevence) je jedinou možností kognitivní trénink, který je ovšem často v situaci mladého člověka izolovaného v invalidním důchodu v praxi u nás těžko proveditelný. Proto má jakákoli snaha motivovat pacienta ke kognitivnímu výkonu (např. i ponecháním v zaměstnání) velký význam.

Režimová opatření zahrnují především včasnou léčbu všech infekcí, eventuálně podávání amantadinu v zimním období nebo intramuskulárních imunoglobulinů v případě deficitu IgG3 podtypu IgG. Jakékoli očkování zvažujeme pouze v případě skutečného nebezpečí nákazy (nelze např. připustit, aby pacient nebyl očkován proti tetanu) a pouze v době zcela stabilizované choroby. Dalším režimovým požadavkem je trva-

lá péče o fyzickou kondici pacienta. Je jedním ze základních způsobů, jak zvýšit kvalitu života pacienta. Dřívější zakazování sportovních aktivit vedlo k těžké dekonkci nemocných s následky i na kardiovaskulárním aparátu. Speciální dietní opatření nejsou nutná, ale pacient s RS by měl mít stravu obsahující dostatek vitaminů v přirozené formě (především zeleniny), dostatek kvalitních bílkovin (různorodá masa) a naprosté minimum jednoduchých či složených cukrů.

Graviditu dnes již nevylučujeme, pacientka by ji měla plánovat na období, kdy je choroba stabilizovaná a kdy je dostupné rodinné zázemí. K plánování poslouží nejlépe hormonální antikoncepce. Po porodu je možno uvážit při vysoké aktivitě choroby před graviditou podávání intravenózních imunoglobulinů. Kojení by mělo být omezeno na 2–3 měsíce, protože prolaktin aktivuje Th1 subpopulaci T lymfocytů, která obsahuje buňky zodpovědné za vlastní onemocnění. Po skončení kojení by měl proběhnout co nejdříve návrat k původní medikaci. V období menopauzy je vhodné podávat hormonální substituční terapii, protože nedostatek estrogenů je často zodpovědný za zhoršení nemoci v tomto období.

Literatura

- Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, Sela M, Arnon R. Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 25; 100(24): 14157–14162.
- Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol*. 2002 Apr; 51(4): 481–490.
- Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kozak T, Havrdová E et al for the Autoimmune Disease Working Party of the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation): Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a retrospective study. *J Neurol*. 2002; vol 249, No 8: 1088–1097.
- Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Schmidt H, Enzinger C, Ropele S, Lechner A, et al. Apolipoprotein E genotype related differences in brain lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Jul; 69(1): 25–28.
- Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Goolen O, Kesavadas G, Ghezzi A, Martinelli V, Grossman RI, Scotti G, Comi G, Falini A. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 433–437.
- Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *J Neurol*. 2004 Sep; 251 Suppl 5: v12–v29.
- Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002 Feb; 125(Pt 2): 327–337.
- Liu C, Edwards S, Gong Q, Roberts N, Blumhardt LD. Three dimensional MRI estimates of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Mar; 66(3): 323–330.
- Milanesi C, La Mantia L, Salmaggi A, Eoli M. A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. *J Neurol*. 1993 May; 240(5): 295–298.
- Nováková I, Zámečník L, Havrdová E, Tichá V. Mikční obtíže u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Č Sloz Neurol Neurochir* 2001; ročník 64/97, 6: 366–369.
- O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain*. 1998 Mar; 121 (Pt 3): 495–503.
- Paty DW, Hartung HP, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *Eur J Neurol* 1999; 6 (suppl 1): S1–S35.
- Reider AT, Thapar M, Jensen MA. A reduction in serum glucocorticoids provokes experimental allergic encephalomyelitis: implications for treatment of inflammatory brain disease. *Neurology* 1994 Dec; 44(12): 2289–2294.
- Rieckmann P et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis-new aspects and practical application. *J Neurol*. 2004 Nov; 251(11): 1329–1339.
- Richert ND, Ostuni JL, Bashn CN et al. Interferon beta 1-b and intravenous methylprednisolone promote lesion recovery in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2001; 7: 49–58.
- Řasová K, Havrdová E, Brandejský P. Únava nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Klidový režim versus aerobní zatěžování. *Č Sloz Neurol Neurochir* 2002; ročník 65/98, č. 3: 145–149.
- Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002 Nov; Vol 9(6): 557–563.
- Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Multiple sclerosis* 2002; 8(2): 142–154.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I: clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133–146.
- Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2001; 57(7): 1239–1247.
- Zivadinov R, Sepic J, Nasuelli D, De Masi R, Monti Bragadin L, Tommasi MA, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 773–780.
- Zivadinov R, Zorzon M. Is gadolinium enhancement predictive of the development of brain atrophy in multiple sclerosis? A review of the literature. *J Neuroimaging*. 2002 Oct; 12(4): 302–309.